



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

**ERİTEMATOTELENJIEKTATİK TIP ROZASE HASTALARINDA SERUM
TRİPTAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ARŞ. GÖR. DR. GÜLŞAH KOÇAK

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
UZMANLIK TEZİ**

KIRIKKALE

2020



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

**ERİTEMATOTELENJİEKTATİK TIP ROZASE HASTALARINDA SERUM
TRİPTAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ARŞ. GÖR. DR. GÜLŞAH KOÇAK

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGÜR GÜNDÜZ**

KIRIKKALE

2020

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gülşah KOÇAK'ın "Eritematotelenjektatik Tıp Rozase Hastalarında Serum Triptaz Düzeylerinin Araştırılması" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Gülşah KOÇAK, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 03.01.2020

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Özgür GÜNDÜZ

Kırıkkale Üniversitesi

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Dr. Öğr. Üyesi Dr. Özgür GÜNDÜZ
T.C. Sağlık Bakanlığı A.D.
No: 03.01.2020 / 90581 / 44478

ÜYE

Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA

Mersin Üniversitesi

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA
MÜ. Üyesi
Sağ. Bakanlığı A.D.
Dip. No: 11/152 / 90581 / 44478

ÜYE

Doç. Dr. Düriye Deniz DEMİRSEREN

Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Ankara Şehir Hastanesi
Doç. Dr. Düriye Deniz DEMİRSEREN
Dip. No: 11/152 / 90581 / 44478

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve sürdürülmesinde yol gösterici olan ve asistanlık hayatım boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve eğitimimde emeği ve katkısı bulunan hocam Prof. Dr. Ayşe Anıl Karabulut'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, insani yaklaşımlarını örnek aldığım hocam ve aynı zamanda tez danışmanım olan Dr. Öğr. Üyesi Özgür Gündüz'e,

Asistanlığımın ilk dönemlerinde beraber çalışma, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına sahip olduğum Uzm. Dr. Serkan Demirkan'a,

Çalışmam süresince destek olan, örneklerin çalışılmasında emeği geçen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Üçler Kısa'ya,

Tez savunmam için jüri üyeliğini kabul eden Prof. Dr. Tamer İrfan Kaya'ya ve Doç. Dr. Düriye Deniz Demirseren'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum araştırma görevlisi doktor, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren, bana inanan, üzerimde sonsuz emekleri olan canım aileme teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Gülşah KOÇAK

2020

ÖZET

Amaç: Rozase, deride yüzün santral konveks alanlarında eritem, telenjiektaziler, papül, püstül ve fimatöz lezyonlarla karakterize olan kronik ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Triptaz, mast hücre sayısı ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Mast hücrelerinin, rozasenin etyopatogenezinde rolü olduğuna dair araştırmalar mevcut olmasına rağmen henüz kesin olarak bu ilişki kanıtlanamamıştır. Bu çalışmada, vazodilatasyon ve anjiogeneze ait klinik semptom ve bulguların ön planda olduğu eritematotelenjiektatik tip ve eritematotelenjiektatik tip ile kombine olan rozase alt tiplerinde triptaz düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hasta grubuna Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve rozase klinik tanısı konulmuş olan kişiler; kontrol grubuna ise, rozaseli hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, mast hücre yüksekliği beklenmeyen hastalıklar nedeniyle polikliniğe başvuran kişiler dahil edilmiştir. Çalışma gruplarına dahil edilen kişilerin serum total triptaz düzeyleri ölçülerek sosyodemografik özellikler, Fitzpatrick deri tipleri, hastalık başlama yaş ve süreleri, tetikleyici faktörler, tutulan bölgeler, ilk semptomlar, kullanılan tedaviler ve tedavi yanıtı, rozase klinik skoru, oküler tutulum ve şiddeti, aile öyküsü, ilaç kullanımı ve bazı laboratuvar değerleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız 40 eritematotelenjiektatik rozase hastası ve 40 kontrol hastası ile yürütülmüştür. Serum total triptaz düzeyleri rozase grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Rozase grubunda ve kontrol grubunda cinsiyetlere, ek hastalık durumlarına, Fitzpatrick deri tiplerine, tedavi durumlarına, aile öyküsü durumlarına, oküler tutulum durumlarına, oküler tutulum şiddetine ve laboratuvar değerlerine göre serum total triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Rozase grubunda ve kontrol grubunda sigara kullananlarda serum total triptaz düzeyleri, sigara kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Rozase grubunun ve kontrol grubunun serum total triptaz düzeyleri ile yaşlar arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Rozase grubunun ve kontrol grubunun serum total triptaz düzeyleri ile vücut kitle indeksleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Rozase grubunda hastalık başlama yaşı,

hastalık süresi ve rozase klinik skoru ile serum total triptaz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda rozase hastalarında serum total triptaz düzeyi kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, rozase hastalarında mast hücre aktivasyonu olduğu hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritematotelenjektatik rozase, Mast hücresi, Mast hücresi aktivasyonu, Triptaz



ABSTRACT

Aim: Rosacea is a chronic progressive inflammatory disease characterized by erythema, telangiectasias, papules, pustules and fimatous lesions in the central convex areas of the face. Tryptase is used as an indicator of mast cell amount and activation. Although there are researches on mast cells' role in the etiopathogenesis of rosacea, this relationship has not yet been fully established. The aim of this study was to investigate tryptase levels in erythematotelenjiectatic rosacea and rosacea subtypes in combination with erythematotelenjiectatic subtype have clinical signs and symptoms of vasodilatation and angiogenesis.

Methods: The patients group consists of patients who were admitted to the outpatient clinic of the Department of Skin and Venereal Diseases, Kırıkkale University School of Medicine and who were diagnosed with rosacea. The control group consists of patients who age and sex matched with rosacea and who applied to the outpatient clinic due to diseases that do not cause an increase in the amount of mast cells. Sociodemographic characteristics, Fitzpatrick skin types, age of onset, duration of the disease, triggering factors, affected areas, initial symptoms, treatments used and treatment responses, rosacea severity score, ocular involvement and severity, family history, medicine use, some laboratory values and their relationship with serum total tryptase levels were investigated.

Results: Our study has been conducted on 40 rosacea patients and 40 control patients. Serum total tryptase levels were significantly higher in the rosacea group than in the control group ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in serum total tryptase levels in the rosacea and control groups according to gender, additional chronic disease states, Fitzpatrick skin types, treatment status, family history, ocular involvement, severity of ocular involvement and laboratory values ($p > 0.05$). Smokers in both groups had significantly higher serum total tryptase levels compared to non-smokers in both groups ($p < 0.05$). There was no significant correlation between serum total tryptase levels and ages in both groups ($p > 0.05$). There was a significant correlation between serum total tryptase levels and body mass index in both groups ($p < 0.05$). There was no significant correlation between serum total tryptase level and the age of onset, duration of disease, severity of disease in the rosacea group ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, serum total tryptase levels were significantly higher in rosacea patients than in the control group. This finding supports the hypothesis that there is mast cell activation in rosacea patients.

Keywords: Erythematotelangiectatic rosacea, Mast cell, Mast cell activation, Tryptase



İÇİNDEKİLER

TUTANAK	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rozase.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Sınıflandırma	11
2.1.5. Histopatoloji.....	14
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.7. Tedavi	20
2.2. Mast Hücresi.....	24
2.2.1. Tanım ve Köken.....	24
2.2.2. Mast Hücre Tipleri.....	25
2.2.3. Mast Hücresinde Bulunan Mediyatörler	25
2.2.4. Mast Hücre Proteazları	30
2.2.5. Mast Hücresinin Fizyolojik Rolü.....	33
2.2.6. Mast Hücresinin Patolojik Rolü.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi.....	38
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	39
3.2. Çalışmanın Değişkenleri	40
3.2.1. Serum Triptaz Düzeyinin Ölçümü.....	40
3.3. İstatistiksel Yöntem	41
4. BULGULAR	42

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tanımlayıcı Özellikler	42
4.2. Hastalara Ait Klinik Özellikler.....	45
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Laboratuvar Değerleri.....	48
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Triptaz Düzeyleri	52
4.5. Hasta Grubunda Triptaz Düzeyi ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi.....	53
4.6. Kontrol Grubunda Triptaz Düzeyi ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi	56
4.7. Hasta Grubunda Triptaz Düzeyi ile Klinik Özelliklerin İlişkisi.....	59
4.8. Hasta Grubunda Triptaz Düzeyi ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi	61
4.9. Kontrol Grubunda Triptaz Düzeyi ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi	63
4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarında Sigara Kullanımı ve Triptaz Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	65
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	74
7. KAYNAKLAR	76
EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	100
EK 2. ROZASE TAKİP FORMU	104
EK 3. ROZASE KLİNİK SKORLAMASI	105
EK 4. ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	106

KISALTMALAR

ETR: Eritematotelenjiyektatik rozase

PPR: Papülopüstüler rozase

UV: Ultraviyole

HLA: Human leukocyte antigen

MHC: Majör histokompabilite kompleksi

GST: Glutatyon-S-transferaz

TACR3: Taşikinin reseptör 3

MMP: Matriks metalloproteinaz

TLR: Toll like reseptör

IL: İnterlökin

MyD88: Myeloid farklılaşma proteini 88

AMP: Antimikrobiyal peptitler

PG: Prostaglandin

Ca α A: Sitotoksin ilişkili gen A

TRPV: Geçici reseptör potansiyel vanilloid

TRPA: Geçici reseptör potansiyel ankrin

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptit

VIP: Vazoaktif intestinal peptit

PACAP: Pitüiter adenilat siklaz aktive edici faktör

NO: Nitrik oksit

NRSEC: Amerikan Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi

SLE: Sistemik lupus eritematozus

ANA: Anti nükleer antikor

US FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

SCF: Kök hücre si faktörü

MC_{TC}: Triptaz ve kimaz içeren mast hücreleri

MC_T: Triptaz içeren mast hücreleri

IgE: İmmünglobulin E

LT: Lökotrien

TGF- β : Transforming büyüme faktörü

FLAP: Lipoksijenaz aktivatör protein

IFN: İnterferon

MIF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör

MCP: Mast hücre peptidazı

RANTES: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted

CRH: Kortikotropin serbestletirici hormon

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

NGF: Sinir büyüme faktörü

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

GnRH-I: Gonadotropin salgılatıcı hormon

b-FGF: Bazik fibroblast büyüme faktörü

PAF: Platelet aktive edici faktör

ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1

PAR: Proteazla aktive olan reseptör

RLR: RIG-I benzeri reseptörler

NLR: NOD benzeri reseptörler

FcεRI: Tip 1 yüksek affiniteli immünglobulin E reseptörü

MS: Multipl skleroz

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

VKİ: Vücut kitle indeksi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

GGT: Gama-glutamiltransferaz

ALP: Alkale fosfataz

Hgb: Hemoglobin

DDBK: Doymamış demir bağlama kapasitesi

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

ELİSA: Enzim linked immunosorbent assay

hCAP18: 18 kDa'lık insan katyonik antibakteriyel protein

WAO: Dünya Alerji Organizasyonu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Rozase fenotipleri	12
Tablo 2.2. Flaşing reaksiyonu ayırıcı tanısı	16
Tablo 2.3. Flaşing reaksiyonuna neden olan bazı ilaçlar	17
Tablo 2.4. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar	20
Tablo 2.5. Mast hücresinde bulunan önceden oluşturulmuş mediyatörler	28
Tablo 2.6. Mast hücresinde bulunan yeni oluşturulan mediyatörler.....	30
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri.....	44
Tablo 4.2. Hastalara ait bazı klinik özellikler	46
Tablo 4.3. Oküler tutulum şiddeti	46
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri.....	51
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda triptaz düzeyleri	52
Tablo 4.6. Hasta grubunda serum triptaz düzeyi ile cinsiyet, sigara, ek hastalık durumu ve Fitzpatrick deri tiplerinin ilişkisi.....	55
Tablo 4.7. Hasta grubunda serum triptaz düzeyi ile yaş ve VKİ'nin ilişkisi	55
Tablo 4.8. Kontrol grubunda serum triptaz düzeyi ile cinsiyet, sigara, ek hastalık durumu ve Fitzpatrick deri tiplerinin ilişkisi.....	58
Tablo 4.9. Kontrol grubunda serum triptaz düzeyi ile yaş ve VKİ değişkenlerinin ilişkisi ...	58
Tablo 4.10. Serum triptaz düzeyleri ile hastalık başlama yaşı, hastalık süresi ve rozase şiddeti ilişkisi	60
Tablo 4.11. Tedavi durumu, aile öyküsü, oküler tutulum ve oküler tutulum şiddetine göre serum triptaz düzeyleri	60
Tablo 4.12. Hasta grubunda triptaz düzeyi ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi	62
Tablo 4.13. Kontrol grubunda triptaz düzeyi ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi	64
Tablo 4.14. Sigara kullanım durumlarına göre triptaz düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.15. Sigara kullananlarda triptaz düzeylerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.16. Sigara kullanmayanlarda triptaz düzeylerinin karşılaştırılması	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rozase etyopatogenezine katkı sağladığı bilinen mekanizmaların şematik çizimi.....	5
Şekil 4.1. Hastaların ilk semptomları.....	47
Şekil 4.2. Tetikleyici faktörler.....	47



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Deride yüzün santral konveks alanlarında eritem, telenjektaziler, papül, püstül ve fimatöz lezyonlarla karakterize olan; göz tutulumu yapabilen; remisyon ve relapslarla giden; kronik ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır (1). Prevalansı ortalama %10'dur (2). Hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir patogenezi olduğu düşünülmektedir (3). Dört alt tipi vardır. Bu alt tipler; eritematotelenjektatik (ETR), papülopüstüler (PPR), fimatöz ve oküler rozasedir. ETR en sık görülen tiptir (4).

Mast hücreleri, 8-15 µm boyutunda yuvarlak, oval ya da fuziform şekilli, santral nükleuslu ve sitoplazmasında bazofilik granüller içeren hücrelerdir (5). Mast hücreleri kemik iliğindeki multipotent hematopoetik kök hücreleri kökenli hücrelerdir. Dolaşıma primitif prekürsör olarak verilirler ve dolaşımda prekürsör olarak bulunurlar. Dolaşımdaki bu prekürsör hücreler deride dermis tabakası, akciğerler, intestinal mukoza ve submukoza gibi organizmanın dış çevresi ile direkt temas halindeki alanlara yerleşir ve bu dokulara yerleştikten sonra son farklılaşma ve olgunlaşmalarını gerçekleştirirler (6).

Mast hücrelerinde başlıca iki tür mediyatör bulunmaktadır. Bunlar önceden oluşturulmuş olanlar ve yeni oluşturulanlardır. Önceden oluşturulmuş mediyatörler arasında olan mast hücre proteazları, granüllerde aktif enzim olarak depolanmaktadır ve mast hücresi protein içeriğinin %25'ini oluşturmaktadır. Mast hücresi yoğun miktarda triptaz, kimaz ve karboksipeptidaz A içermektedir (7).

Mast hücresi triptazı bir nötral serin proteaz ailesidir (8). Mast hücre triptazı tetramerik yapıya sahiptir. Mast hücresi, enzimatik olarak aktif formda sekrete edilen iki ana triptaz çeşidi içermektedir. Bunlar α - ve β -triptazdır. β triptaz mast hücresinde en çok depolanan triptaz çeşididir. β -triptaz kendi içerisinde β I, β II ve β III olarak üç tipe ayrılmaktadır. α -triptaz ise α I ve α II olarak iki tipe ayrılmaktadır (9).

Triptaz, mast hücre sayısı ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Mast hücrelerinin, rozasenin etyopatogenezinde rolü olduğuna dair araştırmalar mevcut olmasına rağmen henüz kesin olarak bu ilişki kanıtlanamamıştır (10,11).

Bu çalışmada, vazodilatasyon ve anjiogeneze ait klinik semptom ve bulguların ön planda olduğu ETR ve ETR ile kombine olan Rozase alt tiplerinde triptaz düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rozase

2.1.1. Tanım

Deride yüzün santral konveks alanlarında eritem, telenjektaziler, papül, püstül ve fimatöz lezyonlarla karakterize olan; göz tutulumu yapabilen; remisyon ve relapslarla giden; kronik ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Rozase bir deri hastalığı olarak ilk kez Guy de Chauliac tarafından 14.yüzyılda tanımlanmıştır (1). Hastalık geçmişte goutte-rose (pembe damlacıklar), couperose, pustule de vin (şarap sivilcesi) adları ile anılmıştır. Geçmişte akne rozase adı da kullanılmıştır, bu isimler günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Türkiye’de ise, halk arasında gülleme ya da gül hastalığı olarak adlandırılmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Rozase genellikle 30 yaşından sonra gelişmektedir. İngiltere’de 60 bin rozase hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %80’inin 30 yaş üzerinde tanı aldığı belirlenmiştir (12). Prevelansın yaş ile arttığı, menopozal dönemi temsil eden 50 yaş civarında pik yaptığı bildirilmiştir (13,14). Kadın cinsiyette rozase prevelansının daha fazla olduğu gösterilmiştir (2,4). Erkeklerde ise bulguların daha ağır seyrettiği gözlenmiştir (12). Günümüzde çocuk, adölesan ve genç yetişkinlerde de rozase başlangıcı olabileceği dikkati çekmektedir (15).

Hastalığın prevalansı, araştırmanın yapıldığı coğrafyaya, seçilen hasta grubuna ve araştırmada kullanılan yöntemlere göre değişip, %1’den az - %22 arasında bildirilmiştir (16). Türkiye’de rozase prevalansı ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır (17).

En yüksek prevelans bulan çalışma, Estonya’da çalışan nüfustan 30 yaş üzeri 348 kişi üzerinde yapılmıştır. Bu çalışma prevelansı %22 olarak bildirmiştir (4). Avrupa’da yapılan en geniş çaplı iki çalışma Almanya’da yapılmıştır, bunlardan biri Schaefer ve ark. (18) tarafından, 16-70 yaş arası çalışan nüfustan 49 bine yakın kişi

üzerinde yapılmıştır ve prevalans %2,2 olarak bulunmuştur. Schaefer ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmanın devam ettirilmesi ve genişletilmesi ile yapılan, 90 binden fazla kişinin katıldığı çalışmada ise prevalans %2,3 olarak bulunmuştur (19). Buna karşın, genel kabul, hastalığın görülme sıklığının ortalama %10 olduğudur (2).

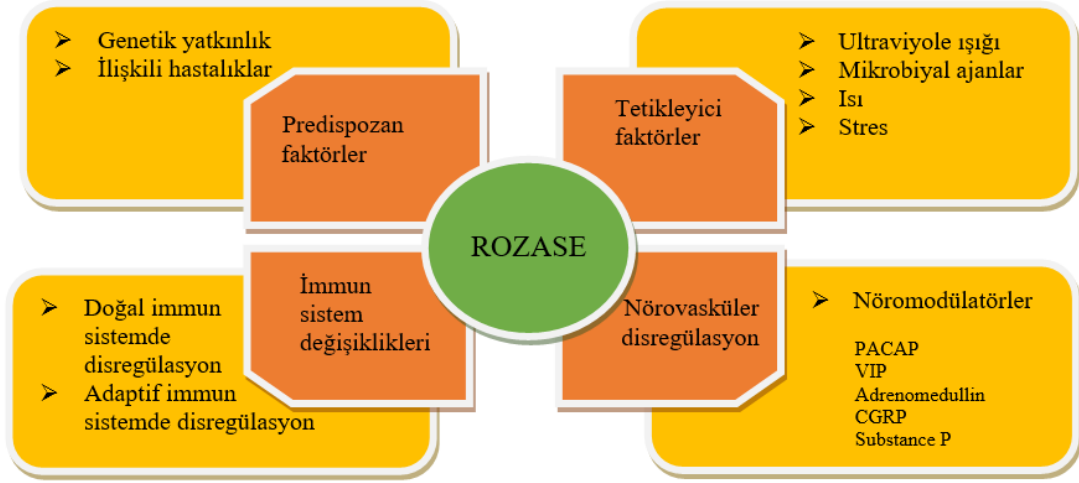
Rozase'nin Fitzpatrick Tip 1 ve 2 deri tipindeki kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (20). Özellikle Kelt ve Kuzey Avrupa kökenli beyaz tenli kişilerde hastalık daha sık gözlenmektedir. Siyah tenli kişilerde ise hastalık nadirdir (21). Bunun nedeninin koyu ten renkli kişilerde melaninin ultraviyole (UV) radyasyona göre daha koruyucu olmasından mı kaynaklandığı yoksa başka bazı genetik farklılıklardan mı kaynaklandığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Rozase hastalarında; hastalık olmayan kişilere göre ailevi rozase öyküsünün daha sık olduğu tespit edilmiştir (13).

Rozase'nin en sık gözlenen subtipi ET rozasedir. Onu PPR takip etmektedir. Fimatöz tip ise vakaların nispeten az bir kısmını oluşturmaktadır (4). Oküler rozase prevalansını araştıran çalışmalar göz ile ilgili genel semptom ve bulguları değerlendirdiği için prevalans da %6 ile %58 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (16).

Rozase'nin insidans hızı, İngiltere'de 60 bin rozase hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, 1000 insan yılında 1,65 olarak bulunmuştur (12).

2.1.3. Etyopatogenezi

Rozase etyopatogenezi günümüzde hala net anlaşılamamıştır. Hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir patogenezi olduğu düşünülmektedir. Rozase gelişiminde ana başlıklar halinde predispozan faktörler, tetikleyici faktörler, nörovasküler disregülasyon ve immun sistem değişikliklerinin rol oynadığı düşünülmektedir (3).



Şekil 2.1. Rozase etyopatogenezine katkı sağladığı bilinen mekanizmaların şematik çizimi (3)*

*Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. Int J Mol Sci 2016; 17: 1562. künyeli yayında yer alan Figure 1.'den modifiye edilmiştir.

2.1.3.1. Predispozan Faktörler

Genetik: Genetiğin rozase gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Rozaseli olguların %30'unda aile öyküsü bulunmaktadır (22). Monozigotik ve heterozigotik ikizler üzerinde yapılan ve 2015 yılında yayınlanan bir kohort çalışması, genetik ve çevresel faktörlerin rozase gelişiminde yarı yarıya etkili olduğunu bildirmiştir (23). Son zamanlarda yapılan bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında rozase ile ilişkili rs763035 and rs111314066 olarak adlandırılan iki polimorfizm bulunmuştur. Bunlardan rs763035, butyrophilin-like 2 (brbl2) ve human leukocyte antigen (HLA)-DRA arasında intergeniktir. Ayrıca, üç Majör Histokompabilite Kompleksi (MHC) sınıf II alleli olan HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1'in rozase gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Bir çalışmada, glutatyon-S-transferaz (GST) enziminin GSTT1 ve GSTM1 genotiplerinin artmış oksidatif stres nedeniyle rozase patogenezi ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (25). Bir başka çalışmada taşıkinin reseptör 3 (TACR3) rs3733631 G allelinin PPR gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (26).

İlişkili hastalıklar: Rozase ile ilişkili bulunan HLA-DQB1 lokusu aynı zamanda ülseratif kolit, crohn ve çölyak gibi inflamatuvar hastalıklarla da ilişkilidir (24,27). İnflamatuvar barsak hastalıklarında inflamasyonun arttığı dönemlerde rozase riskinin de arttığı gösterilmiştir (28).

