



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ROZASEA HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER RİSKİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YUSUF CİHAN DİRİM

UZMANLIK TEZİ

SIVAS-2020



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ROZASEA HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yusuf Cihan DİRİM

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğretim Üyesi Rukiye GÜNER

TEZ DANIŞMANI

SİVAS-2020

ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Üye : Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK

Üye : Doç.Dr. Zennure TAKÇI

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Rukiye YASAK GÜNER

Bu tez/..../..... tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Eğitim süresince yanında eğitim alma şansına sahip olduğum, mesleki tecrübelerinden her zaman yararlandığım, eğitimimin her aşamasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK, Prof. Dr. Melih Akyol, Doç. Dr. Sibel BERKSOY HAYTA ve Dr. Öğr. Üyesi Rukiye YASAK GÜNER'e

Tezimin planlanması ve sürdürülmesinde sonsuz desteği, yardımı ve sabrı ile yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Rukiye YASAK GÜNER'e

Göreve başladığım günden itibaren dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, oldukça yoğun geçen bu süreçte saygı ve sevgi dolu bir iş ortamında çalışmamızı sağlayan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Araştırma süresi boyunca büyük bir uyum içinde çalıştığım hastanemiz radyoloji asistanı Dr. İrfan BİÇER, Dr. İsmail TURGUT ve Dr.Hüseyin ÖZCAN'a

Fedakarlığı, sonsuz sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olduğunu bildiğim, desteğini daima hissettiğim sevgili eşim Hale OGAN DİRİM ve sabırsızlıkla doğmasını beklediğimiz oğlum Yiğit Alp DİRİM'e

Hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, desteklerini benden hiç esirgemeyen babam Vahdet DİRİM, annem Süheyla DİRİM ve kardeşim Melike Canan DİRİM'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf Cihan DİRİM

Sivas 2020

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Rozasea.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler.....	5
2.1.3.3. İmmün Sistem Disregülasyonu	8
2.1.3.4. Nörovasküler instabilite	10
2.1.4. Klinik Özellikler	12
2.1.5. Rozaseanın Alt Tipleri.....	13
2.1.5.1. Eritematelenjektazik Tip (ET)	14
2.1.5.2. Papülopüstüler Tip (PP)	14
2.1.5.3. Fimatöz Tip	14
2.1.5.4. Oküler Tip	15
2.1.6. Rozaseanın Varyantları.....	16
2.1.6.1. Granülomatöz Rozasea.....	16
2.1.6.2. Rozasea Fulminans	16

2.1.6.3. Rozasea Benzeri Hastalıklar	17
2.1.7. Rozaseada Klinik Şiddetin Belirlenmesi	18
2.1.8. Tanı	19
2.1.9. Histopatoloji.....	19
2.1.10. Ayırıcı Tanılar.....	20
2.1.11. Tedavi	22
2.1.11.1. Genel Önlemler	22
2.1.11.2. Güneş Koruyucular	23
2.1.11.3. Topikal Tedaviler	24
2.1.11.4. Sistemik Tedaviler	26
2.1.11.5. Lazer ve Yoğun Atış Işık Kaynakları.....	29
2.1.11.6. Cerrahi Tedaviler	29
2.2. Rozasea ve Kardiyovasküler Hastalık Riski.....	30
2.2.1. Rozasea ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	32
2.2.2 Karotis intima media kalınlığı ölçümünün subklinik ateroskleroz değerlendirmesindeki yeri.....	33
2.3. Rozasea ve Metabolik Sendrom	33
2.3.1. Rozasea ve Metabolik Sendrom İlişkisi.....	36
2.3.2. İnsulin Direncinin Değerlendirilmesi	37
3. MATERYAL METOD	38
3.1. Etik Kurul	38
3.2. Çalışma Dizaynı ve Olgu Seçimi	38
3.3. Olguların Klinik Değerlendirilmesi.....	38
3.3.1. Anamnez	38
3.3.2. Ölçümler	39
3.3.3. Rozasea Tipi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi	39
3.3.4. Karotis İntima Media Kalınlığını Ölçümü.....	39
3.3.5. Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	40
3.3.6. İnsulin Direncinin Değerlendirilmesi	40
3.3.7. Metabolik Sendromun Değerlendirilmesi.....	40
3.3.8. Obezitenin Değerlendirilmesi	41

3.3.9. Dislipideminin değerlendirilmesi	41
3.4. İstatiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKÇA	59
8. ÖZGEÇMİŞ	81
9. EKLER	82
EK-1. Tez Etik Kurul Kararı	82
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	85
EK-3. Olgü Kayıt Formu.....	87

KISALTMALAR

ATP III : Yetişkin Tedavi Paneli III

BCC : Bazal Hücreli Karsinom

CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

COX-2 : Siklooksijenaz 2

CRP : C Reaktif Protein

DM : Diyabet Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ET : Eritematotelenjektatik

ER : Endoplazmik Retikulum

GST : Glutasyon S-transferaz

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HOMA – IR : Homeostatik Değerlendirme Modeli-İnsülin Direnci

Hs – CRP : Yüksek Duyarlı C Reaktif Peptid

HT : Hipertansiyon

IFN - γ : İnterferon Gama

IPL : Yoğun Atış Işık Kaynakları

IR : İnsulin Rezistansı

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KİMK : Karotis İntima-Media Kalınlığı

KLK : Kallikrein

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MHC : Majör Histokompatibilite Kompleks

Mİ : Miyokard İnfarktüsü

MMP : Matriks Metalloproteinaz

NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NLRP3 : Nod like receptor pyrin domain containing 3

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1

PGE-2 : Prostaglandin E2

PP : Papülopüstüler

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SCC : Skuamöz Hücreli Karsinom

TG : Trigliserid

TNF-a : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TLR : Toll Like Reseptör

TRP : Transient Receptor Potential

TRPA-1 : Transient Receptor Potential Ankyrin 1

TRPV 1-4 : Transient Receptor Potential vanilloid tip 1-4

UV : Ultraviyoleye

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptid

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Koch Kriterleri	7
Tablo 2.2. Rozasea Tanı Kriterleri	12
Tablo 2.3. Rozasea Klinik Skorum (78)	18
Tablo 2.4. Rozaseayı Tetiklediği Düşünülen Faktörler ve Bu Faktörlerden Kaçınma Stratejileri.....	23
Tablo 2.5. Metabolik Sendrom için DSÖ Tanı Kriterleri.....	35
Tablo 2.6. Metabolik Sendrom NCEP ATP III Tanı Kriterleri.....	36
Tablo 3.1. Rozasea Hastalık Klinik Skorum Tablosu.....	39
Tablo 4.1. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	42
Tablo 4.2. Grupların Yaş Dağılımı.....	43
Tablo 4.3. Rozasea Grubundaki Hastaların Klinik Tipleri.....	43
Tablo 4.4. Rozasea Grubundaki Hastaların Demodeks Sayısı ve Hastalık Süresi....	44
Tablo 4.5. Rozasea ve Kontrol Grubunu Sigara Kullanımı.....	44
Tablo 4.6. Rozasea ve Kontrol Grubundaki Fizyolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	45
Tablo 4.7. Rozasea ve Kontrol Grubundaki Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 4.8. Gruplar Arasında KİMK, HOMA-IR, CRP ve Sedim Değerlendirmesi .	47
Tablo 4.9. Gruplar Arasında KİMK ve Bel Çevresi Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.10. Gruplar Arasında KİMK ve Yaş Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.11. Grupların Metabolik Sendrom Açısından Değerlendirilmesi	49
Tablo 4.12. Grupların Dislipidemi Açısından Değerlendirilmesi	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Duyu Nöronlarındaki TRPV-1 Reseptörü ve Rozasea İlişkili Aktivatörler	11
--	----



ÖZET

Rozasea Hastalarında Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi

Yusuf Cihan DİRİM, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sivas, 2020

Rozasea, değişken derecede yüzü etkileyen, eritem, papül püstül ve telenjektazilerle giden, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik tekrarlayıcı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda patogenezi antimitrobiyal peptidlerin ve toll like reseptörlerin (TLR) rol aldığı ve çeşitli tetikleyici faktörler sonrasında inflamasyonun gelişmesini sağladığı gösterilmiştir. Kronik inflamasyon ise geleneksel olmayan bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu, subklinik ateroskleroza ve insülin direncini artırdığı çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler çerçevesinde çalışmanın amacı, rozasea hastalarında artmış bir kardiyovasküler risk olup olmadığını tespitini yapmaktır. Vaka – kontrol çalışmamızda 40 rozasea hastası ve 40 kontrol hastası değerlendirildi. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki grupta subklinik ateroskleroza göstermek için karotis intima-media kalınlığı (KİMK), ultrasonografi cihazı ile ölçüldü. Ayrıca her iki grupta metabolik sendrom (MS), insülin direnci, dislipidemi ve obezite varlığına bakıldı. İnflamasyon belirteci olarak serum eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) düzeylerine çalışıldı. Çalışmamızda rozasea grubundaki bireylerin sağ-sol KİMK ortalama değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. KİMK her iki grupta yaş ve bel çevresi ile artmakta olup bu korelasyon rozasea grubunda kontrol grubuna göre daha kuvvetlidir. Metabolik sendrom prevalansı, insülin direnci, lipid profili, dislipidemi prevalansı, obezite, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri yönünden rozasea hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Rozasea hastaları ile kontrol grubu arasında KİMK değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmesi nedeniyle rozaseanın subklinik ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Ancak metabolik sendrom, insülin direnci, dislipidemi ve CRP gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin her iki grup arasında farklılık göstermemesi ise

subklinik ateroskleroz gelişiminde başka etyopatogenetik yollarla olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler : Rozasea, inflamasyon, kardiyovasküler risk, ateroskleroz, karotis intima-media kalınlığı, metabolik sendrom



ABSTRACT

Evaluation of Cardiovascular Risk in Rosacea Patients

Yusuf Cihan DİRİM, Sivas Cumhuriyet University Health Services and Research Hospital, Department of Skin and Venereal Diseases, Thesis of Medicine, Sivas, 2020

Rosacea is a chronic recurrent inflammatory skin disease with varying degrees of facial lesions, erythema, papule, pustules and telangiectasias. In recent years, antimicrobial peptides and toll-like receptors (TLR) have been implicated in the pathogenesis of inflammation after various triggering factors. Chronic inflammation has been shown to be an unconventional cardiovascular risk factor, increasing subclinical atherosclerosis and insulin resistance. The aim of this study is to determine whether there is an increased cardiovascular risk in rosacea patients. In our study, 40 rosacea patients and 40 control patients were evaluated. Patients with conventional cardiovascular risk factors were excluded. In both groups, carotid intima-media thickness (CIMT) showing subclinical atherosclerosis was measured by ultrasonography. In addition, metabolic syndrome (MS), insulin resistance, dyslipidemia and obesity were evaluated in both groups. Serum erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein (CRP) levels were evaluated as an indicator of inflammation. In our study, the mean right-left CIMT values of the individuals in the rosacea group were significantly thicker than the control group. CIMT increases with age and waist circumference in both groups and this correlation is stronger in rosacea group than in control group. There was no significant difference in the prevalence of metabolic syndrome, insulin resistance, lipid profile, prevalence of dyslipidemia, obesity, erythrocyte sedimentation rate and CRP levels between rosacea patients and control group. It was suggested that rosacea was an independent risk factor for the development of subclinical atherosclerosis due to the significant difference in CIMT values between rosacea patients and control group. However, the fact that cardiovascular risk factors such as metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia and CRP do not differ between the two groups suggests that subclinical atherosclerosis may be caused by other etiopathogenetic pathways.

Key words: Rosacea, inflammation, cardiovascular risk, atherosclerosis, carotid intima-media thickness, metabolic syndrom



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, değişken derecede yüzü etkileyen, eritem, papül-püstül ve telenjektazilerle seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. En sık 20-50 yaş arası insanlarda görülür. Görülme sıklığı toplumda yaklaşık %10'dur (1). Hastalığın temel olarak 4 klinik tipi vardır; eritematotelenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler. Bu tiplerin yanı sıra granümatöz rozasea, periorifisyal dermatit, pyoderma fasiyale ve steroid rozaseası olmak üzere varyantları da mevcuttur (2). Genetik duyarlılık, anormal vasküler reaktivite, helicobacter pylori enfeksiyonu, demodeks infestasyonu, hipertansiyon, psikojenik faktörler, sebore ve ultraviyoleye (UV) maruziyet rozaseanın etyopatogenizinde suçlanan faktörlerdir (3).

Hastalığın moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da immün sistem aktivasyonunun hastalık patofizyolojisinden primer olarak sorumlu olduğu düşünülmektedir. Rozaseanın antiinflamatuvar tedaviyle iyileşmesi ve histopatolojisinde mikst tip inflamatuvar infiltrat varlığı hastalığın primer inflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini de desteklemektedir.

Son yıllarda rozaseaya eşlik eden komorbiditeler yoğun olarak araştırılmakta ve çalışmalar altta yatan ortak inflamatuvar süreç üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılmış olan birçok gözlemsel çalışmada rozaseanın bazı sistemik hastalıklarla ilişkisi ortaya konulmuştur. Rozaseaya kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı, migren, depresyon, parkinson hastalığı, metabolik ve endokrin hastalıkların daha sık olarak eşlik ettiği düşünülmektedir (4-9). Bu durum, rozaseanın önceden inanıldığı gibi yalnızca deriye sınırlı lokalize bir hastalık mı yoksa bazı sistemik bulgu ve sonuçları olabilecek bir hastalık mı olduğu sorusunu gündeme getirmiştir (10).

Kronik inflamasyon geleneksel olmayan bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Daha önce damar duvarlarında pasif olarak lipit depolanması sonucu oluştuğu düşünülen ateroskleroz, bugün her basamağında inflamatuvar hücre ve mediyatörlerin önemli rol oynadığı kronik bir süreç olduğu gösterilmiştir (11). Rozasea da kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu için

benzer şekilde kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olabilir. Bu ilişkiyi araştıran oldukça az çalışma olup çıkan sonuçlar ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerini ve koroner arter hastalığı insidansı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur (10–12). Ancak rozasea ile kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif korelasyon gösteren bu çalışmaların yanında, bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (9,13,14).

Bizim çalışmamızın ana amacı rozasea hastalarında kardiyovaskülerin riskin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamaktır. Subklinik ateroskleroz varlığını non-invaziv ve kolay göstermek için kullanılan en sık yöntem B-mod ultrasonografi (USG) ile karotis intima-media kalınlığının (KİMK) hesaplanmasıdır (15). Bu doğrultuda çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin subklinik aterosklerozunu değerlendirmek için karotis intima-media kalınlığı USG ile ölçülecektir. Ayrıca diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olarakta her iki grupta metabolik sendrom (MS), insülin direnci, dislipidemi ve obezite varlığına bakılacak inflamasyon belirteci olarak C reaktif protein (CRP) ve serum eritrosit sedimentasyon hızı çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rozasea

2.1.1. Tanımı

Rozaseanın tıbbi olarak ilk tanımlanması 14. Yüzyılda Dr. Guy de Chauliac tarafından yapılmıştır (16). Rozasea; değişken derecede yüzü etkileyen eritem, papül, püstül ve telenjektaziler ile giden, remisyon ve alevlenmeleri olan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,17). Bazı durumlarda sebace gland hiperplazisi ve fibrosis tabloya eşlik edebilir. Sinonimler “akne rozasea” ve “kuperozistir” (18). Eskiden “akne rozasea” olarak daha sık kullanılıyorken günümüzde akne vulgarisle ilişkisi olmamasından dolayı sadece “Rozasea” tanımı daha çok kullanılmaktadır (19). Yüzde oluşan kırmızı - pembemsi renk sebebiyle halk arasında “gülleme hastalığı” veya “gül” hastalığı olarak da bilinmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Rozasea yaygın görülen inflamatuvar bir dermatozdur. Ülkemizde rozasea için yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışma yoktur. Açık tenli bireyler (Fitzpatrick deri tipi 1-2), Kuzey Avrupalılar ve Keltler hastalık için artmış riske sahiptir. Ancak koyu tenli bireylerde (Fitzpatrick deri tipi 4-5) de rozasea görülebilmektedir (20,21). Kuzey Avrupalılarda ve Keltlerde prevalansı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir ve bunu Asya ırkı takip etmektedir (19,22).

Rozasea kadınlarda daha sık izlenmektedir. Ancak erkeklerde ağır seyirli olup komplikasyonları daha sıktır (17,23,24). Kadınlarda daha sık izlendiği genel kabul gören bir durum olsa da, erkek ve kadınlarda eşit oranda görüldüğünü söyleyen çalışmalar da mevcuttur (25,26). Rozaseanın alt tiplerine göre dağılımına baktığımızda rinofimanın (17) ve istatikselsel olarak anlamlı olmasa da papülopüstüler (PP) rozaseanın erkeklerde (27), eritematotelenjektatik (ET) rozaseanın kadınlarda (26) daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Hastalık sıklıkla 30’lu yaşlarda başlamakta ve 40-50 yaş arasında pik yapmaktadır. Bununla birlikte çocuklar, adölesanlar ve genç yetişkinlerde de rozasea gelişebilmektedir (19). Kyriakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu epidemiyolojik bir

çalışmada, rozaseanın başlangıç yaşı 35 yaş ve altı, 36-50 yaş arası ve 50 yaş üzeri olmak üzere 3 periyotta incelenmiştir. 35 yaş ve altı hastalarda rozasea her iki cinsiyette eşit oranda izlenmiş olup diğer iki gruba göre görülme sıklığı daha az bulunmuştur. 36-50 yaş arasında rozasea sıklığı artmış olup kadınlarda çok daha sık izlenmiştir. 50 yaş üzeri grupta ise görülme sıklığı en fazla olup erkek kadın eşit oranda izlenmiştir (28).

2.1.3. Etyopatogenez

Rozasea, toplumda çok sık görülen bir hastalık olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği multifaktöryel bir patogenezi olduğu düşünülmektedir (29). Nörovasküler reaktivite, pilosebace ünite anomalileri, anormal immün yanıt, güneş hasarı veya mikrobiyal aktivitenin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (29–31). Bu faktörleri inceleyecek olursak;

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Rozasea hastalarının yaklaşık %30-40'ında aile hikayesinin bulunması ve hastalığın Kuzey Avrupa ırkında daha yaygın olarak görülmesi rozasea gelişmesinde genetik bir predispozisyon zemin olduğunu işaret etmekte olup henüz hastalıkla ilgili spesifik bir gen birlikteliği saptanmamıştır (32). Ancak yapılan bazı çalışmalarda glutatyon S-transferaz (GST) polimorfizminin hastalık riski ile önemli derece ilişkili olduğu bildirilmiştir. GST, reaktif oksijen türlerini (ROS) katalizlemek için gerekli olan enzimdir. GST polimorfizmi ise artmış oksidatif strese neden olduğundan rozaseadaki bazı mekanizmaları tetiklediği düşünülmüştür (33).

Amerika'da, Aldrich ve arkadaşlarının 2015 yılında rozasealı ikizler üzerinde yapmış olduğu çalışmada; rozasea patofizyolojisinde etkili faktörlerin %46'sının genetik olduğu geri kalan %54'ün ise çevresel faktörler bağlı geliştiği bildirilmiştir (34).

Chang ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu başka bir çalışma ise; Avrupalı rozasealı bireylerin büyük çoğunluğunda rs763035 ve rs111314066 gen polimorfizm tespit edilmiştir. Ancak sadece rs763035 doğrulanabilmiştir. Buna ek olarak HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 olmak üzere üç majör

histokompatibilite kompleks (MHC) sınıfı alelin rozasea ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (35).

Başka bir çalışmada, NOD2/CARD15'deki R702W polimorfizmi, granüloamatöz rozasealı hastalarda tespit edilmiştir. NOD2/CARD15, N terminal kaspaz familyasının bir üyesi olup toll like reseptör (TLR) aracılığındaki inflamatuvar yanıtta katılmaktadır (36). Son olarak, TLR2 gen lokusunun komşuluğunda olan taşıkinin reseptör geni TACR3'de rs3733631 polimorfik varyantı taşıyan rozasealı hastalar bildirilmiştir (37).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Çevresel Faktörler: Rozasea hastalarında şikayetlerin güneş sonrası ve sıcak ortamlarda artması, hastalığın daha çok ilkbahar ve yaz aylarında izlenmesi, rozasea hastalarının çoğunlukla fotosensitif deri tiplerine sahip olması veya mesleki ısı maruziyeti olan kişilerde daha çok izlenmesi gibi birçok durum patogeneze termal uyarıların ve ultraviyole (UV) radyasyonun görev alabileceğini akla getirmiştir (32,38).

UV maruziyeti sonrası, endojen antioksidanlarda (alfa-tokoferol, glutatyon, vitamin C) azalma sonucunda dermal inflamasyon artar. Bu inflamasyon dermiste hasara yol açabilmektedir. En önemlisi de UV, rozaseanın patogenezinde rol oynayan katelisin peptid LL-37'nin üretilmesini artırmaktadır. Yine UV ışınları, protein ve lipidlerin oksidatif modifikasyonuna yol açarak ROS üretimini de tetikleyebilmektedir (39,40). Yapılan başka bir çalışmada ise UV ışınları, keratinositlerdeki, geçici reseptör potansiyelli iyon kanalı vanilloid tip-4 (TRPV4) gibi inflamasyon ve ağrı ile ilişkili reseptörleri doğrudan aktive edebildiği gösterilmiştir (41).

Amerikan Ulusal Rozasea Topluluğu, 1066 rozasealı hasta üzerinde yapmış olduğu ankette, rozaseayı tetiklediği düşünülen faktörleri değerlendirmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda ise sıklık sırasına göre %81 güneş, %79 stres, %75 sıcak hava, %57 rüzgar, %56 egzersiz, %52 alkol, %51 sıcak banyo, %46 soğuk hava, %45 baharatlı yiyecekler, %44 nem, %41 kozmetik ürünler ve %36 sıcak içecekler olarak bulunmuştur. Çikolata, fındık ve kafeinin de semptomları artırabileceği ayrıca bu çalışmada bildirilmiştir (42).

UV'nin etkisinin farklı rozasea tipleri üzerinde farklı olduğunu bildiren çalışmalarda vardır. Kore'de, 2009 yılında yapılmış olan çalışmada, UV'nin etkisi ile sadece ET rozaseanın gelişimi ve şiddeti arasında korelasyon izlenmiştir. Bu korelasyon diğer rozasea tiplerinde izlenmemiştir (38).

Mikrobiyal ajanlar: Bazı mikroorganizmaların rozasea etyopatogeneğinde rol alabileceği düşünülmüş ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bunlardan biri de demodeks akarlarıdır.

Demodeks folliculorum ve demodeks brevis semptomu neden olmadan pilosebace ünitelerinde bulunabilen akarlardır. Mikroskopide D. brevis, daha kısa olması ile D. folliculorumdan ayırt edebilir. Özellikle yüz, alın, burun, kirpik, kulak ve genital bölge olmak üzere vücudun birçok yerinde bulunabilirler. Demodeks akarları, sayıca artıp dermise invazyon yaparsa inflamasyonu tetikleyip patoloji yapabilirler. Deri yüzey biyopsisi incelendiğinde D. folliculorum yoğunluğu sağlıklı bir bireyde %98 oranında cm²'de 5'in altındadır. Rozasealı hastalarda ise bu yoğunluk kontrol gruplarına göre belirgin olarak artmıştır (43–45). Toplamda 47 makalenin incelendiği bir metaanalizde de akar yoğunluğu rozasealı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmıştır (46).

Rozasealı hastalarda artmış bu yoğunluğun sebebi olarak, hastada demodeks akarlarına karşı primer yada sekonder bir immün yetmezlik olduğu düşünülmektedir (47). Ayrıca başka bir çalışmada ise; demodeks akarlarının çoğalma kapasitesi genetik ile de ilişkilendirilmiştir. HLA A2 halotipi demodeksler için koruyucu iken, HLA A3-Cw4, HLA A3-Cw2, HLA A3-B17, HLA A3-B35 ve HLA B35-Cw4 halotipleri ile demodeks yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (48).

Sonuç olarak artmış demodeksler folikül epitelini yırtarak dermise invazyon yapmasına sebep olur(49). Buda tip 4 hipersensivite reaksiyonlarına neden olmaktadır. Bu reaksiyonunda rozaseada görülen fasyal eriteme neden olduğu düşünülmektedir (47).

Bir hastalık ile bir mikroorganizma arasında nedensel bir ilişki kurabilmek için Koch kriterlerinin 4'nü de karşılanması gerekmektedir.(Tablo 2.1) Koch kriterlerinin

tümünü karşılamaması sebebiyle demodeksin rozasea patogenezinde kesin olarak etken olduğunu söylemek mümkün değildir (50).

Tablo 2.1. Koch Kriterleri

Mikroorganizma hastalıklı organizmadan izole edilip, saf kültürde üretilmelidir.

Kültürdeki mikroorganizmalar sağlıklı bir organizmaya nakledildiğinde hastalığa sebep olmalıdır.

Mikroorganizmalar tüm hastalıklı organizmalarda yüksek oranda bulunmalı, sağlıklı organizmalarda ise bulunmamalıdır.

Spesifik bir ajanla aşlanmış organizmadan, aşılandığı mikroorganizma tekrar izole edilmeli ve orijinal spesifik nedensel ajan ile aynı olduğu tespit edilmelidir.

Son zamanlarda *Demodex folliculorum*'un taşıdığı *Bacillus oleniurum* gibi simbiyotik bakterilerin de patogenezinde rol oynayacağı düşünülmektedir. Gram negatif, hareketsiz ve endospor oluşturabilen bu bakteriye ait proteinler ve atıklar nötrofil migrasyonu, degranülasyonu ve sitokin üretimini artırarak rozaseadaki inflamatuvar eritemin oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir (51).

Rozasea ile *Helicobacter pylori* arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Rozasealı hastalarda, kontrol grubu olmadan yapılan bir çalışmada gastrik mukozada *H. pylori* pozitifliği %84 olarak bulunmuştur. Bu oran genel popülasyondaki sıklığına göre oldukça yüksektir (52). *H. pylori* eradikasyonu ile rozasea şiddetinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (53–56). Ancak bu bulguların tam tersine rozasea hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında *H. pylori* insidansı açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Hatta bu çalışmalarda gastrik mukozada *H. pylori* pozitif olan hastalara eradikasyon tedavisi ile plasebo verildiğinde sonuçta rozasea şiddetini azaltma açısından da fark olmadığı gösterilmiştir (57,58). *H. pylori*'nin, gastrin gibi vazoaktif intestinal peptidlerin veya histamin, prostaglandin, lökotrien gibi proinflamatuvar sitokinlerin salımına neden olarak yada bakteriyel toksinlere sekonder direk vazodilatasyon yaparak rozasea patogenezinde katkı sağladığı düşünülmektedir (52,59,60).

Başka bir çalışmada bunlara ek olarak da suçlanan diğer bir patojen *Staphylococcus epidermidis*dir. Bu çalışmada PP rozasealı hastalardaki püstül içeriğinden yapılan kültürde *S. epidermidis* tek başına üretilirken, hastaların lezyonsuz diğer yanaklarından veya sağlıklı kontrol gruplarından alınan kültürde ise *S. epidermidis* ek olarak normal flora bakterileri üremiştir. Zaten *S. epidermidis* normal florada bulunan bir bakteridir. *S. epidermidis*in rozasealı hastanın püstülünde diğer flora bakterileri olmadan üretilmesi kontaminasyon olmadığı ve patojen olduğu görüşünü desteklemektedir. *S. epidermidis*in patojenite kazanmasında rozasealı hastalarda artmış kan akımı ve deri sıcaklığının önemli olabileceği düşünülmüştür(61).

2.1.3.3. İmmün Sistem Disregülasyonu

Katolisidin aktivasyonu: Katelisidinler, keratinositlerden ve mast hücrelerinden sentezlenen, derinin doğal bağışıklığında rol oynayan antimikrobiyal bir peptittir. Antimikrobiyal peptid olmasının yanı sıra immün sistemin regülasyonunda veya aktivasyonunda önemli görevlere sahiptir (62). Proteolitik enzimler olan matriks metalloproteinaz (MMP) ve kallikrein 5 (KLK5), inaktif propeptid olarak salınan katelisidini, aktif katelisin olan peptid LL-37'ye dönüştürür (63). Rozasealı hastaların lezyonlarında kallikrein 5 ve katelisidin ekspresyonu, sağlık kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olarak bulunmuştur (64). LL-37 peptid ve bunun serin proteazlarla parçalanmış olan fragmanlarını fare derisine enjekte ettiğimizde, rozasea benzeri bir cevabın meydana geliyor olması etyopatogenezdeki rolünü güçlü bir şekilde göstermektedir (64). LL-37 peptid, antimikrobiyal görevinin yanı sıra; anjiyogenez, lökosit kemotaksisi ve ekstrasellüler matriks komponentlerin ekspresyonu gibi bir çok proinflamatuvar olayda da görev almaktadır. LL-37 peptidin serin proteazlarla parçalanması sonrası oluşan fragmanlarda yine proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8 salınımına neden olur (64–66). LL-37 peptid, rozasea hastalarındaki anjiogenezden sorumlu olan vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) ekspresyonunu regüle etmektedir (67).

Keratinositlerde katelisidin ekspresyonu, vitamin D tarafından indüklendiği gösterilmiş olup, UV ışığın rozaseadaki tetikleyici rolünü bu indüklemeye açıklayabiliriz (68). Nitekim yapılan bir çalışmada rozasealı hastalarda vitamin D seviyeleri normal sağlıklı gruba göre artmış olarak bulunmuştur (69).

Kalıp tanıma reseptör ailesinden olan TLR'ler, spesifik patojen yada hastalıkla aktive olmuş membranda bulunan uyarı sinyalleri için sensörlerdir. Rozasealı hastaların lezyonlarında TLR2 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (70). TLR2'ler katelisin ve kallikrein üretimini stimüle ederek ve immün sistemin duyarlılığını artırarak rozasea patogeneze katkı sağlamaktadır (68). UV kaynaklı artan ROS'lar da TLR2 reseptörlerini aktive etmektedir (31).

MMP'ler ekstrasellüler matriksin bileşenlerine ayrılmasında görev alan endopeptidazlardır. Rozaseada TLR2 ile aktive olan MMP'lerin ekspresyon artışı KLK-5 miktarını artırabilir. Çünkü KLK-5 proenzim olarak salınır ve MMP-9 tarafından aktif forma dönüştürülür. Rozasealı hastaların deri lezyonlarında MMP-9 ve MMP-2'nin ekspresyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu artmış MMP ekspresyonu KLK-5'in artmasına ve bunun sonucunda artmış katelisin ekspresyonuna neden olmaktadır (71).

Rozaseadaki inflamasyonda mast hücrelerinin de rolü olabileceği öne sürülmüş olup rozasea lezyonlarında normalin üzerinde mast hücresi yapılan çalışmalarda izlenmiştir. Bu mast hücreleri LL-37 peptidi ve MMP-9 salgılayarak IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (72). Ayrıca yapılan bir çalışmada farelere önce intraperitoneal olarak kromolin sodyum verilmiş sonrasında ise farelere katelisin enjeksiyonu yapılmıştır. Ancak tipik rozasea bulgularının oluşmadığı gözlemlenmiştir. Buda mast hücrelerinin etyopatogenezdeki önemini bize vurgulamıştır (72).

İnflamazom aktivasyonu: NLRP3 (Nod like receptor pyrin domain containing -3) inflamazomu, doğal immünette rol oynayan, IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin salınımına yol açan multiprotein yapıda bir kompleks moleküldür (73). Rozasealı hastaların derilerinden alınan biyopsi örneklerinde proinflamatuvar sitokinleri (TNF-a, IL-1 β , IL-8) kodlayan gen ekspresyonlarının ve NLRP3 geninin artmış olduğu tespit edilmiştir (74). NLRP3 inflamasyon yolağı katelisinlerle de yakından ilişkilidir. LL-37'de inflamazom aktivasyonu yaparak IL-1 β salınımını artırmaktadır (75). NLRP3 inflamazomunun uyarılmasıyla salınımı artan IL-1 β ; IL-8, TNF-a ve siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunun artmasına neden olur. Artan COX-2 ekspresyonu prostoglandin E2 (PGE2) salınımı artırıp ağrıya neden

olurken, artan IL-8 salınımı ile de nötrofil kematokasisi artar ve hastalıktaki püstül oluşumuna sebep olur (76).

Edinsel immün sistem disregülasyonu: Edinsel immüitenin rozasea patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte rozasealı hastaların derilerinden alınan biyopsi örneklerinde CD4+ T hücre yoğunluğu artmıştır (77,78). Gen ekspresyonu düzeyinde ise bu CD4+ T hücre subtiplerinden TH1 ve TH17'nin artışı gösterilmiştir. TH1 ilişkili sitokinlerden olan IFN - γ ve TNF-a, TH17 ilişkili sitokinlerden olan IL-17A ve IL-22 ekspresyonu da artmış bulunmuştur (78). Tüm bunların aksine rozasealı hastaların derilerinde CD8+ T hücre aktivasyonunu sağlayan sitokin olan IL-18'in ekspresyonu ve CD8+ T hücre yoğunluğu azalmıştır (74,77,78).

Fimatöz rozasea hastalarında artan B hücre yoğunluğunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (79). Ancak B hücre aktivasyonu, TLR yolağı ile olursa fibrosisi indüklediğı ve otoantijenlere karşı antikor üretimine neden olduğı iddia edilmektedir. Rozasealı hastaların derilerindeki plazma hücrelerinin aşırı miktarda antikor ürettiğı gösterilmiş olup bu durum yukarıdaki hipotezi doğrular niteliktedir (78).

2.1.3.4. Nörovasküler instabilite

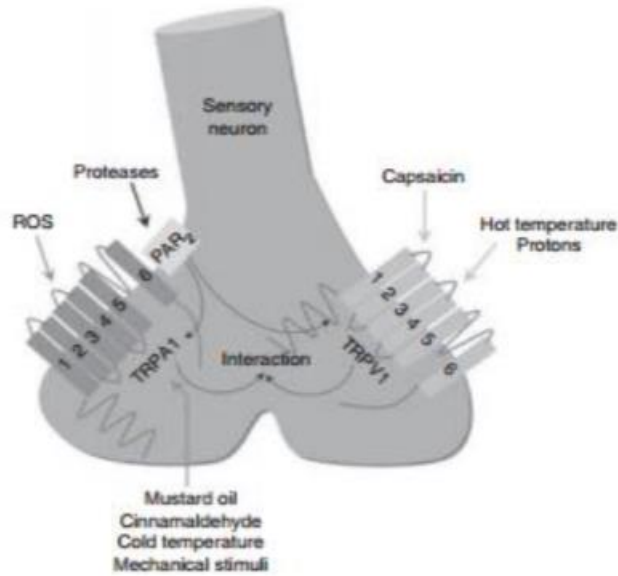
Nörovasküler instabilite rozasea patogenezinde en çok kabul gören görüştür. Rozasealı hastalarda sıklıkla izlenen flushing tarzı geçici eritem veya kademeli olarak artan persiste eritem olması, telenjektazi varlığı, perimenopozal dönemde rozasea insidansında artış izlenmesi ve rozasealı hastalarda görülen artmış migren ve parkinson birlikteliğı; nörovasküler hiperreaktivitenin veya nörovasküler disregülasyonun rozasea patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4,80,81).

Rozasealı hastalara yapılan kapilleroskopide; damar çapındaki artış, belirgin telenjektazi, neoanjyogenez ve geniş kapiller ağların olması, alınan biyopside ise; mikrovasküler dansite artışı, dilate ve irregüler vasküler kanal artışı olması, rozasea patogenezinde vasküler problemlerin rol oynadığı teorisini desteklemektedir (82,83).

Rozasea hastalarında prekapiller arteriyollerin genişlemesi flushing ve eritem oluşturmakta, postkapiller venüllerin genişlemesi ise protein kaçağı ile ödem oluşturmaktadır (84). Bu duruma ek olarak rozasealı hastaların derisinde artmış

Vasküler Endotelial Growth Faktor (VEGF), CD31 ve D2-40 (lenf endotelium belirteci) ekspresyonları izlenmektedir. VEGF, vasküler endotelial hücrelerin çoğalmasını ve damar geçirgenliğini artıran bir molekül iken; CD31 trombosit/endotelial adezyon molekülüdür (85).

Yapılan son çalışmalarda katyon kanalı transient receptor potential (TRP) ailesinden 2 alt grubun rozasea patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar TRP vanilloid tip (TRPV) ve TRP ankyrin-1 (TRPA-1)'dir. Bu reseptörler termal, kimyasal ve mekanik uyarılara karşı oldukça reaktif olup keratinositler, mast hücreleri ve immün sistem hücreleri üzerinde eksprese edilmektedir (86,87). TRPV-1, TRPV-2 ve TRPV-3 mRNA'ları rozasealı hastaların derilerinde sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca TRPV-2, TRPV-3 ve TRPV-4 için yapılan dermal immün boyamadaki pozitiflik sağlıklı kontrol gruba göre artmıştır (88). Sıcaklık değişimleri, stres, acılı baharatlı yiyecekler gibi rozasea uyarıları TRP kanallarını aktive eder. Aktive olmuş TRP kanalları, pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid, vazoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), substance P ve adrenomedülin gibi nöromediyatörlerin salınımına neden olur. Bu nöromediyatörlerinde rozasea patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (87,89).



Resim 2.1. Duyu nöronundaki TRPV-1 reseptörü ve rozasea ilişkili aktivatörler (90)

2.1.4. Klinik Özellikler

Rozasea en sık yüz bölgesini tutan, nadiren de saçlı deri, kulak arkası, boyun, göğüs V bölgesi, sırt ve ekstremiteleri tutabilen kronik tekrarlayıcı inflamatuvar bir dermatozdur. Klinik olarak yüzde kızarıklık, telenjektaziler, inflamatuvar lezyonlar ve nadiren de fimatöz lezyonlarla seyrederek. Sıklıkla glabella, yanaklar, çene ve burun dorsumu etkilenmektedir. Amerikan Ulusal Rozasea Derneği, 2004 Mayıs'ta tanı koyma ve araştırmalar sırasında kullanılabilir standart bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre primer ve sekonder klinik özellikler tanımlanmış olup rozasea tanısı için hem primer hemde sekonder klinik özelliklerden en az birinin olması koşulu aranmıştır (91) (Resim 2.3).

Crawford ve ark.larına göre yüzün santralinde en az 3 aydır mevcut olan kalıcı eritem olması tanıdaki en önemli bulguyu oluşturmaktadır (2).

Tablo 2.2 Rozasea tanı kriterleri

<u>Primer klinik bulgular (En az biri gerekli)</u>
Flashing (Epizodik eritem)
Persiste eritem (Eritema konjestivum)
İnflamatuvar papül, püstül
Telenjektaziler

<u>Sekonder klinik bulgular (En az biri gerekli)</u>
Yanma /batma hissi
Plak
Kaba ve kuru deri
Ödem
Oküler bulgular
Ekstrafasyal tutulum (Periferik)
Fimatöz değişiklikler

Bunları inceleyecek olursak;

Primer özellikler:

- 1) Flushing (Geçici eritem):** Rozaseada en sık izlenen başlangıç klinik bulgusudur. Eritem tipik olarak geçici ataklarla en az üç ay devam eder.

Periorbital bölgenin korunması önemli özelliklerden biridir. Sıklığı ve süresi artan eritem atakları kalıcı eritemin gelişmesine neden olur.

- 2) **Persiste eritem:** Rozaseada en sık izlenen bulgudur. Klinik olarak yüzde persiste (kalıcı) eritem olur.
- 3) **Papüller ve püstüller:** Püstüllerin eşlik ettiği yada etmediği kırmızı papül ve nodüller izlenmektedir.
- 4) **Telenjektazi:** Rozasea hastalarında sıktır. Ama tanı için şart değildir.