Rozase hastalarında kontrol grubuna göre koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dislipidemi daha sık gözlenmektedir (29). Ayrıca kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda rozase şiddetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (30). Kardiyovasküler hastalıklar ile rozase arasındaki bu ilişkinin olası açıklaması iki hastalığın da patogenezinde artmış katelisin ekspresyonunun rol oynamasıdır (31). Bir başka açıklama, hem dislipidemide hem de rozasede, antioksidan bir enzim olan paraoksonaz 1'in aktivitesinin azalması ve sonuç olarak organizmanın daha fazla oksidatif strese maruz kalmasıdır (32).

Rozase hastalarında migren, depresyon, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve glioma sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (33–35). Rozasede ayrıca, nörodegeneratif hastalıklar olan Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı riskinin de artış gösterdiği bildirilmiştir (36,37). Hem rozase hem de nörolojik hastalıklarda görülen artmış matriks metalloproteinaz (MMP)'ların hastalıklar arasındaki ortak mekanizma olduğu düşünülmektedir (33).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

UV radyasyon: UV radyasyonun rozase semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir. Rozaseli hastaların deri biyopsilerinde solar elastozis varlığı, açık tenli kişilerde yüksek rozase prevalansı rozase patogenezinde UV radyasyonun etkili olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın yaşam boyu UV radyasyon maruziyeti ile rozase sıklığında artış arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (38).

UVA, MMP overekspresyonuna ve kollajen denatürasyonuna yol açmaktadır. Bu iki durum, direkt ve indirekt yolla rozase klinik tablosunun oluşumuna katkıda bulunmaktadır (39). UV radyasyon, deride serbest oksijen radikallerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında rozase hastalarında daha fazla oksijen radikali oluşmaktadır. Oksijen radikalleri ise keratinositler ve

fibroblastlardan inflamatuvar mediyatörlerin salınımına yol açmaktadır (40). Son zamanlarda yapılan bir araştırma serbest oksijen radikallerinin nörojenik reseptörler aracılığı ile rozasede gözlenen vazodilatasyonda rol oynadığını göstermiştir (41).

UV radyasyon endoplazmik retikulumda strese neden olmaktadır. Bu durum, toll like reseptör 2 (TLR-2)'nin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. TLR-2 reseptörleri katelisin inflamatuvar kaskadının yayılmasını sağlamaktadır (42).

UV radyasyon, interlökin 1 β (IL-1 β), IL-10 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α düzeylerini arttırmaktadır. Bunlardan özellikle IL-1 β ve TNF- α , proinflamatuvar kemokinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (43). Proinflamatuvar kemokinler rozase patogenezinde rol oynamaktadır (44).

Son zamanlarda, myeloid farklılaşma proteini 88 (MyD88)'in rozase patogenezinde önemli yeri olduğu düşünülmektedir. MyD88 TLR sinyal yolunda yer alan bir moleküldür. Bu molekül UV radyasyona maruz kalan keratinositlerde artış göstermektedir (45).

Rozasede yüzün santral bölgelerinin daha fazla etkilenmesinin nedeni yüzün konveksitesinden dolayı bu bölgelerin UV radyasyona daha şiddetli maruz kalması olabilir (44).

Mikrobiyal ajanlar: Deride çok sayıda kommensal mikroorganizma bulunmaktadır. Demodex folliculorum ve staphylococcus epidermidis bunlar arasındadır. Rozaseli hastalarda deri kompozisyonunda önemli değişiklikler olmaktadır. Deride bulunan mikroorganizmaların konsantrasyonu değişirken, deride normalde bulunmayan Helicobacter pylorii ve bacillus oleronius gibi mikroorganizmalar deride bulunur hale gelmektedir. Mikroorganizma konsantrasyonundaki bu değişikliklerin rozasede meydana gelen patolojik değişikliklere cevap olarak mı geliştiği, yoksa bu konsantrasyon değişikliklerinin rozase için tetikleyici olarak mı rol oynadığı tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (46).

Demodex folliculorum, sağlıklı deride sebace glandlarda kolonize olan saprofit bir parazittir. Bir çalışmada rozaseli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre demodex folliculorum dansitesinin 5,7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (47). Bir başka çalışmada demodex folliculorum kolonizasyon prevalansı rozaseli hastalarda %38,6

iken kontrol grubu olarak alınan diskoid lupus eritematozus ve aktinik liken planus hastalarında prevelansın sırasıyla %21,3 ve %10,6 olduğu ve rozase grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur (48). Permetrin krem ile metronidazol jelin demodex folliculorum üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, permetrin kremin kolonizasyonu azaltma yönünden metronidazol jele göre üstün olduğu, permetrinin 60 günlük tedaviden sonra plaseboya göre eritem, papül ve püstülün giderilmesinde üstünlük sağladığı, metronidazolün ise plaseboya göre sadece eritemin giderilmesinde üstünlük sağladığı bildirilmiştir (49). Permetrin ve metronidazol ile elde edilen bu bulgular demodex folliculorum rozase ilişkisini desteklemektedir.

Staphylococcus epidermidis deri normal florasında bulunan bir bakteridir ve antimikrobiyal peptitler (AMP) üreterek deriyi patojen bakterilerin kolonizasyonundan korumaktadır (50). PPR hastalarının püstüllerinde staphylococcus epidermidis izole edilmiştir (51). Bir çalışmada rozaseli hastaların yüzünden elde edilen staphylococcus epidermidis suşları 37°C’de inkübe edilmiş ve normal deriden elde edilen ve non-hemolitik olan suşların aksine bu suşların beta-hemolitik olduğu bildirilmiştir (52). Bu bulgular rozaseli hastaların derisinde bulunan staphylococcus epidermidis suşlarının deride olmayan bazı virülen faktörleri ürettiği ve doğal bağışıklık sistemini uyararak semptomların oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir.

Helicobacter pylorii’nin rozase patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Bakterinin sitotoksinleri ve histamin, prostaglandin (PG), lökotrienler gibi vasküler mediyatörlerinin rozasenin gelişiminde tetikleyici bir faktör olarak rol oynadığı tahmin edilmektedir. Rozase hastalarının midesinde helicobacter pylorii prevelansının %88 olduğu, kontrol grubunda ise %65 olduğu ve rozaseli hastalarda prevelansın anlamlı düzeyde fazla olduğu bildirilmiştir (53). Ayrıca, rozaseli hastalarda, helicobacter pylorii suşlarının %75’inin virülen bir faktör olan sitotoksin ilişkili gen A (Cag A)’ya karşı gelişen antikorlar yönünden pozitif olduğu bulunmuştur (54).

PPR hastalarının yüzlerinden izole edilen demodex folliculorum içinde bacillus oleronius’a ait antijenlere rastlanması bu bakterinin rozase patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür (55). Sağlıklı kişilerden izole edilen nötrofillerin bacillus oleronius ile karşılaştığında rozase patogenezinde yer alan MMP-9 enzimini, TNF- α ve IL-8 mediyatörlerini üretmesi bu düşüncüyü destekleyen bir bulgudur (56).

Isı artışı: Rozasede termal uyarı, nitrik oksit (NO) salınımını artırarak vazodilatasyonu tetikler ve ısıya duyarlı geçici reseptör potansiyel vanilloid (TRPV) katyonik kalsiyum kanallarını uyararak mast hücre degranülasyonuna neden olur (57). Ülkemizde Doğu Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada tandır fırınının ısısına maruz kalan kişilerde telenjektazi, kalıcı eritem ve flaşing semptomlarının görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (58).

Stres: Mental stresin deride sempatik sinir aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Sempatik aktivitenin de deride vazodilatasyona yol açtığı bilinmektedir (59). Bir çalışma mental stres sonrası rozaseli hastaların supraorbital bölge derisinde aşırı sempatik aktivite olduğunu göstermiştir (60). Sempatik aktivitenin lokal inflamasyona ve nörovasküler disregülasyona yol açarak rozase semptomları için tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir (3).

2.1.3.3. İmmün Sistem Değişiklikleri

Doğal immün sistemde disregülasyon: İnsan derisi, dış çevreye karşı etkili bir bariyer oluşturmaya yarayan birçok fiziksel, biyokimyasal ve hücrel savunma mekanizmasına sahiptir. Doğal immün sistem, bu mekanizmada önemli yer tutmaktadır (61).

AMP; derideki keratinositler, mast hücreleri, ekrin ve sebace gland hücreleri tarafından üretilen, bakteri, virüs ve mantarlara karşı antimikrobiyal etkisi olan proteinlerdir (62).

AMP'lerin en önemli gruplarından biri katelisinlerdir. İlk tanımlanan aktif katelisin LL-37'dir. LL-37, inaktif öncülünden serin proteazların etkisi ile aktif formuna dönüşmektedir (63–65).

LL-37, direkt antimikrobiyal etkisinin yanında immün sistem üzerinde de düzenleyici role sahiptir. Mast hücrelerinden, lökositlerden ve keratinositlerden sitokinler ve kemokinlerin salınımına yol açmaktadır (62,66). Öte yandan, endotel hücrelerinin proliferasyonuna ve anjiogeneze neden olmaktadır (67).

LL-37'nin proinflamatuvar ve anjiogeneze neden olma özelliklerinden dolayı, rozase patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür. LL-37'yi aktif forma dönüştüren serin proteazların, rozase hastalarının derisinde sağlıklı erişkinlerin derisine göre anlamlı düzeyde daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu serin proteazların, deney farelerinin derisine enjekte edilmesi sonucu deride rozase benzeri bir inflamasyon olduğu gözlenmiştir. Daha önemlisi, katelisin üretmekten yoksun deney farelerinin derisinde serin proteaz enjeksiyonu sonucunda herhangi bir inflamasyon oluşmadığı bildirilmiştir (68).

Adaptif immün sistemde disregülasyon: CD4⁺ T lenfositler rozaseli hastaların derisinde yüksek dansitede bulunmaktadır. Kutanöz subtiplerde yapılan gen ekspresyon profilleri, Th1 ve Th17 ilişkili genlerin ekspresyonlarında artış göstermektedir (69). PPR ve fimatöz subtiplerde B hücre yanıtında artış gösterilmiştir. Ancak mekanizması bilinmemektedir (70).

2.1.3.4. Nörovasküler Disregülasyon

Derideki sinir ağı inflamasyon, immün yanıt ve vasküler regülasyon üzerinde etkilidir. Rozasenin tetikleyicileri olan alkol, baharatlı yiyecekler, egzersiz, soğuk ya da sıcak havanın derideki duysal sinirler üzerinde bulunan bazı katyon kanallarını [TRPV ve geçici reseptör potansiyel ankrin (TRPA) iyon kanalları] aktive etmesi rozasede nörovasküler disregülasyonun rolü olduğunu düşündürmektedir. TRPV iyon kanallarının rozasede oluşan geçici eritemin patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir; ETR'de sağlıklı deriye göre TRPV1 dansitesinin artmış olması bu fikri desteklemektedir (70).

Derideki duysal sinirlerde bulunan katyon kanallarının aktivasyonu kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), substans P, vazoaaktif intestinal peptit (VIP) ve pitüiter adenilat siklaz aktive edici faktör (PACAP) nöropeptitlerinin salınımına neden olmaktadır. Bu nöropeptitlerden substans P rozasedeki ödemle ilişkilidir, CGRP ise düz kas üzerine etki ederek vazodilatasyona yol açmaktadır. PACAP otonomik sinir liflerinden salındıktan sonra, endotelial hücreler üzerinde etkili olarak NO

salınımına yol açmaktadır. Bu dolaylı etkisi ile vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır (71).

2.1.4. Sınıflandırma

2.1.4.1. Klinik Alt Tipler

Amerikan Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi (NRSEC) 2002 yılında rozase tanısını standardize etmek için bir sınıflandırma sistemi getirmiştir. Komite rozasenin tanı kriterlerini primer ve sekonder özellikler olarak ikiye ayırmıştır (72).

Buna göre primer özellikler, flaşing (geçici eritem), kalıcı eritem, papülopüstüler lezyonlar ve telenjiektaziler iken, sekonder özellikler yanma-batma hissi, kaba ve kuru deri, ödem, plak oluşumu, oküler bulgular, periferik (ekstrafasiyal) tutulum ve fimatöz değişikliklerden oluşmaktadır. Rozase tanısı için sekonder özelliklerin pozitif olup olmamasına bakılmaksızın bir veya daha fazla primer özelliğin varlığı yeterlidir (72).

Komite 2017 yılında tanı kriterlerini güncellemiştir. Buna göre, rozase fenotipleri tanısal, majör ve sekonder olarak üç gruba ayrılmıştır. Tanısal fenotipler iki tanedir, bunlar yüzün santral alanlarında periyodik olarak yoğunlaşan kalıcı eritem ve fimatöz değişikliklerdir. Majör fenotipler dört tanedir, bunlar flaşing, papülopüstüler lezyonlar, telenjiektazi ve oküler bulgulardır. Sekonder fenotipler ise yanma hissi, batma hissi, ödem, kuruluk ve oküler bulgulardır (73).

Tablo 2.1. Rozase fenotipleri (73)*

Tanısal fenotipler**	
Periyodik olarak şiddetlenen karakteristik şekilli sabit sentrofasyal eritem	
Fimatöz değişiklikler	
Majör fenotipler***	
Flaşing	
Papülopüstüler lezyonlar	
Telenjektazi	
Oküler bulgular	-Kapak kenarında telenjektazi
	-İnterpalpebral konjunktival enjeksiyon
	-Korneada kürek şeklinde infiltratlar
	-Sklerit ve sklerokeratit
Sekonder fenotipler	
Yanma hissi	
Batma hissi	
Ödem	
Kuruluk	
Oküler bulgular	-Bal rengi krutlar ve kirpik diplerinde yakalık tarzı kepeklenme
	-Kapak kenar yapısında düzensizlik
	-Gözyaşı buharlaşma zamanında azalma (hızlı gözyaşı parçalanma süresi)

*Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2018; 78(1): 148–55. künyeli yayında yer alan Table I'den modifiye edilmiştir.

**Tek başına tanı koydurucudur.

***İki ya da daha fazlası tanı koydurucudur.

Bugüne kadar literatürde en sık kullanılan ve genel kabul görmüş tanı ve sınıflama kriteri olan 2002 NRSEC kriterlerine göre hastalık 4 farklı klinik alt tipe ayrılmıştır. Bu alt tipler; eritematotelejektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rozasedir (72).

Eritematotelenjektatik rozase (ETR, subtip I): En sık görülen rozase alt tipidir. Flaşing ve yüzün orta kısmını tutan kalıcı eritem ETR'nin karakteristik özelliklerindedir. Rozase hastalarında izlenen flaşing atakları 10 dakikadan daha uzun sürmekte, süresi ve sıklığı giderek artmakta ve zamanla kalıcı eritem halini almaktadır (74). Kalıcı eritem en az 3 ay süreli olup infraorbital bölge tipik olarak etkilenmez (75). Etkilenim ağırlıklı olarak yüzün santral bölgesindedir ancak yüzün periferik bölgeleri, kulaklar, boyun ve göğsün üst kısmı da daha az şiddette olmak üzere etkilenebilmektedir. Flaşinge sıklıkla yanma ve batma hissi de eşlik etmektedir (74).

Flaşing emosyonel stres, sıcak içecekler, alkol, baharatlı yiyecekler, egzersiz, soğuk ya da sıcak hava, sıcak banyo tarafından tetiklenebilmektedir. Bazen de atakları neyin tetiklediği bulunamamaktadır (76).

ETR'li hastalarda topikal olarak uygulanan ajanlarla irritasyon deneyimleme riski artmıştır. Bu hastalarda topikal ajanlarla yanma ve batma şikayetlerinde şiddetlenme gözlenebilmektedir (74).

Papülopüstüler rozase (PPR, subtip II): Kalıcı santral fasiyal eritem ile birlikte geçici küçük papül ve püstüllerle karakterizedir (72). Perioküler bölge neredeyse tüm hastalarda korunmuştur. Bu hastalarda sıklıkla flaşing hikayesi alınmaktadır. Ancak, ETR'dekinden daha az şiddettedir. Telenjektaziler hafif şiddette bulunmaktadır ve genellikle eritematöz yüzey üzerinde ayırt edilmesi zordur. Tekrar eden inflamasyon atakları nedeniyle hastaların yüzünde kronik ödem gelişmektedir. Erkeklerde tablo genelde daha ağırdır ve solid fasiyal ödem kadınlara göre daha sık gelişebilmektedir. Bu subtipde lezyonlar akne vulgarise benzemektedir ancak PPR'de açık ve kapalı komedonların bulunmaması ayrımı sağlamaktadır (74).

Fimatöz rozase (subtip III): Fimatöz rozase deride belirgin kalınlaşma yapan, irregüler görünüm, inflamatuvar nodüller, sebace bez ve doku hiperplazisinin izlendiği seyrek bir formdur. Başlıca burun tutulumu (rinoforma) izlenir. Diğer tutulum bölgeleri alın (metoforma), çene (gnatoforma), kulaktır (otoforma). Tutulum alanlarında karnıhabar benzeri görünüm tipiktir (72).

Oküler rozase (subtip IV): Sıklıkla deri bulguları ile birliktelik gösterir. Hastaların %20'sinde ilk aşamada karşılaşılr ve gözde sulanma, gözde kızarıklık, yabancı cisim hissi, kuruluk, kaşıntı, ışık hassasiyeti, bulanık görme gibi şikâyetlere neden olur (72). En sık oküler bulgu, blefarit ve konjonktivittir. Muayenede konjonktivada hiperemi ve telenjektazi görülebilmektedir. Göz kapaklarında inflamasyon sonucu şalazyon ve meibomian glandlarının inflamasyonu gözlenebilmektedir. Nadiren hastalarda keratit ve sklerit de bulunabilmektedir (77).

2.1.4.2. Varyant

NRSEC tarafından kabul edilen tek bir varyant vardır. Daha önceden rozase varyantı olarak kabul edilen perioral dermatit, steroid ile oluşan akneiform erüpsiyon ve rozase fulminans günümüzde komite tarafından ayrı birer antite olarak kabul edilmektedir (72).

Granüloamatöz rozase: Granüloamatöz rozase; sert, sarı, kahverengi ya da kırmızı papül ve iyileşirken skar oluşumuna neden olabilen nodüllerle karakterize bir varyanttır. Nodüller normal deri üzerine yerleşirler, her hastada boyutları farklı olabilmekle birlikte, her hastanın nodülleri kendi içinde monomorfiktir. Nodüller tipik olarak yanaklar ve periorifisyal bölgelere yerleşirler. Varyant tipin tanısı için, diğer rozase tiplerine ait bulguların varlığı gerekli değildir (72).

2.1.5. Histopatoloji

Klinik bulgular ile tanı konulabildiği için rozasede histopatoloji genellikle gerekli olmamaktadır. Histopatolojiye başvurulduğunda ise non-spesifik, diğer kronik hastalıklarda da görülebilen bulgular elde edilmektedir (78).

Güneş ışığına bağlı şiddetli elastoze hastalarda sıklıkla rastlanılan histopatolojik bir bulgudur. Hafif şiddetteki hastalarda hastalarda ektatik venüller ve lenfatikler, hafif ödem, perivasküler lenfatik infiltrasyon bulunmaktadır. Hastalık şiddeti arttıkça perivasküler lenfohistiyositik ve perifoliküler infiltrasyon da artmaktadır. İnfiltrat sebace gland ve duktusların etrafını sarmaktadır. İntrafoliküler

nötrofil birikimi yaygındır ve bu bulgu her zaman püstül ile birlikte bulunmaktadır. Hastalık ilerledikçe venler daha fazla dilate olmakta ve elastozis şiddeti de artmaktadır. Şiddetli rozase vakalarında, bağ doku yaygın olarak genişlemiştir; sebase glandlarda hiperplazi vardır, asinüs geniş ve düzensizdir, duktus ise uzundur ve şekil olarak bozulmuştur. Demodex folliculorum, sıklıkla, folikül infundibulumunda ve duktusta saptanmaktadır (78).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Rozaseyi taklit eden çok sayıda hastalık vardır. Kesin olarak rozase tanısı konulmadan önce bu hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Akne vulgaris yaygın bir deri hastalığıdır. Bu hastalıkta papül ve püstül oluşumu söz konusudur. Bazı şiddetli vakalarda eritematöz zemin üzerinde nodül ve kistler de gözlenmektedir. Akne vulgaris ETR ve PPR ile karıştırılabilmektedir ancak rozasede komedonların olmaması, telenjektazi varlığı ve daha geç başlangıçlı olması; akne vulgariste kist, nodül ve skar oluşumunun görülmesi ayırımın yapılabilmesini kolaylaştırmaktadır (79).

Flaşing reaksiyonları, sıklıkla, deride kızarma ve ısı artışı olarak tanımlanır. Genellikle yüz, boyun, göğüs üst kısmı ve üst ekstremitelerde ortaya çıkmaktadır. Normal bir fizyolojik yanıt olarak, çevredeki sıcaklık artışıyla, derideki kan damarlarında geçici vazodilatasyon olmasına, emosyonel nedenlere, bazı yiyeceklere ve içeceklere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunun dışında flaşingin, rozase, ateş, klimakterium, alkol, karsinoid sendrom, feokromositoma, mastositoz, anafilaksi, nörolojik, psikiyatrik hastalıklar ve ilaçlar gibi birçok nedeni vardır (80) (Tablo 2.2).

Flaşinge neden olabilecek birçok neden olduğu için detaylı bir öykü ve fizik muayene ile birlikte laboratuvar tetkiklerinden, 24 saatlik idrarda 5-hidroksiindolasetikasit, vanil mandelik asit, norepinefrin, metanefrin, PGD2 metabolitleri, serumda ise serotonin, triptaz ve histamin düzeyleri bakılmalıdır (80).

Tablo 2.2. Flaşing reaksiyonu ayırıcı tanısı (80)*

Sık görülen nedenler	Benign kutanöz flaşing (sıcaklık artışı, emosyonel, gıdalara bağlı)
	Rozase
	Klimakterik flaşing
	Ateş
	Alkol
Sık görülmeyen ancak ciddi tehdit oluşturan nedenler	Karsinoid sendrom
	Feokromositoma
	Mastositoz
	Anafilaksi
Diğer nedenler	Medüller tiroid kanseri
	Pankreatik hücre tümörü
	Renal hücreli karsinom
	Balık zehirlenmesi
	Anksiyete bozuklukları
	Nörolojik hastalıklar (Parkinson, multipl skleroz gibi)
	İlaçlar (Tablo 2.3)
Çok nadir görülen nedenler	Mitral stenoz
	Damping sendromu
	Androjen yetersizliği
	Arsenik zehirlenmesi
	Bazofilik granülositik lösemi
	Bronkojenik karsinoma
	Malign histiyositoma
	Malign nöroblastom
	Malign ganglionöroma
Aort cerrahisi	

*Izickson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. J Am Acad Dermatol 2006;55:193–208 künyeli yayında yer alan Table II'den modifiye edilmiştir.