Sekonder özellikler

- 1) **Yanma ve batma:** Özellikle malar bölgede oluşabilir.
- 2) **Plak:** Deri üzerinde değişiklikler olmadan eritemli eleve plaklar olabilir.
- 3) **Kuru görünüm:** Yüzde skuam olması ve pürüz olması egzemayı andırabilir. Hastada çoğunlukla seboreik dermatit zaten rozaseaya eşlik etmektedir. Deri kuruluğu yanma ve batma ile ilişkili semptomlarla seyreden irritasyona sebep olabilir.
- 4) **Ödem:** Kalıcı yada geçici eritem eşlik edebilir. Bazen ödem günlerce devam edip inflamatuvar değişiklikleri tetikleyebilir. Sert fasyal ödem sıklıkla papülopüstüler tip rozaseanın bir sekeli olarak oluşur ve kızarıklık, papül, püstül ve fimatöz değişikliklerden bağımsızdır.
- 5) **Göz bulguları:** Yanma, batma, kaşıntı, konvuktival hiperemi, göz kapağı inflamasyonu gibi bir çok klinik semptom izlenebilir. Göz bulgularının ciddiyeti, deri bulguları ile korele olmayabilir. Arpacık, şalazyon ve korneal hasar deri bulgularına eşlik edebilir.
- 6) **Periferal yerleşim:** Yüz bölgesi olmaksızın göğüs, boyun ve saçlı deri tutulumu oldukça nadir olsa da izlenebilmektedir.
- 7) **Fimatöz değişiklikler:** Deri burada kalınlaşır, kabalaşır ve büyür. Burun, çene, alın, kulak, göz kapağını etkileyebilir (91).

2.1.5. Rozaseanın Alt Tipleri

2002 yılında rozasea klinik belirtilere göre dört alt gruba ayrılmış olup bunlar eritematelenjektatik, papülopüstüler, oküler ve fimatöz tiplerdir (78). Klinik özellikleri ve davranışları çok farklı olan alt tiplerin tedavileri de çeşitli olduğundan tanı sırasında alt tipinde belirlenmesi önemlidir (79). Hastalarda sıklıkla birden çok alt

tipin birlikte görülebileceği gibi, bir alt tipin diğerine dönüşebileceği de unutulmamalıdır(2,92).

2.1.5.1. Eritematelenjektazik Tip (ET)

En sık izlenen rozasea alt tipidir. Bu hastalarda eritem saatlerce, günlerce sürebilir. Ancak birkaç dakikalık eritem atakları rozasea ile ilişkili olmayıp sağlıklı insanlarda görülen eritemden ayırt etmek gerekir. (Utanma, sıcak orta ve egzersiz sonrası) Rozasea hastalarında izlenen eritem atakları 10 dakikadan daha uzun sürmekte olup sıklığı ve süresi giderek artar. Zamanla persiste (kalıcı) eritem halini alabilir. En sık izlenen bölge yanaklardır ve bunu burun, boyun, çene ve alın izler. Telenjektaziler, tekrarlayan geçici eritem atakları sonrası izlenebilir fakat tanı için gerekli değildir. ET rozaseada deri ödemli, kuru, kaba, hafif skuamlı olabilir ve göz bulguları da eşlik edebilir. Yanma, batma, irritasyon gibi sekonder bulgular bu tipte sık izlenmektedir (2,19,81,92).

2.1.5.2. Papülopüstüler Tip (PP)

Eritemli zeminde simetrik yerleşimli santrofasyal papüller, daha az sıklıkla normal flora içeren steril püstüller, ağır tutulumda ise sayısız papül, püstül ve infiltratif plaklarla karakterize olan rozasea alt tipidir. Papül ve püstül çoğunlukla sebace bezlerden nadiren de kıl foliküllerinden köken alır. Kronik güneş maruziyeti olan hastalarda beraberinde solar elastoz, solar komedonlar ve heliodermatozda eşlik edebilir. Lezyonlar burun, yanaklar, çene ve alında görülür. Genellikle periorifisyal ve periorbital alanlar korunmuştur. Deri hassasiyeti olup yanma ve batma hissi olabilir. Ancak ET tip rozaseada bu daha sık olarak görülmektedir (81,93). Bazı hastalarda özellikle alın, glabella, burun, yanaklar ve üst göz kapaklarında sert gode bırakmayan ödem meydana gelir. Bu anormal klinik durum “Morbihan hastalığı” olarak isimlendirilmiştir (23).

2.1.5.3. Fimatöz Tip

Rozaseanın bu alt tipinde geniş inflamatuvar nodüller, fronkül benzeri infiltrasyonlar ve doku hiperplazisi oluşmaktadır. Bu lezyonlar öncelikle burun üzerinde olmak üzere yanaklar, çene, alın ve kulaklarda görülür. Hastanın yüzü kabalaşır, kalınlaşır ve düzensizleşir. Dilate porlarla birlikte inflamasyonlu ve kalınlaşmış ödemli deride, portakal kabuğu görünümü (peau d’orange) oluşur. Bu

portakal kabuğu gibi görünüm konnektif doku hipertrofisi, diffüz sebace gland hiperplazisi ve sebace glandların aşırı büyümesiyle ilgilidir. Çoğunlukla eritematelenjektatik yada papülopüstüler rozaseadan sonra ya da eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Fimatöz rozasea, çoğunlukla burunda rinofima şeklinde görülmekle beraber çenede (gnatofima), alında (metofima), göz kapaklarında (bleferofima) ve kulaklarda (otofima) görülebilir (9,82).

Rinofimanın tanımlanan 4 formu mevcuttur. Bunlar sebum salgısının arttığı glandüler form, pilosebace yapıların yerini sklerotik bantların aldığı fibröz form, geniş ektatik venler ve püstüllerin izlendiği fibroanjyomatöz form ve foto harabiyete sekonder elastik doku nodülleri ile karakterize aktinik formdur.

Rinofima bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) gibi malignensilerle ilişkisi bulunduğu ve tedavi seçenekleri rozaseanın diğer tiplerinden çok farklı olduğundan ayırt edilmesi ve tanınması önem arz etmektedir (94-96).

2.1.5.4. Oküler Tip

Oküler rozasea, rozasealı hastaların yaklaşık %20'sinde (%3-58) görülmektedir (18,97). Oküler bulgu ve semptomlar hastaların %20'sinde kutanöz bulgulardan önce gelmektedir (23). Rozaseanın göz bulguları genellikle non-spesifik ve değişkendir. İnflamasyon etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Oküler rozasea kadın ve erkeklerde eşit olarak izlenmekte olup başlangıç yaşı rozaseadan geçtir (93,98). Konjuktival hiperemi, sulanma, yanma, batma, kuruluk, kaşıntı, fotofobi, bulanık görme, konjuktivada ve göz kapaklarının köşelerinde telenjektaziler yada göz kapaklarında ve perioküler bölgede eritem görülebilir. Konjuktivit ve blefarit gelişebilir. Oküler rozasealı olgularda görülen meibomian bezindeki disfonksiyona bağlı olarak lipid sekresyonu azalmakta böylelikle stafilokokların üremesine uygun ortam meydana gelmektedir. Bu durumda şalazyon ve hordeleum gelişimi riskini artırmaktadır (23,99). Oküler tip rozaseada hastalar keratit, korneal infiltrasyonlar veya stormal ülserasyonlar gibi korneal komplikasyonlara bağlı olarak görme yetilerini kaybedebilirler (97). Oküler rozasea şiddeti ile kutanöz bulguların şiddeti

arasında herhangi bir kolerasyon yoktur (23). Ancak oküler rozaseanın şiddetli olduğu olguların şiddetli flushing ataklarına eğilimli oldukları öne sürülmüştür (100).

Kutanöz rozasea ile takipli hastalarda, göz ile ilgili herhangi bir şikayeti olduğunda, oküler tutulum değerlendirmesi yapmak için oftalmologlara konsülte etmek gerekmektedir.

2.1.6. Rozaseanın Varyantları

2.1.6.1. Granümatöz Rozasea

Bu form klinik bir alt tip olmayıp nadir görülen, sert, sarı-kahve-kırmızı renkli uniform papül ve nodüllerle karakterize bir rozasea varyantıdır. Hastalarda genellikle püstüller eşlik etmez. Lezyonlar, rozaseada görülen papül ve püstüllere göre daha az inflame olup normal görünümlü deride, yanaklarda, periorifisyel alanlarda ve sıklıkla alt göz kapaklarında yerleşim gösterir. Lezyonlar iyileşirken skarlar bırakır. Histopatolojisinde epitelooid granülomlar görülür. Olguların %15'inde yüz dışında tutulum görülebilir. Çoğunlukla klasik rozasea ile ortaya çıkmakla beraber, tanı için klasik rozasea bulgularına gerek yoktur. Face sendromu (Facial-Afro-Caribbean-Childhood-Eruption), granümatöz rozasea ile ilişkili yeni bir varyanttır. Afrika ve Amerikalılarda sık görülmekte olup perioral, perinazal bölgede küme yapmış papüllerle karakterizedir (42,93,101,102).

2.1.6.2. Rozasea Fulminans

Rozasea fulminans, kadınlarda daha sık izlenen ve daha çok 2. dekatta görülen rozasea varyantıdır. Piyoderma fasiyale olarak da bilinen rozasea fulminans ani başlangıçlı papül, püstül, nodül ve drene sinüslerle karakterizedir(93). Hastaların çoğunda rozasea öyküsü bulunmazken bazı hastalar geçici eritem tarifleyebilir. Yüzde yaygın eritem mevcut olup sebore eşlik etmektedir (81). Hastalarda kas ağrısı, eklem ağrısı, sedim yüksekliği, beyaz küre yüksekliği, subfebril ateş izlenebilir (103). Etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Kliniğinin çok gürültülü olmasına karşın prognoz mükemmeldir. Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve rekküren kolon kanseri ile ilişkisi bildirilmiştir. Histopatolojisinde apse ve granümatöz infiltrasyon bulunmaktadır. Tedavi edildikten sonra tekrarlamaz (42,102).

2.1.6.3. Rozasea Benzeri Hastalıklar

Morbihan hastalığı: Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte lenfatik drenaj bozukluğunun ve allerjik kontakt dermatitin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Fasiyal eritemin eşlik ettiği yüzün üst orta kısmını tutan progresif, gode bırakmayan ödem mevcuttur. Bilinen efektif bir tedavi seçeneği yoktur. Bazı çalışmalarda uzun dönem düşük doz kortikosteroid, izotretinoin, talidomid, tetrasiklin, ketotifen, klofazimin ve antihistaminiklerin etkili olduğu bildirilmiştir (103–105).

Periorifisyal dermatit: Hastaların bazılarında topikal veya inhale steroid kullanımı hikayesi mevcut olup perioral bölgede gruplaşmış papüloveziküllerle yada papülopüstüllerle karakterizedir. Perioral dermatiti olan kişiler güneş, kozmetikler ve sıcak suya intolerans tarif ederler. Rozaseada izlenen solar elastosiz, telenjiektaziler ve demodeks konsantrasyonunda artış periorifisyal dermatitte mevcut değildir. Tedavide ise tetrasiklin veya makrolid grubu antibiyotikler 4-6 hafta süre ile kullanılabilir (103,106).

Steroidle indüklenen rozasea: Topikal yada sistemik steroidlerin uzun süre kullanılması ve aniden kesilmesi ile oluşan yüzde kalıcı eritem, papül, püstül, telenjiektazi ve atrofi oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Bazen şiddetli ağrı eşlik edebilir. Hastalarda steroidler gücü ve sıklığı azaltılarak kesilmelidir (5,91,94).

Rozaseiform dermatit: Topikal kalsinörin inhibitörlerinin yüzde kullanımı sonucu oluşan bir dermatittir. Rozaseadaki santrofasiyal tutulumun aksine bu hastalıkta papül ve püstüller tüm yüze dağılmıştır. Demodeks yoğunluğu rozaseadaki gibi artmış olup bu durum ilacın immünmodülatuar etkisi ile ilişkilendirilmiştir (103).

Pitriyazis folikülorum: Genellikle yüzünü sık yıkamayan ve yüzüne fazla miktarda kozmetik ürün kullanan genç / orta yaş bayanlarda görülür. Çene ve yanaklarda beyaz, sert foliküler çıkıntılar olur. Kazıntı alınıp mikroskopta bakıldığında çok miktarda canlı ve ölü demodeks dikkati çekmektedir. Sabunlu su ile yüzün yıkanması ve permetrin krem tedavide yardımcıdır. Rozasea ile karşılaştırıldığında demodeks yoğunluğu pitriyazis folikülorumda artmıştır. Pitriyazis folikülorumda eritem ve telenjiektazi izlenmemesinin sebebi demodekslerin dermise ulaşamaması olarak düşünülmektedir (43,103).

2.1.7. Rozaseada Klinik Şiddetin Belirlenmesi

2004 yılında rozasea için standart bir derecelendirme sistemi Wilkin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (91). Bu derecelendirme sistemi 3 ana başlıktan oluşmaktadır. Bunlar primer özellikler, sekonder özellikler ve global değerlendirme olarak belirtilmiştir. Bu özellikler tablo 2.3'te gösterilmiş olup şiddetleri 0-3 arasında derecelendirilmiştir. (0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli)

Tablo 2. 3. Rozasea Klinik Skorlama (78)

Primer Özellikler				
Geçici eritem (Flushing)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kalıcı Eritem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Papül ve Püstüller	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Telenjektaziler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Sekonder Özellikler				
Yanma/ Batma	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Plaklar	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kuruluk	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Ödem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Ödem Varsa	Akut	Kronik		
Kronik ise	Gode Bırakan	Gode Bırakmayan		
Periferik Lokalizasyon	Yok	Var		
Varsa Yeri				
Fimatöz Değişiklikler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Global Değerlendirme				
Hekimin Alt Tip Derecelendirmesi				
Tip I: ET	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip II: PP	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip III: Fimatöz	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip IV: Oküler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Hastanın Genel Değerlendirmesi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

2.1.8. Tanı

Rozasea tanısı en az bir yada daha fazla primer özelliğin varlığı ile konulur(91). Rozaseaya ait bir özgün laboratuvar yada histolojik bulgu bulunmamaktadır. Ancak ayırıcı tanıda olan bazı hastalıklardan ayırımını yapabilmek için bazen deri biyopsisinin yapılması gerekebilmektedir.

Rozasea tanısında kullanılan diğer bir invaziv olmayan yöntem ise yüzeysel deri biyopsisidir. Bu yüzeysel deri biyopsisi, demodeks akarlarının saptanmasında kullanılan kolay ve ucuz bir yöntemdir. Biyopsi uygulanacak alan alkol ile silinip kurulandıktan sonra üzerine siyanoakrilat yapıştırıcı uygulanmış olan lam deriye yapıştırılır. Bir kaç dakika bekledikten sonra lam nazikçe kaldırılır ve mikroskopta incelenir. Sağlıklı bir kişide 1 cm²'de akar sayısı 5'i geçmez. Sayı 5'in üzerinde ise bu demodeks infestasyonunu doğrulamış olmaktadır.

2.1.9. Histopatoloji

Histopatolojik değişiklikler genellikle tanısal olmayıp dermatozun tipine göre değişiklikler göstermektedir. Histopatolojide zeminde daima güneş ışınlarının oluşturduğu deri hasarı değişmez bir bulgu olup şiddetli solar elastozis sıklıkla mevcuttur (19). Tüm tiplerde değişken derece görülen histopatolojik özellikler ise ektazik kan damarları ve lenfatikler, süperfisyel perivasküler ve perifoliküler lenfohistiyositik infiltrat, hafif ödem, ciddi elastik lif kalınlaşmasıdır (107).

ET tip rozasea da papiller dermiste ektazik kılcal damarlar ve venüller, perivasküler ve perifoliküler lenfohistiyositik infiltrasyon, dermal ödem ve solar elastoz izlenmektedir. PP tip rozaseada ise artmış perifoliküler lenfohistiyositik infiltrasyon, intrafoliküler nötrofilden zengin infiltrat, yüzeysel ve derin inflamasyon bulguları ve solar elastoz mevcuttur (92). PP rozasea ile ET rozasea karşılaştırıldığında PP rozaseada; parakeratoz, akantoz, epidermise hücrelerin ekzositozu gibi epidermal değişiklikler daha çoktur. Bu bulgu PP rozaseada daha belirgin dermal inflamatuvar reaksiyonları olduğunu açıklayabilir (108).

Histopatolojik olarak fimatöz tip rozaseada geniş sebace gland folikülleri mevcut olup bu tipte granülomlar ve fibroplazi siktir (109). Granüloamatöz rozaseanın histopatolojisine baktığımızda yabancı cisim tipinde non-kazeifiye multinükleer dev

hücrelerin bulunduğu epiteloid granülomlar görülür. Piyoderma fasyalede ise psödoepitelyomatöz hiperplazi, geniş nekroz alanları ve granüosit adacıklarının abseler oluşturması karakteristik bir bulgudur (81).

2.1.10. Ayırıcı Tanılar

Rozasea klinik olarak genellikle akne vulgaris, seboreik dermatit, demodeks infestasyonu, lupus eritematosus, dermatomiyozit, lupus miliaris disseminatus facie, polimorf ışık erüpsiyonu, haber sendromu ve nodüler sarkoidosis ile karışabilir. Bazen karsinoid sendromda görülen flushing atakları rozaseayı taklit edebilir. Ancak rozaseada, 5 hidroksi indol asetik asit düzeyi 24 saatlik idrarda normal düzeydedir (19,110).

Akne Vulgaris: Akne vulgaris, rozasea ile karıştırılan hastalıkların başında gelmektedir. Genellikle 2. ve 3. dekatta izlenmekte olup açık /kapalı komedonlar, papül, püstül, nodül ve skarlarla karakterize bir hastalıktır. Rozasea ise daha çok 30-50 yaşlar arasında görülürken komedon ve skar karakteristik özelliklerinden değildir. Rozaseada göz tutulumu olabilirken akne vulgariste olmaz. Akne lezyonlarının vasküler komponenti olmadığından telenjiektezi ve eritem sıklıkla yoktur. Aknede inflamasyon sebese-kıl folikül komponentinde iken rozaseada folikül etrafındaki dermistedir. Her iki hastalık da 2.ve 3. dekkata izlenebilir ancak bu yaş grubunda akne lezyonları kadınlarda daha çok çene çevresinde izlenir (97,103,111).

Seboreik Dermatit: Rozasea ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer bir tanı da yüz, saçlı deri, kaş, nazo-labial sulkus ve dış kulak kanalında eritemli zeminde ince sarı skuamlar şeklinde görülen seboreik dermatittir. Genellikle rozaseaya eşlik etmektedir. Seboreik dermatiti olan oküler rozasea hastaları genellikle blefarit olarak yanlış tanı alır ve yanlış tedavi uygulanır (97,103).

Demodeks İnfestasyonu: Özellikle immünsüpresif hastalarda (HIV, Lösemi, vb.), yaşlı hastalarda ve daha çok kadınlarda görülen foliküler merkezli, eritemli, papül veya püstüller ile karakterize yer yer deskumasyonlarında olduğu kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Yüzeysel deri biyopsisinde veya kazıntısında çok sayıda demodeksin izlenmesi ile tanı konulur (>5 adet /cm²). Ancak hastada rozaseanın primer ve sekonder özellikleri gözlenmez (103).

Diskoid Lupus Eritamatozus: Lupusda görülen malar eritemin rozaseadan ayırımını yapmak bazen klinik olarak oldukça zordur. Lupus tanısı almış birçok hastada sistemik steroidlerin azaltılması ile alevlenen rozasea da mevcuttur. Papül, püstül ve blefarit varlığı rozaseayı düşündürürken pullanma, pigment değişikliği, foliküler tıkaç, ve skarlar lupus tanısı için klinisyene yardımcı ipuçlarıdır. Bazen yine de ayırt etmek oldukça zor olup biyopsiye başvurmak gerekebilir (85,91).

Dermatomiyozi: Çizgili kaslarda gelişen inflmasyon sonrasında ortaya çıkan kas güçsüzlüğü ve buna eşlik eden deri bulguları ile karakterize bir kollajen doku hastalığıdır. Dermatomiyozi yüz tutulumunun belirgin olduğu dermatozlardan biri olması nedeniyle rozaseadan ayırımının yapılması gereken bir hastalıktır. Heliotrop raş göz çevrelerinde simetrik olarak yerleşen, bazen telenjektazi ve ödemin eşlik ettiği mor-kırmızı renkli poikilodermik yamalardır. Eritem ve ödem, bazen yanaklara ve yüzün diğer kısımlarına yayılım gösterebilir. Lezyonların histopatolojisinden epidermal atrofi, bazal tabakada vakuoller dejenerasyon, mûsin birikimi ve lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker. Hastanın proksimal kas güçsüzlüğünün olması rozaseadan ayırt edilmesinde önemlidir (106).