Tablo 2.3. Flaşıng reaksiyonuna neden olan bazı ilaçlar (80)*

Vazodilatör ilaçların tümü	Kalsiyum kanal blokörlerinin tümü
Triamsinolon	Beta blokörler
Metilprednizolon	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
Morfin ve diğer opiyatlar	Katekolaminler
PGD2, PGE	Non-steroid anti-inflamatuvarlar
Nikotin	Bromokriptin
Kemoterapötikler	Antiemetikler
Kontrast madde	Siproteron asetat
Vankomisin	Löprolid
Rifampisin	İzofluran ve fentanil kombinasyonu

*Izikson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. J Am Acad Dermatol 2006;55:193–208 künyeli yayında yer alan Table IV'den modifiye edilmiştir.

Kortikosteroid kullanımına bağlı bazı hastalarda inflamatuvar papül ve püstüller gözlenebilmektedir. Bu tablo PPR ile karıştırılabilmektedir. Ayırıcı tanının yapılabilmesi için öyküde kortikosteroid kullanımı olması gerekir. İlaç erüpsiyonunda lezyonların monomorfik karakterde olması, ekstremitelerde de lezyonlar olması ve ilacın kesilmesi ile lezyonların gerilemesi ayırıcı tanı için önemlidir (81).

Alerjik ve iritan kontakt dermatit yüzde olduğunda rozase ile karışabilmektedir. Kontakt dermatitte hastanın öyküsünde temas söz konusudur. Akut alerjik kontakt dermatitte, hastalarda kaşıntı, yanma, batma gibi şikayetler ve eritem, ödem, papül, vezikül, bül, krutlu lezyonlar şeklinde ekzematöz bulgular bulunmaktadır. Akut iritan kontakt dermatitte lezyonlar genelde iritanın temas ettiği alan ile sınırlıdır. Eritem, ödem, makül, papül, plak ve bazı hastalarda büllere rastlanmaktadır (82,83).

Seboreik dermatit skalp, yüz, göğüs ve presternal bölge gibi seboreik alanları etkileyen yaygın, kronik ve tekrarlayan bir deri hastalığıdır. Seboreik dermatit rozaseye göre daha genç bir hasta popülasyonunu etkilemektedir. Seboreik dermatit en sık 0-3 aylık infantları, adölesanları ve genç erişkinleri etkilemektedir. Genç erişkinlik döneminden sonra insidanda düşüş olmaktadır, ancak 50 yaş üzerinde insidanda tekrar bir artış gözlenmektedir (84). Seboreik dermatit erkeklerde daha

yaygındır, rozase ise kadınlarda daha yaygındır. Seboreik dermatit genellikle yazın gerilerken, rozasede böyle bir durum söz konusu değildir (85). Seboreik dermatit özellikle nazolabial kıvrımlar ve kaşları tutan eritemli skuamli plaklarla seyredir. Ayrıca, skalp, kulak arkası ve göğüs de sık tutulan ancak rozasede sıklıkla tutulum görülmeyen bölgelerdir (84).

Perioral dermatit ağız etrafında kepeklenme, soyulma ve mikroveziküller ile karakterize bir hastalıktır. Rozase semptomlarının eşlik etmediği durumda ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (72).

Rozase fulminans, piyoderma fasiale olarak da adlandırılan bir hastalıktır, önceden rozase varyantı olarak kabul edilirken, günümüzde NRSEC tarafından bu listeden çıkarılmış ve ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (72). Multipl eritematöz papül, püstül, nodül, kist ve drene olan sinüslerle karakterizedir (86).

Fotokontakt dermatit kimyasal ve güneş ışığı ile temasın eş zamanlı olması sonucu ortaya çıkar. Hastalarda alerjik kontakt dermatit benzeri bulgular vardır. Genellikle yüz ve ekstremiteler etkilenmektedir. Güneşe maruz kalan bölgelerde lezyonlar keskin sınırlıdır. Yüzde periorbital bölge, submental bölge ve post-auriküler bölge anatomik nedenlerle genelde korunmuştur. Rozaseden farklı olarak hastalarda kaşıntı ve yanma vardır (87).

Sistemik lupus eritematosus (SLE)'ta malar bölgesinde oluşan ödem ve eritem rozase benzeri bir görünüme neden olabilmektedir. SLE'de rozasede gözlenen telenjektazi, püstül ve flaşing yoktur (88). SLE'de pozitif olan anti nükleer antikor (ANA) rozasede sıklıkla negatiftir (89).

Dermatomiyozit de aynı SLE'de olduğu gibi malar bölgesinde oluşan eritem nedeniyle rozase ile karıştırılabilmektedir. Ancak, dermatomiyozite özgül olan Gottron papülleri ve heliotrop raş deri bulgularının ve dermatomiyozitte meydana gelen proksimal kaslarda progresif zayıflamanın varlığı ayırımı sağlamaktadır. Dermatomiyozitte, rozasede düzeyleri normal olan kreatin kinaz ve aldolaz kas enzimlerinde yükseklik vardır. Ayrıca dermatomiyozitte, bazı hastalarda kas dokusuna spesifik otoantikorlar saptanabilmektedir (90).

Miks bağ doku hastalığında malar bölgesinde eritem gözlenen vakalarda rozase benzeri bir görünüm oluşabilmektedir. Miks bağ doku hastalığı; raynaud fenomeni,

parmaklarda ve elde şişlik, eklem ağrısı ve özofagusta motilite bozukluğu, perikardit gibi diğer sistemlerin tutulumuna dair bulguların varlığı ile rozaseden ayrılmaktadır. Miks bağ dokusu hastalığında laboratuvarında, rozasede görülmeyen ve miks bağ doku hastalığı tanı kriterleri arasında yer alan anti-U1 küçük nükleer ribonükleoprotein yüksekliği ile de ayırıcı tanı yapılabilmektedir (91).

Sarkoidozun deri tutulumu, akciğer tutulumundan sonra ikinci en sık tutulum şeklidir. Tüm sarkoidozlu hastaların %30'undan fazlasında deri tutulumu bulunmaktadır ve deri bulguları bu hastalarda, genellikle ilk semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Kutanöz sarkoidozun asemptomatik plaklardan subkutan nodüllere kadar birçok klinik prezentasyon şekli vardır. Bu haliyle sarkoidoz, birçok hastalıkla olduğu gibi rozase ile de karışabilmektedir. Ancak, sarkoidozda, rozasede gözlenen flaşing, eritem ve telenjektazi bulgularına rastlanmamaktadır. Akciğer, karaciğer ve kalp gibi diğer organ tutulumlarının olması da ayırımın yapılabilmesini sağlamaktadır (92).

Pitirosporum (*Malassezia*) foliküliti sıklıkla akne vulgaris ile karışan fungal akneiform lezyonlar oluşturan bir hastalıktır. Papül ve püstüller yüz, göğüs, sırt, kolların arka kısmında yaygın olarak gözlenmektedir. Bu hastalarda, normal deri florasında değişikliğe neden olan immünsüpresyon ya da antibiyotik kullanım öyküsü olabilir. Hastalarda yoğun bir kaşıntı olması nedeniyle rozaseden genellikle kolayca ayrılmaktadır. Ancak, ayırıcı zorlanılan vakalarda, periyodik asit schiff (PAS) boyamada pitirosporum görülmesi ile kesin tanı konulabilmektedir (93).

Demodeks folliculorum foliküliti yüzde papül, püstül, eritem, kepeklenme, kaşıntı ve yanma ile kendini gösteren bir klinik tablodur. Sıklıkla hastaların öyküsünde immünsüpresyona neden olan bir durum vardır. Rozase tedavisine dirençlidir. Yüzeyel deri biyopsisinde 5 / cm²'den fazla Demodeks folliculorum bulunması ile rozaseden ayırım yapılabilmektedir (94).

Erizipel grup A streptokok nedenli akut bakteriyel bir enfeksiyondur. Sıklıkla, yüz, kol ve bacak etkilenmektedir. Etkilenen bölgede ani başlangıçlı keskin sınırları olan eritem ve ödem vardır; lezyon deriden hafifçe yüksektir. Bazı hastalarda ateş ve lenfadenopati gibi prodromal bulgulara rastlanmaktadır (95).

Haber sendromu rozase benzeri erüpsiyonlara neden olan yüzde ve gövdede keratotik lezyonlar ile karakterize nadir görülen bir genodermatozudur. Rozasede gözlenen eritem, papül, püstül ve telenjektaziler bu hastalıkta da görülmektedir (96). Hastalarda genellikle yüzde ve vücutta kuruluk şikayeti vardır (78).

Tablo 2.4. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (79,97)*

Akne vulgaris	Piyoderma fasiale
Flaşing reaksiyonları	Perioral dermatit
Seboreik dermatit	Sistemik lupus eritematozus
Kontakt dermatit	Miks bağ doku hastalığı
Fotodermatit	Dermatomiyozit
İlaç erüpsiyonları	Sarkoidoz
Pitirosporum foliküliti	Haber sendromu
Demodeks foliküliti	Erizipel
Anjioödem	Mastositoz
Kutanöz B hücreli lenfoma	

* Scheinfeld N, Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. Postgrad Med 2010;122: 139-43 künyeli yayında yer alan Figure 2 ve Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. J Am Board Fam Pract 2002;15(3):214-7 künyeli yayında yer alan Table 2'den modifiye edilmiştir.

2.1.7. Tedavi

Tedavi dört ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar hasta eğitimi, farmakolojik olmayan tedavi, farmakolojik ve girişimsel tedavilerdir.

2.1.7.1. Hasta Eğitimi

Hasta hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Mümkünse, tetikleyicilerden uzak durulması sağlanmalıdır. Başlıca tetikleyicilerin rüzgar, sıcak-soğuk hava, egzersiz, sıcak içecekler, baharatlı yiyecekler, alkol ve fiziksel-psikolojik stres olduğu hastaya

öğretilmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar gözden geçirilmelidir; çünkü bazı ilaçlar hastalığı şiddetlendirebilmektedir (98).

2.1.7.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Rozasede transepidermal sıvı kaybı artmıştır. Bu durum deri bariyerinin bozulmasına bağlıdır. Hastalara içeriğinde benzen, fenol, salisilik asit içermeyen parfümsüz krem tipi nemlendiriciler önerilmelidir. Bunun dışında, derinin temiz tutulması ve güneş ışınlarından kaçınılması önemlidir. UV maruziyeti, LL-37'yi uyarak rozase semptomlarının şiddetlenmesine neden olmaktadır. Bu yüzden, faktörü en az 30 olan bir güneş koruyucu kullanılması gereklidir (98).

2.1.7.3. Farmakolojik Tedavi

A- Topikal tedaviler

Sodyum sülfasetamid / sülfür formülasyonları: Çoğunlukla, %10 sodyum sülfasetamid ve %5 sülfür içeren formülasyon losyon, jel ve temizleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Bu tedavinin PPR'deki etkinliği kanıtlanmıştır. Özellikle seboreik dermatitin eşlik ettiği vakalarda kullanımı faydalıdır. İlacın anti-inflamatuvar etki ile tedavide rol oynadığı düşünülmektedir. Başlıca yan etkileri arasında uygulanan bölgede kuruluk, iritasyon, kaşıntı ve eritem yer almaktadır. Fakat bu yan etkiler genelde hafif şiddetlidir ve geçici olma eğilimindedir (99). Bu ilaç kombinasyonunun kullanımını, sülfanamid hipersensivitesi olan hastalarda ve böbrek hastalığı olan hastalarda kontraendikedir (100).

Metronidazol: Metronidazol %0,75 ve %1 konsantrasyonlarda krem, jel ve losyon formlarında uygulanmaktadır. Tedavinin eritem, papül ve püstül üzerinde etkinliği vardır. Etkinliğini reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu engellemek yolu ile gerçekleştirmektedir (101).

Azelaik asit: Azelaik asit %15'lik jel ve %20'lik krem formlarında rozase tedavisinde kullanılmaktadır. Kallikrein 5 ve katelisidin ekspresyonunu azaltarak etkili olmaktadır. İlacın en sık görülen yan etkileri yanma ve batmadır (102).

Alfa-adrenerjik agonistler: Alfa adrenerjik agonistler son zamanlarda rozasede görülen kalıcı eritemin tedavisi amacıyla kullanılmaya başlanan bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar etkilerini süperfisyal ve derin dermal pleksus damarlarını çevreleyen düz kas hücreleri üzerine etki ederek gösterirler. Düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olarak vazokonstriksiyona neden olurlar. Bu yolla santral yüz bölgesine gelen kan akımını azaltırlar. Buna karşın ilaç, telenjektaziler ve inflamatuvar lezyonlar üzerine etkisizdir. Bu ilaç grubunda, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) tarafından kullanımı onaylanan tek ilaç bir α -2 agonist olan brimonidin tartratır. Brimonidin tartrat %0,5'lik jel formunda kullanılmaktadır. Hastaların %5'inden azında ribaund eriteme neden olmaktadır. Oksimetazolin bir α -1 agonist olup etkinliği henüz araştırma aşamasındadır (98).

Topikal Retinoidler: Topikal olarak kullanılan tretinoinin eritem, papül, püstül ve telenjektazi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Etkilerini bağ doku remodellingini hızlandırarak ve TLR-2 ekspresyonunu azaltarak gösterdiği düşünülmektedir (103). İlacın önemli bir dezavantajı etkisini kullanıma başladıktan iki ay sonra göstermeye başlamasıdır (104).

Benzoil peroksit: Papül ve püstülde hızlı bir iyileşme sunmaktadır. Ancak, bazı hastalarda eritem, yanma ve batmaya neden olmaktadır. Klindamisin ile kombine edilerek orta şiddetteki rozase hastalarında kullanıldığında faydalı olduğu gösterilmiştir. İlacı özellikle, fimatöz ve glandüler rozase tiplerindeki hastalar iyi tolere etmektedir (100).

Topikal antibiyotikler: Eritromisin, topikal olarak kullanıldığında eritem, papül ve püstülü azalttığı gösterilmiştir. Yan etkileri geçici batma hissi ve kuruluktur. Klinda-

misinin topikal kullanımda, oral olarak kullanılan tetrasikline göre püstüllerin eradikasyonunda daha etkili olduğu gösterilmiştir (100).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Topikal takrolimus rozasedeki eritemi azaltmada etkilidir. Etkisini T hücre aktivasyonunu önleyip dolaylı yoldan T hücrelerinden ve mast hücrelerinden sitokin salınımını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir (105). Topikal pimekrolimus, eritem üzerinde etkinliği gösterilmiş bir diğer kalsinörin inhibitörüdür (106).

Permetrin: Permetrin rozase hastalarında topikal olarak kullanılan, etkisini demodex folliculorum üzerindeki antiparaziter etkisi ile ortaya çıkaran bir ilaçtır. Permetrinin %5'lik jel olarak 12 hafta boyunca kullanıldığında hastalık şiddetini azalttığı gösterilmiştir (107).

İvermektin: İvermektin rozase tedavisinde topikal ve oral olarak kullanılan, katelisidin yolu üzerindeki anti-inflamatuvar etkisi ve demodex folliculorum üzerindeki antiparaziter etkisi ile başvurulan bir ilaçtır (108).

B- Sistemik tedaviler

Tetrasiklinler: Tetrasiklinler, rozase sistemik tedavisinde oral olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Bu ilaç grubundan, yan etkileri nispeten daha az olduğu ve daha hızlı emilim gösterdiği için, doksisisiklin ve minosiklin gibi ikinci kuşak tetrasiklinler rozase tedavisinde tercih edilmektedir. Araştırmacılar bu ilaçların antimikrobiyal özelliklerinden ziyade; anjiogenezin inhibisyonu, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve MMP'leri inhibisyonu gibi anti-inflamatuvar özellikleri ile etkili olduğunu düşünmektedir (109).

Makrolidler: Tetrasiklini tolere edemeyen, alerjisi olan, tetrasiklin tedavisine yanıt vermeyen ya da tetrasiklinin kontraendike olduğu hastalarda kullanılan bir ilaç grubudur (100). Tedavide, daha hızlı emildikleri ve yan etkileri daha az olduğu için ikinci kuşak makrolidlerden azitromisin ve klaritromisin tercih edilmektedir (110).

İzotretinoin: Şiddetli PPR tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İlaç hem eritemato-telenjektatik hem de PPR'de etkilidir. Ayrıca, granümatöz rozase, rinofima ve rozase fulminans için önerilen tedavidir (22). İzotretinoinin monositlerde TLR2 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu yüzden, etkinliğinin TLR2 down-regülasyonu yolu ile olduğu düşünülmektedir (111).

2.2. Mast Hücreleri

2.2.1. Tanım ve Köken

Mast hücreleri, 8-15 µm boyutunda yuvarlak, oval ya da fuziform şekilli, santral nükleuslu ve sitoplazmasında bazofilik granüller içeren hücrelerdir (5). Ehrlich, ilk defa mast hücrelerini, bazik anilin boyaları ile metakromatik olarak boyanan granüller içeren konnektif doku hücreleri olarak tanımlamıştır. Günümüzde bu metakromatik boyanmanın, heparin ve kondroitin sülfat üzerindeki asidik rezidüel ile bazik boyanın etkileşiminden kaynaklandığı bilinmektedir (112).

Mast hücreleri kemik iliğindeki multipotent hematopoetik kök hücreleri kökenli hücrelerdir. Kök hücre faktörü (SCF) varlığında gelişimleri başlar. Dolaşıma primitif prekürsör olarak verilirler ve dolaşımda prekürsör olarak bulunurlar. Dolaşımdaki bu prekürsör hücreler deride dermis tabakası, akciğerler, intestinal mukoza ve submukoza gibi organizmanın dış çevresi ile direkt temas halindeki alanlara yerleşir ve bu dokulara yerleştikten sonra son farklılaşma ve olgunlaşmalarını gerçekleştirirler (6).

Kemik iliği kökenli hematopoetik hücreler, multipotent progenitörlere dönüştükleri zaman yenilenme kapasitelerini kaybederler. Multipotent progenitörler ise, ya lenfoid ortak progenitörüne ya da myeloid ortak progenitörüne dönüşürler.

Myeloid ortak progenitörü gelişiminin bir sonraki aşamasında megakaryosit/eritrosit progenitörüne ya da granülosit/monosit progenitörüne dönüşür (113). Mast hücresi myeloid kökenlidir (6,114). Mast hücrelerinin, direkt olarak multipotent hücreden geliştiğine dair kanıtlar vardır (115).

2.2.2. Mast Hücre Tipleri

İnsan mast hücreleri granüllerindeki triptaz ve kimaz içeriklerine göre iki ana gruba ayrılmaktadır (116).

1- Triptaz ve kimaz içeren mast hücreleri (MC_{TC}): Başlıca deri ve ince barsak submukozasında bulunur (116).

2- Triptaz içeren mast hücreleri (MC_T): Akciğer ve barsak mukozasında bulunan mast hücreleridir (116).

2.2.3. Mast Hücresinde Bulunan Mediyatörler

Mast hücrelerinde başlıca iki tür mediyatör bulunmaktadır. Bunlar önceden oluşturulmuş olanlar ve yeni oluşturulanlardır (117).

2.2.3.1. Önceden Oluşturulmuş Mediyatörler

Mast hücresi sekretuar granüllerinde önemli miktarda önceden depolanmış mediyatör bulunmaktadır (118) ve bu mediyatörler mast hücre aktivasyonu ile saniyeler-dakikalar içerisinde ortama salınmaktadır (119).

Mast hücresi içerisindeki granüllerde depolanan mediyatörlerin salınmasına degranülasyon denilmektedir. Degranülasyonu mekanik travma, ısı gibi fiziksel uyarılar; toksinler ve venomlar; proteinler ve doku proteazları gibi endojen mediyatörler; hücre yüzeyindeki kompleman C5a reseptörünün uyarılması ve immünglobulin E (IgE) bağımlı ve IgE bağımsız immün mekanizmalar indükleyebilmektedir (120).

IgE reseptörleri mast hücre yüzeyinde bulunmaktadır. Spesifik bir antijen ile karşılaştığında B lenfositlerden IgE salınmaktadır. IgE mast hücre yüzeyindeki

reseptörüne bağlanmaktadır. Antijen ise IgE molekülleri arasında köprüleşme yapmaktadır. Bu olay sonunda, mast hücre degranülasyonu gerçekleşmektedir (120).

Histamin ilk tanımlanan mast hücre mediyatörüdür (121). Histidin aminoasidinin histidin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Başlıca fizyolojik etkileri arasında vazodilatasyon, bronkokonstriksiyon, artmış kapiller permeabilite ve düz kas kontraksiyonu vardır. Histaminin bu fizyolojik etkilerinin tamamı allerji ve inflamasyon ile ilişkilidir (122).

Serotonin mast hücrelerinde depolanan bir başka biyojenik aminlerdir. Rodent mast hücrelerindeki granüllerde tanımlanmıştır. İnsanda mastositoz sırasında periferik kanda düzeyi artmaktadır (123).

Mast hücre granülleri düşük pH ve bazı lizozomal enzimleri içermesi ile lizozoma benzemektedir. β -hekzoaminidaz bu enzimler arasında en bilinenidir ve tüm mast hücre tiplerinde bulunmaktadır. Salınan β -hekzoaminidaz düzeyi ölçümü, mast hücre degranülasyonu ölçüsü olarak kullanılabilir (124).

Mast hücre proteazları granüllerde aktif enzim olarak depolanmaktadır ve mast hücreleri protein içeriğinin %25'ini oluşturmaktadır. Mast hücreleri yoğun miktarda triptaz, kimaz ve karboksipeptidaz A içermektedir. Kimaz, ekstrasellüler matriks remodelling sürecinde rol oynamaktadır. Fibronektin ve non-helikal kollajenin yıkımında hem direkt yolla; hem de indirekt olarak MMP'yi aktive ederek rol oynamaktadır (7).

2.2.3.2. Yeni Oluşturulan Mediyatörler

İstirahat halindeki mast hücrelerinde rastlanmayan IgE aracılı aktivasyonu takiben dakikalar-saatler içerisinde üretilir ve sonrasında salınırlar. Bunlar, lökotrien (LT) C4, D4, E4; PG D2, E2, I2; sitokinler [TNF- α , IL-1, 3, 4, 5, 6, 10, 13, 16, 25]; büyüme faktörleri [Transforming büyüme faktörü (TGF- β)] ve NO'dur.

Aktive olan mast hücrelerinde, intrasellüler kalsiyum ve mitojen aktive protein kinaz fosforilasyonu artmıştır. Bu sayede, yeni üretilen mediyatörler olan eikozanoidlerin üretimi ve salınımı hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Eikozanoidler, araşidonik asitten katalitik reaksiyon ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonu, membranda yerleşik olan fosfolipaz A2 enzimi katalizlemektedir. Daha sonra araşı-

donik asit, siklooksijenaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile bir ara form olan PGH₂'ye dönüşmektedir. PGH₂ diğer tüm prostaglandinlerin prekürsörüdür. PGH₂ ise, PGD₂ sentaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile mast hücresi fonksiyonlarında önemli yeri olan PGD₂'ye dönüşmektedir. PGD₂ prostaglandin transporter protein aracılığı ile hücre dışına salınmaktadır. Prostaglandinlerin, vasküler permeabilitenin arttırılması, lökositlerin olay yerine toplanması, mukus üretiminin arttırılması gibi fizyolojik etkileri vardır (117).

Mast hücrelerinde lökotrien üretimi, 5-Lipoksijenaz ve beş lipoksijenaz aktivatör protein (FLAP)'in araşidonik asidi, anstabil ara ürünler olan 5-hidroksiperoksieikozatetranoik asit ve LTA₄'e dönüştürmesi ile başlar. LTA₄, LTA₄ hidrolaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile LTB₄'e dönüşür ya da LTC₄ sentaz enzimi tarafından redükte glutatyon ile birleştirilerek LTC₄'e dönüştürülür (117).

Yeni oluşturulan mediyatörler arasında sitokinler de vardır. Bunlar IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16, interferon (IFN)- γ , makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) ve TNF- α 'dır (125).

Tablo 2.5. Mast hücresinde bulunan önceden oluşturulmuş mediyatörler (125)*

Mediyatör	Başlıca patofizyolojik etki
Önceden oluşturulmuş mediyatörler	
Biyojenik aminler	
Histamin	Vazodilatasyon, anjiogenez, mitogenez, supresör T hücre aktivasyonu
Serotonin	Vazokonstriksiyon, lökosit regülasyonu, ağrı
Kemokinler	
IL-8, Mast hücre peptidazı (MCP)-1, MCP-3, MCP-4, Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (RANTES)	Kemoatraktan, lökosit infiltrasyonu
Enzimler	
Arilsülfataz	Lipid ve proteoglikan hidrolizi
Karboksipeptidaz A	Peptitlerin işlenmesi
Prokaspaz 3 ve 4	Peptitlerin işlenmesi
Kimaz	Doku hasarı, ağrı, anjiotensin II sentezi
β -Hekzoaminidaz	Karbonhidrat işlenmesi
Kinogenaz	Kininlerin sentezi, ağrı
Metalloproteinaz	Doku hasarı
NO sentaz	NO üretimi
Peroksidaz	Serbest oksijen radikali üretimi
Fosfolipaz	Araşidonik asit üretimi, inflamasyon
Triptaz	Proteaz ile aktive olan reseptör aktivasyonu, inflamasyon, ağrı, doku hasarı, antijen ve peptitlerin degradasyonu

*Theoharidis TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitos D. Differential released mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation Immunol Rev 2007; 217: 65-78 künyeli yayında yer alan Table 1'den modifiye edilmiştir.

Tablo 2.5. Mast hücresinde bulunan önceden oluşturulmuş mediyatörler (125)*
(devam)

Mediyatör	Başlıca patofizyolojik etki
Önceden oluşturulmuş mediyatörler	
Polipeptitler	
Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH)	İnflamasyon, vazodilatasyon, mast hücresinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımı
Endorfin	Analjezi, lökosit aktivitesinin modülasyonu
Endotelin	Sepsis
Kinin	İnflamasyon, ağrı, vazodilatasyon, mast hücresinin uyarılması
Somatostatin	Anti-inflamatuvar, mast hücresinin uyarılması
Substans P	İnflamasyon, ağrı, mast hücresinin uyarılması
Urokortin	İnflamasyon, vazodilatasyon, mast hücresinin aktivasyonu
VEGF	Neovaskülarizasyon, vazodilatasyon
VIP	Vazodilatasyon, mast hücresinin uyarılması
Proteoglikanlar	
Kondroitin sülfat	Bağ doku bileşeni, anti-inflamatuvar, mast hücresi inhibitörü
Heparin	Anjiogenez, sinir büyüme faktörü (NGF) stabilizasyonu, mast hücresi inhibitörü
Hiyalüronik asit	Bağ doku bileşeni

*Theoharidis TC, Kempuraj D, Tegen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential released mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation Immunol Rev 2007; 217: 65-78 künyeli yayında yer alan Table 1'den modifiye edilmiştir.

Tablo 2.6. Mast hücresinde bulunan yeni oluşturulan mediyatörler (125)*

Mediyatör	Başlıca patofizyolojik etki
Yeni oluşturulan mediyatörler	
Sitokinler	
IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16	İnflamasyon, lökosit göçü, ağrı
IFN- γ , MIF, TNF- α	İnflamasyon, lökosit proliferasyonu ve aktivasyonu
Büyüme faktörleri	
SCF, Granülosit Makro- rofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF), Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH-I), bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), NGF, VEGF	Çeşitli hücreler için büyüme faktörü ve mast hücresi proliferasyonu
Fosfolipit metabolitleri	
LTB4	Lökosit kemotaksisi
LTC4	Vazokonstriksiyon, ağrı
Platelet aktive edici faktör (PAF)	Platelet aktivasyonu, vazodilatasyon, inflamasyon
PGD2	Bronkokonstriksiyon, ağrı
NO	Vazodilatasyon, nöromodülasyon

*Theoharidis TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential released mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation Immunol Rev 2007; 217: 65-78 künyeli yayında yer alan Table 1'den modifiye edilmiştir.

2.2.4. Mast Hücre Proteazları

Mast hücre proteazları terimi genellikle kimaz, triptaz ve mast hücresine spesifik tip karboksipeptidaz A gibi mast hücresinde üretilen ve sekretuar granüllerde

depolanan mast hücrelerine spesifik proteazları tanımlamak için kullanılır. Mast hücrelerinin bunlar dışında lizozomal katepsinler, granzim, nörolizin ve katepsin G de içerdiği unutulmamalıdır (7).

2.2.4.1. Triptaz

Tanım: Mast hücreleri triptazı bir nötral serin proteaz ailesidir. Kodlayan geni, 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Mast hücre triptazı tetramerik yapıya sahiptir. Dört alt birim birbirine non-kovalent bağlarla bağlanmıştır. Her alt birimde birer adet aktif bölge bulunmaktadır. Tetramerik yapıda, her aktif bölge dar bir santral pora dönük olduğu için proteaz inhibitörünün aktif bölgeye ulaşımı zordur (126). Bu durum, mast hücreleri triptazını α 2-makroglobulin, α -proteinaz inhibitörü ve aprotinin gibi inhibitörlere dirençli hale getirmektedir. Bu nedenle vücutta triptaz aktivitesinin nasıl düzenlendiği tam olarak bilinmemektedir (8).

Mast hücreleri, enzimatik olarak aktif ve tetramer olarak sekrete edilen iki ana triptaz çeşidi içermektedir. Bunlar α - ve β -triptazdır. β triptaz mast hücrelerinde en çok depolanan triptaz çeşididir. β -triptaz kendi içerisinde β I, β II ve β III olarak üç alt tipe ayrılmaktadır. α -triptaz ise α I ve α II olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar dışında, deney hayvanlarında tanımlanan mMCP-6 ve mMCP-7 vardır. Bu ikisi, muhtemelen, insandaki α - ve β -triptaza karşılık gelmektedir (9).

Fonksiyon: Triptazın VIP, CGRP, fibronektin ve kininojenlerin klivajını sağladığı bilinmektedir (127–130). Bunun dışında, fibroblastlar, epitelyal hücreler ve solunum yolundaki düz kas hücreleri için bir büyüme faktörüdür (131,132).

İnflamasyon sırasında triptaz, epitelyal hücrelerden nötrofiller için kemoatraktan olan IL-8'in salınımını ve epitelyal hücre yüzeyinde hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonunu arttırmaktadır (131).

Mast hücre triptazının, salındığı mast hücrelerinin yakınındaki mast hücrelerinin degranülasyonunu uyarıcı etkisi vardır. Bu durum, başlangıçtaki uyarının oluşturduğu uyarıyı amplifiye ederek mast hücre yanıtının şiddetini büyütmektedir (133).

Mast hücresi triptazı, proteazla aktive olan reseptörü (PAR) aktive etmektedir. PAR, G protein ile kenetli bir reseptördür. PAR-1, PAR-2, PAR-3 ve PAR-4 olmak üzere dört çeşidi vardır (134). Triptaz bunlardan PAR-2'yi aktive etmektedir. PAR-2 aktivasyonu için reseptörün aminoasit zincirinin amino ucundan proteolitik klivaj gereklidir. Bu durum, G protein aktivasyonu ve uyarının hücre içerisine ulaştırılması ile sonuçlanan bir tepkime zincirini tetiklemektedir. Hücre içerisinde, Ca⁺⁺ depoları harekete geçmekte ve hücre içi sıvıdaki Ca⁺⁺ konsantrasyonu artmaktadır. Ca⁺⁺ artışı fosfolipaz C ve inozitol trifosfat yolunun aktivasyonuna neden olmaktadır (135).

PAR-2 aktivasyonu, kardiyovasküler sistemde NO aracılı vasküler relaksasyonu indüklemektedir (134).

PAR-2, gastrointestinal sistemde, düz kas hücrelerinde ve enterositlerde eksprese olmaktadır (136). Mast hücreleri ise gastrointestinal sistemin tüm tabakalarında bulunmaktadır. Degranülasyon ile inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak ve gıda alerjisi arasında anlamlı ilişki vardır (137). Ayrıca, triptazın pankreatitte oluşan inflamasyonda etkili olduğu bildirilmiştir (138).

Triptaz ve PAR-2'nin duyu nöronlarından nöropeptitlerin salınımında etkili olduğu bulunmuştur. Duyu nörolarının %60'dan fazlasının PAR-2 reseptörü eksprese ettiği, %40'tan fazlasının da substans P ve CGRP eksprese ettiği bilinmektedir. Triptaz duyu nöronlarının uyarılmasına neden olmaktadır. Bu durum, substans P ve CGRP salınımına yol açmaktadır (139).

Triptazın fibrinojeni parçalamasından dolayı antikoagulan özelliği vardır. Deneysel çalışmalar triptaz eksikliği olan ratların, sağlıklı olanlara göre serebral tromboembolizm geçirme riskinde anlamlı düzeyde artış olduğunu göstermiştir (140).

Triptazın klinikte kullanımı: Triptaz, mast hücre sayısı ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Sistemik anafilaksisi olan hastaların çoğunda, serumda β -triptaz düzeyleri artmaktadır. β -triptaz mast hücrelerinden histamin ile birlikte salınmaktadır. Sistemik anafilaksisi olan hastalarda triptaz düzeyleri 15 ile 120 dakika içinde pik yapmaktadır. Triptaz yarı ömrü ise 1,5 ile 2,5 saattir. Histamin ise, 5 dakika içinde pik yapmaktadır ve 15 ile 30 dakika yarı ömre sahiptir. Triptazın daha geç pik yapması ve yarı ömrünün daha uzun olmasının nedeni bir proteaz-proteoglikan

kompleksi olarak salınmasıdır. Bu geç pik yapma ve uzun yarı ömür özelliği nedeniyle triptaz, bu hastalarda test yapılması için daha uygun bir parametredir. Triptaz ile ilgili kan testi, anafilaksiden şüphelenilen hastalarda semptomların başlamasından 6 saat sonrasına kadar uygulanabilmektedir. Hatta şüpheli anafilaksiden ölen hastalarda, ölümden 3 gün sonrasına kadar, serumda yüksek triptaz düzeyine rastlanabildiği bulunmuştur (141). Anafilaksi tanısı için, 13,5 µg/lit ve üstü serum triptazı pozitif olarak kabul edildiğinde, sensitivitenin %35,2 ve spesifisitenin ise %92,3 olduğu bulunmuştur (142).

Triptaz, alerjenlere akut ve kronik yanıt olarak mast hücrelerinden salınmaktadır. Triptaz düzeyi, astımlı hastaların solunum yollarında da artmaktadır (143). Astımda, hayvan modellerinde, hayvanlara triptazı inhibe eden moleküller enjekte edildiğinde, solunum yolundaki eozinofilinin ve goblet hücre hiperplazinin anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (144). Bu durum, triptazın sadece mast hücre yanıtını gösteren bir marker değil patolojik değişikliklerin bir nedeni olabileceğini göstermiştir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, topikal triptaz inhibitörünün hafif şiddette atopik astımı olan hastalarda, bronkokonstriksiyonun geç fazında azalmaya neden olduğu (145), başka bir çalışmada ise alerjik rinitte nasal semptomları ve eozinofiliyi azalttığı bildirilmiştir (146).

Ani bebek ölümü sendromunun nedenlerinden biri anafilaksidir. Ani bebek ölümü sendromu nedeniyle ölen bazı hastalarda postmortem β-triptaz düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (147).

2.2.5. Mast Hücresinin Fizyolojik Rolü

2.2.5.1. Homeostaz ve Doku Tamiri

Mast hücrelerinin doku fonksiyonu ve bütünlüğünün devam ettirilmesi için önemli fonksiyonu vardır (148). Mast hücre mediyatörleri olan NGF, PDGF, VEGF, FGF, histamin ve triptaz epitel hücresi ve fibroblast proliferasyonunu uyarmaktadır (149). Ayrıca, mast hücresi başlangıçta oluşan inflamasyondan remodeling aşamasına kadar doku tamirinin tüm basamaklarında rol oynamaktadır (150).

Yaralanmadan sonra, derideki mast hücreleri, yaralı dokudaki primer homeostazi sağlamada rol oynamaktadır. Mast hücreleri PAF, lökotrien ve sitokinlerden IL-1 ve IL-8 yolu ile platelet aktivasyonu, agregasyonu ve fibrin depolanmasına katılmaktadır (151). Mast hücreleri ayrıca heparin, triptaz ve doku plazminojen aktivatörü salınımı ile fibrinolitik mekanizmaya dahil olarak, iyileşen dokunun uygun şekilde kanlanabilmesinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (140,152,153).

İnflamasyon sürecinde, mast hücresi lökositlerin toplanması sürecini düzenlemekte, böylece dolaylı yoldan, mikrobiyal klirens ve debrisin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunmaktadır (154,155). Proliferasyon fazında, mast hücre mediyatörleri, endotel hücrelerinin, fibroblastların ve keratinositlerin göçünü ve proliferasyonunu uyararak anjiogenez, kollajen depolanması, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonunda rol oynamaktadır (156–159).

Doku tamirinin geç fazında, mast hücre sitokinlerinden IL-1, IL-4, IL-6 ve büyüme faktörlerinden FGF ve TGF aktive fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü tetiklemektedir (159–161). Miyofibroblastlar yara kontraksiyonu için gereklidir.

Mast hücreleri, özellikle kıl folikülü ve kemikler gibi büyüme ve remodeling sürecinin sürekli olarak devam ettiği doku ve organların homeostazının korunması için önemlidir. Mast hücre mediyatörlerinden histamin, TNF ve substans P doku remodelingine katılmakta ve kıl folikülü döngüsünün düzenlenmesine yardım etmektedir (162). Kemikte mast hücreden salınan histamin, IL-1, TGF- β , IL-6 ve PDGF osteoklastın prekürsöründen farklılaşmasını uyararak, mast hücresinden salınan triptaz ise, osteoklastların prekürsöründen farklılaşmasını inhibe ederek homeostazın korunmasını sağlamaktadır (163–165).

2.2.5.2. Sinir Sistemi

Derideki, intestinal mukozadaki, akciğerdeki ve merkezi sinir sistemindeki mast hücrelerinin sinir sonlanmaları etrafında yerleştiği bilinmektedir. Dahası, bu mast hücreleri ile nöronların adezyon molekülleri sayesinde sinaps benzeri yapılarla birbirlerine bağlandıkları gösterilmiştir (166). Mast hücrelerinden salınan bir mediyatör olan serotonin santral sinir sisteminde davranışsal ve psikolojik süreçlerde etkili

olmaktadır (167). Mast hücre triptazının, PAR2 aktivasyonu yolu ile intestinal permeability ve viseral hipersensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (168–171).

2.2.5.3. Anjiogenez

Anjiogenez, yeni kan damarlarının daha önce var olan kan damarlarından büyümesi ve gelişmesidir. Anjiogenez sürecinde, mast hücrelerinden salınan FGF-2, VEGF, IL-8, TGF- β , TNF- α , histamin, heparin, triptaz ve kimaz rol oynamaktadır (172). Anjiogenezin başlangıç aşamasında, mast hücre triptazı MMP'lerin ve plazminojen aktivatörünün aktivasyonu yolu ile ekstraselüler matriks degradasyonuna katkıda bulunmaktadır. Triptaz dışında, katepsin G, elastaz ve kollajenaz da ekstraselüler matriks degradasyonuna katkı sağlamaktadır (173). VEGF, FGF, triptaz ve heparin vasküler endotelial hücrelerin göçüne ve proliferasyonuna neden olmaktadır (174–178). Histamin ve heparin vasküler endotelial hücrelerin proliferasyonuna katkı sağlamakta, yeni oluşan endotelial hücrelerin de damar formasyonu oluşturmasını indüklemektedir (179). Ayrıca, triptazın, vasküler tüp formasyonu oluşmasında rolü olduğu gösterilmiştir (177).

2.2.5.4. İmmün Sistem

Mast hücreleri, immün sistemde, antijenlerle veya patojenlerle ilk karşılaşan hücrelerden biridir. Mast hücreleri yüzeyinde yer alan reseptörleri ile bu etkenleri tanımakta ve bunlara mediyatörleri yolu ile yanıt vermektedir (180).

Mast hücreleri, patojenleri farklı mekanizmalar yolu ile tanıyabilmektedir. Bunlar; patojenin ya da ona ait bir bileşenin mast hücre yüzeyindeki reseptörlere direkt olarak bağlanması, antikor ya da kompleman ile kaplı bakterinin immünglobulin reseptörüne ya da komplemana bağlanması ve son olarak patojen tarafından zarar verilen hücreye ait bileşenin tanınmasıdır (181).

TLR'ler, RIG-I benzeri reseptörler (RLR), NOD benzeri reseptörler (NLR) ve kompleman reseptörleri mast hücrelerinin doğal bağışıklık yanıtından sorumludur (182–185). Bu reseptörlerin uyarılması inflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olmakta, oluşan inflamasyon yolu ile enfeksiyon ortadan kaldırılmaktadır.

Mast hücrelerinin aynı dendritik hücreler gibi antijen sunumu ve işlenmesi işlevine sahip olduğu gösterilmiştir (186,187). Ayrıca, mast hücreleri, dendritik hücrelerin aktivasyonu ve lenf noduna göçünü düzenlemektedir (188).

2.2.6. Mast Hücresinin Patolojik Rolü

2.2.6.1. Allerji

Mast hücresi, IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda asıl efektör hücredir. Antijen sunan hücreler tarafından naif T lenfositlere alerjen sunulduğunda, bu T lenfositler Th2 lenfositlere dönüşmektedir. Th2 lenfositlerden salınan sitokinler B lenfositlerden antijen spesifik IgE üretimine neden olmaktadır. Bu olayların tümüne sensitizasyon denilmektedir. Mast hücreleri antijenin işlenmesi ve sunumu özelliklerine sahiptir. Bu yönü ile sensitizasyon olayında rolü vardır (189,190).

Mast hücresinde, tip 1 yüksek affiniteli immünglobulin E reseptörünün (FcεRI) polivalan alerjen tarafından aktivasyonu, tip 1 hipersensitivite reaksiyonuna neden olmaktadır. Bu olay sırasında, mast hücresinden mediyatörler salınmaktadır. Bu mediyatörler, eritem, ödem, vasküler permeabilitenin artması, düz kas kontraksiyonu ve mukus sekresyonunun artmasına neden olmaktadır (181).

2.2.6.2. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Crohn hastalığında barsakta oluşan striktürlerin kas tabakasında mast hücresi sayısının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Bu yüzden, mast hücresinin striktür oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (191). Ayrıca, Crohn hastalığında mast hücrelerinden, lenfosit toplanmasında etkili bir sitokin olan IL-16'nın salınımının arttığı gösterilmiştir (192).

2.2.6.3. Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz (MS), romatoid artrit, Guillain-Barre sendromu, büllöz pemfigoid, Sjögren sendromu ve kronik idiyopatik ürtiker mast hücreleri ile ilişkili otoimmün hastalıklardır (193–195).

Otoimmün hastalıklar ve mast hücre ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaların hız kazanmasına öncülük eden, MS ile ilgili geçmişte yapılmış araştırmalarda elde edilen sonuçlardır. MS ile mast hücre aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (196). Beyin omurilik sıvısında bakılan triptaz düzeyi hastalık seyri sırasında mast hücre aktivitesinin artmış olduğunu kanıtlamaktadır (197). Mast hücre stabilizörü ilaçlar, deneysel modellerde, MS hastalık şiddetini azaltmaktadır (198).

2.2.6.4. Mastositoz

Mastositoz, mast hücrelerinin deri, gastrointestinal sistem, kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf nodlarında birikimi ile karakterize bir hastalıktır (199). Kutanöz ve sistemik olmak üzere iki tipi vardır. Kaşıntı, flaşing, bulantı, kusma, ishal gibi semptomları vardır (200). Histopatolojik olarak mast hücre birikiminin gösterilmesi ile tanı konulmaktadır (201).

2.2.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

Mast hücreleri ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve kardiyak iskeminin oluşumunda rol oynamaktadır (202). Aterosklerotik plaklar üzerinde mast hücre birikimleri gösterilmiştir (203). Mast hücrelerinden salınan triptaz ve kimaz yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'de proteolitik değişikliklere neden olmaktadır. Bu da ateroskleroz riskini arttırmaktadır (204,205).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu araştırma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEEK) tarafından etik kurul onayı (KÜTF-KAEEK karar no: 24/02, tarih: 17.10.2019) verilmesini takiben, Eylül 2019 – Kasım 2019 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışma grubunu; 40'ar erişkin bireyden oluşan, hasta ve kontrol grubunun oluşturması planlanmıştır. Hasta grubuna KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvurarak NRSEC kriterlerine (72) göre rozase klinik tanısı konulmuş olan kişiler; kontrol grubuna ise, rozaseli hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, mast hücre yüksekliği beklenmeyen hastalıklar nedeniyle polikliniğe başvuran kişiler dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu olguları; çalışma hakkında bilgilendikten ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna (Ek-1) imzaları alınarak onam verdikten sonra çalışmaya dahil edilmeleri koşulu aranmıştır. Çalışma gruplarına dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma ölçütleri aşağıda sıralanmaktadır.

Çalışma gruplarına alınacak hasta ve kontrol sayılarına karar verilirken, literatürde, çalışmanın bağımlı değişkeni olan serum triptaz düzeyine yönelik araştırma yapıldı. Literatürde, rozase hastaları ve kontrollerde serum triptaz düzeyini karşılaştıran herhangi bir araştırma bulunmadığı için, aktif kronik ürtikeri olan hastalar ve kontroller üzerinde yapılan bir çalışmadaki serum triptazı ortalama±standart sapma değerleri kullanıldı (206). Çalışmanın gücü %80 ve güven aralığı %95 olacak şekilde, çalışma gruplarının her birine en az kırk kişi alınması gerektiği hesaplandı.

Rozase grubundaki hastalar, tek bir oftalmolog tarafından, göz tutulumları açısından değerlendirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

A) Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin,
- 18 yaşından büyük olmak,
- ETR tanısı almış olmak,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) imzalamak,
- Koroner arter hastalığı, multipl skleroz, son dönem böbrek hastalığı, miyeloid neoplazmlar, vaskülit, atopik dermatit, psoriasis, ürtiker ve anjioödem, mastositoz ve anafilaksi tanısı olmamak.

B) Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin,
- 18 yaşından büyük olmak,
- Rozase tanısına sahip olmamak,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve BGOF imzalamak,
- Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımı göstermek,
- Koroner arter hastalığı, multipl skleroz, son dönem böbrek hastalığı, miyeloid neoplazmlar, vaskülit, atopik dermatit, psoriasis, ürtiker ve anjioödem, mastositoz ve anafilaksi tanısı olmamak.
- Dermatoloji polikliniklerine başvuran; Akne Vulgaris, Dermatofitoz, Telogen Effluvium, Alopesi Areata, Vitiligo, Hirsutizm hastaları gibi mast hücre yüksekliği beklenmeyen hastalar kontrol grubu olarak alındı.