Lupus miliaris disseminatus facie: Tuberküloid histolojisi göstersedede aslında tüberkülozla ilişkili değildir. Simetrik papüloskuamöz bir erüpsiyon yapar. Lezyonların çoğu yüzde , periorbital bölgede olsada bazende boyun ve gövde etkilenebilir. Daha çok genç kadınlarda görülür. Eritem veya telenjektazi gibi rozasea belirtileri yoktur. Lezyonlar asemptomatiktir. Tedavide tetrasiklin grubu antibiyotikler, izotretinoin ve izoniyazid kullanılabilir (112).

Polimorf ışık erüpsiyonu: Lezyonlar güneşe maruz kalan alanlarda sınırlı olup UV maruziyetine bağlı olarak saatler, günler sonra oluşabilir. İlk başta eritem ve kaşıntı görülür. Klinikte daha çok papül ve papüloveziküler lezyonlar izlenir. Göğüs V'si, yüz, boyun yan yüzü, kolların üst ve yan yüzleri ve el sırtı tutulumun sık olduğu alanlardır. Histopatolojide spongioz, yoğun lenfositik perivasküler infiltrasyon ve bazen de bazal tabakada vakuoller dejenerasyon izlenir. Bazen polimorf ışık erüpsiyonunu rozaseadan ayırt etmek çok zor olup biyopsi almak gerekebilir (113).

Haber sendromu (İntraepidermal epitelyoma ile birlikte olan familial rozasea benzeri dermatit): Otozomal dominant geçişli ve sıklıkla çocuklukta başlayan kalıcı rozasea benzeri bir tabloyla giden sendromdur. Genellikle erkeklerde izlenir. Hastaların derileri fotosensitif olup eritem ve ısı artışı mevcuttur. Telenjiektaziler, belirgin foliküller açıklık, küçük papül veya püstüller, endurasyon, perioral skatris ve kahverengi pigmentasyon sık görülür. Boyun, aksilla ve gövde de çok sayıda verrüsiform papül ve nodül izlenir. İlerleyen dönemlerde gövde ve ekstremitelerde dağınık keratotik plaklar oluşur. Gövde lezyonları pigmente seboreik keratozlara benzer. Bazı hastalarda Dowling-Degos hastalığına ait bulgularda eşlik edebilir (22,110).

Nodüler sarkoidosis: Lezyonlar daha çok burun, kulak lobları ve yanaklarda izlenmekte olup büyük kırmızı-kahve renkli, telenjiektatik nodüller olarak görülür. Lezyonlarda santralden regresyon izlenebilir. Histopatolojik incelemede tipik sarkoidal granülomlar mevcuttur. Granülom çevresindeki infiltrat içerisinde epiteloïd makrofaj, dev hücreler ve seyrek lenfosit mevcuttur (114).

2.1.11. Tedavi

Rozaseada tedavideki amaç; hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak ve rahatsızlığı en aza indirmektedir. Rozaseada hiçbir tedavi ile tam kür sağlanamamaktadır (115). Tedavide öncelikle yapmamız gereken rozasea hastalığını tiplendirmek ve şiddetini saptamaktır. Çünkü tedavi planı, klinik tiplere ve hastalık şiddetine göre farklılık göstermektedir.

Rozasea tedavisi üç basamaklı olup ilk basamağı alevlendiren faktörlerden kaçınmak, ikinci basamak güneşten korunmak ve son basamak ise topikal ve sistemik tedaviler, lazer ve ışık sistemler ve cerrahi tedavi seçenekleridir.

2.1.11.1. Genel Önlemler

Rozasea hastalığı birçok faktörden etkilenebilen bir hastalıktır. Bu faktörler rozasea hastalığının semptomlarının tetiklenmesine neden olabilir. Özellikle yanma, batma ve sıcak basması gibi semptomların önlenbilmesinin en etkili yolu bu faktörlerden kaçınmaktır (1). Rozaseayı tetikleyen nedenler hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Bu yüzden hastaların özgül tetikleyici faktörlerin farkına varması ve

sonrasında tetikleyicilerden kaçınmayı mümkün olduğunca günlük rutine almaları gerekmektedir (1) (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. Rozaseayı tetiklediği düşünülen faktörler ve bu faktörlerden kaçınma stratejileri

Rozaseayı Tetiklediği Düşünülen Faktörler	Bu Faktörlerden Kaçınma Stratejileri
<p><u>Emosyonel durum</u></p> <p>Sıkıntı - stres</p>	Yoga gibi stresle başa çıkabilme yöntemleri ve bu konuda profesyonel bir kişiden destek alma
<p><u>Yiyecekler ve içecekler</u></p> <p>Alkol ve sıcak içecekler Sıcak ve baharatlı besinler Karaciğer Yoğurt ve ekşi kremler Domates, ıspanak, muz, avakado, kırmızı erik, incir, çikolata, vanilya, soya sosu, sirke, kuru üzüm</p>	Tetiklediğini düşündüğü, farketmediği gıdalarda mümkün olduğunca kaçınmak
<p><u>Fiziksel uyaranlar</u></p> <p>Ağır egzersiz ve spor yapma</p>	Ağır egzersizlerden kaçınma
<p><u>İlaçlar</u></p> <p>Topikal steroidler ve vazodilatör ilaçlar</p>	Bu ilaçları mümkünse kullanmama,
<p><u>Hastanın medikal durumu</u></p> <p>Kronik öksürük yapan hastalıklar ve menapoz</p>	Bu durumda kaçınılamaz
<p><u>Hava Koşulları</u></p> <p>Güneş ışığı Sauna, hamam gibi sıcak ortamlar Rüzgarlı ve soğuk hava</p>	Güneş koruyucu krem ile güneşten korunma, çok sıcak ortamlarda bulunmama
<p><u>Dermokozmetik ürün kullanımı</u></p> <p>Parfüm, alkol gibi iritan madde içeren ürünler</p>	Bu ürünleri kullanmaktan kaçınma

2.1.11.2. Güneş Koruyucular

UV güneş ışınları rozaseanın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı için güneşten korunma rozasea tedavisinde en önemli basamaktır. Geniş spektrumlu, çinko oksit, titanyum oksit gibi fiziksel blokaj yapan ürünler tercih edilmelidir. Ancak

burada dikkat edilmesi gereken diğere bir nokta ise bazı güneş koruyucu kremler kutanöz irritasyonu tetikleyebilir ve eritemi artırabilir. Bu irritasyonu azaltmak için silikon eklenmiş ürünler tercihen kullanılmalıdır. Özellikle dimetikon ve siklometikon formunda silikon içeren ürünler irritasyon yapmayan, akne oluşturmadan oklüzyon sağlayarak transepidermal sıvı kaybını önleyen ve kolay uygulanabilen preparatlardır (116).

2.1.11.3. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler rozasea tedavisinin temel taşıdır. Tedavideki amaç; inflamasyonu baskılamak, eritemin yoğunluğunu, atakların sayısını ve şiddetini azaltmaktır (117). Rozasea tedavisinde FDA onayı almış sadece üç topikal ilaç mevcut olup papül, püstül ve eritem kontrolünde kullanılabilir. Bunlar metranidazol, sodyum sülfetamid ve sülfür kombinasyonlu azeleik asittir (116). Bu ürünler ışında benzoil peroksit, eritromisin, klindamisin, takrolimus, vitamin A, permetrin ve topikal C vitaminide tedavide kullanılabilir. Metranidazol gebelik kategorisi B'dir (116,118).

Metranizadol : Rozasea tedavisinde en çok kullanılan topikal ürün olup etki mekanizması tam olarak açık değildir. Ancak etkisi muhtemelen anti-inflamatuvar ve immunsupresif etkilerine bağlıdır. %1 ve %0,75 olmak üzere iki ayrı preparatı mevcuttur. Günde 1 kez kullanılması yeterlidir. Eritem, papül ve püstüllere etkili bir ilaçtır. Metranidazol gebelik kategorisi B'dir (116,118).

Sodyum sülfetamid ve Sülfür : %10 Sodyum sülfasetamid ve %5 sülfür kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır. Sülfanomid hipersensivitesi olanlarda ve böbrek hastalığı olanlarda kullanımı kontrendikedir. Gebelik kategorisi C'dir (116).

Azeleik asit: Katelisinidin, kallikrein ve serin proteaz aktivitesini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki göstermektedir. %15'lik jel ve %20'lik krem formları mevcuttur. Hafif ve orta şiddetteki rozaseada kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda azeleik asit kullanan hastaların %70-80'inde hem eritem hem de inflamatuvar lezyon sayılarında, rozasea semptomlarında tam remisyona veya belirgin düzelme bildirilmiştir. Günlük birkez uygulanması yeterli olup irritasyon, kuruluk ve yanma en sık görülen advers reaksiyonlardır. Gebelikte kullanılabilir uygun bir seçenektir (118,119).

Benzoil peroksit : Rozaseada kullanımı ile eritem, papül ve püstüllerde hızlı düzelme bildirilmektedir, ancak özellikle deri bariyer disfonksiyonu olan bazı hastalarda eritemde ve yanma-batmada alevlenmeler izlenebilir. Ayrıca fimatöz ve glandüler rozaseada benzoil peroksitin tek başına yada klindamisinle kombinasyonunun faydalı olabileceği düşünülmektedir. Gebelik kategorisi C'dir (116).

Topikal retinoidler : TL2'nin down regülasyonunu sağlayarak ve bağ dokusu rejenerasyonunu artırarak solar hasar görmüş cildi onardığı gösterilmiştir. Topikal retinoid tedavisinin rozaseadaki yerini araştıran çalışmalarda eritem ve telenjektazileri bir miktar azalttığı gösterilmiş olsa da irritasyon yan etkisi sebebiyle klinikte rozasea tedavisinde genellikle tercih edilmezler(5,104). Yapılan bir çalışmada %0,2 lik izotretinoin kremi tretinoine göre daha az irritan etkili olduğu ve inflamatuvar lezyonları baskıladığı bildirilmiştir (108).

Eritromisin ve Klindamisin : Klindamisin günde iki kez kullanımı ile oral tetrasiklin kullanımı arasında klinik olarak benzer etkinlik gösterilmiştir. Hatta topikal klindamisin tetrasiklinlere göre püstül eradikasyonunda daha etkili olduğu gösterilmiştir (121). Eritromisin günde iki kez kullanımı ile eritem, papül ve püstüllerde baskılanma bildirilmiştir. Geçici irritatif etkileri de mevcuttur (122). Her iki ilacın da gebelik kategorisi B'dir (116).

Kalsinörin inhibitörleri : IL-2 üzerinden T hücre aktivasyonunu inhibe ederler, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını önlerler. Bu sayede rozaseadaki inflamatuvar semptomların azaltılmasına faydalı olabileceğine dair hipotezler mevcuttur. %0.03 veya %0.1 takrolimus ve %1 pimekrolimus krem gibi kalsinörün inhibitörleri, papülopüstüler rozasea ve eritemi tedavi etmek için kullanılmış ve çalışmalarda eritemde belirgin düzelme görülmüştür (123). Özellikle steroid ile tetiklenmiş rozasea tedavisinde etkili oldukları bildirilmiştir (124).

Topikal ivermektin : Aslında bir parazit ilacı olup papülopüstüler rozasea için kullanılmaktadır. Papülopüstüler rozasealı hastalarda demodex akarlarını ortadan kaldırarak etki eder. Ancak asıl etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anti-inflamatuvar etkiye de sahip olduğu, nötrofil fagositozu ve kemotaksis gibi

hücrel ve humoral bağışıklık tepkilerini azalttığı ve TNF-a, IL-1b ve IL-10'u düzenlediği düşünülmektedir. Çalışmalarda %1 ivermektin krem inflamatuvar lezyon sayısında belirgin azalma yaptığını ortaya koymuştur. En sık görülen irritatif etkiler ise yanma ve kserosistir (125).

Topikal permetrin : İvermektin gibi permetrin de antiparaziter bir ilaçtır. %5'lik permetrin krem de rozaseada kullanılabilir (18). %5 lik permetrin krem ile %0.75 lik metranidazol jelin rozaseada papül ve püstül tedavisinde benzer klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir (126). Gebelik kategorisi B'dir.

Topikal C Vitamini : Çok az sayıda çalışmada bu preparatlar rozaseada eritemi azaltmak amacıyla kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada %5'lik formu ile 12 hastanın 9'unda eritemde düzelme saptanmıştır. Bu etkinin L-askorbik asitin antioksidan etkisine bağlı olarak rozaseada inflamasyonun baskılanması ile meydana gelebileceği öne sürülmüştür (127).

Brimonidin : Brimonidin tartrat (Brimonidin 3 mg/g jel), alfa-2 adrejenik reseptör agonistidir. Özellikle eritematotelanjiektatik tip rozaseada eritemin azaltılması için tek onaylanmış topikal semptomatik tedavi yöntemidir. Uzun yıllar brimonidin tartrat %0.2 göz damlaları, iyi bir etkinlik ve güvenlik ile açık açılı glokoma tedavisi için kullanılmıştır. Brimonidin doğrudan kutanöz vazokonstriksiyon ile eritemi azaltmakta ve eritem ile başvuran hastalarda anormal derecede genişleyen yüz kan damarlarının daralmasına neden olmaktadır (128–130).

2.1.11.4. Sistemik Tedaviler

Topikal tedavilere yanıt vermeyen ya da şiddetli rozasealı hastalarda sistemik tedaviler önerilmektedir. Sistemik tedavide en çok kullanılan ilaçlar; tetrasiklinler, makrolidler, metranidazol ve izotretinoindir (111).

Tetrasiklinler : Rozasea hastalarının tedavisinde tetrasiklin grubu antibiyotikler çok uzun zamandır kullanılmaktadır. Doksosiklin (100-200mg/gün), tetrasiklin (250-1000 mg /gün) ve minosiklin (50-100 mg/gün) rozasea tedavisinde kullanılabilen tetrasiklin grubu antibiyotiklerdir (131). Doksosiklin ve minosiklin gibi ikinci jenerasyon tetrasiklinler, tetrasikline göre biyoyararlanımı daha fazla, yarı ömrü daha uzun ve yan etkileri daha azdır (132). Genellikle doksosiklinin rozaseadaki tedavi

dozu 100-200 mg/gün olmakla beraber bazı çalışmalarda 40 mg/gün dozunda kullanılması da önerilmiştir. 40 mg/gün doksosiklin antimikrobiyal dozun altındadır. Bu nedenle direnç gelişimi ve yan etkiler daha az görülmektedir. Antimikrobiyal dozun altındaki dozlar daha uzun süre kullanılabilir olup risk/yarar oranının azaldığı bilinmektedir (133).

Düşük dozda tetrasiklin kullanımının etkili olma nedeni anti-inflamatuvar özellikleridir. Ayrıca matriks metalloproteinazları inhibe ederek, serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştırarak, nitrik oksit sentezini inhibe ederek ve VEGF’i baskılayarak rozaseada izlenen eritem, inflamasyon ve matriks hasarını engellemektir (134–136). Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 4-6 haftalık tetrasiklin kullanımı hem PP rozaseada hemde oküler rozaseada plasebodan daha etkili bulunmuş ve remisyona tedavi sonlandırıldıktan sonra 3-6 ay devam ettiği görülmüştür (137,138).

Tetrasiklinler tek başına kullanabildiği gibi topikal preparatlarla da kombine edilerek kullanılabilir. Fowler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral tetrasiklin ve topikal metronidazol kombinasyonunun tek başına metronidazolden daha etkili olduğu bildirilmiştir (139).

Makrolidler : Gastrointestinal yan etkilerinden dolayı çok tercih edilmese de oral eritromisin (250-1000 mg/gün) rozaseada etkili bir tedavi seçeneğidir (131). Eritromisin genellikle tetrasiklin alerjisi olanlarda ve gebelik gibi tetrasiklin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır (116).

Klaritromisin ve azitromisin gibi ikinci kuşak makrolidler tetrasiklinlere göre daha hızlı etki eder ve daha iyi tolere edilir (140). Klaritromisin ve doksosiklinin tedavi etkinlerinin karşılaştırılması için yapılan bir çalışmada 500 mg/gün klaritromisin ve 200 mg/gün doksosiklin 4 hafta boyunca verilmiştir. Tedavi sonunda her iki grupta benzer etkiler görülmesine rağmen klaritromisin grubunda yanıtın daha kalıcı olduğu gözlenmiştir (141).

Hızlı etkisi ve düşük yan etki profiliyle azitromisin rozasea tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Azitromisin tedavisinin rozaseadaki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada azitromisin kullanan hastalarda 12 haftalık tedavi sonucunda inflamatuvar lezyonların şiddet skorunda %89 ve total şiddet skorunda %75’lik bir

azalma tespit edilmiştir (142). Yapılan bir başka çalışmada ise azitromisin ile doksosiklin karşılaştırıldığında etki ve yan etki bakımından benzer olduğu görülmüştür (143).

Metranidazol : Sistemik antibiyotik tedavisine iyi cevap vermeyen rozasea hastaları için iyi bir tedavi seçeneğidir. Yapılan bir çalışmada 12 hafta süre ile günde 2 kez alınan 200 mg metronidazol ve günde 2 kez alınan 250 mg oksitetrasiklin karşılaştırıldığında papülopüstüllerin iyileşmesinde benzer etkide olduğu gösterilmiştir (144).

İzotretinoin : İzotretinoin (13-cis-retinoik asid) tüm rozasea tipleri ve varyantlarında kullanılabilen bir ilaçtır. Özellikle granümatöz rozasea, rinofima ve rozasea fulminans gibi oral antibiyotiklere dirençli formlarda birinci basamak tedavilerden biridir. İzotretinoin tedavisinin fibrosis gelişmeden önce başlanması tedavideki olan etkinliğini artırmaktadır. Klinik olarak rozaseada izotretinoinin 3 farklı şekilde kullanımı mevcuttur (19,103).

1. Standart tedavi dozu : 0.5 mg/kg/gün olup akne tedavisinde kullanılan dozdur. Ancak hastalarda oftalmolojik yan etkiler arttığı ve oküler rozaseayı şiddetlendirdiği için kullanım alanları rozasea fulminans ve rinofima ile sınırlıdır. Rinofima da daha çok preoperatif cerrahi alanı küçültme için kullanılır.
2. Düşük tedavi dozu : 0.1-0.2 mg/kg/gün dozu rozaseada en çok kullanılan dozdur. Yapılan bir çalışmada 10 mg/gün izotretinoin 9 ay boyunca kullanan hastada sonunda eritem, telenjiektazi, papül ve püstüllerde azalma izlerken yan etkiler görülmemiştir (145).
3. Mini tedavi dozu : 2.5-5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Bu tedavi seçeneğinde kümülatif tedavi dozu düşük olup tedavi süresi diğerlerden uzundur.

İzotretinoin tedavisi oral antibiyotiklerle karşılaştırıldığında etkisinin daha geç ortaya çıkması ve yan etkilerinin çok olması en büyük dezavantajlarını oluşturur (145,146). Oral izotretinoin tedavisi ile hem inflamatuvar lezyonlarda hemde telenjiektazilerde belirgin azalma izlenmektedir (147).

Rinofimalı hastalarda izotretinoin kullanıldığında burun hacminde küçülme, biyopside sebace bez sayı ve boyutlarında küçülme saptanmaktadır. Rinofimada en iyi etki genç hastalarda hafif-orta şiddetli rinofimalarda izlenmiştir (116,148,149).

Kortikosteroidler : Aslında kortikosteroidlerin rozasea tedavisinde yeri yoktur. Üstelik hastalığın kötüleşmesine sebep olabilirler. Rozaseada tek kullanım alanları rozasea fulminans olup prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün dozunda 1-3 hafta verilerek akut tablo geçtikten sonra sistemik antibiyotik veya retinoik asit kullanımına geçilmesi önerilmektedir (111).

Beta blokörler, klonidin, spiranolakton, ondansentron, trimetoprim-sülfametaksazol ve siprofloksasin rozasea tedavisinde kullanılabilen diğer oral tedavi seçenekleridir (111,150–154).

2.1.11.5. Lazer ve Yoğun Atış Işık Kaynakları

Rozasea hastalarında lazerler eritemi ve telenjiektetazileri azaltmak veya fima ablasyonu yapmak için kullanılabilir (155,156). Pulse dye lazer, kriptonit lazer, ND-YAG lazer ve argon lazer telenjiektetazilere karşı oldukça efektif iken, eritem tedavisinde etkileri azdır. Bu lazer tedavilerini yaparken tedavi komplikasyonu olarak hipopigmentasyon, skar oluşumu, bül ve ağrı gelişimi bildirilmiştir (157,158). Özellikle fimatöz rozasea olgularında lazer ablasyon için CO2 lazer ve erbiyum – YAG lazer ayrı ayrı veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir (159).

Yoğun atış ışık kaynakları (IPL) tedavisi rozaseada flushing, telenjiektazi ve eritem yoğunluğunda azalma sağlamaktadır. IPL lazer genelde diğer lazerlere göre daha geniş proba sahiptir. Bu tedavinin kısılmasına ve tedavi konforunun artmasına sebep olur. Ayrıca enerjinin iki yada daha fazla atımda bölünerek atılması sayesinde derinin soğumasına olanak sağlamakta ve yan etki oluşma riskini azaltmaktadır (158).

2.1.11.6. Cerrahi Tedaviler

Rozaseada cerrahi tedavi sadece rinofimada tercih edilmektedir. Dermabrazyon, elektrokoterizasyon, radyofrekans ile elektrocerrahi işlemleri uygulanabilmekte ve genellikle en iyi kozmetik sonuç kombine tedavilerle alınabilmektedir (116).

2.2. Rozasea ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

Kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve tedavisinde yaşanan gelişmelere rağmen halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik hastalıklar raporuna göre ülkemizde yaklaşık 2 milyon koroner arter hastası bulunmaktadır. Tüm dünyada yılda 17.5 milyon, Türkiye’de ise yaklaşık 200 bin kişi yaşamını kalp ve damar hastalıklarına bağlı nedenlerden kaybetmektedir (160). Bu kadar önemli bir halk sağlığı problemi olması nedeniyle yapılan çalışmalar sonucunda, KVH (Kardiyovasküler hastalık) için risk faktörlerini belirlemek üzere çeşitli klavuzlar geliştirilmeye başlanmıştır. Tüm dünyada bu klavuzlar içerisinde en çok kabul göreni American College of Cardiology ve Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından da onaylanan, National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi klavuzu olan Adult Treatment Panel III (ATP III) klavuzudur (161).

Bu klavuza göre risk faktörleri şöyle sınıflandırılmıştır.

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (149)

Lipid risk faktörleri : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), TG (Trigliserid)

Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- Hipertansiyon
- Sigara
- Diyabet Mellitus (DM)
- Fazla kiloluk ve Obezite
- Fiziksel inaktivite
- Atorejenik diyet
- Trombojenik / Hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Erkek Cinsiyet
- Aile öyküsü

Koroner Arter Hastalığı için Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

- Yaş (Erkeklerde ≥ 45 , Kadınlarda ≥ 55)
- Aile öyküsü
- Sigara
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140 /90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- HDL <40
- LDL ≥ 130

DM varlığı koroner arter hastalığı risk eş değeri olarak değerlendirilmektedir. HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörünün çıkarılmasına neden olur. Çünkü HDL yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği'nde (TKD) bu klavuzlar ışığında ve ulusal çalışmalar güdümünde 2002 yılında, TKD 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma Klavuzunu yayınlamıştır (162). Bu klavuzda da görülen risk faktörleri şöyledir.

- Yaş (Erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menapoz)
- Aile Öyküsü (Birinci derece akrabada erkekte 55, kadında 65 yaş altında KAH öyküsü olması)
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ veya antihipertansif alıyor olması)
- Sigara
- Hiperkolesterolemi (Total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130)
- HDL < 40 mg/dl
- DM (Diyabetin bir risk faktörü olmanın yanı sıra koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

Bu yukarda tanımlanan risk faktörlerinin bir arada görülmesi ise bireylerin riskini katlayarak artırmaktadır. Risk altındaki bireyler tanımlanabilirse değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile koroner kalp hastalıkları, inme ve diyabet önlenmektedir (163).

2.2.1. Rozasea ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Yapılan birçok gözlemsel çalışmada rozasea ile kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, psikiyatrik ve endokrinolojik hastalıklar arasında ilişki bildirilmiştir (4,5,7–9).

Rozasea ile kardiyovasküler komorbiditeler arasındaki ilişkiye ait veriler tartışılmalıdır. Bazı çalışmalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner arter hastalığı insidansı sağlıklı kontrol grubuna göre artmıştır (10–12). Ancak tam bu bulguların aksine rozasea ile kardiyovasküler hastalık arasında kolerasyon olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (9,13,14). Koroner arter hastalığının en önemli sebebi olan ateroskleroz daha önce sadece lipidlerin pasif olarak damara çökmesi olarak tanımlanırken, günümüzde dinamik inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir. Rozaseanın patofizyolojisinde rol oynayan immünolojik anormallikler, bu hastalarda artmış inflamatuvar durum ve bunun sonucunda artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabilir. Rozasea ve kardiyovasküler hastalıkların bazı ortak immün ve hücrel aktivasyon yollarını paylaşarak benzer mediatörlerin üretimine sebep olduğu bildirilmiştir (10). IL-1b, TNF-a, IFN γ , IL-17, ROS ve MMP'ları her iki hastalığın patofizyolojisinde tanımlanmıştır. Bu mediatörlerin rozasea hastalarında görülen komorbiditelerden sorumlu oldukları düşünülmektedir (6).

Dermatolojik hastalıklar içinde en çok kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi araştırılan inflamatuvar dermatoz psöriasis vulgaristir (164). Rozaseanın da kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve hastaların ayrıntılı araştırılması gerektiği 2017 yılında yayınlanan bir derlemede vurgulanmıştır (165).

2.2.2 Karotis intima media kalınlığı ölçümünün subklinik ateroskleroz değerlendirmesindeki yeri

Karotislerdeki intima media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B mod ultrason kullanılarak ölçülmüştür. Bu ölçümlerden elden edilen veriler cerrahi olarak çıkartılan aortadaki intima media kalınlığı ölçümlerine çok yakın olduğu gösterilmiştir (166). B mod ultrason ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) hızlı, ucuz ve non-invaziv olarak ölçülebilir ve günümüzde subklinik aterosklerozun tespit edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1990'lı yıllardan beri bir çok çalışma KİMK ölçümlerini kullanarak kardiyovasküler risk olayını incelemiştir veya uygulanan bir tedaviye olan yanıtı değerlendirmiştir (167).

2007 yılında Lorenz ve arkadaşları tarafından yapılan sekiz büyük toplum bazlı meta-analizde, KİMK'deki her 0.1 mm'lik artış gelecekte MI riskini %10-15, inme riskini %13-18 oranında artırdığı bildirilmiştir (168).

Dermatolojide bir çok hastalıkta subklinik aterosklerozu yani kardiyovasküler riski değerlendirmek için KİMK kullanmıştır. Psöriasis vulgaris, hidradenitis suprativa, liken planus, behçet hastalığı ve akantozis nigrikans KİMK kullanılarak kardiyovasküler riski araştırılan hastalıklardan bazılarıdır (169–174).

2.3. Rozasea ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS) sinonimleri; insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromudur. Metabolik sendrom insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (175). Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olup KVH için bir risk faktörüdür (176).

MS, modern kent hayatının getirdiği en önemli sağlık problemlerindedir. İnsanların beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam şekli MS'nin önlenemez bir yükselişine neden olmuştur. Türkiye'de MS ile ilgili en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri TEKHARF (Türk Erişkin Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasıdır. Çalışmanın başladığı 1990 yılında MS oranı %24,4 iken, 2000 yılında bu

oran %36,2'ye yükselmiştir. MS, erkeklerde en sık 40-49 aralığında görülür bu yaştan sonra plato yapar, kadınlarda ise 30-39 yaşlarından itibaren giderek yükselip 60-69 yaş grubunda doruğa ulaşmaktadır (177).

Metabolik sendromun patogenezi halen günümüzde net olarak aydınlatılamamış olup olası iki neden üzerinde durulmaktadır. Bunlar insülin direnci (IR) ve santral obezitedir. Ayrıca genetik predispozisyon, proinflamatuvar durum, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma gibi nedenlerde MS gelişimine katkı sağlamaktadır (178). Vücut kitle indeksine (VKİ) yaklaşık %30-40 oranından genetik faktörler katkıda bulunurken %70 oranında da yağ dağılımındaki farklılıklar etki etmektedir. MS'nin gelişiminde adipoz doku bozuklukları, insülin direnci ve immünolojik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Vücutta adipoz doku belli bölgelerde biriktiği zaman metabolik olarak zarar verici olabilmektedir (179). Adipoz doku sadece enerjinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda aktif bir endokrin organ gibi çeşitli peptidler ve sitokinler salgılamaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan bu aktif moleküller arasında serbest yağ asitleri, sitokinler, rezistin, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yer almaktadır. İnsülin duyarlılığında etkili olan pek çok faktör, obez bireylerde insülin duyarlılığının önemli derecede azalmasına neden olur (180). MS'i oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, HT, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte KAH, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır.

Bütün bunlara ek olarak unutmamak gerekirken MS ile insülin direnci eş anlamlı değildir. MS'de insülin direncinin bulunması hem tip 2 diyabet olma olasılığını hemde diğer metabolik bozukların gelişme riskini artırır (179,181).

Halen günümüzde metabolik sendromda görülen patolojiler iyi tanımlanmış olmasına rağmen tanı kriterleri açısından tam bir konsensus sağlanamamıştır. Farklı farklı tanı kriterleri ortaya konulmuştur (182). Günümüzde en çok kabul göre tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve NCEP ATP III kriterleridir (183).

DSÖ'ye göre Tip 2 diyabeti olmayan hastalarda insülin rezistansını göstermek için çoğunlukla oral glukoz tolerans testi (OGTT) yada hiper insülinemik / öglisemik klemp testi gerekir. Bu testleri uygulamak çok pratik olmayıp maliyetleride yüksektir. Ayrıca DSÖ'de ATP III'den farklı HDL kolesterol ve kan basıncı sınırları kullanılmakta, fazla kilo (VKİ>30kg/m²) ve abdominal adipozite (bel/kalça oranı erkekte >0.9, kadında >0.85) kriter olarak kabul edilip proteinüri de risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (184).

Tablo 2. 5. Metabolik sendrom için DSÖ tanı kriterleri

<u>Aşağıdakilerden az birisi ile</u>
<ul style="list-style-type: none">• İnsülin direnci• Tip 2 DM• Bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan şekeri değerinin 110-126 mg/dL olması)• Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan şekeri değerinin 140- 200 mg/dL arasında olması)• Glukoz uptake'inin incelenen popülasyonunen düşük yüzdesinin altında olması
<u>Aşağıdaki bulgulardan en az ikisi</u>
<ul style="list-style-type: none">• Antihipertansif tedavi alıyor olmak veya kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg olması• Dislipidemi (Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya HDL erkekte < 35, kadında < 39 mg/dl)• Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte $> 0,9$; kadında $> 0,85$• Mikroalbuminüri (Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g)

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III)'nin 2001 yılında yetişkinlerde, MS tanısı için beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir. MS tanımında yüksek açlık glikozunu göstermek yeterlidir,

insulin direncinin gösterilmesi gerekli değildir. Tanı kriterlerine abdominal obeziteninde alınması, patogenezdaki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (185).

Tablo 2.6. Metabolik sendrom NCEP ATP III tanı kriterleri

Risk Faktörleri
Abdominal obezite / Erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm
Trigliserid \geq 150 mg/dl (\geq 1.69mmol/l)
HDL düzeyi / Erkeklerde <40 mg/dl (1.04mmol/l), kadınlarda <50 (1.29mmol/l)
Kan basıncı >130 /85 veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
Açlık kan şekeri > 110 mg/dl (6.1mmol/l) veya DM tedavisi alıyor olmak

Yapılan tüm bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç KVH gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır (186).

2.3.1. Rozasea ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Son zamanlarda rozasea patogenezinde katelisinlerle ilişkili aşırı inflamatuvar yanıtın ana rol oynadığı gösterilmiştir. Katelisin, doğal immünyetede rol oynayan lökosit ve epitel hücrelerinde eksprese edilen bir peptittir (187). Ayrıca endoplazmik retikulumun (ER) stresi, rozaseanın patogenezinde kilit rol oynamaktadır. Çeşitli tetikleyiciler tarafından ER stresinin indüklenmesinden sonrası TLR-2 ekspresyonu artar. Bu artış katelisin ve kallikrein 5 kaynaklı inflamasyonu tetikler (67,188). Sadece ER stresinin tek başına inflamasyonlu yolları aktive ederek IL-1 β ekspresyonunu indüklediği de gösterilmiştir (189). ER stresi nedeniyle NLRP3 inflamazomu aktive olur. Bu aktivasyon rozaseadakine benzer şekilde ateroskleroz ve tip 2 DM'de de önemli rol oynamaktadır (190).

Bazı çalışmalarda, rozasea gibi kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar hastalık olan psöriasis ve liken planusta metabolik sendrom, kardiyovasküler risk ve insülin direnci araştırılmıştır (191,192). Ancak rozasea ile benzer çalışmalar oldukça azdır. 2016 yılında AKIN BELLİ ve ark. yapmış olduğu çalışmada insülin direnci, lipidler ve kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (193).

2.3.2. İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

Endojen veya ekzojen insüline karşı ortaya çıkan biyolojik yanıtsızlıktır (194). Genetik faktörler, obezite, kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite kısıtlılığı ve yaşın ilerlemesi insülin direnci nedenleri arasındadır. İnsülin direnci; hipertansiyon, tip 2 DM, MS gibi hastalıkların gelişmesine neden olarak kardiyovasküler hastalıklar ve inme riskini artırmaktadır. Rozasea gibi kronik tekrarlayıcı bir hastalık olan psöriasis hastalarında sağlık kontrol grubuna göre daha sık insülin direnci izlenmiş olup bu oran psöriasis alan şiddet skoru (PASI) arttıkça artmaktadır (195,196). Ayrıca psöriasis ve insülin direnci benzer inflamatuvar yolakları paylaştığıda bildirilmiştir. İnsülin direncini göstermede altın standart öglisemik klemp testidir. Ancak pahalı ve zahmetli bir test olması nedeniyle tercih edilmez (197). Bu nedenle en sık kullanılan yöntem HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance) skorudur. HOMA-IR skoru (açlık serum glikozu x açlık serum insülini)/405 formülüne göre hesaplanır. Normalde bireylerde HOMA-IR skoru 2.7'den düşük olması gerekmektedir. Eğer HOMA-IR skoru 2.7'nin üzerine çıkarsa hastada insülin direnci var demektir (198). Ayrıca insülin, C-peptid, glikoz, trigliserid, trigliserid/HDL oranı da insülin direncini gösteren parametreler arasındadır. İnsülin 109 pmol/dl, trigliserid 130 mg/dl , trigliserid/ HDL oranı 3 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Bu testlerin spesifitesi ve sensivitesi %70-85 arasındadır ve klinik pratikte sık kullanılan basit ve güvenilir testlerdir (199).

3. MATERYAL METOD

3.1. Etik Kurul

Tez konusu, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onay almıştır.

Çalışmaya ise Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı aldıktan sonra başlanılmıştır (**EK-1**).

3.2. Çalışma Dizaynı ve Olgu Seçimi

Çalışma, Mart 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'nde yapılmıştır. Çalışmaya klinik ve/veya histopatolojik olarak rozasea tanısı almış, 25 – 65 yaş arası toplam 40 gönüllü hasta (30 kadın, 10 erkek) katılmıştır. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, kronik inflamatuvar özellikte deri hastalığı olmayan, rozasea dışı tanılar almış (verruka vulgaris, tinea pedis, seboreik keratoz vb) 40 gönüllü hasta (28 kadın, 12 erkek) dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilecek kişilere poliklinik kontrolleri sırasında çalışma hakkında bilgi verilerek “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” (**EK-2**) imzalatılmıştır. Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları kurallarına uyulmuştur. Araştırmada veri toplama aracı olarak “Olgu Rapor Formu” (**EK-3**) doldurulmuştur.

Gebelik tablosu mevcut olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, bilinen malignensi veya enfeksiyon tablosu olan, son 1 ay içerisinde travma ve cerrahi öyküsü olan, son 3 ay içinde herhangi bir sistemik tedavi almış olan, bilinen ciddi KVH öyküsü ve psöriasis gibi inflamatuvar bir dermatolojik hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.3. Olguların Klinik Değerlendirilmesi

3.3.1. Anamnez

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun detaylı tıbbi öyküsü alınmıştır. Alınan öyküde sigara, alkol ve ilaç kullanım öyküsü, geçirilmiş hastalıklar, mevcut

olan hastalıklar, koroner kalp hastalığı yönünden aile öyküleri sorgulanmıştır. Ayrıca rozasea hastalarında ek olarak; rozaseanın tipi, şiddeti, rozasea için kullandığı ilaçlar ve hastalığı süresi kayıt edilmiştir.

3.3.2. Ölçümler

Kilo ölçümü maksimum 180 kg kapasiteli baskül kullanılarak, boy ölçümü santimetre birimli stadiyometre ile ayakbabsız olarak dik pozisyonda iken yapılmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre olarak karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. Bel çevresi ölçümleri de kaburgaların alt kenarı ve iliak krestin üst sınır arasındaki çizginin orta noktasından yatay düzlemde, mezura yardımı ile cildi sıkmayacak şekilde dikkat edilerek yapılmıştır. Kan basınç ölçümü civalı manşonlu sfingomanometre ile en az 10 dakika dinlenmiş olarak, oturur pozisyonda ölçülmüştür.

3.3.3. Rozasea Tipi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

Rozasea hastalığını tipi ve şiddetinin belirlenmesinde Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi'nin rozasea sınıflandırması ve evreleme raporu (Tablo 3.1) kullanılmıştır (91).

Tablo 3. 1. Rozasea hastalık klinik skorlama tablosu

	Hafif	Orta	Şiddetli
ET	Hafif eritem	Belirgin eritem	Kırmızı ya da mor tonda şiddetli eritem
PP	Tek tük lezyon (<5)	Birkaç lezyon (6-20)	Çok sayıda lezyon (>20)
Fimatöz	Belirgin foliküller, kontur ve nodüler değişiklik yok	Kontur değişikliği var nodüler değişiklik yok	Kontur değişikliği ve nodüler değişiklik var
Oküler	Hafif	Orta	Şiddetli

3.3.4. Karotis İntima Media Kalınlığını Ölçümü

Tüm çalışma grubunda KİMK (Karotis intima media kalınlığı) ölçümü, yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi cihazı (Aplio 400, ToshibaCanon Medikal Systems Europe B.V., Hollanda) ve 4 MHz linner transducer kullanılarak yapıldı. Tüm

hasta ve kontroller muayene yatağında supin pozisyona getirildi. Bilateral karotis arterleri supraklavikular düzeyden mandibulaya kadar transvers planda plak varlığı açısından incelendi. Takiben prob 90 derece çevrilerek longitudinal planda incelenmeye devam edildi. Longitudinal planda bifurkasyondan 1 cm proksimaldeki segmentte, ana arterin posterior duvarında (uzak duvar) lümen-intima ara yüzeyi ile medya-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi 3 kez ölçüldü ve bu 3 değerin ortalaması KİMK olarak kaydedildi. Ölçümler iki karotis arter için tekrarlandı. Sağ ve sol karotis artelerin KİMK ortalaması ise ortalama KİMK olarak değerlendirildi. Ölçümlerin kardiyak siklusun geç fazında yapılmasına dikkat edildi. Karotis plak varlığı tanımlanmasında Mannheim Karotis İntima Media Kalınlığı Konsensus rapor önerisi kullanıldı (200).

Tüm değerlendirmeler, hasta ve kontrollerin klinik ve laboratuvar bilgileri açısından kör olan tek bir radyolog tarafından gerçekleştirildi.