3.2. Çalışmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, vücut kitle indeksi (VKİ), eşlik eden hastalıklar, Fitzpatrick deri tipi, sigara ve alkol kullanımı, hastalık başlama yaşı ve süresi, tetikleyici faktörler, tutulan bölgeler, ilk semptomlar, kullanılan tedaviler ve tedavi yanıtı, rozase klinik skoru, oküler tutulum ve şiddeti, aile öyküsü, ilaç kullanımı ve glukoz, kreatinin, üre, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamilttransferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, hemogloblin (Hgb), serum demir, serum ferritin, doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile ilgili laboratuvar değerleriydi.

Çalışmanın bağımlı değişkeni serum triptaz düzeyiydi.

3.2.1. Serum Triptaz Düzeyinin Ölçümü

Hasta ve kontrollerden alınan venöz kan örnekleri, serum separatör tüpü kullanılarak, oda sıcaklığında iki saat boyunca pıhtılaşmaları için bekletildi. Daha sonra 20 dakika boyunca 1000xg'de santrifüje edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak, serum triptaz düzeyi ölçümlerinin yapılacağı güne kadar, -80°C'deki derin dondurucuda saklandı.

Serum triptaz düzeylerinin ölçümünde, sandviç enzim immünassay prensibi ile çalışan ticari bir enzim linked immunosorbent assay (ELİSA) kiti kullanıldı (Cloud Clone Corp, USA).

Hasta ve kontrollerden elde edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Standart, 1 ml'lik standart dilüenti ile seyreltildi, oda sıcaklığında 10 dakika tutuldu ve hafifçe çalkalandı. Bu stok solüsyondaki konsantrasyon 4000 pg/ml'ydi. Daha sonra 0,5 ml standart dilüenti içeren yedi kuyu hazırlandı. Stok solüsyon, bu yedi kuyuda seyreltilerek sırasıyla 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,2 pg/ml konsantrasyonda solüsyonlar hazırlandı. Bir kuyuya sadece standart dilüenti konuldu.

Detection reagent A ve B kullanılmadan önce santrifüje edildi. Daha sonra, reagent A ve B, sırasıyla, assay Dilüent A ve B kullanılarak 100 kat seyreltilerek

çalışma konsantrasyonuna getirildi. Yirmi ml'lik yıkama solüsyonu, 580 ml distile su ile 30 kat seyreltildi.

Serum örnekleri 10 kat dilüe edildi. Seyreltilmiş standart bulunan yedi kuyu, sadece standart dilüenti içeren bir kuyu daha önce anlatıldığı gibi hazırlandı. Bu kuyuların her birine 100 µl'lik seyreltilmiş serum örneği konuldu. Bu kuyular kapatılarak, 37°C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. Daha sonra, kuyulardaki sıvılar boşaltıldı. Kuyulara 100 µl'lik detection reagent A eklenerek, 37°C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. Solüsyon aspire edilip, her bir kuyu 350 µl'lik yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve plaka absorban kağıt ile kurulandı. Bu işlemden sonra, kuyulara 100 µl'lik detection reagent B eklenerek, 37°C'de 1 saat boyunca inkübe edildi. Detection reagent A'dakine benzer şekilde, bu sefer 5 kez olacak şekilde yıkama yapıldı. Kuyulara 90'ar µl'lik TMB substrat solüsyonu eklenerek, 37°C'de 10-20 dakika boyunca inkübe edildi. Buna 50'şer µl'lik stop solüsyonu eklenerek ve plakaya hafifçe vurarak substrat solüsyonu ile karıştırıldı. En son olarak sülfirik asit solüsyonu eklenerek enzim-substrat reaksiyonunun tamamlanması sağlandı. Plaka üzerinde kalan damlalar ve parmak izi giderildikten sonra solüsyonda oluşan renk değişimi 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerden ölçülen optik dansiteler standart eğri üzerinde değerlendirilerek sonuçlar pg/ml cinsinden verildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde Statistical Package for Social Sciences 21.0 (SPSS 21.0) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilks testi, basıklık ve çarpıklık değerleri yolu ile belirlendi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student's t-testi; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ilişkisinin araştırılması amacıyla, Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0,05$ alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya 40 rozase hastası ve 40 kontrol hastası olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Dahil edilen hasta ve kontrollerin tamamı çalışmayı tamamladı. Her iki gruptaki hastaların da %85 (n=34)'i kadın, %15 (n=6)'i erkekti.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaşları 21-69 yıl aralığında olup, grup ortalaması $46,0 \pm 12,3$ yıldır. Kontrollerin yaşları 21-65 yıl aralığında olup, grup ortalaması $41,9 \pm 11,9$ yıldır. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t-testi; $p=0,142$).

Mesleklere göre; hastaların %5 (n=2)'i memur, %7,5 (n=3)'i işçi, %7,5 (n=3)'i öğrenci, %72,5 (n=29)'i ev hanımı, %7,5 (n=3)'i emekliydi. Kontrollerin %35 (n=14)'i memur, %10 (n=4)'ü işçi, %12,5 (n=5)'ü öğrenci, %42,5 (n=17)'i ev hanımıydı.

Medeni durumlara göre; hastaların %82,5 (n=33)'i evli ve %17,5 (n=7)'i bekarı. Kontrollerin %75 (n=30)'i evli ve %25 (n=10)'i bekarı. Gruplar arasında medeni durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Pearson Ki-Kare testi; $p=0,412$).

Hastaların %35 (n=14)'i, kontrollerin ise %42,5 (n=17)'i sigara kullanıyordu. Gruplar arasında sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Pearson Ki-Kare testi; $p=0,491$). Her iki grupta da alkol kullanan birer kişi vardı.

Hastaların VKİ'si $19,5-36,3$ kg/m^2 aralığında olup, grup ortalaması $27,4 \pm 4,9$ kg/m^2 'ydi. Kontrollerin VKİ'si $19-35,1$ kg/m^2 aralığında olup, grup ortalaması $26,9 \pm 4,7$ kg/m^2 'ydi. Gruplar arasında VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t-testi; $p=0,664$).

Hastaların %60 (n=24)'ünün, kontrollerin ise %25 (n=10)'ünün ek hastalığı vardı. Hasta grubunda ek hastalık sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Pearson Ki-Kare testi; $p=0,002$). Diyabetes mellitus

(DM) hastaları, hasta grubunun %22,5 (n=9)'i, kontrol grubunun %5 (n=2)'iydi. Hasta grubunda DM sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Pearson Ki-Kare testi; p=0,023). Hipertansiyon (HT) hastaları, hasta grubunun %27,5 (n=11)'i, kontrol grubunun %20 (n=8)'iydi. Gruplar arasında HT sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Pearson Ki-Kare testi; p=0,431).

Deri tiplerine göre; hastaların %47,5 (n=19)'i Fitzpatrick deri tipi II, %35 (n=14)'i deri tipi III, %17,5 (n=7)'i deri tipi IV'tü. Kontrollerin %12,5 (n=5)'i Fitzpatrick deri tipi II, %45 (n=18)'i deri tipi III, %42,5 (n=17)'i deri tipi IV'tü. Hastalar, Fitzpatrick deri tiplerine göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha açık tene sahipti (Pearson Ki-Kare testi; p=0,002).

Tanımlayıcı özellikler tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri

		Hasta grubu				Kontrol grubu				
		n	%	Ort±SS	En küçük- en büyük	n	%	Ort±SS	En küçük- en büyük	p*
Cinsiyet	Kadın	34	85			34	85			.***
	Erkek	6	15			6	15			
Yaş				46,0±12,3	21-69			41,9±11,9	21-65	0,142
Meslek	Memur	2	5,0			14	35			.***
	İşçi	3	7,5			4	10			
	Öğrenci	3	7,5			5	12,5			
	Ev hanımı	29	72,5			17	42,5			
	Emekli	3	7,5			-	-			
Medeni durum	Evli	33	82,5			30	75			0,412
	Bekar	7	17,5			10	25			
Sigara	Kullanıyor	14	35			17	42,5			0,491
	Kullanmıyor	26	65			23	57,5			
VKİ				27,4±4,9	19,5-36,3			26,9±4,7	19-35,1	0,664
Ek hastalık durumu	Var	24	60			10	25			0,002
	Yok	16	40			30	75			
Fitzpatrick deri tipleri	II	19	47,5			5	12,5			0,002
	III	14	35			18	45			
	IV	7	17,5			17	42,5			

*Yaş ve VKİ'nin gruplar arası karşılaştırılmasında Student's t-testi, diğer değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

**Değerler aynı olduğu için karşılaştırma yapılmadı.

***Beklenen değerler Pearson Ki-Kare testi varsayımlarını karşılamadığı için karşılaştırma yapılmadı.

4.2. Hastalara Ait Klinik Özellikler

Hastalık başlangıç yaşları 16-66 yıl arasında olup, ortalaması $34,5 \pm 12,2$ yılıdır. Hastalık süreleri 1-39 yıl arasında olup, ortalaması $11,5 \pm 9,1$ yılıdır. Hastaların rozase klinik skorları 8-29 arasında olup, ortalaması $15,6 \pm 4,5$ 'ti.

İlk semptomlar sıklıklarına göre; %50 (n=20) geçici eritem, %17,5 (n=7) yanma-batma, %12,5 (n=5) kalıcı eritem, %7,5 (n=3) telenjiektazi, %5,0 (n=2) papül-püstül, %5,0 (n=2) oküler bulgular, %2,5 (n=1) plak olarak sıralanmaktaydı.

Tedavi durumlarına göre; hastaların %62,5 (n=25)'i daha önce tedavi almıştı, %37,5 (n=15)'i tedavi almamıştı.

Hastaların %42,5 (n=17)'inde aile öyküsü vardı, %57,5 (n=23)'ünün aile öyküsü yoktu.

Oftalmolojik değerlendirme sonucu; hastaların %47,5 (n=19)'inde oküler tutulum olmadığı; %10,0 (n=4)'ünün hafif, %25 (n=10)'ünün hafif-orta, %17,5 (n=7)'ünün orta-şiddetli düzeyde oküler rozasesi olduğu; ciddi düzeyde tutulumu olan hasta olmadığı saptandı.

Tetikleyici faktörler sırasıyla; hastaların %92,5 (n=37)'inde sıcak, %90 (n=36)'ında UV, %87,5 (n=35)'inde stres, %70 (n=28)'inde egzersiz, %50 (n=20)'sinde baharatlı yiyecek, %45 (n=18)'inde soğuk, %42,5 (n=17)'inde rüzgar ve %40 (n=16)'ında sıcak içeceklerdi. Kadınların %5,9 (n=2)'unda menstrüasyon tetikleyici faktördü. Alkol kullanan bir rozase hastası vardı, bu hastada alkol tetikleyici faktördü.

Hastalara ait bazı klinik özellikler tablo 4.2'de, oküler tutulum şiddeti tablo 4.3'te, ilk semptomlar şekil 4.1'de, tetikleyici faktörler şekil 4.2'de verildi.

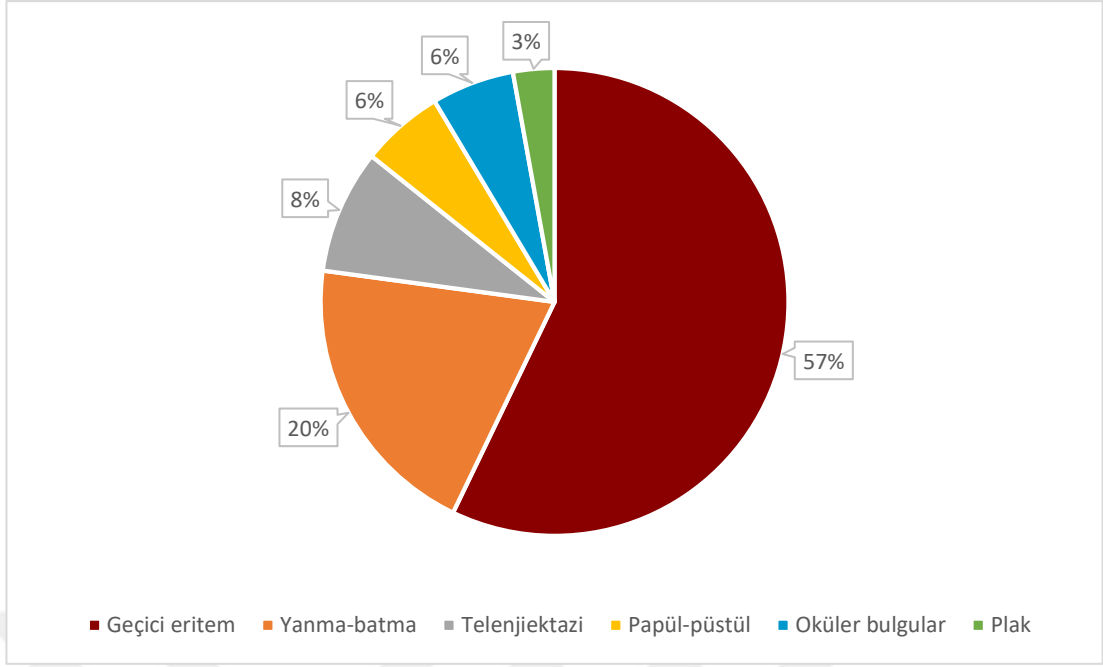
Tablo 4.2. Hastalara ait bazı klinik özellikler

		n	%	Ort±SS	En küçük-en büyük
Hastalık başlangıç yaşı				34,5±12,2	16-66
Hastalık süresi				11,5±9,1	1-39
Rozase klinik skoru				15,6±4,5	8-29
Tedavi durumu	Almış	25	62,5		
	Almamış	15	37,5		
Aile öyküsü	Var	17	42,5		
	Yok	23	57,5		
Oküler tutulum	Var	21	52,5		
	Yok	19	47,5		

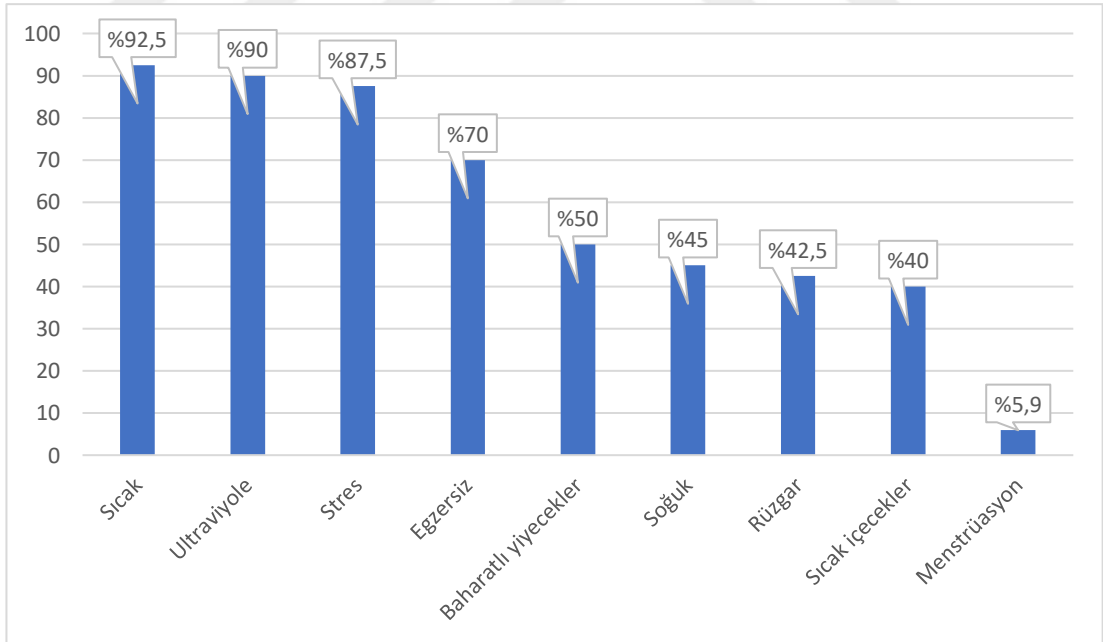
Tablo 4.3. Oküler tutulum şiddeti

	n*	%*
Yok	19	47,5
Hafif	4	10,0
Hafif-orta	10	25,0
Orta-şiddetli	7	17,5
Ciddi	-	-

*(%) değerleri, oküler tutulumu olan hasta sayısı üzerinden hesaplandı.



Şekil 4.1. Hastaların ilk semptomları



Şekil 4.2. Tetikleyici faktörler

Açıklama: Bir hastada birden fazla tetikleyici bulunmaktaydı. Menstrüasyon için kadınlar içerisindeki n (%) değerleri verildi. Alkol kullanan bir hastada, alkol tetikleyici faktördü.

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Laboratuvar Değerleri

Glukoz değerleri; hasta grubunda 77-195 mg/dl aralığında olup, grup ortalaması 103,3±22,7 mg/dl'ydi. Kontrol grubunun glukoz değerleri 77-162 mg/dl aralığında olup, grup ortalaması 96,2±15,3 mg/dl'ydi. Gruplar arasında glukoz değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,125).

Kreatinin değerleri; hasta grubunda 0,65-1,11 mg/dl aralığında olup, grup ortalaması 0,86±0,12 mg/dl'ydi. Kontrol grubunun kreatinin değerleri 0,44-1,17 mg/dl aralığında olup, grup ortalaması 0,82±0,14 mg/dl'ydi. Gruplar arasında kreatinin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t-testi; p=0,162).

Üre değerleri; hasta grubunda 14-55 mg/ml aralığında olup, grup ortalaması 27,9±8,6 mg/ml'ydi. Kontrol grubunun üre değerleri 7-58 mg/ml aralığında olup, grup ortalaması 25,5±9,8 mg/ml'ydi. Gruplar arasında üre değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,236).

ALT değerleri; hasta grubunda 6-47 IU/L aralığında olup, grup ortalaması 21,0±10,4 IU/L'ydi. Kontrol grubunun ALT değerleri 2-50 IU/L aralığında olup, grup ortalaması 17,5±9,8 IU/L'ydi. Gruplar arasında ALT değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,064).

AST değerleri; hasta grubunda 11-34 IU/L aralığında olup, grup ortalaması 20,2±5,8 IU/L'ydi. Kontrol grubunun AST değerleri 11-38 IU/L aralığında olup, grup ortalaması 18,4±6,3 IU/L'ydi. Gruplar arasında AST değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,078).

GGT değerleri; hasta grubunda 7-50 IU/L aralığında olup, grup ortalaması 23,6±10,9 IU/L'ydi. Kontrol grubunun GGT değerleri 11-45 IU/L aralığında olup, grup ortalaması 23,2±9,3 IU/L'ydi. Gruplar arasında GGT değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,942).

ALP değerleri; hasta grubunda 39-111 IU/L aralığında olup grup ortalaması 74,4±18,3 IU/L'ydi. Kontrollerin ALP değerleri 36-120 IU/L aralığında olup, grup

ortalaması 73,1±21,1 IU/L'ydi. Gruplar arasında ALP değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t testi; p=0,766).

Total bilirubin değerleri; hasta grubunda 0,27-1,72 mg/dL aralığında olup, grup ortalaması 0,61±0,31 mg/dL'ydi. Kontrol grubunun total bilirubin değerleri 0,20-1,22 mg/dL aralığında olup, grup ortalaması 0,53±0,23 mg/dL'ydi. Gruplar arasında total bilirubin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,285).

Direkt bilirubin değerleri; hasta grubunda 0,10-0,84 mg/dL aralığında olup, grup ortalaması 0,22±0,13 mg/dL'ydi. Kontrol grubunun direkt bilirubin değerleri 0,11-0,38 mg/dL aralığında olup, grup ortalaması 0,18±0,07 mg/dL'ydi. Gruplar arasında direkt bilirubin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,162).

Hgb değerleri; hasta grubundaki kadınlarda 10,2-14,8 g/dl aralığında olup, grup ortalaması 13,19±1,23 g/dl'ydi. Kontrol grubundaki kadınların Hgb değerleri 10,6-15,8 g/dl aralığında olup, grup ortalaması 13,15±1,24 g/dl'ydi. Gruplar arasında kadınların Hgb değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t-testi; p=0,911). Hasta grubundaki erkeklerin Hgb değerleri 14,4-16,6 mg/dl aralığında olup, grup ortalaması 15,4±0,9 mg/dl'ydi. Kontrol grubundaki erkeklerin Hgb değerleri 13,5-16,9 mg/dl aralığında olup, grup ortalaması 15,1±1,3 mg/dl'ydi. Gruplar arasında erkeklerin Hgb değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,818).

Serum demir değerleri; hasta grubunda 29-145 µg/dL aralığında olup, grup ortalaması 74,9±25,2 µg/dL'ydi. Kontrol grubunun serum demir değerleri 34-154 µg/dL aralığında olup, grup ortalaması 77,8±28,3 µg/dL'ydi. Gruplar arasında serum demir değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,405).

Serum ferritin değerleri; hasta grubunda 5,5-214 ng/mL aralığında olup, grup ortalaması 43,0±40,5 ng/mL'ydi. Kontrol grubunun serum ferritin değerleri 3,1-156 ng/mL aralığında olup, grup ortalaması 41,4±37,3 ng/mL'ydi. Gruplar arasında serum ferritin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,817).

DDBK değerleri; hasta grubunda 120-445 $\mu\text{g/dL}$ aralığında olup, grup ortalaması $290,2\pm 73,2$ $\mu\text{g/dL}$ 'ydi. Kontrollerin DDBK değerleri 111-478 $\mu\text{g/dL}$ aralığında olup, grup ortalaması $302,8\pm 82,1$ $\mu\text{g/dL}$ 'ydi. Gruplar arasında DDBK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t testi; $p=0,474$).

TSH değerleri; hasta grubunda 0,15-4,16 $\mu\text{IU/mL}$ aralığında olup, grup ortalaması $1,71\pm 0,96$ $\mu\text{IU/mL}$ 'ydi. Kontrollerin TSH değerleri 0,14-3,54 $\mu\text{IU/mL}$ aralığında olup, grup ortalaması $1,74\pm 0,74$ $\mu\text{IU/mL}$ 'ydi. Gruplar arasında TSH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t testi; $p=0,907$).

Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri

		Hasta grubu		Kontrol grubu		
		Ort±SS	En küçük-en büyük	Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Glukoz		103,3±22,7	77-195	96,2±15,3	77-162	0,125
Kreatinin		0,86±0,12	0,65-1,11	0,82±0,14	0,44-1,17	0,162
Üre		27,9±8,6	14-55	25,5±9,8	7-58	0,236
ALT		21,0±10,4	6-47	17,5±9,8	2-50	0,064
AST		20,2±5,8	11-34	18,4±6,3	11-38	0,078
GGT		23,6±10,9	7-50	23,2±9,3	11-45	0,942
ALP		74,4±18,3	39-111	73,1±21,1	36-120	0,766
Total bilirubin		0,61±0,31	0,27-1,72	0,53±0,23	0,20-1,22	0,285
Direkt bilirubin		0,22±0,13	0,10-0,84	0,18±0,07	0,11-0,38	0,162
Hgb	Kadın	13,19±1,23	10,2-14,8	13,15±1,24	10,6-15,8	0,911
	Erkek	15,4±0,9	14,4-16,6	15,1±1,3	13,5-16,9	0,818
Serum demir		74,9±25,2	29-145	77,8±28,3	34-154	0,405
Serum ferritin		43,0±40,5	5,5-214	41,4±37,3	3,1-156	0,817
DDBK		290,2±73,2	120-445	302,8±82,1	111-478	0,474
TSH		1,71±0,96	0,15-4,16	1,74±0,74	0,14-3,54	0,907

*Kreatinin, ALP, demir bağlama ve TSH'nin gruplar arasında karşılaştırmasında Student's t-testi; diğer değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Triptaz Düzeyleri

Serum triptaz değerleri; hasta grubunda 103,6-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 136,3±22,7 pg/mL'ydı. Kontrollerin serum triptaz değerleri 81,8-164,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 100,3±18,5 pg/mL'ydı. Hasta grubunda serum triptaz değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Mann-Whitney U testi; p<0,001).

Hasta ve kontrol grubunda triptaz düzeyleri tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda triptaz düzeyleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p*
	Ort±SS	En küçük-en büyük	Ort±SS	En küçük-en büyük	
Serum triptaz	136,3±22,7	103,6-184,1	100,3±18,5	81,8-164,5	<0,001

*Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4.5. Hasta Grubunda Triptaz Düzeyi ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi

Cinsiyetlere göre triptaz düzeyleri; hasta grubunda kadınlarda 103,6-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 135,3±21,8 pg/mL'ydi. Hasta grubunda erkeklerde 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 142,3±28,4 pg/mL'ydi. Hasta grubunda cinsiyetlere göre triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,671).

Hasta grubunun serum triptaz düzeyleri ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (r=0,216; p=0,180).

Sigara kullanımlarına göre; hasta grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 150,0±23,4 pg/mL'ydi. Hasta grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri 103,6-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 128,9±18,9 pg/mL'ydi. Hasta grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri, sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Mann-Whitney U testi; p=0,004).

Hasta grubunun serum triptaz düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (r=0,322; p=0,043).

Ek hastalık durumlarına göre; hasta grubunda ek hastalığı olanlarda serum triptaz düzeyleri 103,6-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 136,1±21,6 pg/mL'ydi. Hasta grubunda ek hastalığı olmayanlarda serum triptaz düzeyleri 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 136,6±24,9 pg/mL'ydi. Hasta grubunda ek hastalık durumlarına göre serum triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,838).

Fitzpatrick deri tiplerine göre; hasta grubunda deri tipi II olanlarda serum triptaz düzeyleri 107,4-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 138,2±24,3 pg/mL'ydi. Hasta grubunda deri tipi III olanlarda serum triptaz düzeyleri 103,6-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 132,1±21,3 pg/mL'ydi. Hasta grubunda deri tipi IV olanlarda serum triptaz düzeyleri 118,6-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 139,7±22,5 pg/mL'ydi. Hasta grubunda Fitzpatrick deri tiplerine göre serum triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Kruskal-Wallis testi; p=0,588).

Hasta grubunda serum triptaz düzeyi ile cinsiyet, sigara, ek hastalık durumu ve Fitzpatrick deri tiplerinin ilişkisi tablo 4.6’da, serum triptaz düzeyi ile yaş ve VKİ’nin ilişkisi tablo 4.7’de verildi.



Tablo 4.6. Hasta grubunda serum triptaz düzeyi ile cinsiyet, sigara, ek hastalık durumu ve Fitzpatrick deri tiplerinin ilişkisi

		Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Cinsiyet	Kadın	135,3±21,8	103,6-184,1	0,671
	Erkek	142,3±28,4	109,2-184,1	
Sigara	Kullanıyor	150,0±23,4	109,2-184,1	0,004
	Kullanmıyor	128,9±18,9	103,6-180,4	
Ek hastalık durumu	Var	136,1±21,6	103,6-180,4	0,838
	Yok	136,6±24,9	109,2-184,1	
Fitzpatrick deri tipleri	Tip II	138,2±24,3	107,4-184,1	0,588
	Tip III	132,1±21,3	103,6-180,4	
	Tip IV	139,7±22,5	118,6-180,4	

* Fitzpatrick deri tiplerine göre serum triptaz düzeylerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, diğer karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.7. Hasta grubunda serum triptaz düzeyi ile yaş ve VKİ'nin ilişkisi

	Serum triptaz düzeyi ile ilişki	
	r*	p*
Yaş	0,216	0,180
VKİ	0,322	0,043

*Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4.6. Kontrol Grubunda Triptaz Düzeyi ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi

Cinsiyetlere göre triptaz değerleri; kontrol grubunda kadınlarda 81,8-164,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $98,7 \pm 18,0$ pg/mL'di. Kontrol grubunda erkeklerde 86,4-139,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $109,6 \pm 20,4$ pg/mL'di. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre triptaz değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,197$).

Kontrol grubunun serum triptaz düzeyleri ile yaşları arasında ($r=-0,190$; $p=0,240$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Sigara kullanımlarına göre; kontrol grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri 83,3-164,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $110,5 \pm 23,4$ pg/mL'di. Kontrol grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri 81,8-116,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $92,8 \pm 8,4$ pg/mL'di. Kontrol grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Mann-Whitney U testi; $p=0,007$).

Kontrol grubunun serum triptaz düzeyleri ile VKİ'leri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($r=0,387$; $p=0,014$).

Ek hastalık durumlarına göre; kontrol grubunda ek hastalığı olanlarda serum triptaz düzeyleri 81,8-116,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $94,9 \pm 11,0$ pg/mL'di. Kontrol grubunda ek hastalığı olmayanlarda serum triptaz düzeyleri 83,3-164,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $102,1 \pm 20,2$ pg/mL'di. Kontrol grubunda ek hastalık durumlarına göre serum triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,396$).

Fitzpatrick deri tiplerine göre; kontrol grubunda deri tipi II olanlarda serum triptaz düzeyleri 88,0-105,2 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $96,1 \pm 7,9$ pg/mL'di. Kontrol grubunda deri tipi III olanlarda serum triptaz düzeyleri 81,8-164,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $100,2 \pm 20,7$ pg/mL'di. Kontrol grubunda deri tipi IV olanlarda serum triptaz düzeyleri 83,3-148,9 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $101,7 \pm 18,8$ pg/mL'di. Kontrol grubunda Fitzpatrick deri tiplerine göre serum triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Kruskal-Wallis testi; $p=0,973$).

Kontrol grubunda serum triptaz düzeyi ile cinsiyet, sigara, ek hastalık durumu ve Fitzpatrick deri tiplerinin ilişkisi tablo 4.8’de, serum triptaz düzeyi ile yaş ve VKİ’nin ilişkisi tablo 4.9’da verildi.



Tablo 4.8. Kontrol grubunda serum triptaz düzeyi ile cinsiyet, sigara, ek hastalık durumu ve Fitzpatrick deri tiplerinin ilişkisi

		Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Cinsiyet	Kadın	98,7±18,0	81,8-164,5	0,197
	Erkek	109,6±20,4	86,4-139,5	
Sigara	Kullanıyor	110,5±23,4	83,3-164,5	0,007
	Kullanmıyor	92,8±8,4	81,8-116,1	
Ek hastalık durumu	Var	94,9±11,0	81,8-116,1	0,396
	Yok	102,1±20,2	83,3-164,5	
Fitzpatrick deri tipleri	Tip II	96,1±7,9	88,0-105,2	0,973
	Tip III	100,2±20,7	81,8-164,5	
	Tip IV	101,7±18,8	83,3-148,9	

* Fitzpatrick deri tiplerine göre serum triptaz düzeylerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, diğer karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.9. Kontrol grubunda serum triptaz düzeyi ile yaş ve VKİ değişkenlerinin ilişkisi

	Serum triptaz düzeyi ile ilişki	
	r*	p*
Yaş	-0,190	0,240
VKİ	0,387	0,014

*Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4.7. Hasta Grubunda Triptaz Düzeyi ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

Hasta grubunda serum triptaz düzeyleri ile sırasıyla hastalık başlama yaşı ($r=0,065$; $p=0,692$), hastalık süresi ($r=0,138$; $p=0,397$) ve rozase klinik skoru ($r=-0,032$; $p=0,843$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tedavi almış hastalarda serum triptaz düzeyi 103,6-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $136,8 \pm 24,8$ pg/mL'ydi. Tedavi almamış hastalarda 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $135,6 \pm 19,4$ pg/mL'ydi. Tedavi durumlarına göre triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,783$).

Aile öyküsü olanlarda serum triptaz düzeyi 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $142,1 \pm 25,8$ pg/mL'ydi. Aile öyküsü olmayanlarda 103,6-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $132,0 \pm 19,5$ pg/mL'ydi. Aile öyküsü durumlarına göre triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,191$).

Oküler tutulumu olanlarda serum triptaz düzeyi 103,6-171,0 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $130,3 \pm 18,1$ pg/mL'ydi. Oküler tutulumu olmayanlarda 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $143,0 \pm 25,6$ pg/mL'ydi. Oküler tutulum durumlarına göre triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,117$).

Oküler tutulum şiddetine göre; oküler tutulumu olmayanlarda serum triptaz düzeyi 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $143,0 \pm 25,6$ pg/mL'ydi. Hafif düzeyde tutulumu olanlarda serum triptaz düzeyi 118,6-171,0 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $146,2 \pm 23,0$ pg/mL'ydi. Hafif-orta düzeyde tutulumu olanlarda serum triptaz düzeyi 103,6-157,9 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $125,9 \pm 15,3$ pg/mL'ydi. Orta-şiddetli düzeyde tutulumu olanlarda serum triptaz düzeyi 107,4-156,0 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması $127,4 \pm 16,5$ pg/mL'ydi. Oküler tutulum şiddetine göre triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Kruskal-Wallis testi; $p=0,149$).

Serum triptaz düzeyleri ile hastalık başlama yaşı, hastalık süresi ve rozase klinik skoru ilişkisi tablo 4.10'da; tedavi durumu, aile öyküsü, oküler tutulum ve oküler tutulum şiddetine göre serum triptaz düzeyleri tablo 4.11'de verildi.

Tablo 4.10. Serum triptaz düzeyleri ile hastalık başlama yaşı, hastalık süresi ve rozase şiddeti klinik skoru ilişkisi

	Serum triptaz düzeyi ile ilişki	
	r*	p*
Hastalık başlama yaşı	0,065	0,692
Hastalık süresi	0,138	0,397
Rozase klinik skoru	-0,032	0,843

*Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Tablo 4.11. Tedavi durumu, aile öyküsü, oküler tutulum ve oküler tutulum şiddetine göre serum triptaz düzeyleri

		Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Tedavi durumu	Almış	136,8±24,8	103,6-184,1	0,783
	Almamış	135,6±19,4	109,2-184,1	
Aile öyküsü	Var	142,1±25,8	109,2-184,1	0,191
	Yok	132,0±19,5	103,6-180,4	
Oküler tutulum	Var	130,3±18,1	103,6-171,0	0,117
	Yok	143,0±25,6	109,2-184,1	
Oküler tutulum şiddeti	Yok	143,0±25,6	109,2-184,1	0,149
	Hafif	146,2±23,0	118,6-171,0	
	Hafif-orta	125,9±15,3	103,6-157,9	
	Orta-şiddetli	127,4±16,5	107,4-156,0	

* Oküler tutulum şiddetine göre serum triptaz düzeylerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, diğer karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4.8. Hasta Grubunda Triptaz Düzeyi ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

Hasta grubunda serum triptaz düzeyleri ile sırasıyla glukoz ($r=0,264$; $p=0,100$), kreatinin ($r=-0,109$; $p=0,504$), üre ($r=0,124$; $p=0,445$), ALT ($r=0,094$; $p=0,563$), AST ($r=0,006$; $p=0,971$), GGT ($r=0,040$; $p=0,807$), ALP ($r=-0,150$; $p=0,357$), total bilirubin ($r=0,167$; $p=0,303$), direkt bilirubin ($r=0,042$; $p=0,796$), Hgb ($r=0,068$; $p=0,677$), serum demir ($r=0,133$; $p=0,415$), serum ferritin ($r=0,128$; $p=0,432$), DDBK ($r=-0,279$; $p=0,081$), TSH ($r=-0,255$; $p=0,113$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Hasta grubunda triptaz düzeyi ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi tablo 4.12’de verildi.

Tablo 4.12. Hasta grubunda triptaz düzeyi ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi

	Serum triptaz düzeyi ile ilişki	
	r*	p*
Glukoz	0,264	0,100
Kreatinin	-0,109	0,504
Üre	0,124	0,445
ALT	0,094	0,563
AST	0,006	0,971
GGT	0,040	0,807
ALP	-0,150	0,357
Total bilirubin	0,167	0,303
Direkt bilirubin	0,042	0,796
Hgb	0,068	0,677
Serum demir	0,133	0,415
Serum ferritin	0,128	0,432
DDBK	-0,279	0,081
TSH	-0,255	0,113

*Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4.9. Kontrol Grubunda Triptaz Düzeyi ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

Kontrol grubunda serum triptaz düzeyleri ile sırasıyla glukoz ($r=-0,186$; $p=0,250$), kreatinin ($r=0,099$; $p=0,543$), üre ($r=-0,191$; $p=0,237$), ALT ($r=0,118$; $p=0,468$), AST ($r=0,050$; $p=0,758$), GGT ($r=0,138$; $p=0,397$), ALP ($r=0,002$; $p=0,990$), total bilirubin ($r=0,121$; $p=0,458$), direkt bilirubin ($r=0,184$; $p=0,256$), Hgb ($r=0,178$; $p=0,271$), serum demir ($r=0,277$; $p=0,083$), serum ferritin ($r=0,146$; $p=0,370$), DDBK ($r=-0,213$; $p=0,186$), TSH ($r=0,055$; $p=0,738$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Kontrol grubunda triptaz düzeyi ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi tablo 4.13'te verildi.



Tablo 4.13. Kontrol grubunda triptaz düzeyi ile laboratuvar değerlerinin ilişkisi

Laboratuvar değeri	Serum triptaz düzeyi ile ilişki	
	r*	p*
Glukoz	-0,186	0,250
Kreatinin	0,099	0,543
Üre	-0,191	0,237
ALT	0,118	0,468
AST	0,050	0,758
GGT	0,138	0,397
ALP	0,002	0,990
Total bilirubin	0,121	0,458
Direkt bilirubin	0,184	0,256
Hgb	0,178	0,271
Serum demir	0,277	0,083
Serum ferritin	0,146	0,370
DDBK	-0,213	0,186
TSH	0,055	0,738

*Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4.10. Hasta ve Kontrol Gruplarında Sigara Kullanımı ve Triptaz Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarındaki tüm kişiler arasında, sigara kullanımlarına göre triptaz değerlerine bakıldığında; sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri 83,3-184,0 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 128,3±30,4 pg/mL ve sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri 81,8-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 112,0±23,4 pg/mL'di. Sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri sigara kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Mann-Whitney U testi; p=0,018).

Hasta grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri 109,2-184,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 150,0±23,4 pg/mL'di. Kontrol grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri 83,3-164,5 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 110,5±23,4 pg/mL'di. Hasta grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri kontrol grubunda sigara kullananlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Mann-Whitney U testi; p<0,001).

Hasta grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri 103,6-180,4 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 128,9±18,9 pg/mL'di. Kontrol grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri 81,8-116,1 pg/mL aralığında olup, grup ortalaması 92,8±8,4 pg/mL'di. Hasta grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri kontrol grubunda sigara kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Mann-Whitney U testi; p<0,001).

Tablo 4.14. Sigara kullanım durumlarına göre triptaz düzeylerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Sigara kullanıyor	128,3±30,4	83,3-184,0	0,018
Sigara kullanmıyor	112,0±23,4	81,8-180,4	

Tablo 4.15. Sigara kullananlarda triptaz düzeylerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Hasta grubu	150,0±23,4	109,2-184,1	<0,001
Kontrol grubu	110,5±23,4	83,3-164,5	

Tablo 4.16. Sigara kullanmayanlarda triptaz düzeylerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	En küçük-en büyük	p*
Hasta grubu	128,9±18,9	103,6-180,4	<0,001
Kontrol grubu	92,8±8,4	81,8-116,1	

5. TARTIŞMA

Rozase, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Patofizyolojik mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, hastalığın, genetik ve çevresel faktörlerin etkin olduğu multifaktöriyel bir patogenezi olduğu düşünülmektedir (3).

Yapılan çalışmalar, rozase patofizyolojisinde doğal immün sistemdeki disregülasyonun önemli etkisinin olduğunu göstermiştir. Doğal immün sistemin bir bileşeni olan TLR ailesi, UV, mikroorganizmalar ve kimyasal uyarılar gibi çevresel uyarılara yanıt verme özelliğine sahiptir. Doğal immün sistemin çevresel uyarılar tarafından tetiklenmesi, sitokinlerde ve AMP'lerde artışa neden olmaktadır (207). Doğal immün sistemin uyarılması sonucu salgılanan AMP'lerden biri de katelidindir (208).

Katelidinin, deride varlığı keşfedilen ilk AMP'dir ve stratum granulosum tabakasından, stratum corneuma kadar sağlıklı deride saptanabilmektedir (209,210). Deride herhangi bir yaralanma ya da enfeksiyon durumunda miktarı artış göstermekte ve hasarlı epidermise mikroorganizmaların invaze olmasına engel olmaktadır (210). Daha da önemlisi, katelidinin bazı formları, antimikrobiyal özelliklerinin yanında vazoaktif özelliğe de sahiptir (65,67). Bir peptidin hem doğal immün sistemin bir parçası olması, hem de vazoaktif özelliğe sahip olması, rozase ile ilgili çalışmalar yapan araştırmacıları katelidinin rozase patogenezindeki yerini araştırmaya sevk etmiştir.

Yamasaki ve ark. (68) rozase hastaları ile sağlıklı bireylerin derilerindeki katelidinin düzeylerini karşılaştırdıklarında, rozase hastalarında katelidinin anormal miktarda artmış olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, aynı çalışmada, rozase hastalarının derisinde katelidinin miktarının sağlıklı deriye göre anormal şekilde artmakla kalmayıp, aynı zamanda katelidinin formunda da sağlıklı deriye göre farklılıklar görüldüğü bildirilmiştir. De ve ark. (211) rozase hastalarındaki katelidinin formlarının lökosit kemotaksisini regüle ettiğini bulmuştur. Koczulla ve ark. (67) bu katelidinin formlarının anjiogenetik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Gallo ve ark. (209) ise, bu katelidinin formlarının, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentezinde rol oynadığını bildirmiştir. Oysa ki, sağlıklı erişkinlerin derisindeki katelidinin formları,

etkilerini antimikrobiyal özellikleri sayesinde ortaya koymakta ve inflamasyon yok denecek kadar az bir etki yapmaktadırlar (65,212).

Rozase hastalarının derisinde en yaygın olarak bulunan katelisin formlarından biri LL-37'dir (68). LL-37, sağlıklı erişkinlerin derisinde, tipik olarak, enfekte ya da yaralı deri bölgesinde toplanan nötrofillerde bulunmaktadır. Rozase hastalarında ise, epidermiste serin proteazların anormal aktivitesi sonucu üretilmektedir. LL-37'nin, iskemi ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada, güçlü bir anjiogenik olduğu ve neovaskülarizasyona neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, endotel hücrelerinde eksprese olan, formil peptit reseptör benzeri 1 adlı G protein kenetli reseptörün LL-37'nin anjiogenik özelliklerine aracılık ettiği bildirilmiştir (67). LL-37, ayrıca, epidermal büyüme faktörü reseptörü aktivasyonunda etkili olmaktadır. Epidermal büyüme faktörü reseptör sinyali ise, epidermal keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını uyarmaktadır (213,214). Yamasaki ve ark. (68) deney hayvanlarının derisine katelisin LL-37 enjekte ettikleri bir çalışmada, deney hayvanlarının derisinde rozase benzeri patolojik değişiklikler görüldüğünü saptamışlardır.

Rozase hastalarının derisinde LL-37'nin artmış olarak bulunması bir serin proteaz olan kallikrein 5'in anormal aktivitesine bağlanmaktadır. Kallikrein 5, öncül protein olan 18 kDa'lık insan katyonik antibakteriyel protein (hCAP18)'inden LL-37 oluşumunu sağlayan enzimdir (63). Yamasaki ve ark. (68) yaptığı çalışmada, rozase hastalarının derisinde kallikrein 5 ekspresyonunun artmış olduğu bildirilmiştir.

LL-37 ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu peptitin monosit, mikrogliya ve mast hücresi gibi bazı immün efektör hücreleri aktive ettiği ve bu hücrelerin IL-6, IL-8 ve MCP-1 gibi sitokin ve kemokinler salgılamasına neden olduğu gösterilmiştir (11,213,215). LL-37'nin mast hücrelerinin kemotaksisini ve mast hücrelerinde degranülasyonu uyardığı kanıtlanmıştır. LL-37'nin mast hücresi degranülasyonu üzerindeki etkisini TRPV kanallarının ekspresyonunu artırarak yaptığı düşünülmektedir (216).

Mast hücresi LL-37 ilişkisini araştıran çalışmalar, LL-37'nin mast hücresindeki immün düzenleyici etkisinin yanında, aynı zamanda, mast hücresi tarafından salgılandığını da göstermiştir (217,218). Rozase hastalarının derisinde, LL-37 ilişkili bir inflamasyon olduğu ve LL-37'nin de mast hücrelerinden salgılandığı ve

mast hücresinden proinflatuvar özellikli sitokin ve kemokinlerin salınımını uyardığı göz önünde bulundurulduğunda, mast hücresinin rozase patogeneğinde çok önemli bir yeri olduğu anlaşılmaktadır (10,218). Nitekim, Muto ve ark. (11) yaptığı çalışmada, mast hücre yetmezliği olan deney farelerinde, intradermal LL-37 enjeksiyonunun, tek başına rozase benzeri patolojik değişimlerin oluşumu için yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Triptaz mast hücrelerinde üretilen ve salgılanan bir nötral proteazdır. İmmünglobulin E reseptörlerinin alerjenlerle ya da degranüle edici ajanlarla çapraz bağ oluşturması sonucu salınmaktadır. Degranülasyon, immünolojik ya da immünolojik olmayan yolla gerçekleşebilmektedir (206,219). Serum triptazının büyük çoğu daha sık olarak mast hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Beş yüzde birlik az bir kısmı da bazofiller tarafından salgılanmaktadır (220). Bu özelliğinden dolayı, serum triptaz düzeyleri, vücuttaki mast hücre aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (221). Vücutta ölçülen triptazın iki ana formu vardır. Bunlar α ve β formlarıdır. Bu formlardan α -triptaz sürekli olarak üretilip salınırken, β -triptaz granüllerde depolanmaktadır (222). Triptaz, prekürsör formda üretilmektedir. Matür triptaz ölçümünde sadece β -triptaz ölçülmektedir. Bu yüzden matür triptaz ölçümü ile β -triptaz ölçümü literatürde eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Total triptaz ölçümünde ise, matür form ile birlikte prekürsörler de ölçülmektedir. Günümüzde hem β -triptaz (matür triptaz), hem de total triptaz ölçümleri immünassay yöntemi ile yapılabilmektedir (223,224).

Çalışmamızın amacı, rozase hastalığının patogeneğinde mast hücrelerinin rolünü ortaya koymaktır. Bunun için, mast hücresi aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılan serum total triptaz düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, rozase grubunda, serum triptaz düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bizim bilgimize göre, literatürde, rozase hastaları ve kontroller arasında serum total triptaz düzeylerini karşılaştıran başka bir çalışma yoktur. Literatürde benzer çalışma bulunamadığı için çalışmamızda elde edilen bulgular ile karşılaştırma yapılamamıştır. Öte yandan, serum total triptaz düzeyi ve mast hücre aktivasyonunun hastalık patogeneğindeki yeri ile ilgili araştırmalar yapılan başka hastalık çeşitleri de vardır.

Serum triptaz düzeyinin klinik kullanıma girdiği bir alan olarak sistemik anafilaksi ve sistemik mastositoz dikkat çekmektedir. Daha önceleri sistemik anafilakside β -triptaz düzeyi ölçümü önerilirken, günümüzde Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) sistemik anafilaksisi olan hastalarda serum total triptaz düzeyinin ölçümünü önermektedir. Mast hücre yükünün arttığı bir hastalık olan sistemik mastositozda da benzer şekilde serum total triptaz düzeylerinin kullanımı önerilmektedir (225).

Genel toplum üzerinde yapılan bir çalışmada sağlıklı erişkin kişilerdeki serum total triptaz düzeyi ortanca değeri 5 ng/ml olarak bildirilmiştir (223). Genel toplumdaki değerlere bakıldığında, bir seride 11,4 ng/ml 95.persentil olarak bulunmuştur. Sistemik anafilaksi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı eşik değerlerin kullanımı önerilmiştir. Brown ve ark. (226) yaptığı çalışmada, optimal eşik değerin 9 ng/ml olduğu bulunmuş ve bu değer için sensitivitenin %55, spesifisitenin ise %87 olduğu bildirilmiştir. Malinovsky ve ark. (227) eşik değer olarak 12 ng/mL'yi önerdikleri çalışmalarında, bu değer için sensitiviteyi %64, spesifisiteyi ise %87 olarak bildirmiştir. Mertes ve ark. (228) genel anestezi sırasında anafilaksi gelişen hastalarda pik değer için 25 ng/ml'yi eşik olarak önermiş ve bu değerde sensitivitenin %64, spesifisitenin ise %89 olduğunu bildirmiştir. Sistemik anafilakside serum total triptaz düzeyi eşik değeri ile ilgili genel bir karar alınamamış olmasına karşın, sistemik mastositozda serum triptaz yüksekliği tanıdaki minör kriterlerden biridir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından eşik değer olarak >20 ng/ml kabul edilmiştir (201). Çalışmamızda, rozase grubunda serum total triptaz ortalaması $136,3 \pm 22,7$ pg/mL ve kontrol grubunda serum triptaz ortalaması $100,3 \pm 18,5$ pg/mL'dir. Bizim çalışmamızda elde edilen serum total triptaz düzeyi grup ortalamalarının sağlıklı erişkinler için verilen ortanca değerden farklı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, serum total triptaz düzeyi ölçümünde kullanılan ELİSA kiti Cloud Clone Corp şirketi tarafından üretilip satışa sunulmaktadır. Bu ELİSA kitinin serum total triptaz düzeyleri için saptama sınırları 31,2 pg/ml ile 2000 pg/ml'dir. Yukarıda bahsedilen, ng/ml cinsinden sonuçlar veren çalışmalarda, Pharmacia and Upjohn şirketi tarafından üretilip satışa sunulan Unicap Tryptase kullanılmıştır ve bu ELİSA kitinin saptama sınırları 1 ng/ml ile 200 ng/ml'dir (226–228).

Kronik ürtiker, patofizyolojisinde mast hücrelerinin rol oynadığı bir hastalıktır (229). Kronik ürtiker hastalarında mast hücre mediyatörlerinin sağlıklı gönüllülere

göre anlamlı düzeyde arttığını gösteren birçok çalışma vardır (230–233). Ferrer ve ark. (206) 81 kronik ürtiker hastası, 16 atopik hasta ve 21 sağlıklı gönüllü üzerinde yürüttükleri çalışmada, serum total triptaz düzeyini sırasıyla 6,6 ng/ml, 4,5 ng/ml ve 4,4 ng/ml olarak bulmuştur. Serum total triptaz düzeyinin, kronik ürtiker hastalarında diğer iki gruptaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada, otoimmün ürtiker hastalarında ölçülen serum total triptaz düzeyinin idiyoPATİK ürtiker hastalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış, ürtikere anjioödem eşlik ettiği hastalar ile anjioödem eşlik etmediği hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (206).

Psöriazis patogeneğinde sitokinlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir (234–237). Sitokinlerden de özellikle IFN- γ 'nın, keratinosit kök hücrelerinde büyümeyi uyarak psöriazis lezyonlarının gelişiminde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (238). Ackermann ve ark. (239) 21 psöriazis hastasından oluşan hasta grubu ve 10 atopik dermatit hastası ile 5 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, psöriazis hastalarının lezyonel derisinde, non-lezyonel derisine ve kontrol grubunun derisine kıyasla IFN- γ pozitif mast hücrelerinin anlamlı düzeyde artmış olduğu bulunmuştur. Harvima ve ark. (240) psöriazis lezyonlarında serum total triptaz düzeyini araştırdığı ve 27 psöriazis hastası üzerinde gerçekleştirilen çalışmada; psöriazis hastalarının lezyonel derisinde, non-lezyonel derisine göre, aktif triptaz içeren mast hücrelerinin miktarında anlamlı düzeyde artış olduğu gösterilmiştir.

Fenger ve ark. (241) genel toplumda serum total triptaz düzeyini ve bu düzeyin obezite ile ilişkisini araştırdığı çalışmada, VKİ arttıkça serum total triptaz düzeyinin arttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, triptaz düzeylerinin, erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre, 50 yaş üzerindeki 50 yaş ve altındakilere göre, sigara kullananlarda sigara kullanmayanlara göre ve alerjik solunum sistemi hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu; alkol kullanımına ve bronş hiperreaktivitesine göre triptaz düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (241). İspanya'da Gonzalez ve ark. (242) tarafından yine genel toplum üzerinde yapılan bir çalışmada, yaş arttıkça serum total triptaz düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı; obez bireylerde normal kilolu bireylere göre, serum total IgE düzeyi 170 IU/ml ve üzeri olanlarda bu değerin altında olanlara göre serum total triptaz düzeyinin anlamlı düzeyde fazla olduğu; cinsiyet, atopi, sigara kullanımı durumlarına göre düzeylerin anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çalışmamızda, hem hasta hem

de kontrol grubunda sigara kullananlarda kullanmayanlara göre serum total triptaz düzeyleri anlamlı düzeyde yüksektir. Hasta grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri ortalaması $150,0 \pm 23,4$ pg/mL ve kontrol grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri ortalaması $110,5 \pm 23,4$ pg/mL'dir. Hasta grubunda sigara kullananlarda serum triptaz düzeyleri kontrol grubunda sigara kullananlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Hasta grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri ortalaması $128,9 \pm 18,9$ pg/mL ve kontrol grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri ortalaması $92,8 \pm 8,4$ pg/mL'dir. Hasta grubunda sigara kullanmayanlarda serum triptaz düzeyleri kontrol grubunda sigara kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Çalışmamızda, rozase hastalarında serum total triptaz düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte; en yüksek serum total triptaz düzeyleri, rozase hastası olup sigara kullanan, en düşük serum total triptaz düzeyleri ise kontrol grubunda olup sigara kullanmayan hastalarda gözlenmiştir. Bu da rozasenin yanında, sigara kullanımının da düzeyler üzerine etkili olduğunu göstermektedir. VKİ ile serum total triptaz düzeyleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. Her iki grupta da yaş ve cinsiyet ile serum total triptaz düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Burada elde edilen bulguların üç çalışma arasında farklılık gösterdiği gözlenmektedir. Bunun nedeninin, çalışmaya dahil edilen kişi sayıları ve çalışma dizaynları arasındaki farklar olduğu düşünülmektedir. Fenger ve ark. (241) yaptığı çalışma, Danimarka'daki on bir yerleşim yerinde rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 15-69 yaşları arasındaki 1216 kişi üzerinde yapılmıştır. Gonzalez ve ark. (242) yaptığı çalışma, İspanya'da bir yerleşim yerinde rastgele örnekleme yöntemi kullanılarak seçilen 18-92 yaş arasındaki 420 kişi üzerinde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda, hasta grubunu, hastanemiz dermatoloji kliniği tarafından takip edilen 18 yaş üzerindeki ETR hastaları; kontrol grubunu ise yine hastanemiz dermatoloji kliniğine başvuran akne vulgaris, dermatofitoz, telogen effluvium, alopesi areata, vitiligo, hirsutizm hastaları gibi mast hücre yüksekliği beklenmeyen hastalar oluşturmuştur. Çalışmamızda örneklem hesabı yapılmış olmakla birlikte, hasta ve kontroller çalışmaya dahil edilirken herhangi bir örnekleme yöntemi kullanılmamıştır. İki aylık bir süre içerisinde, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden rozase hastaları geriye dönük olarak taranmış ve çalışmamıza katılmayı kabul edip BGOF imzalayan 40 rozase hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Yine kontrol grubu için, yukarıda bahsedilen mast hücre yüksekliğine neden olmayan hastalıklar nedeniyle kliniğimize

başvuran, çalışmaya katılmayı kabul edip, BGOF imzalayan 40 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda, rozase hastalarında serum total triptaz düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum total triptaz düzeyinin mast hücre aktivasyonunun önemli bir göstergesi olduğu bilinmekte, sistemik anafilaksi ve sistemik mastositozun tanı ve takibinde rutin olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz ana bulgu, rozase ile mast hücre aktivasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamız kesitsel özellikte olduğu için, neden sonuç ilişkisi tam anlamıyla kurulamamaktadır. Bu aynı zamanda çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Çalışmamız, rozase hastalarında gelecekte yapılacak olan klinik çalışmalar için bir basamak teşkil etmektedir. Serum total triptaz düzeyi artışının gelecek çalışmalarda teyit edilmesi durumunda; araştırmacılar, rozase hastalığı için bir serum total triptaz düzeyi eşik değeri belirlemeye yönelmelidir. Gelecekteki klinik çalışmalarla, rozase hastaları için böyle bir eşik değer belirlenmesi durumunda, bir sonraki aşamada, mast hücre aktivasyonu gözlenen diğer hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubu olan mast hücre stabilizatörlerinin, serum total triptaz düzeyi yüksek olan rozase hastalarındaki etkinliği araştırılmalıdır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamız 40 ETR hastası ve 40 kontrol hastası ile yürütülmüştür. Çalışma gruplarında serum total triptaz düzeyleri ölçülmüş, bu değerler, çalışma grupları arasında karşılaştırılmış; çalışma gruplarının kendi içlerinde, tanımlayıcı özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.
2. Serum total triptaz düzeyleri rozase grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
3. Rozase grubunda ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre serum total triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
4. Rozase grubunun ve kontrol grubunun serum total triptaz düzeyleri ile yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
5. Rozase grubunda ve kontrol grubunda sigara kullananlarda serum total triptaz düzeyleri, sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
6. Rozase grubunun ve kontrol grubunun serum total triptaz düzeyleri ile VKİ'leri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur.
7. Rozase grubunda ve kontrol grubunda ek hastalık durumlarına göre ve Fitzpatrick deri tiplerine göre serum total triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
8. Rozase grubunda serum total triptaz düzeyleri ile sırasıyla hastalık başlama yaşı, hastalık süresi ve rozase klinik skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
9. Tedavi durumlarına göre, aile öyküsü durumlarına göre, oküler tutulum durumlarına göre ve oküler tutulum şiddetine göre serum total triptaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
10. Rozase ve kontrol grubunda serum triptaz düzeyleri ile sırasıyla glukoz, kreatinin, üre, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin, Hgb, serum demir, serum

ferritin, DDBK, TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Arıcan Ö. Rozaseada etyopatogenez, tanı ve tedavi. Genel Tıp Derg 2005; 15(1): 35-41.
2. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 1989;69:419-23.
3. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. Int J Mol Sci 2016; 17: 1562.
4. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derma Venereol 2010; 90(3): 269-73.
5. Mihm MC, Clark WH, Reed RJ, Caruso MG. Mast cell infiltrates of the skin and the mastocytosis syndrome. Hum Pathol 1973; 4(2): 231-9.
6. Chen CC, Grimbaldston MA, Tsai M, Weissman IL, Galli SJ. Identification of mast cell progenitors in adult mice Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 11408-13.
7. Caughey GH. Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators. Adv Exp Med Biol 2011; 716: 212-34.
8. Ren S, Sakai K, Schwartz LB. Regulation of human mast cell β -tryptase: Conversion of inactive monomer to active tetramer at acid pH. J Immunol 1998; 160: 4561-9.
9. Peng Q, McEuen AR, Benyon RC, Walls AF. The heterogeneity of mast cell tryptase from human lung and skin. Eur J Biochem 2003; 270: 270-83.
10. Aroni K, Tsagrioni E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. Arch Dermatol Res 2008; 300:125-31.

11. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two R, Gallo RL, di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014; 134(11): 2728-36.
12. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *British journal of dermatology*, 2012; 167(3): 598-605.
13. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol* 2010; 24(5): 565-71.
14. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138(2):124-8.
15. Pele M.T. Rosacea. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. 7. Baskı. 1. Cilt. New York, Mc Graw-Hill, 2008; 703-9.
16. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(6): 27-35.
17. Bakar Ö, Demirçay Z. Rozase etyopatogenezi ve yeni sınıflaması. *Türkderm* 2007;41:77-80.
18. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 2008; 217(2): 169-72.
19. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *British Journal of Dermatology* 2011; 165(4): 865-73.
20. Moustafa F, Hopkinson D, Huang KE, Feldman S. Prevalence of rosacea in community settings. *J Cutan Med Surg* 2015;19:149-52.
21. Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:70-3.
22. Tuzun Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakus O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol* 2014; 32: 35-46.

23. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: a cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1213–9.
24. Chang AL, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015; 135(6): 1548-55.
25. Yazici AC, Tamer L, İkizoğlu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSMT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photo* 2006; 22: 208-10.
26. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E, Kourmouli N, Veletza S. Assessment of Tachykinin Receptor 3' Gene Polymorphism rs3733631 in Rosacea. *Int Sch Res Notices* 2015; Article ID 469402: 6 pages.
27. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, McGovern DPB, Wu J, Annese V, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet* 2009; 41(2): 216-20.
28. Spoenclin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in patients with ulcerative colitis and crohn's disease: a population-based case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(3): 680-7.
29. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen YD, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73(2): 249–54.
30. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(4): 604-8.
31. Benachour H, Zaiou M, Samara A, Herbeth B, Pfister M, Lambert D, et al. Association of human cathelicidin (hCAP-18/LL-37) gene expression with cardiovascular disease risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(10): 720-8.

32. Takci Z, Bilgili SG, Karadag AS, Kucukoglu ME, Selek S, Aslan M. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(2): 367-70.
33. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol* 2016; 152(5): 541–5.
34. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: A population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(3): 399–406.
35. Scharschmidt TC, Yost JM, Truong SV, Steinhoff M, Wang KC, Berger TG. Neurogenic rosacea: a distinct clinical subtype requiring a modified approach to treatment. *Arch Dermatol* 2011; 147(1): 123-6.
36. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease: A Danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol* 2016; 73(5): 529-34.
37. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol* 2016; 79(6): 921–8.
38. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63(1): 33-9.
39. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, Inomata K, Hayashi A, Arakaneet K, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2005; 153(Suppl 2): 6-12.
40. Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD, Manikamet R. Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *Int J Sci* 2015; 12(5): 387.
41. Graepel R, Fernandes ES, Aubdool AA, Andersson DA, Bevan S, Brain SD. 4-Oxo-2-nonenal (4-ONE): evidence of transient receptor potential ankyrin 1-dependent and -independent nociceptive and vasoactive responses in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337(1): 1.

42. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55(2): 77-81.
43. Brink N, Szamel M, Young AR, Wittern KP, Bergemann J. Comparative quantification of IL1beta, IL-10, IL-10r, TNFalpha and IL-7 mRNA levels in UV-irradiated human skin in vivo. *Inflamm Res* 2000;49:290-6.
44. Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. *Dermatol Clin* 2018; 36(2): 81–6.
45. Lee Y, Kim H, Kim S, Shin MH, Kim YK, Kim KH, et al. Myeloid differentiation factor 88 regulates basal and UV-induced expressions of IL-6 and MMP-1 in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2009;129:460-7.
46. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(5):749–58.
47. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol* 2012; 21(12): 906-10.
48. Moravvej H, Dehghan-Mangabadi M, Abbasian MR, Meshkat-Razavi G. Association of rosacea with demodicosis. *Arch Iran Med* 2007; 10(2): 199-203.
49. Kocak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. Permethrin 5% versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomised placebo controlled study. *Dermatology* 2002; 205(3): 265-70.
50. Bastos MC, Ceotto H, Coelho ML, Nascimento JS. *Curr Pharm Biotechnol* 2009; 10(1): 38–61.
51. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(1): 49-52.
52. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2): 266-72.

53. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 328-33.
54. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol* 2003; 42: 601-4.
55. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157(3): 474-81.
56. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation *Br J Dermatol* 2012; 166: 753-60.
57. Chen Y, Moore CD, Zhang JY, Hall RP, MacLeod AS, Liedtke W. TRPV4 moves toward center-fold in rosacea pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2017; 137(4): 801-4.
58. Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N, Baskan E, Ozkol H. Rosacea and exposure to tandoor heat: is there an association? *Int J Dermatol* 2015; 54(12): 1429-34.
59. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental stress elicits sustained and reproducible increases in skin sympathetic nerve activity. *Physiol Rep* 2013; 1(1): 1-8.
60. Metzler-Wilson K, Toma K, Sammons D, Mann S, Jurovcik AJ, Demidova O, et al. Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients. *J Neurophysiol* 2015; 114: 1530-7.
61. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9: 679-91.
62. Schaubert J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007;127:510-2.
63. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *The FASEB journal* 2006; 20(12): 2068-80.

64. Zaiou M, Gallo RL. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics. *J Mol Med (Berl)* 2002;80:549-61.
65. Braff MH, Hawkins MA, Di Nardo A, Lopez-Garcia B, Howell MD, Wong C, et al. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. *J Immunol* 2005; 174(7): 4271-8.
66. Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, Nagaoka I, Ikeda S, Okumura K, et al. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils. *Br J Dermatol* 2007;157:1124-31.
67. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003;111:1665-72.
68. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-80.
69. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol* 2015; 135(9): 2198-208.
70. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011; 15(1): 2-11.
71. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26:659-67.
72. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4): 584-7.

73. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1): 148–55.
74. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51(3): 327-41.
75. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14 Suppl 6:4-15.
76. Greaves MW, Burova E. Flushing: causes, investigation and clinical consequences. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8: 91-100.
77. Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea* 2007;26(1):42-46.
78. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment *J R Soc Med* 1997; 90: 144-50.
79. Scheinfeld N, Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med* 2010; 122: 139-43.
80. Izikson L, English JC, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 193-208.
81. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):233-45.
82. Mowad CM, Marks JG. Allergic contact dermatitis. In: Jorizzo JL, Rapini RP, Bologna JL, eds. *Dermatology*, 2th ed, Mosby Elsevier, Spain; 2008. p.209-22.
83. Cohen ED. Irritant contact dermatitis. In: Jorizzo JL, Rapini RP, Bologna JL, eds. *Dermatology*, 2th ed, Mosby Elsevier, Spain; 2008. p.223-30.
84. Dessinoti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:343-51.
85. Dessinoti C, Antoniou C. The “red face”: Not always rosacea. *Clin Dermatol* 2017;35:201-6.

86. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A Review. *P T* 2009;34(1):38-45.
87. Snyder M, Turrentine JE, Cruz PD. Photocontact Dermatitis and Its Clinical Mimics: an Overview for the Allergist. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019 Feb;56(1):32-40.
88. Chasset F, Richez C, Martin T, Belot A, Korganow AS, Arnaud L. Rare diseases that mimic Systemic Lupus Erythematosus (Lupus mimickers). *Joint Bone Spine* 2019;86:165.
89. Brown TT, Choi EY, Thomas DG, Hristov AC, Chan MP. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: Histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:100-7.
90. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015;51:638-56.
91. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. Mixed connective tissue disease. *Best pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:95-111.
92. Noe MH, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23: 482-6.
93. Rubenstein RM, Malerich SA. *Malassezia* (pityrosporum) folliculitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(3):37-41.
94. Elston CA, Elston DM. Demodex mites. *Clin Dermatol* 2014;32:739-43.
95. Bonnetblanc J, Bedane C: Erysipelas – recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 157-63.
96. McCormack CJ, Cowen P. Haber's syndrome. *Australas J Dermatol* 1997;38:82-4.
97. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. *J Am Board Fam Pract* 2002;15(3):214-7.
98. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea, part II: topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):761-70.
99. Del Rosso JQ. Medical treatment of rosacea with emphasis on topical therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:5-13.

100. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea II Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 499-512.
101. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:723-30.
102. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Two A, et al. Cathelicidin, kallikrein 5 and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:570-7.
103. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 2005; 174: 2467-70.
104. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol* 1993;32:65-7.
105. Bamford JTM, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 107-8.
106. Karabulut AA, Izol Serel B, Eksioğlu HM. A randomized, single-blind, placebo-controlled, split-face study with pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(6):729-34.
107. Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, Naraghi Z, Jebraeili R. Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs, placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(12): 2105-2117.
108. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3).
109. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(8): 876-82.

110. Alvarez-Elcoro S,ENZLER MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:613–34.
111. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2- mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012;132:2198-205.
112. da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem* 2014; 62: 698-738.
113. Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 2000; 404: 193-7.
114. Franco CB, Chen CC, Drukker M, Weissman IL, Galli SJ. Distinguishing mast cell and granulocyte differentiation at the single-cell level. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 361-8.
115. Agis H, Willheim M, Sperr WR, Wilfing A, Kromer E, Kabrna E, et al. Monocytes do not make mast cells when cultured in the presence of SCF. Characterization of the circulating mast cell progenitor. *J Immunol* 1993; 151(8): 4221-7.
116. Irani AM, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 1994; 15: 303-8.
117. Church MK, Levi-Schaffer F. The human mast cell. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 155-60.
118. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014;14(7):478-94.
119. Lagunoff D, Wan H. Temperature-dependence of mast cell histamine secretion. *J Cell Biol* 1974; 61:809-11.
120. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 125:73-80.

121. Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Liberation of Histamine and Heparin by Peptone from the Isolated Dog's Liver. *Amer J Physiol* 1947;156:261.
122. Lundquist A, Pejler G. Biological implications of preformed mast cell mediators. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(6): 965-75.
123. Kushnir-Sukhov NM, Brown JM, Wu Y, Kirshenbaum A, Metcalfe DD. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:498-9.
124. Carena MP, Mariani ML, Ordóñez A, Penissi AB. Effect of common food additives on mast cell activation. *Insights Clin Cell Immunol* 2019; 3: 1-5.
125. Theoharidis TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential released mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation *Immunol Rev* 2007; 217: 65-78.
126. Fajardo I, Pejler G. Formation of active monomers from tetrameric human β -tryptase. *Biochem J* 2003; 369: 603-10.
127. Tam EK, Caughey GH. Degranulation of airway neuropeptides by human lung tryptase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 27-32.
128. Walls AF, Brain SD, Desai A, Jose PJ, Hawkings E, Church MK, et al. Human mast cell tryptase attenuates the vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1243-8.
129. Lohi J, Harrima I, Keski-Oja J. Pericellular substrates of human mast cell tryptase: 72 000 dalton gelatinase and fibronectin. *J Cell Biochem* 1992; 50: 337-49.
130. Walls AF, Bennet AR, Sueiras-Diaz J, Olsson H. The kininogenase activity of human mast cell tryptase. *Biochem Soc Trans* 1992; 20: 260-5.
131. Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells: stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol* 1996; 156: 275-83.

132. Brown JK, Tyler CL, Jones CA, Ruoss SJ, Hartman T, Caughey GH. Tryptase, the dominant secretory granular protein in human mast cells, is a potent mitogen for cultured dog tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 227-36.
133. He S, Gaca MDA, Walls AF. A role for tryptase in the activation of human mast cells: modulation of histamine release by tryptase and inhibitors of tryptase. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 289-97.
134. Kawabata A, Kuroda R. Protease-Activated Receptor (PAR), a novel family of G-protein-coupled seven trans-membrane domain receptors: activation mechanisms and physiological roles. *JPN J Pharmacol* 2000; 82: 171-4.
135. Berger P, Tunon-de-Lara JM, Savineau JP, Marthan R. Selected contribution: Tryptase-induced PAR-2-mediated Ca²⁺ signaling in human airway smooth muscle. *Journal of Applied Physiology* 2001; 91: 995-1003.
136. Vergnolle N. Proteinase-activated receptors – novel signals for GI pathophysiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 257-66.
137. Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992; 103: 1075-95.
138. Nguyen TD, Moody MW, Steinhoff M, Okolo C, Koh DS, Bunnett NW. Trypsin activates pancreatic duct epithelial cell ion channels through proteinase-activated receptor-2. *J Clin Invest* 1999; 103: 261-9.
139. Berger A. PAR-2 antagonists – the next generation of anti-inflammatories? *British Medical Journal* 2000; 320: 334.
140. Huang C, Wong GW, Ghildyal N, Gurish MF, Sali A, Matsumoto R, et al. The tryptase, mouse mast cell protease 7, exhibits anticoagulant activity in vivo and in vitro due to its ability to degrade fibrinogen. *J Biol Chem* 1997; 272: 31885-93.
141. Fisher MM, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia. Current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 4: 263-84.

142. Enrique E, Garcia-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy* 1999; 54: 602-6.
143. Wenzel SE, Fowler AA, Schwartz LB. Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge. In vivo release of histamine and tryptase in atopic subjects with and without asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(5): 1002-8.
144. Oh SW, Pae CI, Lee DK, Jones F, Chiang GK, Kim HO, et al. Tryptase inhibition blocks airway inflammation in a mouse asthma model. *J Immunol* 2002; 168: 1992-2000.
145. Krishna MT, Chauhan A, Little L, Sampson K, Hawksworth R, Mant T, et al. Inhibition of mast cell tryptase by inhaled APC366 attenuates allergen-induced late-phase airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1039-45.
146. Erin EM, Leaker BR, Zacharasiewicz A, Higgins LA, Nicholson GC, Boyceet MC, et al. Effects of a reversible β -tryptase and trypsin inhibitor (RWJ-58643) on nasal allergic responses. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 458-64.
147. Buckley MG, Variend S, Wall AF. Elevated serum concentrations of β -tryptase, but not α -tryptase, in SIDS. An investigation of anaphylactic mechanisms. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31: 1696-704.
148. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B, et al. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol* 2003;12:886-910.
149. Abe M, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y. Effect of mast cell-derived mediators and mast cell-related neutral proteases on human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. *J Allergy Clin Immunol* 106:78-84.
150. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol* 2001; 12: 303-13.

151. Kauhanen P, Kovanen PT, Reunala T, Lassila R. Effects of skin mast cells on bleeding time and coagulation activation at the site of platelet plug formation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 843-47.
152. Gottwald T, Coerper S, Schäffer M, Köveker G, Stead R. The mast cell-nerve axis in wound healing: a hypothesis. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 8-20.
153. Thomas VA, Wheelless CJ, Stack MS, Johnson DA. Human mast cell tryptase fibrinogenolysis: kinetics, anticoagulation mechanism, and cell adhesion disruption. *Biochemistry* 1998; 37: 2291-8.
154. Rock MJ, Despot J, Lemanske RF. Mast cell granules modulate alveolar macrophage respiratory-burst activity and eicosanoid metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 452-61.
155. Kanwar S, Kubes P. Ischemia/reperfusion-induced granulocyte influx is a multistep process mediated by mast cells. *Microcirculation* 1994; 1: 175-82.
156. Levi-Schaffer F, Kupietzky A. Mast cells enhance migration and proliferation of fibroblasts into an in vitro wound. *Exp Cell Res* 1990; 188: 42-9.
157. Katayama I, Yokozeki H, Nishioka K. Mast-cell-derived mediators induce epidermal cell proliferation: clue for lichenified skin lesion formation in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 410-4.
158. Meininger CJ, Zetter BR. Mast cells and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 73-9.
159. Moulin V, Castilloux G, Auger FA, Garrel D, O'Connor-McCourt MD, Germain L. Modulated response to cytokines of human wound healing myofibroblasts compared to dermal fibroblasts. *Exp Cell Res* 1998; 238: 283-93.
160. Hebda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast cell and myofibroblast in wound healing. *Dermatol Clin* 1993; 11: 685-96.
161. Moulin V. Growth factors in skin wound healing. *Eur J Cell Biol* 1995; 68: 1-7.

162. Maurer M, Paus R, Czarnetzki BM. Mast cells as modulators of hair follicle cycling. *Exp Dermatol* 1995; 4: 266-71.
163. Lesclous P, Schramm F, Gallina S, Baroukh B, Guez D, Saffar JL. Histamine mediates osteoclastic resorption only during the acute phase of bone loss in ovariectomized rats. *Exp Physiol* 2006; 91: 561-70.
164. Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 32-36.
165. Smith R, Ransjö M, Tatarczuch L, Song SJ, Pagel C, Morrison JR, et al. Activation of protease-activated receptor-2 leads to inhibition of osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 507-16.
166. Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M. N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1891-4.
167. Nautiyal KM, Dailey CA, Jahn JL, Rodriguez E, Son NH, Sweedler JV, et al. Serotonin of mast cell origin contributes to hippocampal function. *Eur J Neurosci* 2012; 36(3): 2347-59.
168. Déry O, Corvera CU, Steinhoff M, Bunnett NW. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases. *Am J Physiol* 1998; 274: 1429-52.
169. Vergnolle N, Wallace JL, Bunnett NW, Hollenberg MD. Protease-activated receptors in inflammation, neuronal signaling and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 146-52.
170. Coelho AM, Vergnolle N, Guiard B, Fioramonti J, Bueno L. Proteinases and proteinase-activated receptor 2: a possible role to promote visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2002; 122: 1035-47.
171. Cenac N, Garcia-Villar R, Ferrier L, Larauche M, Vergnolle N, Bunnett N. Proteinase-activated receptor-2-induced colonic inflammation in mice: possible involvement of afferent neurons, nitric oxide and paracellular permeability. *J Immunol* 2003; 170(8):4296.

172. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, Ribatti D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol* 2004; 19: 259-70.
173. Stack MS, Johnson DA. Human mast cell tryptase activates single-chain urinary-type plasminogen activator (pro-urokinase). *J Biol Chem* 1994; 269: 9416-9.
174. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J Exp Med* 1980; 152: 931-44.
175. Montesano R, Orci L, Vassalli P. In vitro rapid organization of endothelial cells into capillary-like networks is promoted by collagen matrices. *J Cell Biol* 1983; 97: 1648-52.
176. Bikfalvi A, Sauzeau C, Moukadiri H, Maclouf J, Busso N, Bryckaert M, et al. Interaction of vasculotropin/vascular endothelial cell growth factor with human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Physiol* 1991; 149(1): 50-9.
177. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwartz LB, Tonnesen MG, et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 1997; 99: 2691-700.
178. Joško J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 89-98.
179. Sörbo J, Jakobsson A, Norrby K. Mast-cell histamine is angiogenic through receptors for histamine1 and histamine2. *Int J Exp Pathol* 1994; 75: 43-50.
180. Galli SJ, Grimaldestone M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(6): 478-86.
181. Hofmann AM, Abraham SN. New roles for mast cells in modulating allergic reactions and immunity against pathogens. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 679-86.

182. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 787-99.
183. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 2008; 213: 251-60.
184. Fukuda M, Ushio H, Kawasaki J, Niyonsaba F, Takeuchi M, Baba T, et al. Expression and functional characterization of retinoic acid-inducible gene-I-like receptors of mast cells in response to viral infection. *J Innate Immun* 2008; 5: 163-73.
185. Graham AC, Hilmer KM, Zickovich JM, Obar JJ. Inflammatory response of mast cells during influenza A virus infection is mediated by active infection and RIG-I signaling. *J Immunol* 2013; 190: 4676-84.
186. Malaviya R, Twosten NJ, Ross EA, Abraham SN, Pfeifer JD. Mast cells process bacterial Ags through a phagocytic route for class I MHC presentation to T cells. *J Immunol* 1996; 156: 1490-6.
187. Stelekati E, Bahri R, D'Orlando O, Orinska Z, Mittrücker HW, Langenhan R, et al. Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8⁺ T cell effector functions. *Immunity* 2009; 31: 665-76.
188. Reuter S, Stassen M, Taube C. Mast cells in allergic asthma and beyond. *Yonsei Med J* 2010; 51: 797-807.
189. Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002; 196: 1645-51.
190. Nigo YI, Yamashita M, Hirahara K, Shinnakasu R, Inami M, Kimura M, et al. Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2286-91.
191. Gelbmann CM, Mestermann S, Gross V, Köllinger M, Schölmerich J, Falk W. Strictures in Crohn's disease are characterised by an accumulation of mast cells colocalised with laminin but not with fibronectin or vitronectin. *Gut* 1999; 45: 210-7.

192. Middel P, Reich K, Polzien F, Blaschke V, Hemmerlein B, Herms J, et al. Interleukin 16 expression and phenotype of interleukin 16 producing cells in Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 795-803.
193. Wintroub BU, Mihm MC, Goetzl EJ, Soter NA, Austen KF. Morphologic and functional evidence for release of mast-cell products in bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 1978; 298: 417-21.
194. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP, Sterba PM, Vonakis BM. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization. *Clin Immunol* 2009; 132(3): 342-8.
195. Geoffrey R, Jia S, Kwitek AE, Woodliff J, Ghosh S, Lernmark A, et al. Evidence of a functional role for mast cells in the development of type 1 diabetes mellitus in the BioBreeding rat. *J Immunol* 2006; 177: 7275-86.
196. Brown MA, Tanzola MB, Robbie-Ryan M. Mechanisms underlying mast cell influence on EAE disease course. *Mol Immunol* 2002; 38: 1373-8.
197. Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, Lincoln R, Theoharides TC. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 1995; 37: 63-6.
198. Seeldrayers P, Yasua D, Weiner H, Johnson D. Treatment Of Experimental Allergic Neuritis With Nedocromil Sodium. *J Neuroimmunol* 1989; 25: 221-6.
199. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 686-92.
200. Metcalfe D. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946-56.
201. Valent P, Horny H, Escribano L, Longley B, Li C, Schwartz L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leukemia Res* 2001; 25: 603-25.
202. Patella V, de Crescenzo G, Ciccarelli A, Marinò I, Adt M, Marone G. Human heart mast cells: a definitive case of mast cell heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 386-93.

203. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994; 90: 1669-78.
204. Lindstedt L, Lee M, Castro GR, Fruchart JC, Kovanen PT. Chymase in exocytosed rat mast cell granules effectively proteolyzes apolipoprotein AI-containing lipoproteins. *J Clin Invest* 1996; 97(10): 2174-82.
205. Lee M, Kovanen PT, Tedeschi G, Oungre E, Franceschini G, Calabresi L. Apolipoprotein composition and particle size affect HDL degradation by chymase: effect on cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2003; 44: 539-46.
206. Ferrer M, Nuñez-Córdoba JM, Luquin E, Grattan CE, De la Borbolla JM, Sanz ML, et al. Serum total tryptase levels are increased in patients with active chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2010 Dec;40(12):1760-6.
207. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21(1): 335-76.
208. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol* 2001; 117(1): 91-7.
209. Gallo RL, Ono M, Povsic T, Page C, Eriksson E, Klagsbrun M, et al. Syndecans, cell surface heparan sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds. *PNAS* 1994; 91(23): 11035-9.
210. Nizet V, Ohtake T, Lauth X, Trowbridge J, Rudisill J, Dorschner RA, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001;414:454-7.
211. De Y, Chen Q, Schmidt AP, Anderson GM, Wang JM, Wooters J, et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med* 2000;192(7):1069-74.

212. Murakami M, Lopez-Garcia B, Braff M, Dorschner RA, Gallo RL. Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense. *The J Immunol* 2004; 172(5): 3070-7.
213. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK, Drijfhout JW, Sørensen OE, Borregaard N, et al. The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Immunol* 2003;171.
214. Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, et al. Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J Immunol* 2005;175(7):4662-8.
215. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 2004;75(1):39-48.
216. Mascarenhas NL, Wang Z, Chang YL, Di Nardo A. TRPV4 Mediates mast cell activation in cathelicidin-induced rosacea inflammation. *J Invest Dermatol* 2017;137:972-5.
217. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 2003;170:2274-8.
218. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15:53-62.
219. Komericki P, Arbab E, Grims R, Kränke B, Aberer W. Tryptase as severity marker in drug provocation tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140: 164–9.
220. Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, Xia HZ, Lawrence MS, Schwartz B. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1086–92.
221. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1411–4.

222. Schwartz LB, Min HK, Ren S, Xia HZ, Hu J, Zhao W, et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol* 2003;170(11):566.
223. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1622-6.
224. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van Der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994;14(3):190-204.
225. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin* 2006;26(3):451-63.
226. Brown SGA, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emergency Medicine* 2004;16(2):120-4.
227. Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:175-81.
228. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiol* 2003;99:536-45.
229. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018;282:232-47.
230. Zheng R, Qian L, Yu J, Li M, Qian Q. Analysis of the changes in Th9 cells and related cytokines in the peripheral blood of spontaneous urticaria patients. *Biomed Rep* 2017;6:633-9.
231. Bae Y, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Hong GU, Ro JY, et al. Periostin and interleukin-13 are independently related to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:457-60.

232. Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. The relationship between circulating concentrations of interleukin 17 and C reactive protein in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:25.
233. Trinh HK, Pham DL, Ban GY, Lee HY, Park HS, Ye YM. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:102-10.
234. Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, Griffiths CE, Sarma V, Mitra RS, et al. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991;138:129-40.
235. Turbitt ML, Akhurst RJ, White SI, MacKie RM. Localization of elevated transforming growth factor-alpha in psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 1990;95:229-32.
236. Hammerberg C, Arend W, Fisher G, Chan LS, Berger AE, Haskill JS, et al. Interleukin-1 receptor antagonist in normal and psoriatic epidermis. *J Clin Invest* 1992;90:571-83.
237. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6367-71.
238. Bata-Csorgo ZS, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest* 1995;95(1):317-27.
239. Ackermann L, Harvima IT, Pelkonen J, Ritamaki-Salo V, Naukkarinen A, Harvima RJ, et al. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma. *Br J Dermatol* 1999;140:624-33.
240. Harvima IT, Naukkarinen A, Paukkonen K, Harvima RJ, Aalto ML, Schwartz LB, et al. Mast cell tryptase and chymase in developing and mature psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1993;285: 184-92.

241. Fenger RV, Linneberg A, Vidal C, Vizcaino L, Husemoen LL, Aadahl M, et al. Determinants of Serum Tryptase in a General Population: The Relationship of Serum Tryptase to Obesity and Asthma. *Int Arch Allergy and Immunol* 2016;157(2):151-8.
242. Gonzalez-Quintela A, Vizcaino L, Gude F, Rey J, Meijide L, Fernandez-Merino C, et al. Factors influencing serum total tryptase concentrations in a general adult population. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:701–6.



EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih: 16/07/2019

Versiyon No:02

Sayfa 1/2

“ İLAÇ DIŞI / GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK OLAN “HASTALAR” İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Eritematotelenjektatik tip rozase hastalarında serum triptaz düzeylerinin araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde rozase hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Gülşah Koçak sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Araştırmanın temel amacı: Rozase hastalığının patogenezinde mast hücrelerinin rolünü ortaya koymaktır.

Araştırma tek merkezli bir çalışmadır. 40 Eritematotelenjektatik tip rozase hasta grubu ve 40 kontrol grubu alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Bir olgu rapor formu doldurulup bilgileriniz alındıktan sonra onamınız alınacaktır.

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin (alışılmış) tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (2 ml) Triptaz isimli enzim düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Bu enzim düzeyi floresan enzim immunoassay (FEIA) yöntemiyle Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışılacaktır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır.

Araştırmanın 1 yılda tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Size rutin takip ve tedaviniz dışında herhangi başka bir ek girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Eritematotelenjektatik tip rozase hastalığında mast hücre aktivasyonunun varlığı ortaya konursa mast hücre stabilizörlerinin tedavide faydaları olabileceği teorik olarak kanıtlanmış olacak ve bu çalışma birçok araştırmaya referans olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Dr. Gülşah Koçak
TELEFON: 05306520690

GÖREVİ: Araştırma Görevlisi

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Gülşah Koçak tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gülşah Koçak’ı, 05306520690 no’lu telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

**“İLAÇ DIŞI / GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK OLAN “KONTROL GRUBU” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

“Eritematotelenjektatik tip rozase hastalarında serum triptaz düzeylerinin araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Gülşah Koçak sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Araştırmanın temel amacı: Rozase hastalığının patogeneğinde mast hücrelerinin rolünü ortaya koymaktır.

Araştırma tek merkezli bir çalışmadır. 40 Eritematotelenjektatik tip rozase hasta grubu ve 40 kontrol grubu alınacaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, çalışma konusunu oluşturan hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin de (*veya/duruma göre diğer bireylerin de*) katılımına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Kontrol grubu; polikliniğe başvuran, 18 yaşından büyük, rozase tanısı olmayan, triptaz düzeyini artıran koroner arter hastalığı, multipl skleroz, son dönem böbrek hastalığı, miyeloid neoplazmlar, vaskülit, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, atopik dermatit, psoriasis, ürtiker ve anjiödem, mastositoz ve anafilaksi tanısı olmayan, mast hücre yüksekliği beklenmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Bir olgu rapor formu doldurulup bilgileriniz alındıktan sonra onamınız alınacaktır.

Hastaneye gelme nedeniniz için yapılan rutin (alışılmış) tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (2 ml) Triptaz isimli enzim düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Bu enzim düzeyi fluoresan enzim immunoassay (FEIA) yöntemiyle Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışılacaktır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır.

Araştırmanın 1 yılda tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Size rutin takip ve tedaviniz dışında herhangi başka bir ek girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Eritematotelenjektatik tip rozase hastalığında mast hücre aktivasyonunun varlığı ortaya konursa mast hücre stabilizörlerinin tedavide faydaları olabileceği teorik olarak kanıtlanmış olacak ve bu çalışma birçok araştırmaya referans olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Dr. Gülşah Koçak GÖREVİ: Araştırma Görevlisi TELEFON: 05306520690
(*Katılımcının/Hastanın Beyanı*)

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Gülşah Koçak tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gülşah Koçak’ı, 05306520690 no’lu telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK 2. ROZASE TAKİP FORMU

ROZASE TAKİP FORMU	
Hasta No :	Tarih :
Hastanın Adı-Soyadı :	Yaş :
Dosya No :	Cinsiyet : <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K
Başvuru Tarihi :	Medeni Durum :
Adres :	Meslek :
Telefon :	
Hastanın Yakınması / Öyküsü	
Hastalık Başlama Yaşı :	Aile Öyküsü : <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Hastalık Süresi :	Alışkanlıklar
İlk Semptom :	Sigara : <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Daha Önce Alınan Tedaviler :	Alkol : <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
Kullanılan İlaçlar :	
Tetikleyici Faktörler :	
<input type="checkbox"/> UV <input type="checkbox"/> Sıcak <input type="checkbox"/> Soğuk <input type="checkbox"/> Rüzgar <input type="checkbox"/> Stres <input type="checkbox"/> Menstruasyon	
<input type="checkbox"/> Alkol <input type="checkbox"/> Sıcak İçecek <input type="checkbox"/> Baharatlı Yiyecek <input type="checkbox"/> Egzersiz	
Ek Hastalık :	
Hastanın Muayene Bulguları	
Fitzpatrick Deri Tipi	Tutulan Bölgeler
<input type="checkbox"/> Tip 1 <input type="checkbox"/> Tip 2 <input type="checkbox"/> Tip 3	<input type="checkbox"/> Alın
<input type="checkbox"/> Tip 4 <input type="checkbox"/> Tip 5 <input type="checkbox"/> Tip 6	<input type="checkbox"/> Mâlar
Dermatolojik Fizik Muayene	<input type="checkbox"/> Burun
Laboratuvar Sonuçları :	<input type="checkbox"/> Çene
	<input type="checkbox"/> Ekstrafasiyal

EK 3. ROZASE KLİNİK SKORLAMASI

Birincil özellikler				
Geçici eritem (flushing)	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Kalıcı eritem	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Papül ve püstüller	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Telenjektazi	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
İkincil özellikler				
Yanma ve batma	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Plaklar	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Kuru görünüm	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Ödem	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Var	<input type="checkbox"/> Akut.		<input type="checkbox"/> Kronik	
Kronik	<input type="checkbox"/> Gode bırakan		<input type="checkbox"/> Gode bırakmayan	
Oküler bulgular	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Periferal yüz tutulumu	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok			
Var	Lokalizasyonu :			
Fimatöz değişiklikler	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Genel değerlendirme				
Hekimin alt tip değerlendirmesi				
Tip 1: Eritematotelenjektatik	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Tip 2: Papülopüstüler	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Tip 3: Fimatöz	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Tip 4: Oküler	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Hastanın genel değerlendirmesi	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Hafif	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Şiddetli
Rozase klinik skorlaması yok: 0; hafif: 1; orta: 2; şiddetli: 3 olarak yapılmaktadır.				

EK 4. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eritematotelenjektatik tip rozase hastalarında serum triptaz düzeylerinin araştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Özgür GÜNDÜZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıklar			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eritematotelenjektatik tip rozase hastalarında serum triptaz düzeylerinin araştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Ekim 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Ekim 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Ekim 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BAŞVURU FORMU	Ekim 2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DIĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:24/02	Tarih: 17.10.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eritematotelenjektatik tip rozase hastalarında serum triptaz düzeylerinin araştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>ow</i>
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLIVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>fu</i>
Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>md</i>
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>hy</i>
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>h</i>
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>bu</i>
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>hm</i>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Osman Çağlayan

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.