3.3.5. Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunda en az sekiz saatlik açlık olmasına dikkat edilerek periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Açlık kan şekeri, açlık kan insulini, lipid profili, hemogram, temel biyokimyasal parametreler, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri çalışılmıştır.

3.3.6. İnsulin Direncinin Değerlendirilmesi

En sık kullanılan yöntem HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance) skorudur. HOMA-IR skoru (açlık serum glikozu x açlık serum insulini)/405 formülüne göre hesaplanır. Normalde bireylerde HOMA-IR skoru 2.7'den düşük olması gerekmektedir. Eğer HOMA-IR skoru 2.7'nin üzerine çıkarsa hastada insülin direnci var demektir (198).

3.3.7. Metabolik Sendromun Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunun MS yönünden değerlendirilmesi NCEP ATP III kriterleri kullanılarak yapılmıştır (185).

3.3.8. Obezitenin Değerlendirilmesi

VKİ hesaplamasına (kg/m²) göre; VKİ>30 kg/m² olanlar obez olarak değerlendirilmiştir (201).

3.3.9. Dislipideminin değerlendirilmesi

Rozasea ve kontrol grubunun dislipidemi yönünden değerlendirilmesi NCEP ATP III kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Bu kriterlere göre dislipidemi tedavisi alıyor olmak veya aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması dislipidemi olarak tanımlanmıştır(183).

- Trigliserid > 150 mg /dl
- Total Kolesterol >200 mg /dl
- LDL >130 mg /dl

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Bu çalışmada α (alfa)=0.05, β (beta)=0.10, $1-\beta=0.90$ alındığında çalışmaya toplam 80 bireyin alınmasına karar verilmiş olup testin gücü $p=0,9031$ olarak bulundu.

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek yapılan değerlendirmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogrov–Simirnov) bağımsız gruplarda iki ortalama farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde ölçüm ile elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen veriler karşılaştırılırken Man Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi, sayım ile elde edilmiş verileri değerlendirilmesinde Khi-Kare testi ve Fisher Kesin Khi-Kare testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda birey sayısı, yüzdesi, aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer olarak belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran klinik ve/veya patolojik inceleme ile rozasea tanısı almış 40 hasta ve 40 sağlık kontrol bireyden oluşan toplam 80 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir.

Rozasea grubundaki bireylerin 10'u (%75) erkek, 30'u (%75) kadın, kontrol grubundaki bireylerin 12'si (%30) erkek, 28'i (%70) kadındır. Rozasea grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet yönünden fark istatistiksel olarak önemsizdir. (p=0,617)

Tablo 4.1. Grupların Cinsiyete göre dağılımı

Gruplar	Cinsiyet		Toplam	
	Erkek	Kadın		
Rozasea	S	10	30	40
	%	25,0%	75,0%	100,0%
Kontrol	S	12	28	40
	%	30,0%	70,0%	100,0%
Toplam	S	22	58	80
	%	27,5%	72,5%	100,0%

$X^2=0,25$ $p=0,617$ $p>0,05$ önemsiz

Rozasea grubundaki bireylerin yaşları $41,45 \pm 10,35$, kontrol grubundaki bireylerin yaşları $43,85 \pm 8,9$ olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan fark önemsizdir. ($p=0,617$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Grupların yaş dağılımı

Grubu		Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Sonuç
Yaş	Rozasea	40	41,45	10,35	t=1,08 p=0,282
	Kontrol	40	43,80	8,90	

Rozasea alt tiplerine göre hasta gruplarına bakıldığında; hastaların 16'sında (%40) papülopüstüler tip, 22'sinde (%55) eritematelenjiektazik tip, 2'sinde (%5) fimatöz tip rozasea vardı. Hastaların 19'unda (%47,5) hafif şiddetli, 15'inde (%37,5) orta şiddetli, 6'sında (%15) ise şiddetli rozasea mevcuttu. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Rozasea grubundaki hastaların klinik tipleri

Rozasea Tipi		Rozasea Şiddet Skoru			Toplam
		Hafif	Orta	Şiddetli	
Papülopüstüler	S	6	8	2	16
	%	37,5%	50,0%	12,5%	100,0%
Eritematelenjiektazik	S	12	6	4	22
	%	54,5%	27,3%	18,2%	100,0%
Fimatöz	S	1	1	0	2
	%	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Toplam	S	19	15	6	40
	%	47,5%	37,5%	15,0%	100,0%

Rozasea grubundaki bireylerin demodeks sayısı $34 \pm 31,30$ adet/cm² olup ortalama hastalık süresi ise $4,77 \pm 5,94$ yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Rozasea grubundaki hastaların demodeks sayısı ve hastalık süresi

	Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama
Demodeks (adet/cm²)	40	4,00	125	34,20 ± 31,30
Rozasea hastalık süresi (yıl)	40	0,20	30	4,77 ± 5,94

Rozasea grubundaki bireylerin 10'u (%25) sigara kullanmakta iken; kontrol grubundaki bireylerin 16'sı (%40) sigara kullanmaktadır. Sigara kullanımı yönünden gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktur. (p=0,152) (Tablo 4.5) Rozasea grubundaki bireylerden sadece 1 kişi alkol kullanmakta olup, diğer kontrol grubunda alkol kullanan birey bulunmamaktaydı. Alkol kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktur. (p=0,5)

Tablo 4.5. Rozasea ve kontrol grubunu sigara kullanımı

Grubu	Sigara		Toplam	
	Hayır	Evet		
Rozasea	S	30	10	40
	%	75,0%	25,0%	100,0%
Kontrol	S	24	16	40
	%	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam	S	54	26	80
	%	67,5%	32,5%	100,0%

$X^2=2,05$ $p=0,152$ $p>0,05$ önemsiz

Rozasea grubundaki bireylerin VKİ (Vücut kitle indeksi) ortalaması $28,23 \pm 5,19$ kg/m²; kontrol grubunun ise $27,84 \pm 4,44$ kg/m² olarak bulunmuştur. Rozasea ve kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,72) Ancak rozasea grubundaki bireylerin ortalama bel çevresi $91,1 \pm 11,69$ cm, kontrol grubunun ise $85,57 \pm 8,26$ cm olarak bulunmuştur. Yani istatistiksel olarak rozasea grubundaki bireylerin bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. (p=0,017) (Tablo 4.6)

Rozasea grubunu ortalama sistolik kan basıncı $125,6 \pm 16,88$ mmHg, diyastolik kan basıncı $84,3 \pm 11,32$ mmHg ölçülürken, bu değerler kontrol grubunda sırasıyla $120,5 \pm 14,1$ mmHg ve $80,75 \pm 8,9$ mmHg olarak ölçülmüştür. Rozasea ve kontrol grubu arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,146$, $p=0,123$) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Rozasea ve kontrol grubundaki fizyolojik parametrelerin karşılaştırılması

Grubu		S	Ortalama	Standart Sapma	Sonuç
Boy	Rozasea	40	163,50	9,20	t=0,65
	Kontrol	40	164,80	8,57	p=0,51
Kilo	Rozasea	40	75,15	11,88	t=0,09
	Kontrol	40	75,40	12,08	p=0,926
Bel Çevresi	Rozasea	40	91,10	11,69	t=2,44
	Kontrol	40	85,57	8,26	p=0,017*
Vücut Kitle İndeksi	Rozasea	40	28,23	5,19	t=0,35
	Kontrol	40	27,84	4,44	p=0,72
Sistolik Tansiyon	Rozasea	40	125,60	16,88	t=1,46
	Kontrol	40	120,50	14,10	p=0,146
Diastolik Tansiyon	Rozasea	40	84,30	11,32	t=1,55
	Kontrol	40	80,75	8,90	p=0,123

* $p < 0,05$ önemli

Rozasea grubundaki bireylerin açlık kan şekeri ortalaması $89,27 \pm 11,42$ mg/dl olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda ise $91,8 \pm 7,06$ mg/dl 'dir. İki grup arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,238$)

Rozasea grubundaki bireyleri açlık kan insülin değeri ortalama $9,72 \pm 6,04$ μ IU/mL olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda ise $9,38 \pm 4,1$ μ IU/mL'dir. İki grup arasında açlık kan insülini açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p=0,77$)

Rozasea grubundaki bireylerin total kolesterol değerleri ortalaması $185,37 \pm 42,14$ mg/dl olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda ise $184,5 \pm 37,46$ mg/dl'dir. Her

iki grup total kolesterol açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p=0,922)

Rozasea grubundaki bireylerin trigliserid değerleri ortalaması $136,65 \pm 96,63$ mg/dl olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda ise $151,37 \pm 77,12$ mg/dl'dir. Her iki grup trigliserid açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p=0,454)

Rozasea grubundaki bireylerin LDL değerleri ortalaması $123,75 \pm 40,92$ mg/dl, HDL değerleri ortalaması $50,42 \pm 13,68$ mg/dl olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda ise sırasıyla $123,55 \pm 33,64$ mg/dl ve $45,92 \pm 13,74$ mg/dl'dir. Her iki grup arasında LDL ve HDL açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p=0,981, p=0,46)

Tablo 4.7. Rozasea ve kontrol grubundaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Grubu	S	Ortalama	Standart Sapma	Sonuç	
Açlık Kan Şekeri	Rozasea	40	89,27	11,42	t=1,18
	Kontrol	40	91,80	7,06	p=0,238
Açlık İnsülin	Rozasea	40	9,72	6,04	t=0,29
	Kontrol	40	9,38	4,10	p=0,77
Total Kolesterol	Rozasea	40	185,37	42,14	t=0,10
	Kontrol	40	184,50	37,46	p=0,922
Trigliserid	Rozasea	40	136,65	96,63	t=0,75
	Kontrol	40	151,37	77,12	p=0,454
LDL	Rozasea	40	123,75	40,92	t=0,02
	Kontrol	40	123,55	33,64	p=0,981
HDL	Rozasea	40	50,42	13,68	t=1,47
	Kontrol	40	45,92	13,74	p=0,46

Rozasea grubundaki bireylerin KİMK sağ-sol ortalama değeri $0,62 \pm 0,18$ mm olarak ölçülmüş olup kontrol grubundaki KİMK sağ-sol ortalama değeri $0,50 \pm 0,14$ mm'dir . Her iki grup KİMK açısından karşılaştırıldığında rozasea hastalarında KİMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha kalındır. (p=0,001)

İnsulin dirençleri için hesaplanan HOMA-IR skorlarına baktığımızda rozasea grubundaki bireylerin ortalama $2,46 \pm 2,09$ olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ise $2,15 \pm 1$ 'dir. İnsulin direnci açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark önemsizdir. ($p=0,893$)

Rozasea grubundaki bireylerin ortalama CRP değeri $4,81 \pm 5,59$ mg/L, ortalama sedimantasyon hızı $10,95 \pm 7,44$ mm/h olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda bu değerler sırasıyla $4 \pm 3,11$ mg/L, $10,5 \pm 9,02$ mm/h 'dir. Her iki grupta hem CRP hemde sedimantasyon hızı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. ($p=0,977$, $p=406$)

Tablo 4.8. Gruplar arasında KİMK, HOMA-IR, CRP ve sedim değerlendirilmesi

Grubu		S	Ortalama	Ortanca	Min	Maks	Sonuç
KİMK	Rozasea	40	,62	0,6	,3	1,1	$p=0,001^*$
	Kontrol	40	,5	0,45	,35	,9	
HOMAIR	Rozasea	40	2,46	1,95	,05	12	$p=0,893$
	Kontrol	40	2,15	2,03	,53	4,76	
CRP	Rozasea	40	4,81	2,51	1,18	23,5	$p=0,977$
	Kontrol	40	4	2,93	1	13,3	
Sedim	Rozasea	40	10,95	8	2	30	$p=0,406$
	Kontrol	40	10,5	7	2	52	

* $p<0,05$ önemli

Bel çevresi ile KİMK (Karotis intima media kalınlığı) arasında aynı yönlü $r=0,46$ 'lık ilişki katsayısı bulunmuştur. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemlidir. Buna göre bel çevresi arttığında KİMK değeride artmaktadır. Bu ilişkinin korelasyon katsayısı orta düzeydedir. Kontrol grubundaki bireyde ise bel çevresi ile KİMK arasında aynı yönlü bir ilişki vardır. Bu ilişkinin miktarı $r=0,25$ 'dir. Fakat bu ilişki miktarı istatistiksel açıdan önemsiz ve küçüktür. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Gruplar arasında KİMK ve bel çevresi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Grubu			Bel Çevresi	KİMK
Rozasea	Bel Çevresi	r	1	,46
		p		,003*
		n	40	40
Kontrol	Bel Çevresi	r	1	,25
		p		,118
		n	40	40

*p<0,05 önemli

Rozasea grubundaki bireylerin yaş ile KİMK arasında aynı yönlü $r=0,64$ 'lük bir ilişki katsayısı bulunmuştur. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak anlamlıdır ve kuvvetlidir. Kontrol grubunda yaş ile KİMK arasında aynı yönlü $r=0,49$ 'lük bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olup yaş arttığında KİMK değerinde aynı yönlü olarak artmaktadır. Görüldüğü gibi her iki grupta da aynı yönlü bir ilişki olmasına rağmen rozasea grubundaki ilişki katsayısı kontrol grubundan daha büyüktür. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Gruplar arasında KİMK ve yaş arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Grubu			Yaş	KİMK
Rozasea	Yaş	r	1	,64
		p		,001*
		n	40	40
Kontrol	Yaş	r	1	,49
		p		,002*
		n	40	40

*p<0,05 önemli

Rozasea grubundaki bireylerin 14'ünde (%35) metabolik sendrom mevcut iken 26'sında (%65) metabolik sendrom izlenmemiştir. Kontrol grubuna baktığımızda

bireylerin 8'inde (%20) metabolik sendrom mevcut olup 32'sinde (%80) yoktur. Her iki grup metabolik sendrom açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark önemsizdir (p=0,133) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Grupların metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi

Grubu		Metabolik Sendrom		Toplam
		Hayır	Evet	
Rozasea	S	26	14	40
	%	65,0%	35,0%	100,0%
Kontrol	S	32	8	40
	%	80,0%	20,0%	100,0%
Toplam	S	58	22	80
	%	72,5%	27,5%	100,0%

$X^2=2,25$ $p=0,133$ $p>0,05$ önemsiz

Rozasea grubundaki bireylerin 24'ünde (%60) dislipidemi mevcut iken 16'sında (%40) dislipidemi izlenmemiştir. Kontrol grubuna baktığımızda bireylerin 25'inde (%62,5) dislipidemi mevcut olur 15'inde (%37,5) yoktur. Her iki grup dislipidemi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark önemsizdir (p=0,818) (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Grupların dislipidemi açısından değerlendirilmesi

Grubu		Dislipidemi		Total
		Yok	Var	
Rozasea	S	16	24	40
	%	40,0%	60,0%	100,0%
Kontrol	S	15	25	40
	%	37,5%	62,5%	100,0%
Toplam	S	31	49	80
	%	38,8%	61,2%	100,0%

$X^2=2,25$ $p=0,818$ $p>0,05$ önemsiz

5. TARTIŞMA

Rozasea; değişken derecede yüzü etkileyen eritem, papül, püstül ve telenjektaziler ile giden, remisyon ve alevlenmeleri olan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen yüzde belirgin kızarıklığa sebep olmakta ve hastanın kendine olan saygısını ve yaşam kalitesini bozmaktadır (2,3). Rozaseanın prevalansı dünya genelinde %0,09 ile %22 arasında değişmektedir (13,200–202).

Çalışmamızda rozasea grubundaki bireylerin %75'ni (30) kadınlar oluşturmakta olup ortalama yaşı 41,45 olarak bulunmuştur. Literatürde kadınlarda daha sık izlendiği genel kabul gören bir durum olsa da erkek ve kadınlarda eşit oranda görüldüğünü söyleyen çalışmalar da mevcuttur (25,26). Rozaseanın kadınlarda daha sık görülmesi kadınların güzellik kaygısının erkeklerden daha fazla olması ve bu şikayetler için kliniğe daha çok başvurması ihtimali ile açıklanabilir. Yine literatürde hastalık sıklıkla 30'lu yaşlarda başlamakta ve 40-50 yaş arasında pik yapmaktadır. Bununla birlikte çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde de rozasea gelişebilmektedir (19). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde edilen epidemiyolojik veriler ile literatür uyumlu olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda rozasea tiplerine göre değerlendirme yapıldığında hastaların 16'sında (%40) papülopüstüler tip, 22'sinde (%55) eritematelenjektazik tip, 2'sinde (%5) fimatöz tip rozasea vardı. Literatürde bu bulgulara paralel olarak ET rozaseanın, PP rozaseadan daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar (32,205) mevcut olup tam tersine PP rozaseanın, ET rozaseadan daha sık izlendiğini söyleyen çalışmalar da vardır (11,206).

Sigara, rozasea için önemli bir tetikleyici faktör olup literatürde rozasea ile sigara içimi arasındaki ilişkiye ait veriler tutarlı değildir. Duman ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada rozasea grubunda, kontrol grubuna göre sigara içiciliğinin daha fazla olduğu bulunmuştur (11). Ancak İngiltere'de yapılan bir çalışmada rozasea grubundaki bireylerin normal topluma göre daha az sıklıkla sigara içtiği bulunmuştur (207). Bizim çalışmamızda ise rozasea grubundaki bireylerin 10'u (%25) sigara

kullanmakta iken; kontrol grubundaki bireylerin 16'sı (%40) sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı yönünden gruplar arasında fark yoktu. Çalışmamızda sigara içme gibi önemli bir kardiyovasküler risk faktörünün iki grup arasında önemli fark oluşturmaması iki grup arasındaki kardiyovasküler riskin rozaseadaki inflamasyona sekonder olup olmadığının daha net değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

Hastalığın moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da immün sistem aktivasyonunun hastalık patofizyolojisinden primer olarak sorumlu olduğu düşünülmektedir. Rozaseanın antiinflamatuvar tedaviyle iyileşmesi ve histopatolojisinde mikst tip inflamatuvar infiltrat varlığı hastalığın primer inflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini de desteklemektedir. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada psöriasis vulgaris, hidraadenitis suprativa ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler riskin artmış olduğu gösterilmiştir (169,208–210). Sistemik inflamasyon, geleneksel olmayan bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmiş olup endotel disfonksiyon yaparak aterosklerotik süreci başlattığı ve aterosklerozun tüm basamaklarında rol oynadığı gösterilmiştir (211). Ayrıca sigara, düşük fiziksel aktivite, HT, obezite, DM, dislipidemi ve MS gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin inflamatuvar deri hastalığı olan hastalarda artmış olduğu belirlenmiştir (212).

Literatürde rozasea ve kardiyovasküler riske ait veriler tartışmalıdır. Bu konu üzerindeki çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bazı vaka–kontrol çalışmalarında rozasea hastalarında metabolik sendrom, hiperlipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, sigara veya alkol kullanımı ve kardiyovasküler hastalık açısından pozitif aile hikayesi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü gösterilmiş ve bunun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur (6,11,12). Hua ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu bir çalışmada koroner arter hastalığı riski normal topluma göre artmış olduğu bildirilmiştir (12). Ancak Egeberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise rozasea hastalarının kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler ölüm açısından normal popülasyona göre artmış risk taşımadığı gösterilmiştir (9). Yine buna benzer şekilde Marshall ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada rozasea ve

kardiyovasküler risk faktörleri veya kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (14).

Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en sık sebebi aterosklerotik hastalıklardır. Subklinik ateroskleroz varlığını araştırmak için kullanılan en sık yöntem B-mod USG ile KİMK hesaplanmasıdır (15).

2018 yılında rozasea hastalarında subklinik ateroskerozu araştırmak için yapılan kesitsel bir çalışmada rozasea grubunda KİMK ve epikardiyal yağ kalınlığının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (193). Ancak bu çalışmada geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu sebeple hasta grubundaki görülen artmış karotis intima-media ve epikardiyal yağ kalınlığının bağımsız olarak rozaseadan mı yoksa hastalığa eşlik eden geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinde mi kaynaklandığını söylemek zordur. Yine 2018 yılında ülkemizde yapılan başka bir çalışmada bizim çalışmamız gibi kardiyovasküler risk oluşturabilecek faktörlere sahip olan tüm bireyler çalışmadan çıkarılmıştır. Fakat rozasea ve kontrol grubu arasında KİMK değeri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Diğer çalışmalarda, rozasea hastalarında sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu gösterilen kardiyovasküler riskin rozaseanın kendisinden çok, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (212).

Çalışmamızda bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden herhangi birine sahip olan tüm kişileri çalışma dışı bırakarak bias riskini minimuma indirmeyi hedefledik. Çalışmamızda rozasea grubundaki bireylerin KİMK sağ-sol ortalama değeri $0,62 \pm 0,18$ mm olarak ölçülmüş olup kontrol grubundaki KİMK sağ-sol ortalama değeri $0,50 \pm 0,14$ mm'dir . Her iki grup KİMK açısından karşılaştırıldığında rozasea hastalarındaki KİMK anlamlı derece daha kalın bulunmuştur. Ayrıca yine çalışmamızda rozasea grubundaki bireylerin yaş ile KİMK arasında aynı yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ve kuvvetlidir. Kontrol grubunda ise yine yaş ile KİMK arasında aynı yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemli olup yaş arttığında KİMK değeri de aynı yönlü olarak artmaktadır. Ancak yaşla artan bu ilişki katsayısı rozasea grubunda daha büyük olup rozasea hastalarında yaşla birlikte KİMK artışı daha yüksek oranda izlenmiştir. Tüm

bulgular ışığında rozasea da görülen kronik tekrarlayıcı inflamasyonun subklinik ateroskleroz oluşumuna katkı sağladığını bize düşündürmekte olup yaş artıkça risk daha belirgin olarak artmaktadır.

MS; insülin direnci ile başlayıp abdominal obezite, glikoz intoleransı, diyabet, dislipidemi, HT, vasküler inflamasyon ve protombotik durumlar gibi birçok sistemik bozukluklara yol açabilen ve ayrıca kardiyovasküler hastalıkların oluşumu için bir risk faktörleri topluluğudur. Sendromun hem kendisi hemde tek başına öğelerinin her biri kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (176). Patogenezinde insülin direnci, abdominal obezite, HT, dislipidemi, genetik faktörler, vasküler anormallikler, inflamasyon, oksidatif stres, hiperandrojenizm gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (193). Rozasea ile MS ve insülin rezistansını araştıran Akın ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; insulin direnci, lipidler ve kan basınçlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (193). Daha önce bahsettiğimiz gibi bu çalışmada geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yüzde çıkan sonuç bağımsız olarak rozaseadan mı yoksa hastalığa eşlik eden geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden mi kaynaklandığını söylemek zordur. Bizim çalışmamızda ise rozasea grubundaki bireylerin 14'ünde (%35) metabolik sendrom mevcut olup kontrol grubundaki bireylerin 8'inde (%20) metabolik sendrom izlenmiştir. Her iki grup arasında metabolik sendromun görülmesi açısından fark yoktur. Ayrıca metabolik sendroma paralel olarak insülin direnci açısından karşılaştırma yapıldığında; rozasea grubundaki bireylerin ortalama HOMA-IR skoru 2,46 olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ise 2,15'dir. İnsulin direnci açısından yine her iki grup arasında fark izlenmemiştir. Bu sonuç metabolik sendrom açısından daha önce pozitif anlamlı korelasyon bulan Akın ve ark.larının yapmış olduğu çalışmadaki (191) bulguların rozaseaya sekonder değil, rozaseaya eşlik eden metabolik sorun ve kardiyovasküler risk faktörlerine ait olduğunu düşündürmektedir.

Metabolik sendrom prevalansı genetik faktörler, diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivitedeki farklılıklar nedeniyle, popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Ülkemizde Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin yapmış olduğu çalışmasında MS sıklığı %22 olarak bulunmuştur (175). Orta Anadolu bölgesindeki

MS prevelansı ile ilgili literatürdeki tek çalışmada, çalışmamızda kullanılan aynı kriterler kullanılmış olup MS prevelansı %27,6 olarak bulunmuştur (213). Çalışmamızdan elden edilen verilere göre rozasea grubunda %35, kontrol grubunda %20 oranında MS izlenmektedir. Bu oranlara bakıldığında bir miktar sapma ile ülkemizdeki MS sıklığı ile benzer veriler bizim çalışmamızda da elde edilmiştir.

Yapılmış olan birçok çalışmada adipoz dokunun artmış bel çevresi, artmış insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olduğu, çeşitli metabolik olaylara yol açtığı gösterilmiştir. Bu ilişki genişlemiş adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri, inflamatuvar sitokin ve spesifik adipokin sekresyonları sonucu, karaciğer glukoz üretiminin (glukojenoliz ve glukoneogenez yolu ile) ve insülin direncinin artması ile gösterilmiştir (214–217). Çalışmamızda rozasea adipoz dokunun yani obezitenin değerlendirilmesi için VKİ'leri ve abdominal obezitenin değerlendirilmesi için bel çevreleri ölçülmüş olup kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Rozasea ve kontrol grubu arasında VKİ açısından farklılık izlenmemiş olup rozasea grubundaki bireylerin bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha geniş bulunmuştur. Yani abdominal yağlanma rozasea hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu viseral adipoz dokunun rozasea hastalarında daha fazla olması yüzünden açığa çıkan inflamatuvar sitokinler çalışmamızda bulduğumuz rozasea hastalarındaki subklinik aterosklerozun açıklamasına yardımcı olabilir.

Bel çevresi ile KİMK arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde ise rozasea grubunda bel çevresi ve KİMK arasında aynı yönlü ilişki bulunmuştur. Bu ilişki istatistiksel olarak önemlidir. Buna göre bel çevresi arttığında KİMK değeri de artmaktadır. Bu ilişkinin korelasyon katsayısı da orta düzeydedir. Kontrol grubundaki bireyde ise bel çevresi ile KİMK arasında aynı yönlü bir ilişki vardır. Fakat bu ilişki miktarı istatistiksel açıdan önemsiz ve küçüktür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre rozasea hastalarında kontrol grubuna göre bel çevresi ve KİMK arasında aynı yönlü ve anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

Sistemik inflamasyon, geleneksel olmayan bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmiş olup endotel disfonksiyon yaparak aterosklerotik süreci başlattığı ve aterosklerozun tüm basamaklarında rol oynadığı gösterilmiştir (211). Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada psöriasis vulgaris, hidradenitis suprativa ve romatoid

artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler riskin artmış olduğu gösterilmiştir (169,208–210). CRP, karaciğerde IL-6 'nın denetimi altında hepatositlerde sentezlenir ve akut faz yanıtının önemli bir mediyatörüdür. Yani CRP, inflamasyonun bir göstergesi olup nonspesifik tüm inflamatuvar olaylarda artmaktadır (220,221). Buna bağlı olarak CRP, özellikle koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler olayların riskini ön görebilmek için kullanılabilen önemli bir inflamasyon belirtecidir (218). Literatürde rozasea hastalarında kardiyovasküler risk değerlendirmesi için CRP kullanan birkaç çalışma vardır. Duman ve ark.larının yaptığı çalışmada ortalama CRP düzeyi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (11). Ülkemizde 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise rozasea ile sağlık kontrol grubu arasında hs-CRP düzey ortalamaları karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (219). Bizim çalışmamızda ise inflamasyon belirteci olarak CRP ve sedimantasyon hızı kullanılmış olup her iki grupta hem CRP hem de sedimantasyon hızı ortalama seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Kronik sistemik inflamasyon dislipideminin gelişmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. İnflamatuvar kaskadın aktivasyonu ile kolesterol taşınmasında bozulma olur, antioksidan kapasite değişir ve bunlara paralel olarak HDL'de bir düşüşe neden olmaktadır. HDL ve fosfolipitlerdeki bu düşüş , bakteri ürünlerini ve diğer toksik maddeleri bağlayan fosfolipid bakımından zengin VLDL'nin sentezi ve birikimi gibi telafi edici değişiklikleri uyararak, hipertrigliseridemi ile sonuçlanmaktadır. Nihai sonuç da hücrelerde kolesterol birikiminin artması şeklindedir (218).

Literatürde rozasea ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece birkaç çalışma mevcuttur. Akın ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri ortalaması rozasea grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (191). Duman ve ark.larının yaptığı çalışmada ise rozasea grubundaki bireylerde yüksek total kolesterol ve LDL düzeyleri, KVH için aile öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü gibi bazı kardiyovasküler risklerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun dışında HDL düşüklüğü, yüksek trigliserid, açlık kan glikozu, obezite, yüksek bel çevresi ve HT açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada araştırmacılar

rozasea hastalarının, KVH risk açısından belirli periyotlarda izlenmesi gerektiğini önermişlerdir (218). Yine ülkemizde 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise dislipidemi açısından rozasea ve sağlık kontrol grup karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (219). Çalışmamızda ise total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeylerinin ortalama değerleri her iki grup arasında anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Dislipidemi açısından NCEP ATP III kriterlerine göre değerlendirme yapıldığında ise rozasea grubundaki bireylerin 24'ünde (%60) dislipidemi mevcut iken kontrol grubuna baktığımızda bireylerin 25'inde (%62,5) dislipidemi vardır. Çalışmamızdaki bu bilgiler ışığında dislipidemi açısından rozasea hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, rozasealı hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteki kontrol grubu kullanılarak karşılaştırma yapılmış ve rozaseada artmış bir kardiyovasküler riskin olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

- Çalışmamızda subklinik aterosklerozun için karotis intima media kalınlığı (KİMK) ultrasonografi cihazı ile ölçülmüştür. Rozasea grubundaki bireylerin KİMK sağ-sol ortalama değeri 0,62mm olarak ölçülmüş olup kontrol grubundaki KİMK sağ-sol ortalama değeri 0,50 mm'dir. Rozasea hastalarında KİMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha kalın bulunmuştur.($p>0,05$).
- Rozasea grubundaki bireylerin bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,017$). Yani abdominal yağlanma rozasea hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu viseral adipoz dokunun rozasea hastalarında daha fazla olması yüzünden açığa çıkan inflamatuvar sitokinler çalışmamızda bulduğumuz rozasea hastalarındaki subklinik aterosklerozun açıklamasına yardımcı olabilir.
- KİMK her iki grupta yaş ve bel çevresi ile artmakta olup bu korelasyon rozasea grubunda daha kuvvetli olarak bulunmuştur. Tüm bu bulgular rozasea hastalarının özellikle ileri yaş ve abdominal obezite varlığında belirli periyodik aralıklarla KVH risk açısından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.
- Çalışmamızda her iki grupta CRP, sedimentasyon hızı, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, açlık kan şekeri ve insülini, HOMA-IR skoru, sistolik ve diyastolik tansiyon ve VKİ'leri değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yine her iki grupta metabolik sendrom ve dislipidemi açısından tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Yani rozasea hastalarında metabolik sendrom veya dislipidemi açısından artmış risk bizim çalışmamıza göre bulunamamıştır. Bu bulgular ışığında çalışmamızda bulduğumuz rozasea hastalarındaki artmış

subklinik aterosklerozun başka etyopatogenetik yollarla olabileceğini düşündürmüştür.

- Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastaları çalışma dışı bırakmış olmamız, çalışmamızın gücünü artırsa da bu özelliklere sahip hastaların zor bulunması sebebiyle örneklem büyüklüğümüz azdır.
- Çalışmadan çıkarılan kardiyovasküler risk faktörlerinin hangisinin primer yada hangisinin rozaseaya sekonder olduğunu ön görmek veya bilmek imkansızdır. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlamalardan biride çalışmadan rozaseaya sekonder olabilecek metabolik problemlili hastaların çıkarılmasının, çalışmadan çıkacak sonuç üzerine etkisidir.
- Çalışmamızın diğer bir kısıtlaması ise bireysel olarak subklinik ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek faktörlerden olan beslenme tarzı ve egzersiz durumu göz ardı edilmiştir.
- Çalışmamızda subklinik aterosklerozu araştırmak için yalnızca KİMK ölçümü kullanılmıştır. Ekokardiyografik parametreler, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve brakial akım aracılı dilatasyon gibi farklı yöntemlerin birlikte kullanılarak yapılacağı çalışmalar konu ile ilgili daha detaylı bilgi sahibi olmamıza yardımcı olacaktır.
- Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle gerçek bir sebep sonuç ilişkisi kurmak mümkün değildir. Bunun için daha geniş çaplı prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Gupta AK and MMC. Rosacea and its management : an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(e):273–85.
2. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):327–41.
3. Fimmel S, Abdel- Naser MB, Kutzner H, Kligman AM ZC. New aspects of pathogenesis of rosacea. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008;5:103–11.
4. Spoenclin 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.
5. 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.* 2015;22(3):680–7.
6. 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 A portion of this work was presented at the Society for Investigative Dermatology Annual Meeting in Albuquerque, New Mexico, May 7-10. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):604–8.
7. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology.* 2016;232(2):208–13.
8. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):667-672.
9. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):336–9.

10. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):156–66.
11. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: A case control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(9):1165–9.
12. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen Y Da, 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.
13. Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, Thyssen JP. Nationwide Assessment of Cause-Specific Mortality in Patients with Rosacea: A Cohort Study in Denmark. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):673–9.
14. Marshall VD, Moustafa F, Hawkins SD, Balkrishnan R, Feldman SR. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A Propensity-Matched Case Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):649–58.
15. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: Evolving role of carotid Intima-Media thickness. *Prev Cardiol*. 2010;13(4):186–97.
16. Arıcan Ö. Rozaseada etyopatogenezi, tanı ve tedavisi. *Genel Tıp Derg* 2005;15(1). 2005;15(4):35–41.
17. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(8)(Clinical practice. Rosacea):793–803.
18. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M, Schöfer H, Lehmann P, et al. Rosacea-S1-Leitlinie. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2013;11(8):768–79.
19. M.T Pele, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B, Paller A LD. Rosacea. *Fitzpatrick's Dermatology Gen Med*. 2008;7.edition(Rosacea):703–9.
20. Alexis AF. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare.

Cutis. 2010;86

21. Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(1):70–3.
22. Webster G. Rosacea and related disorders. *Dermatology*, ed J Bol J Jorizzo, R Rapini. 2003;Vol. 2:545–52.
23. Buechner SA. Rosacea: An update. *Dermatology.* 2005;210(2):100–8.
24. Cheong KW, Yew YW, Lai YC, Chan R. Clinical characteristics and management of patients with rosacea in a tertiary dermatology center in Singapore from 2009 to 2013. *Int J Dermatol.* 2018;57(5):541–6.
25. Marks R. Concepts in the Pathogenesis of Rosacea. *Br J Dermatol.* 1968;80(3):170–7.
26. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):269–73.
27. Mcaleer MA, Uk M, Fitzpatrick P, Frcpi FCP. Papulopustular rosacea: Prevalence and relationship to photodamage. *J Am Dermatology.* 2010;63(1):33–9.
28. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea [14]. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5):918–9.
29. Gallo R, Drago F, Paolino S, Parodi A. Rosacea Treatments: What’s new and what’s on the Horizon? *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(5):299–303.
30. Laube S, Lanigan SW. Laser treatment of rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2002;1(4):188–95.
31. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci.* 2009;55(2):77–81.
32. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea.

- J Eur Acad Dermatology Venereol. 2010;24(5):565–71.
33. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(4):208–10.
 34. 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 Dermatology*. 2015;151(11):1213–9.
 35. Chang ALS, 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* [Internet]. 2015;135(6):1548–55.
 36. van Steensel MAM, Badeloe S, Winnepeninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol*. 2008;17(12):1057–8.
 37. 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 Not*. 2015;2015:1–6.
 38. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: The sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol*. 2009;21(3):243–9.
 39. Manna V, Marks R, Holt P. Involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol*. 1982;107(2):203–8.
 40. Jones DA. Rosacea, Reactive Oxygen Species, and Azelaic Acid. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(1):13–7.
 41. Moore C, Cevikbas F, Pasolli HA, Chen Y, Kong W, Kempkes C, et al. Erratum: UVB radiation generates sunburn pain and affects skin by activating epidermal TRPV4 ion channels and triggering endothelin-1 signaling (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

- America). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(38):15502.
42. Plewig G. Acne and Rosacea. *Dermatology*, ed Braun Falco O, Burgd W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M,. 2009;third edit(Springer-Verlag 2009):1009–17.
 43. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: A case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*. 1993;128(6):650–9.
 44. Erbağci Z, Özgöztaşı O. The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol*. 1998;37(6):421–5.
 45. Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: Epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):74–87.
 46. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between *Demodex* infestation and rosacea. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):896–902.
 47. Kaya S, Selimoglu MA, Kaya OA, Ozgen U. Prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in childhood malnutrition and malignancy. *Pediatr Int*. 2013;55(1):85–9.
 48. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(1):70–3.
 49. Forton F. *Demodex* and perifollicular inflammation in man: review and report of 69 biopsies. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113(11):1047–58.
 50. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: Pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(1):19–28.
 51. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. *Demodex*-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*.

2012;166(4):753–60.

52. Rebora A, Drago F PA. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Br J Psychiatry*. 1966;112(483):211–2.
53. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):433–5.
54. Boixeda de Miquel D, Vázquez Romero M, Vázquez Sequeiros E, Foruny Olcina JR, Boixeda de Miquel P, López San Román A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006 Jul;98(7):501–9.
55. A. S, Z. S, E. K, W. B, J. P-P, Szlachcic A, et al. *Helicobacter pylori* and its eradication in Rosacea. *J Physiol Pharmacol*. 1999 Dec;50(5):777–86.
56. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Jul;16(4):328–33.
57. Herr H, You CH. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea : It may be a myth. Vol. 15, *Journal of Korean Medical Science*. 2000. p. 551–4.
58. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R HC. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:220–2.
59. 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(8):601–4.
60. Parish LC, Witkowski JA. Acne Rosacea and *Helicobacter Pylori* Betrothed. *Int J Dermatol*. 1995;34(4):236–7.
61. 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.
62. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: An essential component of the

- skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;306:91–110.
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. *FASEB J*. 2006;20(12):2068–80.
 64. 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(8):975–80.
 65. De Yang B, 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.
 66. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*. 2003;111(11):1665–72.
 67. Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2014 Dec;23(12):868–73.
 68. Foibodft O, Boe G, Schaubert J, Dorschner R a, Coda AB, Büchau AS, et al. injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D–dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;3(17):803–11.
 69. Ekiz Ö, Balta I, Şen BB, Dikilitaş MC, Özüguz P, Rifaioğlu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(1):60–2.
 70. Yamasaki K, Kanada K, MacLeod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):688–97.
 71. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatology*

- Venereol. 2011;25(5):544–8.
72. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, 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.
 73. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):210–5.
 74. 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.
 75. Salzer S, Kresse S, Hirai Y, Koglin S, Reinholz M, Ruzicka T, et al. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: Possible implications for rosacea. *J Dermatol Sci.* 2014;76(3):173–9.
 76. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol.* 2017;26(8):659–67.
 77. Brown TT, Choi EYK, 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(1):100–7.
 78. 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.
 79. 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 Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):2–11.
 80. Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2001;108(2):205–13.

81. Jansen T, Plewig G. Rosacea: Classification and treatment. *J R Soc Med.* 1997;90(3):144–50.
82. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Chiericato C, Girolomoni G. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):100–4.
83. Aroni K, Tsagrani 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(3):125–31.
84. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 SUPPL.1):15–26.
85. Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* 2007;34(10):748–53.
86. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. 2018;9(1):1–10.
87. 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.
88. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1253–62.
89. 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 Dermatology Symp Proc.* 2011;15(1):53–62.
90. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2011;15(1):33–9.
91. Jonathan Wilkin, MD, Chairman,^a Mark Dahl, MD,^b Michael Detmar, MD,^c

- Lynn Drake, MD,^c Alvan Feinstein, MD,^d Richard Odom, MD,^e and Frank Powell MD. Standard Classification of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:584–7.
92. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: Clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):555–62.
 93. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol*. 1994 Mar;130(3):359–62.
 94. Wollina U. Rosacea and rhinophyma in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):61–8.
 95. Lazzeri D, Colizzi L, Licata G, Pagnini D, Proietti A, Ali G, et al. Malignancies within rhinophyma: report of three new cases and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2012 Apr;36(2):396–405.
 96. De Seta D, Russo FY, De Seta E, Filippo R. Basal Cell Carcinoma Masked in Rhinophyma. *Case Rep Otolaryngol*. 2013;2013:1–3.
 97. Webster GF. Rosacea. *Med Clin North Am*. 2009;93:1183–94.
 98. Tanzi EL, Weinberg JM. The ocular manifestations of rosacea. *Cutis*. 2001 Aug;68(2):112–4.
 99. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology*. 1997 Nov;104(11):1863–7.
 100. Starr PAJ, Macdonald A. Oculocutaneous Aspects of Rosacea. *J R Soc Med*. 1969;62(1):9–11.
 101. Helm KF, Menz J, Gibson LE. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1990;25(6):1038–43.
 102. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A review. *P T*. 2009;34(1):38–45.
 103. Joseph L, Jorizzo, Jean L. Bologna JVS. *Dermatology*. In: *Dermatology*. 2012.

p. 509–16.

104. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):595–602.
105. Hu SW, Robinson M, Meehan SA, Cohen DE. Morbihan disease. *Dermatol Online J*. 2012 Dec 15;18(12):27.
106. Braun- Falco O., Plewig G, Wolff HH WH. Diseases of connective tissue. In: *Dermatology*. 2000. p. 751–833.
107. Aroni K, Tsagrioni E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: A clinicopathological approach. *Dermatology*. 2004;209(3):177–82.
108. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1136–41.
109. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(3):468–72.
110. Braun- Falco O., Plewig G WH. Diseases of the Sebaceous Glands. In: *Dermatology*. 2000. p. 1051–83.
111. Erdem T MN. Rozasea. *Dermatoz*. 2012;3(1):19–26.
112. Braun- Falco O., Plewig G, Wolff HH WH. Bacterial diseases. In: *Dermatology*. 2000. p. 127–245.
113. Braun- Falco O., Plewig G, Wolff HH WH. Diseases caused by environmental exposure or trauma. In: *Dermatolog*. 2000. p. 521–71.
114. Braun- Falco O., Plewig G, Wolff HH WH. Granulomatous diseases. In: *Dermatology*. 2000. p. 1379–401.
115. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard

- grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):907–12.
116. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):499–512.
117. Schaller M, Schöfer H, Homey B, Hofmann M, Gieler U, Lehmann P, et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2016;14:17–27.
118. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol.* 1987 May;123(5):609–14.
119. Van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: Summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):760–81.
120. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1994 Mar;130(3):319–24.
121. Wilkin JK DS. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol.* 1993;32(1):65–7.
122. Mills OH, Kligman AM. Letter: Topically applied erythromycin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1976 Apr;112(4):553–4.
123. Kim MB, Kim GW, Park HJ, Kim HS, Chin HW, Kim SH, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol.* 2011;38(12):1135–9.
124. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):396–9.
125. Abokwidir M, Fleischer AB. An emerging treatment: Topical ivermectin for papulopustular rosacea. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):379–80.
126. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus

- metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(2–3):265–70.
127. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of Rosacea and Telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):216–22.
 128. Tan SR, Tope WD. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):592–9.
 129. Harlow D, Poyner T, Finlay AY, Dykes PJ. Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):979–82.
 130. Friedman PM, Jih MH, Burns AJ, Geronemus RG, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Nonphysician practice of dermatologic surgery: The Texas perspective. *Dermatologic Surg*. 2004;30(6):857–63.
 131. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2007 Mar;12(2):1–5, 9.
 132. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis*. 1991 Nov;48(5):411–7.
 133. Theobald K, Bradshaw M, Leyden J. Anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg controlled-release) confers maximum anti-inflammatory efficacy in rosacea. *Skinmed*. 6(5):221–6.
 134. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(6):287–94.
 135. Gu Y, Walker C, Ryan ME, Payne JB, Golub LM. Non-antibacterial tetracycline formulations: Clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol*. 2012;4(2012):1–14.
 136. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res*. 2011;63(2):130–45.
 137. van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, Graber M, Hollis S. Systematic review

- of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):107–15.
138. Bartholomew RS, Reid BJ, Cheesbrough MJ, Macdonald M, Galloway NR. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: A double-blind trial. *Br J Ophthalmol.* 1982;66(6):386–8.
 139. Fowler JF. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2007 Jun;6(6):641–5.
 140. Fine JB, D P, Fine RM. Commentary / The Fine Page Glucocorticoid-induced osteoporosis Commentary Clarithromycin : a new perspective in rosacea treatment Claudio Torresani , MD. 1998;346–9.
 141. Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 1997;36(12):942–6.
 142. Bakar Ö, Demirçay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol.* 2004;43(2):151–4.
 143. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: A randomized open clinical trial. *Int J Dermatol.* 2008;47(3):284–8.
 144. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol.* 1980;102(4):443–5.
 145. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol.* 1998 Jul;134(7):884–5.
 146. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1994 Mar;130(3):319–24.
 147. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to

- treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(8):876–82.
148. Jansen T, Plewing G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg.* 1998;14(4):241–53.
 149. Lloyd KM. Surgical correction of rhinophyma. *Arch Dermatol.* 1990 Jun;126(6):721–3.
 150. Hsu CC, Lee JYY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective β -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):491–3.
 151. Hsu C-C, Yu-Yun Lee J. Carvedilol for the Treatment of Refractory Facial Flushing and Persistent Erythema of Rosacea. 2015;147(11):1258–60.
 152. Aizawa H, Niimura M. Oral spironolactone therapy in male patients with rosacea. *J Dermatol.* 1992;19(5):293–7.
 153. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea society on the management of rosacea, part 5: A guide on the management of rosacea. *Cutis.* 2014;93(3):134–8.
 154. Del Rosso JQ. Systemic therapy for rosacea: focus on oral antibiotic therapy and safety. *Cutis.* 2000 Oct;66(4 Suppl):7–13.
 155. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(SUPPL. 3):S219–22.
 156. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for Erythematotelangiectatic Rosacea. *Dermatologic Surg.* 2009;35(6):920–8.
 157. Bahmer F, Drosner M, Hohenleutner U, Kaufmann R, Kautz G, Kimmig W, et al. Empfehlung zur behandlungen mit laser und hochenergetischen blitzlampen (HBL) in der dermatologie. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2007;5(11):1036–

- 43.
158. Schroeter CA, Haaf-Von Below S, Neumann HAM. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatologic Surg.* 2005;31(10):1285–9.
159. Goon PKY, Dalal M, Peart FC. The gold standard for decortication of rhinophyma: Combined erbium-YAG/CO2 laser. *Aesthetic Plast Surg.* 2004;28(6):456–60.
160. Sencan I, Keskinçilic B, Ekinci B, Oztemel A, Sarioğlu G, obanoglu N. Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı. 2015; 1–17.
161. Lackner KJ, Peetz D. National Cholesterol Education Program. 2019;1723–4.
162. Oto A. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. 2002.
163. Eberly L e., Neaton J d., Thomas A j., Dai Y. Multiple-stage screening and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Clin Trials.* 2004;1(2):148–61.
164. Ahlehoff O. Psoriasis and cardiovascular Disease: Epidemiological studies. *Dan Med Bull.* 2011;58(11):144–51.
165. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):786-792.e8.
166. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399–406.
167. O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: Carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1682–9.
168. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review

and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–67.

169. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):329–35.
170. Koç S, Küçük M, Tosun V, Öncel CR, Alpsoy E, Yılmaz E. Evaluation of atherosclerosis risk by measurement of intima media thickness and pulse wave velocity in lichen planus patients; A prospective case-control study. *J Surg Med*. 2017;1(3):40–3.
171. Sereflican M, Sereflican B, Dagistan E, Goksugur N, Kizildag B. Subclinical atherosclerosis in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2016;22(6):573–7.
172. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis. *Med (United States)*. 2016;95(20):1–10.
173. Hong SN, Park JC, Yoon NS, Lee SR, Kim KH, Hong YJ, et al. Carotid artery intima-media thickness in Behcet's disease patients without significant cardiovascular involvement. *Korean J Intern Med*. 2008;23(2):87–93.
174. Guevara-Gutiérrez E, Tlacuilo-Parra A, Gutiérrez-Fajardo P, Sánchez-Tenorio T, Barba-Gómez F, Miranda-Díaz A. A study of the association of acanthosis nigricans with subclinical atherosclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Mar 1;83(2):190–4.
175. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2009
176. SM G. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. *Medscape Cardiol*. 2004;8(2):16–23.
177. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: Prevalence, validity as coronary risk factor, and interrelation with other risk factors. *Int J Angiol*. 1995;4(2):94–8.

178. Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN, Cockram CS, Lee ZSK, Thomas GN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: Obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes.* 2001;25(12):1782–8.
179. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):551–6.
180. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome : present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(12):1264–9.
181. Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(3):286–8.
182. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(4):548–53.
183. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1070–7.
184. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.
185. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report (NCEP) -Adult Treatment Panel III. *J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486–97.
186. Oberlinner C, Humpert PM, Nawroth PP, Zober A, Morcos M. Metabolic syndrome in a large chemical company: Prevalence in a screened worksite sample. *Acta Diabetol.* 2008;45(1):31–5.
187. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate

- immunity. *J Investig Dermatology Symp Proc* [Internet]. 2011;15(1):12–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.2011.4>
188. Melnik BC. Rosacea: The blessing of the celts – An approach to pathogenesis through translational research. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):147–56.
 189. Kim S, Joe Y, Jeong SO, Zheng M, Back SH, Park SW, et al. Endoplasmic reticulum stress is sufficient for the induction of IL-1 β production via activation of the NF- κ B and inflammasome pathways. *Innate Immun*. 2014;20(8):799–815.
 190. Menu P, Mayor A, Zhou R, Tardivel A, Ichijo H, Mori K, et al. ER stress activates the NLRP3 inflammasome via an UPR-independent pathway. *Cell Death Dis*. 2012;3(1):e261-6.
 191. Parodi A, Aste N, Calvieri C, Cantoresi F, Carlesimo M, Fabbri P, et al. Metabolic syndrome prevalence in psoriasis: A cross-sectional study in the Italian population. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(4):371–7.
 192. Arias-Santiago S, Buenda-Eisman A, Aneiros-Fernndez J, Girn-Prieto MS, Gutierrez-Salmern MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med*. 2011;124(6):543–8.
 193. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatology*. 2016;26(3):260–4.
 194. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4874–6.
 195. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Deveci OS, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010;49(6):642–6.
 196. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*.

2007;157(6):1249–51.

197. Buchanan TA, Watanabe RM XA. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4874–6.
198. Mclaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):802–9.
199. Acaso, JF; Pardo, S; Real, JT; Lorente, RI; Priego, A; Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3320–5.
200. Li C-R, Mueller E, Bradley L. Islet antigen-specific Th17 cells can induce TNF α -dependent autoimmune diabetes Cheng-Rui. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–6.
201. Romero-corrall A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. High BMI does not increase overall mortality in patients with coronary artery disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(12):655–6.
202. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):598–605.
203. 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.
204. Lynggaard CD, Theil P, Jemec GBE. Childhood Rosacea: A review and case report. *Forum Nord Dermatol-Venerology.* 2009;14(3):68–70.
205. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):419–23.
206. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: Effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):719–25.
207. Mills CM, Marks R. Environmental factors influencing rosacea. *Clin Exp*

- Dermatol. 1996 Mar;21(2):172–3.
208. Puttevils D, De Vusser P, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol.* 2014 Apr;69(2):111–8.
 209. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(1):1–6.
 210. Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular risk and psoriasis: Beyond the traditional risk factors. *Am J Med.* 2014;127(1):12–8.
 211. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):11324–49.
 212. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, García-Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: A case-control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(12):1398–401.
 213. Arikan I, Metintas S, Kalyoncu C, Colak O, Arikan U. Evaluation of metabolic syndrome prevalence in semi-rural areas of Central Anatolia, Turkey. *Saudi Med J.* 2009 Aug;30(8):1073–80.
 214. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2–11.
 215. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191–200.
 216. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, et al. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: An observational study. *Inflammation.* 2013;36(4):914–20.
 217. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4(JUN):1–13.

218. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.* 2005 Feb;24(1):16–31.
219. Olcay ER. Rozasea hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi*; 2017;56-63.
220. Farb HF, Amesen M, Geistier P, Knox GE. Elevated C-Reactive protein levels. *Obstet Gynecol.* 1984;63(6):867.
221. Hak AE, Stehouwer CDA, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, et al. Associations of C-Reactive Protein With Measures of Obesity, Insulin Resistance, and Subclinical Atherosclerosis in Healthy, Middle-Aged Women. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1986–91.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Yusuf Cihan DİRİM

Doğum yeri ve tarihi: Tokat – 1989

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli – 1 Çocuk

Yabancı dili: İngilizce

İletişim adresi ve telefonu: Kardeşler mah. 51-7. Sokak Diş hastanesi arkası Nettown sitesi E blok kat:7 no: 13 Merkez - SİVAS / 0 506 883 78 25

II- Eğitim Bilgileri

İlkokul: Fatih İlköğretim Okulu / TOBB İlköğretim Okulu

Ortaokul: Plevne Ortaokulu

Lise: Tokat Fen Lisesi

Üniversite: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

III- Mesleki Deneyimi

2014 Eylül - Aralık Almus Devlet Hastanesi

2014 Aralık – 2016 Şubat Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Radyoloji Kliniği

2016 Şubat - Şubat Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
DermatolojiKliniği

9. EKLER

EK-1. Tez Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akne Rosacea'lı hastalarda kardiyovasküler riskin ve insülin direncinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğret. Üyesi Rukiye Güner			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ 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"/>			
İn 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 type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner

İmza:



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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akne Rosacea'lı hastalarda kardiyovasküler riskin ve insülin direncinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019-03/06	Tarih: 05.03.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/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. N. Özlem Saygılı Yöner

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner (Başkan)	Gastroenteroloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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 checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım (Başkan Yardımcısı)	Tıp Tarihi ve Etik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Doç. Dr. Ahmet Altun (Bildirimlerden sorumlu üye)	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Ziyet Çınar	Biyoistatistik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar	Dim Psikolojisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akne Rosacea'lı hastalarda kardiyovasküler riskin ve insülin direncinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune 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"/>	
Dr. Ahmet Yılmaz	Aile Hekimi	Sivas Sağlık Müdürlüğü	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"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Sevim	Hukukçu	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	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"/>	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyatı Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	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"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönem
İmza:



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

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



C. Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Akne Rocacea'lı hastalarda kardiyovasküler riskin ve insülin direncinin değerlendirilmesidir.

Bu araştırmanın amacı; tekrarlayıcı ve uzun seyirli bir hastalık olan Akne Rosacea'da, normal sağlıklı insanlara göre artmış bir şeker hastalığı riski veya artmış bir kalp rahatsızlığı riski olup olmadığının tespitini yapmaktır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmada, ilk önce poliklinikte çalışmayı yürütecek doktorla birlikte size ait kimlik bilgilerinizin bulunduğu, kan basınçlarınızın, bel çevrenizin, boy ve kilonuzun ölçülerek kaydedildiği bir form doldurulacaktır. Bu formda hastalıklarınız, hastalıklarınız için kullandığınız ilaçlar, alkol ve sigara kullanımı bilgisi gibi toplamda 8 soru bulunmakta olup bir kaç dakikada tamamlanabilecektir. Yüzünüzde rosacea hastalığının şiddetlenmesine neden olan parazitin olup olmadığını poliklinik şartlarında lama alınan sürüntü örneği ile mikroskopta değerlendirip, sonuçlar forma kaydedilecektir. Ayrıca ileride sizin kalp rahatsızlığı geçirme riskinizi değerlendirmek için ultrasonografi cihazı ile radyasyon vermeden her iki şah damarınız incelenecek ve damar duvar kalınlıkları ölçülecektir. Ölçümler bir radyoloji doktoru tarafından yapılacaktır. Yine izniniz doğrultusunda açlık kan şekeri, açlık kan yağları gibi birçok rutin kalp hastalığı risk tetkiklerine kolunuzdan 10-20 ml kadar kan alarak bakmamız gerekmektedir.

Bu çalışmada sizin için beklenen yararlar, erken dönemde kalp rahatsızlığı riski ve şeker hastalığına olan yatkınlığımızı tespit edip gerekli önlemleri almak veya gerekli ise tedavisini olmaktır. Yapılacak olan ultrasonografi de size herhangi bir radyasyon maruziyeti olmayacaktır. Ultrasonografi, radyoloji bölümünde radyoloji doktoru tarafından yaklaşık 10 dakika içerisinde yapılacaktır. Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler ise iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz veya çok az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski de vardır.

Çalışmada herhangi bir riskin ve hastalığın tespiti yapılırsa ilgili bölüme yönlendirilmesi ve tedavisinin planlanması da yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80' dir. Bunların yarısı akne rosacealı hastalar olup diğer yarısı ise herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan sağlıklı gönüllülerdir. Bu iki grup arasında karşılaştırma yapılarak akne rosacea da sağlıklı gruba göre artmış bir kalp rahatsızlık riski veya artmış bir şeker hastası olma riski olup olmadığı değerlendirilmesi yapılacaktır. Çalışmanın yaklaşık 1 yıl kadar sürmesi planlanmaktadır.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen; istenen tahlilleri yaptırmak, araştırıcının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırıcıya ulaştırmaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Yusuf Cihan DİRİM veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 506 883 78 25 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz Yusuf Cihan DİRİM'e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir ancak; araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK-3. Olgu Kayıt Formu

ROSACEA'DA - KARDİOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRMESİ

TARİH:

ADI - SOYADI:
TC-KİMLİK:
EK HASTALIK:
EK HASTALIK İÇİN KULLANDIĞI İLAÇLAR:
KORONER ARTER HASTALIK / ANJİO ÖYKÜSÜ:
DÜZENLİ EGZERSİZ:

CİNSİYET / YAŞ:
TELEFON :
MESLEK:

ROSACEA KLİNİK TİPİ :

- 1- PAPÜLOPÜSTÜLER
- 2- ERİTROTELENJİEKTAZİK
- 3- OKÜLER
- 4- RİNOFİMA

ROSACEA İLK TANI TARİHİ:

DEMODEX SAYISI:

ROSACEA YÖNELİK KULLANDIĞI İLAÇLAR :

ROSACEA SKORU: 1 = Çok hafif eritem, çok az sayıda papül / pustul
2= Orta eritem, Çok sayıda papül / pustul ve 2den fazla nodül
3 = Şiddetli eritem, Çok sayıda papül / pustul ve nodül

BOY:

KİLOSU :

BEL ÇEVRESİ:

TANSİYON:

SİGARA KULLANIMI:

- Hiç içmemiş.
- Denemiş fakat toplam beş paketi bulmadan yada daha azken içmişken içmemeyi tercih etmiş.
- Yaşam boyu toplam içme miktarı beş paketi geçiş ve halen içmeyi sürdürüyor.
 - Günde ortalama kaç sigara içiyor: adet/gün
 - Hayatının ilk yüz sigarasının (5 paket) çoğunu içtiğindeki yaşı:
 - Arada bıraktığı dönem olduysa (kaç yıl bırakmıştır?):yıl
 - Toplam içtiği sigara miktarı: paket / yıl
- Yaşam boyu toplam içme miktarı beş paketi geçmiş fakat artık içmiyor.
 - Son bırakışından bu yana geçen süre: yıl
 - Daha önceki bırakma dönemleri için: Önceki bırakma dönemlerinin toplamı: ...yıl
 - Bırakmadan önceki günlük içme miktarı: adet/gün
 - Hayatının ilk yüz sigarasının (5 paket) çoğunu içtiğindeki yaşı:
 - Toplam içtiği sigara miktarı: paket / yıl

ALKOL KULLANMA DURUMU:

- Hiç yada ara sırada kullanım:
- Günde bir kadeh kullanım:
- Günde 2 kadeh kullanım:
- Günde 3 kadeh veya daha fazla kullanım:

İSTENİLECEK TETKİKLER : (Açlık kan şekeri , Açlık insulin, açlık lipitler ,Sedimentasyon, CRP, Rutin Biyokimya, Hemogram)

KAROTİS İNTİMA – MEDİA KALINLIĞI

HOMA-IR SKORU: