



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**ROZASE HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER HASTALIK
RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba Betül Karadeniz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ROZASE HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Tuba Betül Karadeniz

Tez Danışmanı,

Doç. Dr. H. Meral Ekiođlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2017

TE EKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. H. Meral Ekicioğluna sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı, Uzm. Dr. Tijen Şahin'e teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım, klinik hemşire ve personelimize teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim süresince üstün özveri göstererek her konuda yanımda olan hayat arkadaşım Dr. Muhammed Karadeniz'e teşekkürü borç bilirim. Ve bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan fakat uzmanlık eğitimini tamamladığım, görmeye ömrü vefa etmeyen sevgili babama şükran ve minneti borç bilirim.

Ç NDEK LER

TE EKKÜRİ	í ..í í í í ..í í í í í í ..i
Ç NDEK LERİ	í ..ii
KISALTMALARİ	í í í í í í í í í í í ..í í í í í í í ..íiii
TABLULAR D Z N	í í í ..í ..í í í í í í v
EK LLER D Z N	í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í vi
ÖZETİ	í ..vii
ABSTRACTİ	í í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í ..í í í í í í í í ..x
1.G R VE AMAÇ	í ..í í í í í í í 1
2.GENEL B LG LERİ	í ..3
2.1. Rozase	
2.1.1. Epidemiyoloji	í í í í í í í í í í í ..í í í ..í í í í í í ..3
2.1.2. Etyopatogenezi	í í í í í í í í í í í í í í í í í ..3
2.1.3. Klinik alt tipleri	í í í í í í í í í í í ..í í í ..í í í í ..8
2.1.4. Histoloji	í í í í í í í í í í í í í ..í ..í ..í í í ..9
2.1.5. Ay,r,c, tan,ı	í í í í í í í í í í í ..í í í ..í í í ..9
2.1.6. Tedavi	í í í í í í í í í í í ..í í í ..í10
2.2. Kardiyovasküler hastalıklar ve rozase	í í í í í í í ..í í í í í í ..í í í ..10
3. GEREÇ VE YÖNTEMİ	í ..í í í í ..í í í ..í í í í í í ..í í ..13
4. BULGULARİ	í í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í í15
5. TARTI MAİ	í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í í ..30
6. SONUÇLARİ	í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í í í ..45
KAYNAKLARİ	í í í í í í í ..í í í í í í í ..í í í ..48
EK-1 Rozase iddet skorlaması	í í í í í í í í í í ..í í í ..54

KISALTMALAR

AK	: Açık kan şekeri
CCLX	: C-C motif ligand X
CRH	: Corticotropin releasing hormone (Kortikotropin serbestleştirici hormon)
CRP	: C reaktif protein
Cag-A	: Cytotoxin-associated gene A
GST	: Glutasyon S-transferaz
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HLA	: Human leukocyte antigen (insan lökosit antijeni)
IFN	: interferon
IL	: interleükin
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
MHC	: Major histocompatibility complex (Majör histokompatibilite kompleksi)
MMP	: Matris metalloproteinaz
MyD88	: Myeloid differentiation factor 88 (Myeloid farklılaşma faktörü 88)
NF- B	: Nuclear factor κ -light-chain-enhancers of activated B cells (Aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör κ -hafif zincir arttırıcılar)
NO	: Nitrik oksit
NOD	: Nucleotide-binding and oligomerization domain (Nükleotid bağlama ve oligomerizasyon alanı)

SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TGF	: Tumor growth factor (Tümör büyüme faktörü)
Th:	:T helper (Yard,mc, T lenfosit)
TLR	: Toll-like receptor (Toll benzeri reseptör)
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TRPV	: Transient receptor potential vanilloid (Geçici reseptör potansiyeli vanilloid)
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
VK	: Vücut kitle indeksi
UVR	: Ultraviyole radyasyon

TABLolar D Z N

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplar, n, n cinsiyet ve ya da , l, m,

Tablo 4.2. Hastalar, n lezyon lokalizasyonuna göre da , l, m,

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplar, nda vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümlerinin da , l, m,

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplar, n, n laboratuvar bulgular, n, n da , l, m,

Tablo 4.5. Rozase klinik alt tiplerine göre hasta ya , hastal, k süresi, vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçümleri ve laboratuvar bulgular, n, n da , l, m,

Tablo 4.6. Hastal, k iddetine göre hasta ya , hastal, k süresi, vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçümleri ve laboratuvar bulgular, n, n da , l, m,

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplar, nda kardiyovasküler hastal, k risk faktörlerinin ki i say, s, na göre da , l, m,

Tablo 4.8. Rozase klinik alt tiplerinde kardiyovasküler hastal, k risk faktörlerinin ki i say, s, na göre da , l, m,

Tablo 4.9. Hafif, orta, iddetli hastal, k gruplar, nda kardiyovasküler hastal, k risk faktörlerinin ki i say, s, na göre da , l, m,

EK LLER D Z N

ekil 4.1. Tetikleyici faktörlerinin hasta yüzdesine göre da ,l,m,

ekil 4.2. Hastalar,n rozase klinik alt tiplerine göre da ,l,m,

ekil 4.3. Hastalar,n hastal,k iddetine göre da ,l,m,



ÖZET

Karadeniz, T. B. Rozase hastalar,nda kardiyovasküler hastal,k risk faktörlerinin ara t,r,lm,as,. T.C. Sa l,k Bilimleri Üniversitesi Ankara Sa l,k Uygulama ve Ara t,rma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastal,klar Klini i, Uzmanl,k Tezi, Ankara, 2017.

Amaç

Bu çal, mada rozase hastalar,nda kardiyovasküler hastal,k risk faktörlerinin ara t,r,lm,as, amaçlanm, t,r

Gereç ve Yöntem

Dermatoloji poliklini ine ba vuran 97 rozase hastas, ile ya ve cinsiyet olarak e le tirilmi 93 kontrol hastas, çal, maya dahil edildi. Rozase ve kontrol grubundaki hastalar,n kay,tlar, incelenerek demografik özellikler, t,bbi özgeçmi ve e lik eden kardiyovasküler hastal,k risk faktörlerinin varl, , ö renildi. Rozase hastalar, için hastal, ,n ba lama ya ,, süresi, lezyonlar,n lokalizasyonu, tetikleyici faktörler, rozase klinik alt tipi ve iddeti bilgileri kaydedildi. Boy ve kilo ölçümleri ö renilerek her hasta için vücut kitle indeksi hesapland,. Rozase ve kontrol grubundaki hastalar,n laboratuvar sonuçlar, incelenerek açl,k kan ekeri, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, dü ük dansiteli lipoprotein kolesterol, ve C-reaktif protein düzeyleri kaydedildi. Veriler SPSS 18.0 program, ile analiz edildi.

Bulgular

Çal, maya 78ø kad,n 19ø erkek olmak üzere 97 rozase hastas, ile 71ø kad,n ve 22øsi erkek olmak üzere 93 kontrol hastas, al,nd,. Rozase grubunda ortalama hastal,k ba lama ya , 34.81 ve ortalama hastal,k süresi 15.66 y,l idi. Klinik alt tiplerine göre de erlendirildi inde hastalar,n 65ø (% 67.01) eritematotelenjektatik, 24øi (% 24.74) papülopüstüler, 5ø (% 5.15) oküler ve 3øi (% 3.09) fimatöz tipte idi. Hastalar klinik iddetine göre s,n,fland,r,ld, ,nda 35 hasta hafif (% 36.08), 45 hasta orta (% 46.39) ve 17 hasta iddetli (% 17.52) grupta idi.

Hasta grubunda vücut kitle indeksi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, düzeyde yüksek saptandı. Hasta grubunda açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve C-reaktif protein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, düzeyde yüksek bulundu.

Rozase klinik alt tipleri arasında hasta yaşı, hastalık süresi, laboratuvar bulgular, ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Rozase klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastalık grupları arasında hasta yaşı, laboratuvar bulgular, ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İddetli hastalık grubunda, vücut kitle indeksi, hafif ve orta iddetli hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı, düzeyde yüksek bulundu. İddetli hastalık grubunda hastalık süresi, hafif ve orta hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı, düzeyde daha uzun bulundu.

Hasta ve kontrol grupları arasında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı değerlendirildi; hasta grubunda obezite, prediyabet, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü ve yüksek C-reaktif protein düzeyi bulunan kişi sayısı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, düzeyde yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında 65 yaş üstü, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemisi olan, sigara ve alkol kullanan kişi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç

Bu çalışmada rozase hastalarında ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek C-reaktif protein düzeyi gibi önemli kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Kronik enflamasyonun ve do al ba , kl,k yan,t,ndaki bozukluklar,n, rozase hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini artırdı, , dü ünüldü.

Kısa özet

Bu çalışmada kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan rozasede kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığını ara t,rmak amaçlanmı , t,r. Rozase

hastalar,nda kardiyovasküler hastal,k risk faktörlerinden obezite, prediyabet, ailede erken ya ta kardiyovasküler hastal,k öyküsü ve yüksek C-reaktif protein düzeyi prevalans,n,n kontrol grubuna göre yüksek oldu u saptanm, t,r.

Anahtar kelimeler : Rozase , kardiyovasküler hastal,k, kronik enflamasyon



ABSTRACT

Karadeniz, T.B. Investigation of cardiovascular risk factors in rosacea patients. The Republic of Turkey, Health Sciences University Ankara Health Training and Research Center, Department of Dermatology and Venerology, Specialization Thesis, Ankara, 2017.

Objective

This study aimed to investigate the risk of cardiovascular disease in rosacea patients.

Materials and methods

This study included 96 rosacea patients and 93 age and gender matched control patients who applied to dermatology outpatient clinic. Patients in the rosacea and control groups were examined for demographics, medical history and the presence of associated cardiovascular disease risk factors. Rosacea age of onset and duration, rosacea clinical type and severity were recorded in rosacea group. Waist circumference, height, and weight measurements were recorded and the body mass index was calculated for each participant. Laboratory investigations including fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein levels were recorded in the rosacea and control groups. Data were analyzed with the SPSS 18.0 program.

Results

97 rosacea patients (78 female and 19 male) and 93 control patients, (71 female and 22 male) were included in the study. In the rosacea group, the mean age at onset was 34.81 and the mean duration of illness was 15.66 years. In the patient group, 65 (67.01%) patients were erythematotelangiectatic type, 24 (24.74%) patients were papulopustular type, 5 (5.15%) patients were ocular type and 3 (3.09%) patients were phymatous type. When the patients were classified according to the severity of disease; 35 patients were mild (36.08%), 45 patients were moderate (46.39%) and 17 patients were severe (17.52%).

Body mass index higher in the patient group than the control group. Total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, fasting blood glucose and C-reactive protein levels were higher in the patient group than the control group. There were no statistically significant differences in the patient age, disease duration, laboratory findings and cardiovascular disease risk factors among the rosacea clinical subtypes.

There was no statistically significant difference in terms of age, laboratory findings and cardiovascular disease risk factors among mild, moderate and severe disease groups. Body mass index was higher in the severe group than in the mild and moderate group. The duration of illness in the severe disease group was statistically longer than in the mild and moderate disease groups.

When the cardiovascular disease risk factors were evaluated between patient and control groups; obesity, prediabetes, family history of premature cardiovascular disease and high C-reactive protein levels in the patient group was significantly higher than the control group. There was no difference between patient and control groups in terms of over 65 years old, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking and alcohol consumption.

Conclusion

In this study, significant cardiovascular disease risk factors such as a family history of premature cardiovascular disease, obesity, prediabetes and high C-reactive protein levels were found to be higher in rosacea patients than controls. Although the underlying mechanism is not clear, it is thought that chronic inflammation and dysregulation of innate immune system increase risk of cardiovascular disease in rosacea patients.

Short abstract

In this study, we aimed to investigate cardiovascular disease risk factors in rosacea, a chronic inflammatory skin disease. The prevalence of some cardiovascular disease risk factors in rosacea patients was found to be higher than the control group.

Keywords : Rosacea, cardiovascular disease, chronic inflammation

1.G R VE AMAÇ

Rozase yüzü etkileyen kronik, tekrarlayıcı, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın birincil özellikleri yüzün orta kısmında gözlenen geçici veya kalıcı eritem, papülopüstüller ve telangiyeatizelerdir. İkincil özellikleri ise yüz derisinde yanma-batma hissi, ödem, kuruluk, plak oluşumları, göz bulguları, fimatöz deri iklikler ve periferik yüz tutulumudur. Tanı, birincil özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı ile konulur. İkincil özellikler ise tanıyı destekler niteliktedir (1). Statiksel veriler yeterli olmamakla birlikte dünya nüfusunun %2-22'sini etkilediği düşünülen hastalık, 30-60 yaşları arasında ve daha çok kadınlarda görülmektedir (2).

Ani gelişen kızamıklık atakları, yanma-batma hissi gibi şikayetler ve fimatöz deri iklikler sonucu oluşan kozmetik sorunlar hastaların psikolojisini ve sosyal hayatını etkileyebilmekte hatta özgüven kaybına neden olabilmektedir (3). Bunun yanı sıra yakın zamanda yapılan çalışmalar, malar rozase hastalarında enflamatuvar barsak hastalığı, metabolik sendrom, kardiyovasküler, nörolojik ve nörodejeneratif hastalık riskinin artmış olduğunu göstermektedir (4-7). Etiyopatogenez tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte bu hastalıklar ile birlikteliğin kronik enflamasyon ve patogenezdeki ortak yollarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kronik enflamasyonun, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başta olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (8, 9). Kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriaziste de KVH riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Günümüzde şiddetli psoriazis, KVH gelişimi için başlıca bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (10). Bu bilgiler ışığında psoriazisin yönetimi, hastaların bilgilendirilmesi ve tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar terimi; koroner arter hastalıkları, periferik arter hastalıkları ve beyin damar hastalıkları gibi kalp ve kan damarlarının patolojilerini kapsamaktadır. KVH dünya genelindeki ölüm nedenlerinin başında yer alır. KVH'nin en sık sebebi ise aterosklerozdur. Geçmişte aterosklerozun kan damar duvarlarında lipidlerin pasif birikimi sonucu olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde ise vasküler endotelin aktivasyonu, lökositlerin göçü ve lipid oksidasyonu ile başlayan plak destabilizasyonu ve tromboz ile sonuçlanan dinamik enflamatuvar bir süreç olduğu anlaşılmıştır (11). Aynı zamanda ateroskleroz kronik enflamatuvar

seyirli romatoid artrit ve psoriasis gibi hastalıklara da sıklıkla eşlik etmektedir. Bu nedenle kronik enflamatuvar hastalıklarda KVVH risk artmış, klinisyenler tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri; 65 yaşın üzerinde olmak, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı, sigara ve alkol kullanımı, ailede erken yaşta KVVH öyküsü, obezite (vücut kitle indeksi (VKI) $> 30 \text{ kg/m}^2$), prediyabet (açlık kan şekeri (AKŞ) $>100 \text{ mg/dL}$) ile yüksek trigliserid ($> 150 \text{ mg/dL}$), yüksek total kolesterol ($> 200 \text{ mg}$), yüksek low density lipoprotein (LDL) kolesterol ($> 130 \text{ mg/dL}$), düşük high density lipoprotein (HDL) kolesterol (erkeklerde $< 40 \text{ mg/dL}$, kadınlarda $<50 \text{ mg/dL}$) ve yüksek C-reaktif protein (CRP) ($> 0.8 \text{ mg/L}$) düzeyleridir. Kronik enflamasyonun bu faktörlerden başlıca olarak ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı ve aterosklerozün hızlanması nedeniyle bilinmektedir (9).

Bu çalışmada kronik enflamatuvar bir deri hastalığı olan rozase ile KVVH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL B LG LER

2.1. Rozase

Rozase yüzün konveks yüzeylerini etkileyen kronik, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Amerikan Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi 2002 yılında rozasenin birincil ve ikincil özelliklerini, dört klinik alt tipini, varyantları ve şiddet skorlamasını tanımlamıştır. Halen geçerli olan bu tanımlamaya göre hastalığın birincil özellikleri geçici eritem (flushing), kaşıntılı eritem, papülopüstüller ve telenjektazilerdir. İkincil özellikler ise yüzde yanma-batma hissi, plaklar, ödem, kuruluk, göz bulguları, fimatöz de i iklikler ve periferal yüz tutulumudur. Birincil özelliklerden bir veya daha fazlasının bulunması ile rozase tanısı konulmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Amerika'da 16 milyon kişi etkilenen bilinen hastalığın dünya genelindeki prevalansı % 2-22, insidansı ise yılda 1.65/1000 kişi olarak tahmin edilmektedir (12). Vaka tanımlarındaki farklılıklardan dolayı rozasenin tahmini prevalansında geniş bir aralık vardır. Bu sorunu Amerikan Ulusal Rozase Derneğinin tanımlamaları ile uyumlu olacak şekilde çözmek için hassas bir tarama aleti olan *ROSASCREEN* geliştirilmiştir (13). Bu araç kullanılarak Almanya ve Rusya'da yapılan çalışmalarda rozase prevalansı sırasıyla % 12.3 ve % 5 olarak bildirilmiştir (14). Bu araç kullanılması ile epidemiyolojik araştırmaların daha doğru sonuçlar vereceğine inanılmaktadır. Rozase 30-60 yaşları arasında ve daha çok kadınlarda görülmektedir. Literatürde bildirilmiş çocuk vakaları da mevcuttur (15). Hastalığın ağırlıklı olarak kadınları etkilemektedir. Kuzey Avrupa ülkeleri rozasenin en sık görüldüğü bölgedir (12). Türkiye'de rozase için yapılan epidemiyolojik bir çalışmada mevcut değildir.

2.1.2. Etiyopatogenez

Rozase patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çalışmaları genetik faktörler, immünoloji hastalıkları, tetikleyici faktörler, hormonal ve kazanılmış bağışıklık bozuklukları ile nörovasküler de i iklikler üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Genetik Faktörler

Rozaseli hastaların ailelerinde çoğunlukla rozase öyküsü bulunur (12). Hastalık monozigot ikizlerde heterozigot ikizlere oranla daha fazla görülmektedir (16). Kuzey Avrupalı bireylerde rozase insidansı oldukça yüksektir. Rozase için genetik bir yatkınlık olduğu düşünülen bu bilgiler ışığında birçok gen analiz çalışmaları yapılmıştır. Sorumlu genler tespit edilememekle birlikte rozase ile ilişkili bazı gen polimorfizmleri tanımlanmıştır. Chang ve arkadaşları tarafından yapılan genom çalışmasında, human leukocyte antigen-DRA (HLA-DRA) ve butyrophilin-like 2 genleri arasındaki tek nükleotid gen polimorfizminin rozase ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17). HLA-DRA gen ekspresyonunun Kuzey Avrupalı bireylerde yüksek olması bu bölgedeki yüksek rozase prevalansı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yine Major histocompatibility complex (MHC) sınıf II proteinlerinden olan üç HLA aleli (HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1) rozase ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (17). Başka bir gen çalışmasında ise reaktif oksijen ürünlerini katalizlemek için gerekli bir enzim olan glutatyon S-transferaz (GST) polimorfizminin (GSTT1 ve GSTM1 alt genotipleri) rozase ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Rozasedeki oksidan-antioksidan dengesizliğinde bu gen polimorfizminin de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmalar rozase etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.

İlişkili Hastalıklar

Yakın zamanda yapılan çalışmalar rozase hastalarında enflamatuvar barsak hastalığı, metabolik sendrom, kardiyovasküler, nörolojik ve nörodejeneratif hastalık riskinin artmış olduğunu göstermektedir (4-7). Genetik faktörlerin, patogenezdaki ortak mekanizmaları ve kronik enflamasyon sonucu oluşan ilişkilerin bu risk artışına ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalıklar ile rozase arasındaki ilişkinin anlaşılması, rozase patogenezinin aydınlatılması ve hastalık yönetimi açısından önem taşımaktadır.

Tetikleyici Faktörler

Ultraviyole radyasyon (UVR), ortam ,s,s,nda art, , stres, egzersiz, ac,-baharatlı, yiyecekler, çikolata, alkol, demodeks enfestasyonu ve cildi tahri eden tra gibi yöntemler rozase için tan,mlanm, tetikleyici faktörlerdir. Bu faktörler farklı etki mekanizmalar, ile rozasedeki enflamasyonu ve vazodilatasyonu art,rarak hastal, ,n alevlenmesine neden olurlar. UVR, serbest oksijen radikallerini (SOR) art,rarak ve protein kinaz benzeri endoplazmik retikulum kinaz, aktive ederek do al ba , ,kl, , uyar,r (19, 20). S,caklı,k, nitrik oksit (NO) sal,n,m,n, art,rarak vazodilatasyona neden olur ve ,s,ya duyarlı, -transient receptor potential vanilloidø (TRPV) katyon kanallar,n, uyararak nörovasküler bozukluklarda rol oynar (21, 22). Stres, derinin sempatik sinir aktivitesi ile serum -corticotropin releasing hormoneø(CRH) düzeyini art,rarak vazodilatasyonun ve enflamasyonun oluşmas,na neden olur (23, 24). Ac,-baharatlı, yiyecekler do rudan nöral reseptörleri uyararak nörovasküler bozukluklarda rol oynamaktad,r (22). *Demodex folliculorum*, yap,sal proteinleri ve salg,lad, , kitin ile -toll like receptor-2ø (TLR-2)øyi uyararak rozasedeki enflamasyonun artmas,na neden olur (25, 26).

Mikrobiyal Faktörler

Staphylococcus epidermidis cildin normal floras,nda bulunur. Rozaseli hastalarda bakterinin farklı su lar,n,n patojen olarak bulundu una ve farklı ,s,larda patojen özellik kazandı, ,na dair yay,nlar mevcuttur (27, 28). Bakterinin TLR-2øyi uyararak enflamasyonda rol ald, , dü ünülmektedir. Demodeks akarlar, üzerinde bulunan *Bacillus oleronius*øın da TLR-2øyi uyararak rozasede enflamasyona neden olabilece i dü ünülmektedir (29). *Helicobacter pylori* seropozitifli inin ve virülans faktörü olan -eytotoxin-associated gene Aø (Cag-A)øn,n rozase hastalar,nda kontrollerden daha yüksek oranlarda bulundu u gösterilmiştir (30). *Helicobacter pylori*, SOR ve NO salg,layarak vazodilatasyona ve enflamasyona neden olur (31). Enteral mikrobiyotanın da rozase patogenezinde rol oynad, ,n, bildiren yay,nlar bulunmaktadır (32).

Do al Ba , ,kl,k Yan,t,

Deri bariyerindeki bozukluklar: Rozase patogenezinde deri bariyerindeki bozukluklar, n büyük rolü oldu una inan,lmaktad,r. Deri bariyerindeki bozulma transepidermal su kayb,n,n artmas,, serin proteazlar,n aktifle mesi ve demodeks enfestasyonun yapm, oldu u harabiyet ile ili kilendirilmektedir (33, 34).

Katelisidin ili kili enflamasyon: Katelisidin bir antimikrobiyal peptittir. Katelisidin aktif formu olan LL-37, rozase hastalar,nda kontrollerden daha yüksek seviyede ve daha büyük molekül a ,rl,kl, formlarda bulunur (35). Fare modellerinde LL-37'nin rozase semptomlar,na yol açt, , gösterilmi tir (36). Katelisidin yola , TLR-2 aktivasyonu sonucunda matriks metalloproteinazlar (MMP) ve kallikrein-5 (KLK5) gibi proteolitik enzimlerin sal,nmas, ile ba lar. Bu enzimler, LL-37'nin inaktif prekürsöründen proteolitik olarak ayr,lmas,na neden olur. Artm, LL-37 lökosit kemotaksisini, ÷nuclear factor ÷light-chain-enhancers of activated B cellsø (NF- B)'nin aktivasyonunu ve ÷vascular endothelial growth factorø (VEGF) sal,nmas,na, içeren bir dizi proenflamatuvar olay, indükler (37). Yap,lan fare deneylerinde mast hücreleri stabilize edildi inde LL-37'nin rozase semptomlar,n, ortaya ç,karmad, , gözlenmi tir (36). Bu nedenle mast hücrelerinin varl, ,n,n katelisidin yola , için kritik bir önemi oldu u dü ünülmektedir.

nflamazom ili kili enflamasyon: nflamazom, interlökin-1 (IL-1)n,n aktifle mesini sa layan çe itli alt birimlerden olu mu kompleks bir yap,d,r. IL-1 'n,n aktifle mesi rozasedeki artm, IL-8, tümör nekroz faktörü- (TNF-) ve siklooksijenaz-2'nin ekspresyonunu aç,klamaktad,r. Rozasede IL-8 arac,l, nötrofil kemotaksisi, püstüllerin; TNF- arac,l, enflamasyon art, ,, papülllerin ve siklooksijenaz-2 arac,l, prostaglandin E2 sentezi ise a r, hissinin olu umunda rol oynar. TNF- ,s, olu umuna, inflamazomun ve NF- B'n,n aktifle mesine neden olur. Anjiyogenez ile kemotaksis için gerekli adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin sal,nmas,na, da sa lar (38).

Katelisidin ve inflamazom yollar, birbiri ile ili kilidir. nflamazomun aktifle mesi için TLR-2 aktivasyonu gereklidir. LL-37 ise hem inflamazomu aktive

eder hem de IL-1 ile sinerjistik etki göstererek enflamasyon ve anjiyogenezde rol oynar (39).

Keratinositler, makrofajlar, mast hücreleri ve nötrofiller rozasedeki enflamasyonda rol oynayan hücrelerdir. Bu hücreler tarafından üretilen SOR ve MMP'ler doku hasarına, vazorelaksasyona, damar permeabilitesinde artışı ve fibrozise katkıda bulunmaktadır (40).

Kazanımlar, Bakımlar, Klinik Yanıtlar,

T hücre yanıtı: Rozase HIV enfeksiyonunun yol açtığı, veya kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve fototerapi gibi tedavilerin sonucunda ortaya çıkan T hücre immünsüpresyonu ile ilişkilidir. Bu durumlarda demodikozis görülme sıklığı da artmış olabilir. Rozasede CD4+ T hücrelerinde artış, CD8+ T hücrelerinde ise azalma söz konusudur. IL-18, CD8+ T hücrelerinin düzenlenmesinde rol alır. Rozasede görülen CD8+ T hücre azalması, inflamasyonun olumsuz etkilerinde IL-18'in azalması ile ilişkilili olduğu düşünülmektedir (39). Mumcuoğlu ve arkadaşları, bazı HLA gruplarında görülen CD8+ T hücre yüksekliği ile demodikozis gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (41). Rozasedeki kazanımlar, immüniteye dair en belirgin değişiklikler Th1 ve Th17 gen ekspresyonlarındaki artışlardır. Th1 ve Th17 sitokin profili interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , IL-17 ve IL-22'yi içermektedir. IFN- γ , makrofajlar, aktifleştirir ve aynı zamanda doğal bağışıklıkta da rol oynar. IL-17 ve IL-22 VEGF'yi artırarak anjiyogenezini indükler ve LL-37'yi aktifleştirirler. LL-37 de Th1 ve Th17'nin sitokin salgılamasını artırmaktadır (42).

Rozasede artış gösterilmiş olan C-C motif ligand 8 (CCL8), CCL6 kemokinleri nötrofiller ve Th17'ler için güçlü birer kemoatraktandır. Bu proenflamatuvar sitokinler ve kemokinler, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu artırarak enflamasyonun ilerlemesini sağlar. Bunun sonucunda hem doğal hem de kazanımlar, bağışıklık sistemini uyarırlar (42).

B hücre yanıtı: Rozasede enflamatuvar hücre infiltrasyonunun %10-20'si CD20+ B hücrelerinden oluşur. Tüm rozase alt tiplerinde özellikle de sifomatöz tipte artan B hücrelerinin rozase patogeneziindeki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Nörojenik Enflamasyon ve Nörovasküler Değişiklikler

Rozasedeki deri ağrı, duyarlılık ve ani kızamıklık ataklar, nörojenik uyarı ile ilişkilendirilmektedir. Duyusal nöron yoğunluğu eritematotelanjektatik rozaseli hastaların derisinde orta derecede artmış, t.r. Duyusal nöronlarda, kan damarlarında ve bazofil hücrelerinde bulunan TRPV iyon kanalları, tüm rozase alt tiplerinde artmış, gösterilmiştir. TRPV'nin aktiflemesi substans P, kalsitonin genine bağlı peptit, pitüiter adenilat siklaz aktiflemesi polipeptit ve vazoaaktif intestinal peptit gibi nöropeptitlerin salgılanmasına neden olur. Substans P, rozasedeki ödemde rol alırken diğer nöropeptitler güçlü vazodilatatör moleküller olarak görev yapmaktadır. Nöropeptidler mast hücreleri aktive ederek vazodilatatör bir madde olan histaminin, fibroblastlar için kemotaktik olan triptazın ve MMP'lerin salgılanmasına neden olur. Fibroblastlar ve MMP'ler fibroziste rol oynarlar ve rozaseli hastaların derisinde hastalığın en erken dönemlerinde bile bulunurlar. Nöropeptitler aynı zamanda IL-1 üretimini uyarabilir ve vasküler adezyon moleküllerini artırarak lökosit göçünü etkileyebilirler. Bu da nörojenik faktörlerin vazodilatasyona ek olarak rozasedeki enflamasyonda da rol oynadığını göstermektedir (43).

2.1.3. Klinik alt tipler

Amerikan Ulusal Rozase Derneği 2002 yılında rozasenin eritematotelanjektatik, papülopüstüler, oküler ve fimatöz olmak üzere dört klinik alt tipini ve granüloamatöz rozase varyantını tanımlamıştır (1). Bu tanımlamaya göre;

1. Eritematotelanjektatik tip: en sık görülen klinik alt tiptir. Yüzün orta kısmında görülen ani kızamıklık ataklar, ve kaşıntılı eritem ile karakterizedir. Telenjektaziler yaygın olarak görülmekle birlikte tanı için gerekli değildir.
2. Papülopüstüler tip: yüzde geçici papüller, püstüller ve bunlara eşlik edebilen kaşıntılı eritem ile karakterizedir. Yanma-batma hissi de bulunabilir.
3. Fimatöz tip: deride kaşıntılı, foliküler belirginleşme ve düzensiz yüzey nodüleriteleri ile karakterizedir. Fimatöz rozasenin en sık gözlenen ekli rinofimadır. Ancak çene, alın, yanaklar ve kulaklarda da görülebilir.

4. Oküler tip: gözde sulanma, yabancı cisim hissi, kuruluk, kaşıntı, ışık hassasiyeti, bulanık görme şikayetlerinin görülebildiği klinik alt tiptir. Blefarit, konjonktivit, konjonktival telenjiyektaziler de bulunabilir. Akalazyon veya hordeolum ile kendini gösteren Meibomian bezi disfonksiyonu sık görülür. Bazı hastalarda kornea komplikasyonları (punktur keratit, korneal infiltratlar, ülserler veya marjinal keratit) sonucunda görme kaybı gelişebilir.

Granümatöz rozase sarı, kahverengi-kırmızı renkte, monomorfik, sert, papül ya da nodüllerle karakterize skarlı olabilen rozase varyantıdır. Enflamatuvar belirtiler daha azdır. Lezyonlar genellikle sağlam deri üzerinde ortaya çıkar. Seyri kronik olan bu tabloda tipik tutulum alanları göz kapakları ve ağız çevresidir. Histopatolojik incelemede perifoliküler ve perivasküler granülomlar görülür.

Bu sınıflama herhangi bir laboratuvar testinin bulunmadığı, rozase tanısında yardımcı olmakta ve ortak bir dil oluşturulmasıyla sağlanarak bu konudaki çalışmaların yorumlanması kolaylaşmaktadır (1).

2.1.4 Histoloji

Rozase tanısı veya tiplendirilmesi için histopatolojik inceleme gereklidir. Biyopsi kesin tanı konulamayan veya diğer testlerin ekarte edilmesi gereken durumlarda yapılmalıdır. Eritematotelanjiektatik rozasede yüzeysel kan damarlarında genişleme ve hafif dereceli perivasküler lenfositik enflamasyon gözlenir. Papülopüstüller rozasede papüllerin histopatolojik incelemesinde, yüzeysel ve orta dermiste perivasküler ve perifoliküler nötrofil, lenfosit, plazma hücresi infiltrasyonu görülür. Fimatöz rozasenin histopatolojik incelemesinde ise sebace bez hiperplazisi, dermiste kalınlaşma, dermal mükün birikimi ve fibrozis görülmektedir (44).

2.1.5 Akne, rozase, tanısı,

Akne vulgaris, seboreik dermatit, erizipel, folikülit, kutanöz lupus eritematozus, lupus miliaris disseminatus faciei, eritromelanozis folikularis faciei, dermatomyozit, karsinoid sendrom gibi yüzde eritem ve papülopüstüllere yol açan hastalıklar rozase akne, tanısında yer alır. Rozasede yüz derisinde sınırlı eritem,

telenjektazi ve papülopüstüller d, ,nda komedon, foliküler t,kaç, pigmentasyon de i iklimi i gibi di er hastal,klar için karakteristik olan bulgular görülmez. Göz d, ,nda ba ka organ tutulumu ve belirgin bir laboratuvar bulgusu da yoktur. Bu özellikler ile rozase kolayl,kla ay,rt edilebilmektedir.

2.1.6 Tedavi

Rozase tedavisinde ilk ad,m tetikleyici faktörlerden kaç,nmakt,r. Nemlendiriciler ile güne koruyucular, deri bariyerini korumak ve UVR ile alevlenmeleri önlemek için tüm hastalara önerilir. Genel cilt ve göz bak,m, uygun ürünlerle yap,lmal,d,r. Rozase tedavisinde -Food and Drug Administrationø onay, alm, tedaviler; oral doksisisiklin, topikal ivermektin, azelaik asit, metronidazol, brimonidin ve oksimetazolindir. Sistemik ve topikal retinoidler, antibiyotikler, permetrin, sodyum süfasetamid, kalsinörin inhibitörleri, blokörler ve intense pulsed light lazer rozase tedavisinde onay almam, fakat kullan,lmakta olan tedavilerdir. Long-pulsed neodymium: yttrium-aluminum-garnet lazerin de tedavide etkili oldu unu gösteren çal, malar mevcuttur. Mast hücre stabilizatörü kromolin sodyum, serin proteaz inhibitörü olan epsilon aminokaproik asit ve antimikrobiyal peptid modülatörü olan omiganon rozase tedavisinde onay almay, bekleyen yeni tedavi seçenekleridir (45).

2.2.Kardiyovasküler hastal,klar ve rozase

Kardiyovasküler hastal,klar terimi; koroner arter hastal, ,, periferik arter hastal, , ve beyin damar hastal,klar, gibi kalp ve kan damarlar,n,n patolojilerini kapsamaktad,r. Bu hastal,k grubu dünya genelindeki ölüm nedenlerinin ilk s,ras,nda yer almaktad,r. KVHø,n,n en s,k nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozudur. Hastan,n ateroskleroz öncüllerine yan,t,n, ve arterin aterom pla , geli imine yatk,nl, ,n, genellikle genetik yap, belirler. Çevresel faktörler de aterojenik plak olu umuna ve hastal, ,n progresyonuna katk,da bulunur. Yap,lan geni çapl, epidemiyolojik çal, malar sonucunda KVH için baz, majör risk faktörleri belirlenmi tir. Bunlar 65 ya üstü olmak, obezite, hipertansiyon, prediyabet ve diyabetes mellitus varl, ,, sigara ve alkol kullan,m,, ailede erken ya ta KVH öyküsü, yüksek trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri ile dü ük HDL

düneyidir. Ancak dünya genelinde KVH prevalans, n, n yüksekli ini ve baz, hastalarda erken ya ta geli mesini aç,klamada bu klasik risk faktörleri tek ba ,na yeterli olmamaktad,r.

Geçmi te aterosklerozun kan damar, duvarlar,nda lipidlerin pasif birikimi sonucu olu tu u dü ünülmekteydi. CRP'nin aterosklerotik komplikasyonlar, tahmin etmedeki prognostik de erinin gösterilmesinden sonra KVH patogenezinde enflamasyonun rolü ara t,r,lmaya ba lanm, t,r (46). Yap,lan çal, malar sonucunda aterosklerozun vasküler endotelin aktivasyonu, lökositlerin göçü ve lipid oksidasyonu ile ba layan, plak destabilizasyonu ve tromboz ile sonuçlanan dinamik enflamatuvar bir süreç oldu u kabul edilmi tir. Enflamasyonun bilinen risk faktörlerinin yoklu unda bile arteriyel hiperplaziyi sürdürebilece i ve h,zlanm, aterogeneze neden oldu u deneysel çal, malar ile gösterilmi tir (9). Ateroskleroz enflamatuvar bir süreçtir ve romatoid artrit, psoriasis gibi kronik enflamatuvar hastal,klarda görülme s,kl, , artm, t,r (47). Yak,n zamanda rozase hastalar,nda da KVH riskinin artt, ,n, gösteren çal, malar yay,nlanm, t,r. Bu risk art, ,nda en önemli neden rozasedeki kronik enflamasyonun aterogeneze neden olmas,d,r. Bununla birlikte do al ba , ,kl,k yan,t,n,n hem rozase hem de KVH patogenezinde temel bir rol üstlendi i bilinmektedir. Do al ba , ,kl,k yan,t,nda ortak baz, patogenetik mekanizmalar,n bulunmas, bu iki hastal,k aras,ndaki ili kinin di er bir nedeni olabilir. Bu ortak mekanizmalardan biri katelisinlerin olu turdu u enflamasyondur. Benachour ve arkadaş lar, 2009 y,l,nda yapt,klar, çal, mada katelisinlerin KVH geli imi için bir risk faktörü oldu unu göstermi lerdir (48). İlk olarak 2007'de rozasedeki rolü tan,mlanm, olan katelisin ili kili enflamasyon, günümüzde rozase ptogenezinde en iyi anla ,lm, yolakt,r. Epidermal bariyerin bozulmas,na yol açarak ve katelisinin yola ,n, aktive ederek rozase patogenezinde rol oynayan serin proteazlar ve SOR'nin, endotel hasar,na yol açarak KVH patogenezinde rol oynad,klar, bilinmektedir (49-51). Di er bir ortak faktör ise bir TLR adaptör molekülü olan ÷ Myeloid differantion factör 88ø (MyD88) dir. Rozaseli hastalarda UVR maruziyeti sonras,nda MyD88 düzeyinin artt, , gösterilmi tir. MyD88, TLR-2øyi aktifle tirerek IL-6 ve MMP-1ø'n sal,nmas,na yol açar (39). MyD88ø'n UVR maruziyeti ile ili kili olarak rozase enflamasyonunu artt,rd, , dü ünülmektedir. Hayvan deneylerinde MyD88 eksikli inin, aterom pla ,n,n yap,s,n, de i tirerek

ateroskleroz riskini azaltt, , gösterilmi tir (52). Kronik enflamasyonun aterojen etkisi d, ,nda bu ortak patogenetik mekanizmalar,n da rozase hastalar,nda KVH riskinin artmas,na neden oldu u dü ünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çal, ma Eylül 2016 - Temmuz 2017 tarihleri aras,nda Ankara Sa lık Uygulama ve Ara tırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Poliklini ine başvuru hastaların kayıtlar, incelenerek retrospektif ekilde yapıldı. Hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulundan onay alındı. Klinik olarak tanımlanmış, 97 rozase hastası ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 93 kontrol hastası çal, maya dahil edildi. Hastalar aranarak çal, ma hakkında bilgilendirildi ve hastaneye çağrılarak çal, ma için yazılı onamlar alındı.

Rozase ve kontrol grubundaki hastaların ayrıntılı anamnezlerinden demografik özellikleri, özgeçmi ve soygeçmi bilgileri öğrenildi. Rozase hastaları için hastalık başlama yaşı, süresi ve lokalizasyonu, hastalık tetikleyici faktörler, rozase klinik alt tipi ve şiddeti bilgileri kaydedildi. Rozase şiddeti Ek-1'de gösterilen Amerikan Ulusal Rozase Derneği tarafından tanımlanan şiddet skalasına göre belirlendi. Çal, maya dahil edilen tüm hastaların bel çevresi, boy ve ağırlık ölçümleri öğrenilerek her hasta için vücut kitle indeksi (VK) hesaplandı. Rozase ve kontrol grubundaki hastaların laboratuvar tetkikleri incelenerek AK, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve CRP düzeyleri değerlendirildi. Enflamasyon belirteçlerini etkileyebilmesi nedeniyle kronik inflamatuvar veya sistemik bir hastalık olan, topikal veya sistemik antiinflamatuvar bir tedavi kullanan ve gebe olan hastalar çal, maya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunda KVH risk faktörlerinin varlığı araştırıldı. Kardiyovasküler hastalık gelişimi için kabul edilen risk faktörleri; 65 yaş üzerinde olmak, diyabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı, sigara ve alkol kullanımı, ailede erken yaşta KVH öyküsü, obezite (VK > 30 kg / m²), prediyabet (AK >100 mg/dL) yüksek trigliserid (> 150 mg / dL), yüksek total kolesterol (> 200 mg/dL), yüksek LDL kolesterol (> 130 mg / dL), düşük HDL kolesterol (erkeklerde <40 mg / dL ve kadınlarda <50 mg / dL) ve yüksek CRP (> 0.8 mg / L) düzeyleridir.

3.1. statiksel De erlendirme

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 18.0 program,nda de erlendirildi ve $p < 0,05$ oldu unda istatistiksel olarak anlaml, kabul edildi. Verilerin normale uygunlu u test edildi. Normal da ,l,m göstermeyen de i kenlerin tan,mlay,c, istatistiklerinin gösteriminde ortanca kullan,ld,. Normal da ,l,ma sahip say,sal de i kenlerin tan,mlay,c, istatistiklerinin gösteriminde ortalama \pm standart sapma, kategorik de i kenlerin gösteriminde ise say, (%) kullan,ld,. Kategorik de i kenler kar ,la t,r,l,rken Ki-kare, parametrik de i kenler kar ,la t,r,l,rken Student t- testi ve parametrik olmayan de i kenler kar ,la t,r,l,rken Mann-Whitney U testi kullan,ld,.

4.BULGULAR

4. 1. Hasta ve kontrol gruplar,n,n demografik verileri

Çal, maya 97 rozase hastas, ve 93 kontrol hastas, olmak üzere toplam 190 hasta alındı. Kontrol grubu, 42 rutin sa lık kontrolü yapılan sa lık çal, an, ve 51 kallus tan, s, alm, poliklinik hastas,ndan oluşmaktaydı. Rozase hastalar,n,n 78'ü kad,n (% 80.4), 19'u (% 19.5) erkekti. Kontrol grubunun 71'ü kad,n (% 73.1), 22'si (% 22.6) erkekti. Hasta grubunun ya ş aral, ı, 20 ile 81 aras,nda de ğ i mekte olup ortalama ya ş 49.81±14.09 idi. Kontrol grubunun ya ş aral, ı, 20 ile 76 aras,nda de ğ i mekte olup ortalama ya ş 47.39±13.41 idi. Hasta ve kontrol grubu aras,nda cinsiyet ve ya ş ortalamalar, aç, s,ndan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, (s,ras,yla p=0.429, p=0.262) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplar,n,n cinsiyet ve ya ş da ğ ı, m,

	Hasta (%)	Kontrol n (%)	p de ğ eri
Kad,n/ Erkek	78 (80.4)/ 19 (19.5)	71 (73.1) /22 (22.6)	0.429
Ortalama ya ş	49.81±14.09	47.39±13.41	0.262

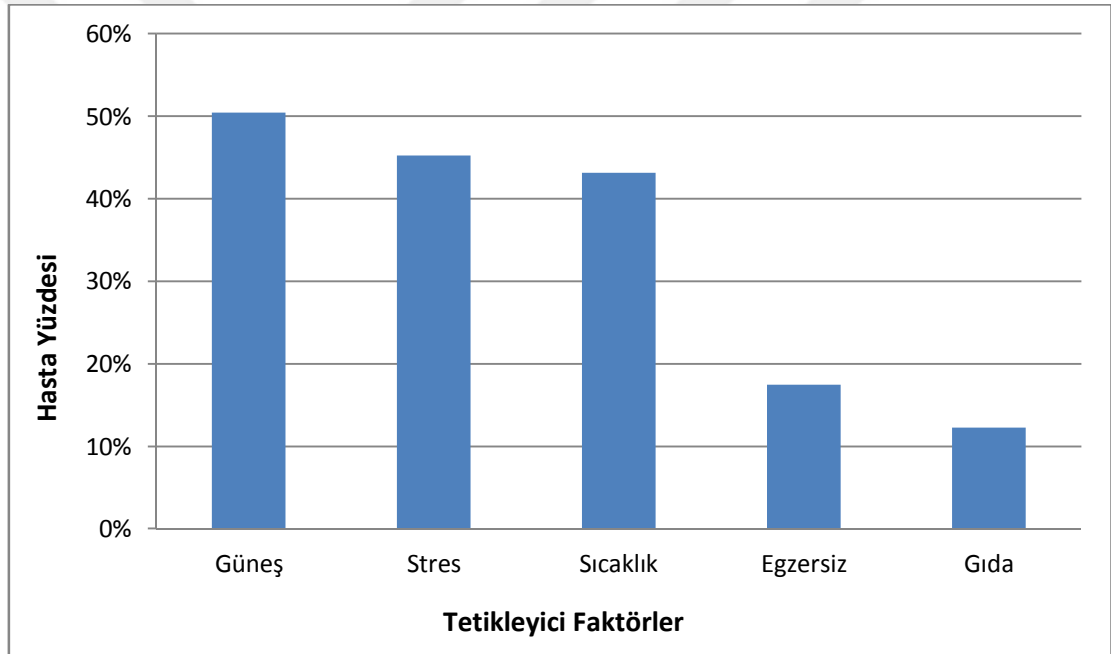
Hasta grubunda, hastalar,n 55'ü (% 56.7) ev han,ım,, 32'si (% 32.9) memur, 7'si i ş ç i (% 7.2) ve 2'si (% 2.06) ö renci idi. Kontrol grubunda ise hastalar,n 42'si (% 45.1) sa lık çal, an, (hem ire ve t,bbi sekreter), 29'u (% 31.1) memur, 20'si (% 21.5) i ş ç i ve 2'si (% 2.1) ö renci idi.

4.2. Rozase grubunda hastalık ile ilgili bulgular

Rozase hasta grubunda hastalık başlama yaşı, 14 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama hastalık başlama yaşı, 34.81 ± 16.82 idi.

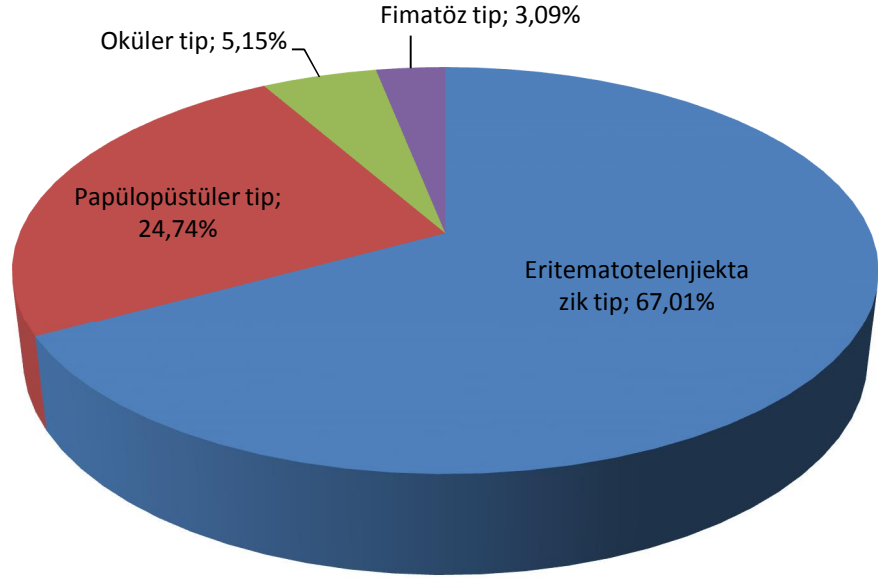
Rozase hasta grubunda hastalık süresi 1 ile 45 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 15.66 ± 12.8 yıl idi.

Rozase hasta grubunda, hastaların 49'u (% 50,5) güneş, 44'ü (% 45,3) stres, 42'si (% 43,2) ortam ışığında art, 17'si (% 17,5) egzersiz ve 12'si (% 12,3) gıdalar ile semptomlarında artış olduğunu bildirirken 16 hasta (%16,4) herhangi bir tetikleyici faktör olmadığını belirtmiştir (ekil 4.1).



ekil 4.1. Tetikleyici faktörlerin hasta yüzdesine göre dağılımı,

Rozase hasta grubunda, rozase klinik alt tiplerine bakıldığında hastaların 65'i (%67.01) eritematoteljenktatik, 24'i (% 24.74) papülopüstüler, 5'i (% 5.15) oküler ve 3'i (%3.09) fimatöz tipte idi (ekil 4.2).



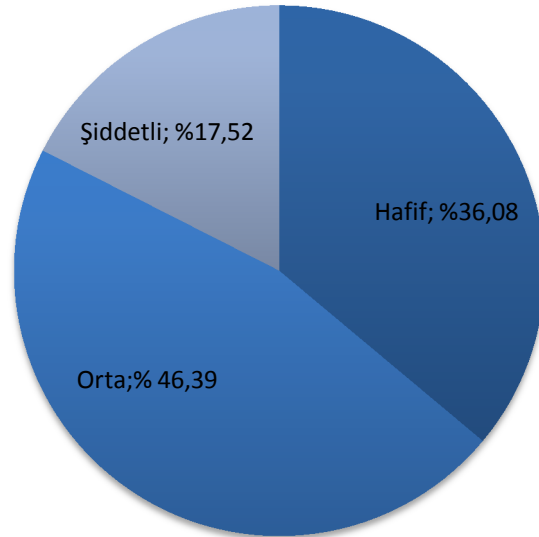
ekil 4.2. Hastaların rozase klinik alt tiplerine göre dağılımı,

Rozase hasta grubunda, rozasenin lokalizasyon olarak da ,l,m,na bak,ld, ,nda hastalar,n 45inde (% 46.39) yüz orta k,sm,, 35inde (% 36.08) tüm yüz, 20esinde (% 20.61) yanak, 4inde (% 4.12) al,n ve 2esinde (% 2.06) çene tutulumu mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastalar,n lezyon lokalizasyonuna göre da ,l,m,

Lokalizasyon	Hasta say,s, (%)
Yüz orta k,sm, tutulumu	45 (% 46.39)
Tüm yüz tutulumu	35 (% 36.08)
Yanak tutulumu	20 (% 20.61)
Al,n tutulumu	4 (% 4.12)
Çene tutulumu	2 (% 2.06)

Rozase hasta grubunda, hastal,k iddetine göre s,n,flama yap,ld, ,nda hastalar,n 35i hafif (% 36.08), 45i orta (% 46.39) ve 17si iddetli (% 17.52) grupta yer ald, (ekil 4.3).



ekil 4.3. Hastalar,n hastal,k iddetine göre da ,l,m,

4.3. Hasta ve kontrol gruplar,n,n vücut kitle indeksi ve laboratuvar bulgular,n,n de erlendirilmesi

Vücut kitle indeksi, hasta grubunda 20.02 ile 41.33 aras,nda de i mekte olup ortalama $29.71 \pm 4.29 \text{ kg/m}^2$ idi. Kontrol grubunda ise VK , 17.47 ile 38.66 aras,nda de i mekte olup ortalama $27.09 \pm 5.01 \text{ kg/m}^2$ idi. Hasta grubunda vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek saptand, ($p < 0.001$) (Tablo 4.4).

Açlık kan şekeri düzeyi, hasta grubunda 55 mg/dL ile 350 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortanca de eri 97 (55-350) mg/dL idi. Kontrol grubunda AK , 63 mg/dL ile 367 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortanca de eri 91 (63-367) mg/dL idi. Hasta grubunda AK düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.040$) (Tablo 4.4).

Trigliserid düzeyi, hasta grubunda 46 mg/dL ile 549 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortanca de eri 128 (46-549) mg/dL idi. Kontrol grubunda trigliserid düzeyi, 44 mg/dL ile 972 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortanca de eri 136 (44-972) mg/dL idi. Hasta ve kontrol grubu aras,nda trigliserid düzeyi aç,s,ndan istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, ($p = 0.627$) (Tablo 4.4).

Total kolesterol düzeyi, hasta grubunda 125 mg/dl ile 325 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortalama de eri $202.99 \pm 40.84 \text{ mg/dL}$ idi. Kontrol grubunda total kolesterol düzeyi, 100 mg/dL ile 282 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortalama de eri $188.61 \pm 39.41 \text{ mg/dL}$ idi. Hasta grubunda total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.031$) (Tablo 4.4).

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi, hasta grubunda 39 mg/dL ile 228 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortalama de eri $123.64 \pm 38.61 \text{ mg/dL}$ idi. Kontrol grubunda LDL kolesterol düzeyi, 30 mg/dL ile 174 mg/dL aras,nda de i mekte olup ortalama de eri $109.98 \pm 31.68 \text{ mg/dL}$ idi. Hasta grubunda LDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.040$) (Tablo 4.4).

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi, hasta grubunda 23 mg/dL ile 77 mg/dL arasında de i mekte olup ortalama de eri 50.46±10.92 mg/dL idi. Kontrol grubunda ise HDL kolesterol düzeyi, 26 mg/dL ile 137 mg/dL arasında de i mekte olup ortalama de eri 50.46±16.41 mg/dL idi. Hasta ve kontrol grubu arasında HDL kolesterol düzeyi aç,s,ndan istatistiksel olarak anlamlı, fark bulunmadı, (p=0.279) (Tablo 4.4).

C-reaktif protein düzeyi, hasta grubunda 0-20 mg/L arasında de i mekte olup ortanca de eri 1.9 (0-20) mg/L idi. Kontrol grubunda ise CRP düzeyi, 0.09-16 mg/L arasında de i mekte olup ortanca de eri 0.8 (0.09-16.00) mg/L idi. Hasta grubunda CRP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, düzeyde yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında VK ve laboratuvar bulguları, n, n da , l, m,

	Rozase	Kontrol	p de eri
Vücut Kitle ndeksi (kg/m²)	29.71±4.29	27.09±5.01	<0.001
AK (mg/dL)	97 (55-350)	91 (63-367)	0.004
Trigliserid (mg/dL)	128 (46-549)	136 (44-972)	0.627
Total kolesterol (mg/dL)	202.99±40.84	188.61±39.41	0.031
LDL kolesterol (mg/dL)	123.64±38.61	109.98±31.68	0.040
HDL kolesterol (mg/dL)	50.46±10.92	50.46±16.41	0.279
CRP (mg/L)	1.9 (0-20)	0.8 (0.09-16)	0.001

AK : Açlık kan şekeri, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CRP: C reaktif protein

4.4. Rozase klinik alt tipi ve iddetine göre hasta ya ı, hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve laboratuvar bulguları, n, n de erlendirilmesi

Rozase klinik alt tipleri arasında s, ras, yla hasta ya ı, VK ile AK , trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve CRP düzeyleri aç,s,ndan istatistiksel olarak anlamlı, fark bulunmadı, (s, ras, yla p=0.931, p=0.970, p=0.628, p=0.752, p=0.702, p=0.161, p=0.125, p=0.844) (Tablo 4.5).

Rozase klinik alt tipleri arasında hastalık süresi de değerlendirildi inde; papülopüstüler tipte hastalık süresi diğer klinik alt tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulundu (p=0.018) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Rozase klinik alt tiplerine göre hasta yaşı, hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve laboratuvar bulguları, n, n da, l, m,

	Rozase Tipleri				P değeri
	Eritematotelenjiyektatik (n=65)	Papülopüstüler (n=24)	Oküler (n=5)	Fimatöz (n=3)	
Ya	49.7±13.7	49.0±13.3	53.2±22.1	52.3±20.0	0.931
Hastalık süresi (Y,İ)	17.65 (1-45)	8.67 (1-33)	21.20 (5-34)	19.33 (10-36)	0.018
VK (kg/m²)	29.9±4.9	29.3±2.5	29.8±2.5	26.8±1.2	0.628
AK (mg/dL)	105.2±31.9	115.0±64.1	107.2±31.4	95.3±8.3	0.752
Trigliserid (mg/dL)	162.49 (55-549)	155.21 (46-422)	132.20 (80-178)	104.67 (74-133)	0.702
Total kolesterol (mg/dL)	203.14±38.47	202.33±44.78	178.40±27.72	246.00±61.83	0.161
LDL kolesterol (mg/dL)	123.89±36.32	120.13±42.04	108.20±23.38	172.00±59.85	0.125
HDL kolesterol (mg/dL)	50.34±9.99	51.54±14.25	45.20±6.14	53.00±3.46	0.674
CRP (mg/L)	2.74 (0-20)	2.39 (0.36-8.90)	2.40 (0.80-3.80)	1.43 (0.80-2.60)	0.844

VK : vücut kitle indeksi, AK : Açlık kan şekeri, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CRP : C reaktif protein

Klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastal,k gruplar, aras,nda s,ras,yla hasta ya , ile AK , trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve CRP düzeyleri aç,s,ndan istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, (s,ras,yla p=0.361, p=0.289, p=0.903, p=0.919, p=0.998, p=0.630) (Tablo 4.6).

iddetli hastal,k grubunda VK , hafif ve orta hastal,k gruplar,na göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulundu (p=0.039). Ayr,ca iddetli grupta hastal,k süresi, hafif ve orta hastal,k gruplar,na göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde uzun bulundu (p=0.008) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastal,k iddetine göre hasta ya ,, hastal,k süresi, vücut kitle indeksi ve laboratuvar bulgular,n,n da ,l,m,

	Hastal,k iddeti			P de eri
	Hafif (n=35)	Orta (n=45)	iddetli (n=17)	
Ya	47.57±15.56	50.18±13.51	53.47±12.22	0.361
Hastal,k süresi (y,l)	12.66 (1-45)	14.82 (1-44)	24.06 (1-45)	0.008
VK (kg/m²)	29.05±3.98	29.33±4.03	32.09±4.98	0.039
Açl,k kan ekeri (mg/dL)	98.86±22.55	111.16±48.18	115.59±51.43	0.289
Trigliserid (mg/dL)	151.43 (46-549)	160.73 (55-515)	160.53 (63-422)	0.903
Total kolesterol (mg/dL)	204.89±46.79	201.18±39.46	203.88±32.50	0.919
LDL kolesterol (mg/dL)	123.97±44.44	123.43±38.92	123.47±24.14	0.998
HDL kolesterol (mg/dL)	50.83±10.57	50.86±11.26	48.65±11.20	0.757
CRP (mg/L)	2.31 (0-9.00)	2.62 (0.28-20.00)	3.11 (0.10-8.67)	0.630

VK : Vücut kitle indeksi, AK : açl,k kan ekeri, LDL: -Low density lipoproteinø HDL: -High density lipoproteinø CRP : C reaktif protein

4.7. Hasta ve kontrol gruplarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı, n, n de değerlendirilmesi

Altmış beş yaş üstü olan kişilerin sayısı, hasta grubunda 16 (% 16.5), kontrol grubunda ise 12 (% 12.9) idi. 65 yaş üstü olan kişilerin sayısı, açışından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, (p=0.485) (Tablo 4.7).

Hipertansiyonu olan kişilerin sayısı, hasta grubunda 27 (% 27.8), kontrol grubunda ise 17 (% 18.3) idi. Hipertansiyonu olan kişilerin sayısı, açışından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, (p=0.119) (Tablo 4.7).

Diyabetes mellitusu olan kişilerin sayısı, hasta grubunda 22 (% 22.7), kontrol grubunda ise 15 (% 16.1) idi. Diyabetes mellitusu olan kişilerin sayısı, açışından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, (p=0.254) (Tablo 4.7).

Sigara kullanan kişilerin sayısı, hasta grubunda 20 (% 20.6), kontrol grubunda ise 27 (% 29.0) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanan kişilerin sayısı, açışından istatistiksel olarak fark bulunmadı, (p=0.115) (Tablo 4.7).

Alkol kullanan kişilerin sayısı, hasta grubunda 5 (% 5.2), kontrol grubunda ise 4 (% 4.3) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanan kişilerin sayısı, açışından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, (p=0.782) (Tablo 4.7).

Ailede erken yaşta KVVH öyküsü olan kişilerin sayısı, hasta grubunda 42 (% 43.3), kontrol grubunda ise 17 (% 18.3) idi. Hasta grubunda ailede erken yaşta KVVH öyküsü bulunan kişilerin sayısı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001) (Tablo 4.7).

Vücut kitle indeksi 30 kg/m²den büyük olan kişilerin sayısı, hasta grubunda 45 (% 46.4), kontrol grubunda ise 27 (% 29.0) idi. Hasta grubunda VK 30 kg/m²den büyük olan kişilerin sayısı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.014) (Tablo 4.7).

Açlık kan şekeri 100 mg/dL üzerinde olan kişilerin sayısı, hasta grubunda 40 (% 41.2), kontrol grubunda ise 20 (% 23.5) idi. Hasta grubunda AK 100 mg/dL

üzerinde olan ki i say,s,, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulundu (p=0.011) (Tablo 4.7).

Trigliserid düzeyi 150 mg/dL üzerinde olan ki i say,s, hasta grubunda 36 (% 37.1), kontrol grubunda ise 35 (% 41.7) idi. Trigliserid düzeyi yüksek olan ki i say,s, aç,s,ndan hasta ve kontrol grubu aras,nda istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, (p=0.532) (Tablo 4.7)

Total kolesterol düzeyi 200 mg/dL üzerinde olan ki i say,s, hasta grubunda 46 (% 47.4), kontrol grubunda ise 29 (% 34.5) idi. Total kolesterol düzeyi yüksek olan ki i say,s, aç,s,ndan hasta ve kontrol gruplar, aras,nda istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, (p=0.079) (Tablo 4.7).

Dü ük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi 130 mg/dL üzerinde olan ki i say,s, hasta grubunda 34 (% 35.4), kontrol grubunda ise 24 (% 28.6) idi. LDL kolesterol düzeyi yüksekli i aç,s,ndan hasta ve kontrol grubu aras,nda istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, (p=0.327) (Tablo 4.7).

Yüksek dansiteli ipoprotein kolesterol düzeyi dü ük (erkek <40 mg / dL ve kad,n <50 mg / dL) olan ki i say,s, hasta grubunda 33 (% 34.4), kontrol grubunda ise 38 (% 45.2) idi. HDL kolesterol düzeyi dü üklü ü aç,s,ndan hasta ve kontrol grubu aras,nda istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, (p=0.137) (Tablo 4.7).

C-reaktif protein düzeyi yüksek (>0.8 mg/L) olan ki i say,s, hasta grubunda 70 (% 72.2), kontrol grubunda 41 (% 49.4) idi. Hasta grubunda CRP düzeyi yüksek olan ki i say,s,, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulundu (p=0.002) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol gruplarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin ki i say,s,na göre da ,l,m,

	Rozase (n=97)%	Kontrol (n=93)%	p de eri
65 ya üstü	16 (16.5)	12 (12.9)	0.485
Hipertansiyon	27 (27.8)	17 (18.3)	0.119
Diyabetes mellitus	22 (22.7)	15 (16.1)	0.254
Sigara kullan,m,	20 (20.6)	27 (29.0)	0.115
Alkol kullan,m,	5 (5.2)	4 (4.3)	0.782
Ailede erken ya ta KVH öyküsü	42 (43.3)	17 (18.3)	<0.001
Yüksek VK (>30 kg/m²)	45 (46.4)	27 (29.0)	0.014
Yüksek AK (>100 mg/dL)	40 (41.2)	20 (23.5)	0.011
Yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dL)	36 (37.1)	35 (41.7)	0.532
Yüksek total kolesterol düzeyi (>200 mg/dL)	46 (47.4)	29 (34.5)	0.079
Yüksek LDL kolesterol düzeyi (>130 mg/dL)	34 (35.4)	24 (28.6)	0.327
Dü ük HDL kolesterol düzeyi (erkek<40 mg/dL, kad,n <50 mg/dL)	33 (% 34.4)	38 (45.2)	0.137
Yüksek CRP düzeyi (>0.8 mg/dL)	70 (72.2)	41 (49.4)	0.002

KVH: Kardiyovasküler hastalık VK : Vücut kitle indeksi, AK : Açlık kan şekeri, LDL:

Low density lipoprotein HDL: High density lipoprotein CRP : C reaktif protein

4.6. Rozase klinik alt tipi ve iddetine göre kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin varlığına göre değerlendirilmesi

Rozase klinik alt tipleri arasında KVVH risk faktörlerinin varlığına göre değerlendirildiğinde; 65 yaş üstü olmak, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı, sigara ve alkol kullanımı, ailede erken yaşta KVVH öyküsü, yüksek VYA ($>30 \text{ kg/m}^2$) ile yüksek AK ($>100 \text{ mg/dL}$), yüksek trigliserid ($>150 \text{ mg/dL}$), yüksek total kolesterol ($>200 \text{ mg/dL}$), yüksek LDL kolesterol ($>130 \text{ mg/dL}$) düşük HDL kolesterol (erkek $<40 \text{ mg/dL}$, kadın $<50 \text{ mg/dL}$) ve yüksek CRP düzeyleri ($>0.8 \text{ mg/dL}$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.398$, $p=0.671$, $p=0.677$, $p=0.308$, $p=0.144$, $p=0.335$, $p=0.958$, $p=0.285$, $p=0.811$, $p=0.603$, $p=0.627$, $p=0.974$) (Tablo 4.8).

Alkol kullanan kişi sayısı, oküler tipte diğer klinik alt tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.003$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Rozase klinik alt tiplerinde kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin ki i say,s,na göre da ,l,m,

	Eritemato telenjektatik rozase n=65 (%)	Papülo- püstüler Rozase n=24 (%)	Oküler Rozase n=5 (%)	Fimatöz Rozase n=3 (%)	P de eri
65 ya üstü	10 (15.4)	3 (12.5)	2 (40.0)	1 (33.3)	0.398
Hipertansiyon	18 (27.7)	7 (29.2)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.671
Diyabetes mellitus	14 (21.5)	7 (29.2)	1 (20.0)	0 (0.0)	0.677
Sigara kullan,m,	10 (15.4)	7 (29.2)	2 (40.0)	1 (33.3)	0.308
Alkol kullan,m,	3 (4.6)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.003
Ailede erken ya ta KVH öyküsü	29 (44.6)	9 (37.5)	1 (20.0)	3 (100.0)	0.144
Yüksek VK (>30 kg/m²)	33 (50.8)	10 (41.7)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.335
Yüksek AK düzeyi (>100 mg/dL)	28 (43.1)	9 (37.5)	2 (40.0)	1 (33.3)	0.958
Yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dL)	22 (33.8)	12 (50)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.285
Yüksek total kolesterol düzeyi (>200 mg/dL)	32 (49.2)	10 (41.7)	2 (40.0)	2 (66.7)	0.811
Yüksek LDL kolesterol düzeyi (>130 mg/dL)	23 (35.9)	8 (33.3)	1 (20.0)	2 (66.7)	0.603
Düük HDL kolesterol düzeyi (erkek<40 mg/dL, kad,n<50 mg/dL)	22 (34.4)	9 (37.5)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.627
Yüksek CRP düzeyi (>0.8 mg/dL)	47 (72.3)	17 (70.8)	4 (80.0)	2 (66.7)	0.974

KVH: Kardiyovasküler hastalık, VK : Vücut kitle indeksi, AK : Açlık kan şekeri, LDL: -Low density lipoproteinø HDL: -High density lipoproteinø CRP : C reaktif protein

Klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastal,k gruplar, aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , de erlendirildi inde; s,ras,yla 65 ya üstü olmak, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varl, ,, sigara ve alkol kullan,m,, ailede erken ya ta KVH öyküsü, yüksek VK ($>30 \text{ kg/m}^2$) ile yüksek AK ($>100 \text{ mg/dL}$), yüksek trigliserid ($>150 \text{ mg/dL}$), yüksek total kolesterol ($>200 \text{ mg/dL}$), yüksek LDL kolesterol ($>130 \text{ mg/dL}$), düşük HDL kolesterol (erkek $<40 \text{ mg/dL}$, kad,n $<50 \text{ mg/dL}$) ve yüksek CRP ($>0.8 \text{ mg/dL}$) düzeyleri aç,s,ndan istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmad, (s,ras,yla $p=0.721$, $p=0.272$, $p=0.138$, $p=0.195$, $p=0.405$, $p=0.731$, $p=0.087$, $p=0.569$, $p=0.859$, $p=0.778$, $p=0.752$, $p=0.996$, $p=0.788$) (Tablo 4.9).



Tablo 4.9. Hafif, orta, iddetli hastal,k gruplar,nda kardiyovasküler hastal,k risk faktörlerinin ki i say,s,na göre da ,l,m,

	Hastal,k iddeti			P de eri
	Hafif (n=35)	Orta (n=45)	iddetli (n=17)	
65 ya üstü	7 (% 20.0)	6 (% 13.3)	3 (% 17.6)	0.721
Hipertansiyon	7 (%20.0)	13 (%28.9)	7 (%41.2)	0.272
Diyabetes mellitus	4 (% 11.4)	13 (%28.9)	5 (%29.4)	0.138
Sigara kullan,m,	7 (%20.0)	12 (%26.7)	1 (%5.9)	0.195
Alkol kullan,m,	3 (%8.6)	2 (%4.4)	0 (%0.0)	0.405
Ailede erken ya ta KVH öyküsü	17 (%48.6)	18 (%40.0)	7 (%41.2)	0.731
Yüksek VK (>30 kg/m ²)	14 (%40.0)	19 (%42.2)	12 (%70.6)	0.087
Yüksek AK düzeyi (>100 mg/dL)	12 (%34.3)	20 (%44.4)	8 (%47.1)	0.569
Yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dL)	12 (%34.3)	18 (%40.0)	6 (%35.3)	0.859
Yüksek total kolesterol düzeyi (>200 mg/dL)	18 (%51.4)	21 (%46.7)	7 (%41.2)	0.778
Yüksek LDL kolesterol düzeyi (>130 mg/dL)	14 (%40.0)	14 (%31.8)	6 (%35.3)	0.752
Dü ük HDL kolesterol düzeyi (erkek<40mg/dL, kad,n <50 mg/dL)	12 (%34.3)	15 (%34.1)	6 (%35.3)	0.996
Yüksek CRP (>0.8 mg/dL)	26 (%74.3)	31 (%68.9)	13 (%76.5)	0.788

KVH: Kardiyovasküler hastal,k, VK : Vücut kitle indeksi, AK : Açl,k kan ekeri, LDL: -Low density lipoproteinø HDL: -High density lipoproteinø CRP : C reaktif protein

5.TARTI MA

Rozase yüzü etkileyen eritem, telenjektazi ve papülopüstüller ile karakterize kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Dünya nüfusunun % 2-22'sini etkilediği düşünülmektedir. Rozase patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte çalışmalar genetik faktörler, immünoloji hastalıkları, tetikleyici faktörler, hormonal ve kazanılmış bağışıklık bozuklukları ile nörovasküler değişiklikler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ani kızamıkçık atakları, yanma-batma hissi gibi semptomlar ve fimatöz değişiklikler sonucu oluşan kozmetik sorunlar hastaların yaşamını olumsuz yönde etkiler. Bunun yanı sıra yakın zamanda rozasenin enflamatuvar barsak hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve metabolik sendrom ile birlikteliği de bildirilmiştir (4,5,7). Ciddi morbidite ve mortaliteye sahip bu hastalıklar ile rozase arasındaki ilişki ortak genetik faktörler, patogenezdaki ortak yollar ve kronik enflamasyon sonucu oluşan değişiklikler ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Rozase ile ilişkili bu hastalıkların ve patogenezlerindeki olası ortak mekanizmaları ortaya çıkarılması hastaların tedavisi ve yönetimi konusunda klinisyenlere yol gösterecektir. KVH dünya genelindeki ölüm nedenlerinin başında yer alır. Yakın zamanda rozase ile KVH birlikteliğini araştıran çalışmalar malar yayınlanmıştır (6, 53, 54).

Geçmişte aterosklerozun damar duvarında lipidlerin pasif birikimi sonucunda oluştuğu düşünülmekteydi. KVH için epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmiş hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ise KVH'nin tedavisinde asıl amaç olarak görülmekteydi. Klinik ve deneysel araştırmalar sonucunda hormonal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının aterosklerozdaki rolünün anlaşılması ve bir enflamasyon belirteci olan CRP'nin KVH takibindeki prognostik öneminin gösterilmesi KVH'ya bakış açısını tamamen değiştirmiştir. Günümüzde aterosklerozun tüm amaçlarında enflamasyonun temel bir rol üstlendiği kabul edilmiştir. Bu bilgiler klasik risk faktörleri ile KVH arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, sağlama ve klinisyenleri yeni tedavi arayışlarına yöneltmiştir. Kronik enflamasyon diğer KVH risk faktörlerinden başlıca olarak etki göstermekte ve hızlanarak ateroskleroza neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda romatoid artrit, psoriasis ve rozase gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda KVH riskinin arttığı gösterilmiştir (55, 56). Rozase

hastalar,nda KVVH risk art, ,nda en önemli faktör kronik enflamasyonun aterogeneze neden olmas,d,r. Bununla birlikte do al ba , ,kl,k yan,t,n,n hem rozase hem de KVVH patogenezinde temel bir rol üstlendi i bilinmektedir. Do al ba , ,kl,k yan,t,ndaki katelisinler, serin proteazlar, SOR ve MyD88 gibi baz, ortak patogenetik faktörlerin de bu hastal,klar,n birlikte görülmesiyle ili kili oldu u dü ünülmektedir.

Rozase genellikle 30-60 ya lar aras,nda ve daha çok kad,nlarda görülür. Rozase çocuklarda görülebilmekle birlikte bir eri kin ça , hastal, ,d,r (15). Rozasenin kad,nlarda daha s,k görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektir. Bununla birlikte kad,nlarda rozase prevelans,n,n yüksek olmas,n,n genetik veya hormonal faktörler, rozaseyi tetikleyebilen kozmetik ürün kullan,m,n,n fazla olmas, ve kozmetik sorunlar sebebiyle kad,nlar,n daha fazla doktora ba vurmas,yla ili kili olabilece i dü ünülmektedir. Rainer ve arkada lar, 2015 y,l,nda yapt,klar, çal, mada, 43 kad,n ve 22 erkekden olu an rozase hasta grubunda ortalama ya , 50.6 bildirmi lerdir (53). Duman ve arkada lar, 2014 y,l,nda yapt,klar, çal, mada 40 kad,n ve 20 erkekden olu an rozase hasta grubunda ortalama ya , 44.6 olarak bildirmi lerdir (6). Egeberg ve arkada lar, 2016 y,l,nda yapt,klar, çal, mada 3.160 kad,n ve 1.785 erkekden olu an rozase hasta grubunda ortalama ya , 49.2 olarak bildirmi lerdir (54). Bu çal, mada 78 kad,n ve 19 erkekden olu an rozase hasta grubunda ortalama ya 49.8 olarak bulundu. Genel literatürle uyumlu olarak bu çal, mada hasta grubu ço unlukla kad,nlardan olu maktayd, ve ortalama hasta ya , di er çal, malara benzer ekildeydi.

Hua ve arkada lar, 2015 y,l,nda 33,553 rozase hastas, ile yapt,klar, çal, mada ortalama hastal,k ba lama ya ,n, 44, Duman ve arkada lar, 60 rozase hastas, ile yapt,klar, çal, mada ortalama hastal,k ba lama ya ,n, 42 olarak bildirmi lerdir (6,57). Chosidow ve arkada lar,n,n 2011 y,l,nda Avrupa ve ABD istatistiklerine dayanarak yapm, oldu u epidemiyolojik çal, mada ise ortalama hastal,k ba lama ya , 30 olarak bildirilmi tir (2). Bu çal, mada hastal,k ba lama ya , 14 ile 75 aras,nda de i mekteydi ve ortalama hastal,k ba lama ya , 34.81 olarak bulundu. Bu çal, mada ortalama hastal,k ba lama ya , di er çal, malarla benzer bulunmu tur.

Belli ve arkadaş lar, n, n 2017 y, l, nda 85 rozase hastas, ile yapt, klar, çal, mada hastal, k süresi 3 ay ile 20 y, l aras, nda olup ortalama süre 3.52 y, ld, (58). Duman ve arkadaş lar, n, n çal, mas, nda ise ortalama hastal, k süresi 36 ay olarak bildirilmi tir (6). Bu çal, mada hastal, k süresi 1 ile 45 y, l aras, nda olup ortalama hastal, k süresi 15.6 y, l olarak bulundu. Bu çal, mada hastal, k süresi di er iki çal, maya oranla daha uzun bulunmu tur. Bu çal, mada ortalama hasta ya , di er iki çal, ma ile benzer oldu undan hastal, k süresinin daha uzun bulunmas,, hastal, k ba lama ya , n, n belirlenmesindeki farklı, l, klardan kaynaklan, yor olabilir. Bu çal, mada Belli ve arkadaş lar, n, n çal, mas, nda oldu u gibi hastal, k ba lama ya ,, ikayetlerinin ba lad, , ya olarak kabul edilmi tir. Belirtilen ya , n hasta beyan, na dayan, yor olmas, ve hastalar, n bulgular, na dair farklı, k düzeylerinin de i kenli i sonuçlar, etkilemi olabilir.

Güne , ortam , s, s, nda art, , stres, egzersiz, alkol, ac, -baharatlı, yiyecekler, çikolata ve demodikozis gibi tetikleyici faktörler rozase semptomlar, n, n artmas, na neden olmaktadır. Bu faktörler farklı, etki mekanizmalar, ile do al ba , kl, k yan, t, ndaki ve nörovasküler sistemdeki bazı reseptörleri uyar, rlar. Bunlar TLR-2 ve -nuclear oligomerization domainø (NOD) reseptörleri ile TRPV iyon kanallar, d, r (59). Bu reseptörlerin uyar, lmas, enflamasyonu ve vazodilatasyonu art, r, rarak hastal, , n alevlenmesine neden olur. Bununla birlikte tetikleyici faktörler her rozase hastas, n, ayn, oranda etkilememektedir. Bunun nedeni TLR-2, NOD ve TRPV reseptörleri için her hastan, n farklı, uyar, lma e iklerine sahip olmas, d, r . Bu farklı, l, k nedeniyle her hastan, n kendine özgü bir tetikleyici profili olu maktadır (60). Duman ve arkadaş lar, n, n yapm, oldu u çal, mada hastalar, n 54øi (% 90) ortam , s, s, nda art, , 47øi (% 78.3) güne , 34øi (% 56.7) emosyonel stres, 19øi (% 31.7) g, dalar ile ikayetlerinin artt, , n, ve 5 (% 8.3) hasta herhangi bir tetikleyici faktör olmad, , n, belirtmi tir (6). Bu çal, mada rozase hasta grubunda hastalar, n 49øi (% 50,5) güne , 44øi (% 45,3) emosyonel stres, 42øi (% 43,2) ortam , s, s, nda art, , 17øi (% 17,5) egzersiz, 12øi (% 12,3) g, dalar ile ikayetlerinde art, oldu unu, 16 hasta (% 16,4) ise herhangi bir tetikleyici faktörün olmad, , n, beyan etmi tir. Bu çal, mada tetikleyici bir faktör olmad, , n, belirten hasta say, s,, Duman ve arkadaş lar, n, n çal, mas, na oranla daha fazlayd, ve farklı, olarak 17 hasta egzersiz ile ikayetlerinde

artma oldu unu belirtmi ti. Çal, ma sonuçlar, hastalar,n farklı, tetikleyici faktör profillerine sahip olmas, nedeniyle de i kenlik gösteriyor olabilir.

Rozasenin klinik s,n,flamas, Amerikan Ulusal Rozase Derne i taraf,ndan 2002øde standardize edilmi tir. Eritematotelenjektatik, papülopüstüler, oküler ve fimatöz olmak üzere 4 klinik alt tip ve granüloamatöz rozase varyant, tan,mlanm, t,r (1). Duman ve arkadaş lar,n,n yapt,klar, çal, mada 60 rozase hastas,n,n % 55øi papülopüstüler, % 22øsi eritematotelenjektatik, % 15øi oküler ve % 8øi fimatöz tipte idi (6). Rainer ve arkadaş lar,n,n yapt,klar, çal, mada 65 rozase hastas,n,n % 95øi eritematotelenjektatik, % 36ø, papülopüstüler ve % 15øi fimatöz tipte idi. Tüm hastalar,n % 46.2 sinde oküler tutulum mevcuttu (53). Bu çal, mada 97 rozase hastas,n,n % 67øsi eritematotelenjektatik, % 25øi papülopüstüler, % 5øi oküler ve % 3øi fimatöz tipte idi. Amerikan Ulusal Rozase Derne i taraf,ndan yap,lan standardizasyonun amac, klinisyenlerin tan,mlamalar,ndan kaynaklanabilecek farklı,l,klar, ortadan kald,r,makt,r. Bununla birlikte Rainer ve arkadaş lar,n,n çal, mas,nda oldu u gibi ayn, hastada birden fazla klinik alt tipin özelli i izlenebilir. Bu çal, mada Amerikan Ulusal Rozase Derne i tan,mlamalar,na uygun olarak hastalarda bask,n olan rozase klinik alt tipi kabul edilmi tir. Bu çal, mada eritematotelenjektatik tip hasta grubunun % 67øisini olu turmaktayd, ve genel literatür ile uyumlu ekildeydi.

Rozase yüzün orta k,sm,n, etkileyen bir hastal,kt,r. Periferal yüz tutulumu ise hastal, ,n ikincil özellikleri aras,nda yer al,r. Lezyonlar genellikle simetrik ekilde burun, yanaklar, al,n, çene ve glabellada da ,l,r,lar. Rozasedeki yüz eritemi yüzeysel damarlar,n vazodilatasyonu, artm, kan ak,m,, anjiyogenez, telenjektaziler ve nörovasküler de i iklikler ile ili kilidir. Eritem ba lang,çta rozase hastalar, için rahats,zl,k verici olmakla birlikte geçicidir. Zamanla SOR ve MMPøerin yapm, oldu u ekstraselüler matriks harabiyeti sonucu damarlar vazodilate halde kal,r ve anjiyogenez de eriteme katk,da bulunur. Rozase ilerledikçe ve hastal,k iddeti artt,kça geçici eritem yerini persistan bir eriteme b,rak,r (59). Genellikle hastalar ba lang,çta geçici olan bu ikayetleri tolere ederek, ikayetleri ilerledi inde doktora ba vurma gereksinimi duymaktad,r. Belli ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada lezyonlar,n lokalizasyonuna göre da ,l,m,n, incelediklerinde, rozase hastalar,n,n %

74'ünde yüzün orta kısmında, % 16'sında tüm yüzde, % 8'ünde yanaklarda ve % 2'ünde çenede tutulum oldu unu bildirmi lerdir (58). Duman ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada rozase hastalar,n,n % 80'ünde yüzün orta kısmında, % 66.7'ünde yanaklarda, % 63.3'ünde çenede, % 55'ünde alında ve % 18.3'ünde tüm yüzde tutulum oldu unu bildirmi lerdir (6). Bu çal, mada hastalar,n % 46.39'unda yüzün orta kısmında, % 36.08'ünde tüm yüzde, % 20.61'ünde yanaklarda, % 4.12'ünde alında ve % 2.06'sında çenede tutulum saptand,. Bu çal, mada tüm yüz tutulumu oran, di er çal, malara göre yüksek saptanm, t,r. Bu çal, mada tüm yüz tutulumunun di er çal, malardan daha yüksek oranda bulunmas,, ortalama hastal,k süresinin daha uzun olmas, ve hastalar,n büyük kısm,n,n orta ve iddetli hastal,k grubunda yer almas, ile ili kili olabilir.

Amerikan Ulusal Rozase Derne i 2002'de rozase iddetinin klinisyenin muayenesi ve hastan,n verdi i yan,tlara dayanarak yok, hafif, orta ve iddetli olacak ekilde s,n,fland,r,lmas,n, önermi tir (Ek.1). Rainer ve arkadaş lar,n,n yapt,klar, çal, mada klinik iddetine göre de erlendirildi inde hastalar,n 38'i (% 58.4) hafif, 20'si (% 30.7) orta ve 7'si (% 10.7) iddetli grupta idi (53). Bu çal, mada klinik iddetine göre hastalar,n 35'i (%36) hafif 45'i (%46.3) orta ve 17'si (% 17.5) iddetli grupta idi. Rainer ve arkadaş lar,n,n çal, mas,nda hafif gruptaki hastalar ço unlukta iken bu çal, mada orta ve iddetli gruptaki hastalar ço unlukta idi. Bu çal, mada orta ve iddetli gruptaki hastalar,n ço unlukta olmas,, hastalar,n ba lang,çta hafif olan ikayetlerini tolere ederek hastal,k iddeti artt, ,nda doktora ba vurma gereksinimi duymalar,ndan kaynaklan,yor olabilir.

Literatürde rozase ile KVH risk faktörleri aras,ndaki ili kiyi ara t,ran çal, malar mevcuttur (6, 53, 54, 57). Kardiyovasküler hastal,klar,n günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri 65 ya üstü olmak, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varl, ,, sigara ve alkol kullan,m,, ailede erken ya ta KVH öyküsü, obezite ($VK > 30 \text{ kg/m}^2$), prediyabet ($AK > 100 \text{ mg/dL}$), yüksek trigliserid ($> 150 \text{ mg/dL}$), yüksek total kolesterol ($> 200 \text{ mg/dL}$), yüksek LDL kolesterol ($> 130 \text{ mg/dL}$), dü ük HDL kolestrol (erkek $< 40 \text{ mg/dL}$ ve kad,n $< 50 \text{ mg/dL}$) ve yüksek CRP ($> 0.8 \text{ mg/L}$) düzeyleridir. Bu majör risk faktörlerinin içerisinde yer almamakla birlikte KVH geli imini etkileyen yak,n zamanda önemi anla ,lm, baz, risk faktörleri de

mevcuttur. Bunlar obezite, sedanter yaşam, aterosjenik diyet, lipoprotein (a) yüksekliği, hiperhomosisteinemi ve protrombotik faktörlerdir.

KVH'nin en sık nedeni olan aterosklerotik lezyonlar zaman içinde gelişirler. Ateroskleroz yaşamın ilk yıllarında yaşıyla çizgilenmeler olarak başlar. Yaşla birlikte aterosklerotik plaklar, progresyon gösterir ve yaygınlaşır. Bununla uyumlu olarak KVH'nin insidansı, ve prevalansı, da yaşla birlikte artar. Yaşlı KVH için önemli risk faktörlerinden birisidir (61). Duman ve arkadaşları, rozase hastalarında KVH risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, 65 yaş üstünde olan kişilerin sayısında, hasta grubunda 5 (% 8.3), kontrol grubunda ise 2 (% 4) olarak bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında 65 yaş üstü kişilerin sayısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (6). Bu çalışmada 65 yaş üstünde olan kişilerin sayısında hasta grubunda 16 (% 16.5), kontrol grubunda ise 12 (% 12.9) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında 65 yaş üstü kişilerin sayısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Artan yaşla birlikte hem aterosklerotik plaklar ilerlemekte hem de hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin prevalansı artmaktadır. KVH risk faktörlerinin gelişimini belirleyen temel faktör yaşdır. Bu nedenle Duman ve arkadaşları, çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da risk faktörlerini doğrudan karşılaştırmak için hasta ile kontrol grupları yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiştir.

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde bulunması olarak tanımlanır. KVH risk faktörleri içerisinde LDL yüksekliğinden sonra en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü riskini 2-3 kat artırmaktadır ve aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (62). Hipertansiyon endotel disfonksiyonuna, anjiyotensin II aktivitesinin artması ve lipoprotein (a) yüksekliğine neden olarak KVH gelişiminde rol oynar (63). Hua ve arkadaşları, rozase hastalarında eşlik eden kardiyovasküler komorbiditeleri araştırdıkları çalışmada, hipertansiyon prevalansı, rozase hasta grubunda % 22.8, kontrol grubunda ise % 20.8 olarak bildirmişlerdir. Rozase hasta grubunda hipertansiyon prevalansı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşlardır (57). Egeberg ve arkadaşları, rozase hastalarında KVH riskini

de erlendirdikleri çal, malar,nda, hipertansiyon prevelans,n, rozase hasta grubunda % 10.5, kontrol grubunda ise % 8.6 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda hipertansiyon prevelans, aç,s,ndan istatikselsel olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (54). Rainer ve arkada lar, rozase hastalar,nda kronik sistemik hastal,klar,n varl, ,n, ara t,rd,klar, çal, malar,nda, hipertansiyon prevelans,n, rozase hasta grubunda % 36.9, kontrol grubunda ise % 20 olarak bulmu lard,r. Rozase hasta grubunda hipertansiyon prevelans,n, kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulmu lard,r (53). Bu çal, mada rozase hasta grubunda hipertansiyon prevelans, % 27.8, kontrol grubunda ise % 18.3 olarak bulundu. Hipertansiyon prevelans, aç,s,ndan hasta ve kontrol grubu aras,nda istatikselsel olarak anlaml, fark bulunmad,. Di er iki çal, mada rozase hasta grubunda hipertansiyon prevelans, yüksek saptanm, fakat bu çal, mada Egeberg ve arkada lar,n,n yapt, , çal, mayla benzer ekilde hasta ve kontrol gruplar, aras,nda fark saptanmam, t,r. Gelecekte geni hasta gruplar, ile yap,lacak çal, malar sonuçlar aras,ndaki bu farkl,l, a aç,klama getirebilir.

Kardiyovasküler hastal,k risk faktörlerinden biri olan diyabetes mellitusun prevelans, dünya çap,nda h,zl, bir ekilde artmaktad,r. Diyabetik hastalarda aterosklerotik hastal,klar daha erken ya ta, daha s,k ve yayg,n olarak görölmektedir. Koroner arter hastal, , prevelans, diyabetik olmayan kontroller ile k,yasland, ,nda diyabetik olan erkeklerde 2, kad,nlarda 4 kat daha fazlad,r. Diyabetik hastalara s,kl,kla hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi e lik eder. Vasküler komplikasyonlar,n geli iminde önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon diyabetiklerde 2 kat daha s,k görülür. Kontrolsüz diyabette özellikle trigliserid yüksekli i ve HDL kolesterol dü üklü ü mevcuttur. Trigliserid, LDL kolesterol metabolizmas,n, bozarak aterojenik olan daha küçük ve daha yo un LDL partiküllerinin olu mas,na neden olur (64). Egeberg ve arkada lar, 2016 y,l,nda yapt,klar, çal, malar,nda diyabetes mellitus prevelans,n, rozase hasta grubunda % 3.3, kontrol grubunda ise % 2.8 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda diyabetes mellitus prevelans, aç,s,ndan istatikselsel olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (54). Hua ve arkada lar, 2015 y,l,nda yapt,klar, çal, malar,nda rozase hasta grubunda diyabetes mellitus prevelans,n, % 10.2, kontrol grubunda ise % 10.1 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda diyabetes mellitus prevelans,

aç,s,ndan istatiksels olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (57). Bu çal, mada rozase hasta grubunda diyabetes mellitus prevalans, % 22.7, kontrol grubunda ise % 16.1 olarak bulundu. Di er çal, malarla benzer ekilde diyabetes mellitus prevelans, aç,s,ndan hasta ve kontrol grubu aras,nda istatiksels olarak anlaml, fark bulunmad,.

Sigara kullan,m,, ölkemizde yayg,n olmas, nedeniyle KVH riski aç,s,ndan büyük önem ta ,maktad,r. Sigara kullan,m, KVH riskini iki kat art,r,r. Kullan,lan sigara miktar, artt,kça bu risk de do ru orant,l, olarak artmaktad,r. Sigara sempatik sinir sistemini uyararak kan bas,nc,n, art,r,r, HDL kolesterol düzeyini dü ürür ve LDL kolesterolün oksidasyonunu art,r,r. Aterojenik bu etkilerinin yan,s,ra intersellüler adezyon molekülleri, CRP, fibrinojen ve homosistein seviyelerini art,rarak kan,n viskozitesinde art, a, trombosit agregasyonuna ve endotel hasar,na neden olur. Bu etkileri ile sigara, aterojenik di er risk faktörlerinden farklı, olarak hem aterojenik hem de trombojenik olan tek KVH risk faktörüdür (65). Egeberg ve arkadaş lar, rozase hastalar,nda KVH risk faktörlerini inceledikleri çal, malar,nda sigara kullanma oran,n, rozase hasta grubunda % 9.6, kontrol grubunda ise % 9.8 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda sigara kullan,m, aç,s,ndan istatistiksels olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (54). Rainer ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada sigara kullanma oran,n, rozase hasta grubunda % 7.7, kontrol grubunda ise % 9.2 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda sigara kullan,m, aç,s,ndan istatistiksels olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (53). Belli ve arkadaş lar, rozase hastalar,nda Framingham risk skorunu de erlendirdikleri çal, malar,nda sigara kullanma oran,n, rozase hasta grubunda % 10.6, kontrol grubunda ise % 17.8 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda sigara kullan,m, aç,s,ndan istatistiksels olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (58). Duman ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada sigara kullanma oran,n, rozase hasta grubunda % 40, kontrol grubunda ise % 12 olarak bulmu lard,r. Hasta grubunda sigara kullanma oran,n, kontrol grubuna göre istatistiksels olarak anlaml, düzeyde yüksek bulmu lard,r (6). Bu çal, mada sigara kullanma oran, rozase hasta grubunda % 20.6, kontrol grubunda ise % 29 olarak bulunmu tur. Hasta ve kontrol gruplar, aras,nda sigara kullan,m, aç,s,ndan istatistiksels olarak anlaml, fark bulunmam, t,r. Bu çal, mada Egeberg, Rainer ve Belli'nin yapm, oldu u çal, malar ile benzer ekilde hasta ve kontrol gruplar, aras,nda sigara kullan,m, aç,s,ndan isatistiksels olarak anlaml, fark bulunmam, t,r.

Duman ve arkadaşları, yaptığı çalışmada ise rozase hasta grubunda sigara kullanma oranı, yüksek bulunmuştur. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar rozase ve sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi açıklayacaktır.

Alkol kullanımı, özellikle hipertansiyon gelişimi açısından önemli risk faktörüdür, buna neden olur. Uzun dönem alkol kullanımı, inmede özellikle de intraserebral ve subaraknoid kanamalarda artışa neden olmaktadır. Düşük doz alkolün HDL kolesterolü artırarak, gösteren çalışmaların bulunmasıyla birlikte alkol tüketiminin bilinen kötü sonuçları, fetal alkol sendromu, kardiyomiyopati, hipertansiyon, hemorajik inme, kardiyak aritmi ve ani ölümdür (66). Egeberg ve arkadaşları, yaptığı çalışmada alkol kullanımı yüzdesini rozase hasta grubunda % 1.4, kontrol grubunda ise % 2.1 bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (54). Rainer ve arkadaşları, yaptığı çalışmada alkol kullanımı yüzdesini rozase hasta grubunda % 2.5, kontrol grubunda ise % 4.9 bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (53). Belli ve arkadaşları, yaptığı çalışmada alkol kullanımı yüzdesini hasta grubunda % 5.9, kontrol grubunda ise % 6.7 bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (58). Duman ve arkadaşları, yaptığı çalışmada alkol kullanımı yüzdesini rozase grubunda % 18.3, kontrol grubunda ise % 2 olarak bulmuşlardır. Hasta grubunda alkol kullanımı yüzdesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (6). Bu çalışmada alkol kullanımı yüzdesi rozase hasta grubunda % 5.2, kontrol grubunda ise % 4.3 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmada Egeberg, Rainer ve Belli'nin yaptıkları çalışmaları ile benzer şekilde rozase hastalarında alkol kullanımı kontrol grubundan farklı bulunmadı.

Kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü de aile hikâyesinde, birinci derece akrabada erken yaşta (erkeklerde < 55 yaş, kadınlarda < 65 yaş) KFH öyküsü bulunmasıdır. Erken yaşta KFH'ya sahip akrabaların sayısı arttıkça veya ailede KFH baskın hale geldikçe aile öyküsünün prognostik değeri artar (67). Hastaların ateroskleroz öncüllerine yanıtı ve arterin ateroskleroz gelişimine

yatk,nl, ,n, genellikle genetik yap, belirler. Çevresel faktörler de aterojenik plak olu umuna ve hastal, ,n progresyonuna katkıda bulunur. Genetik yatk,nl,k hastada KVH geli imini belirleyen başlıca faktördür (61). Erken ya ta KVH geli imi klasik risk faktörlerinden daha çok genetik yatk,nl,k ve protrombotik durumlar ile ili kilidir. Duman ve arkadaş lar,n,n yapt, , çal, mada rozase hasta grubunda ailede erken ya ta KVH öyküsü olan 12 hasta (% 20), kontrol grubunda ise 0 hasta (% 0) bulunmaktaydı. Rozase hasta grubunda ailede erken ya ta KVH öyküsü bulunan kişi say,s,, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (6). Belli ve arkadaş lar,n,n yapt, , çal, mada rozase hasta grubunda ailede erken ya ta KVH öyküsü olan 13 hasta (% 15.3), kontrol grubunda ise 20 hasta (% 22.2) bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında ailede erken ya ta KVH öyküsü olan kişi say,s, açısından istatistiksel olarak fark bulunmamı t, (58). Bu çal, mada rozase hasta grubunda ailede erken ya ta KVH öyküsü olan 42 hasta (% 43.3), kontrol grubunda ise 17 hasta (% 18.3) bulunmaktaydı. Duman ve arkadaş lar,n,n çal, mas, ile uyumlu şekilde bu çal, mada rozase grubunda ailede erken ya ta KVH öyküsü olan kişi say,s,, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu çal, mada elde edilen sonuçlar rozase hastalar,nda KVH geli imi için genetik bir yatk,nl,k olduğunu göstermektedir.

Günümüzde bir hastalık olarak kabul edilen obezite, mortalite ve morbidite art, , ile ili kilidir. Obezite ölçütü olarak VK (kilo /boyun metrekaresi) kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütü VK $\times 30 \text{ kg/m}^2$ olması, obezite, VK $\times 40 \text{ kg/m}^2$ olması, ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (68). Obezite sonucunda oluşan metabolik ve nöroendokrin değişiklikler tedavi edilmediğinde hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi KVH için risk faktörü olan hastalıklar, geli imine neden olurlar. Belli ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada ortalama VK öyi rozase hasta grubunda 28.07 kg/m^2 , kontrol grubunda ise 27.50 kg/m^2 olarak bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grupları arasında VK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışlardır (58). Rainer ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada ortalama VK öyi rozase hasta grubunda 27.6 kg/m^2 , kontrol grubunda ise 26.0 kg/m^2 olarak bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubu arasında VK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışlardır (53). Bu çal, mada ortalama VK , rozase hasta grubunda

29.71 kg/m² ve kontrol grubunda ise 27.09 kg/m² olarak bulundu. Di er çal, malardan farklı olarak bu çal, mada ortalama VK , rozase grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Literatürde rozase iddeti ile VK aras,ndaki ili kinin ara t,r,ld, , bir çal, ma bulunamad,. Bu çal, mada ise rozase grubunda hastal,k iddeti ile VK aras,ndaki ili ki ara t,r,lm, t,r. Rozase hastalar,nda VK artt,kça hastal,k iddetinin de artt, , bulunmu tur. Ayn, ekilde bir ili ki kronik enflamatuvar bir deri hastal, , olan psoriasis ile obezite aras,nda gösterilmi tir. Yap,lan çal, malarda psoriasis hastalar,nda ortalama VK ÷nin kontrollere göre yüksek oldu u ve VK artt,kça psoriasis iddetinin artt, , gösterilmi tir(69, 70). Obezlerde seviyesi artan grelin ve leptin hormonlar,n,n, IL-6 ve TNF- gibi proenflamatuvar mediatörlerin sal,n,m,n, artt,rd, , bilinmektedir. Obez ki ilerde CRP÷nin obez olmayanlara göre yüksek oldu u gösterilmi tir (71). Bu hormonlar rozasedeki enflamasyonun dolay,s,yla hastal,k iddetinin artmas,na neden olabilir.

Hiperglisemi, glikolizasyon son ürünlerinin damar duvar,nda birikimini art,r,rarak endotel disfonksiyonuna sebep olur. Hiperglisemi ateroskleroz öncüllerinin yap,m sürecinde rol oynayarak KVH etyopatogenezinde yer al,r. Duman ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada prediyabet (AK >100 mg/dL) prevalans,n, rozase hasta grubunda % 13.6, kontrol grubunda ise % 8.3 olarak bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda prediyabet prevelans, aç,s,ndan istatistiksel olarak anlamlı fark bulmam, lard,r (6). Belli ve arkadaş lar, rozase hastalar,nda insülin rezistans, ve metabolik sendrom varl, ,n, inceledikleri çal, malar,nda prediyabet prevelans,n, rozase hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmu lard,r (5). Bu çal, mada prediyabet prevalans, rozase hasta grubunda % 47.4, kontrol grubunda ise % 34.5 olarak bulundu. Hasta grubunda prediyabet prevalans, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Belli ve arkadaş lar, 2016 y,l,nda yapm, olduklar, çal, mada rozase hasta grubunda insülin direnci varl, ,n, da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmu lard,r. Bu sonucun rozase ve metabolik bozukluklar,n patogenezinde rol oynayan oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi gibi ortak mekanizmalar ile ili kili olabilece ini öne sürmü lerdir (5). Rozasenin tip1 diyabet ile ortak bir gen

lokusunu payla t , , gösterilmemi tir (17). Rozase hastalar,nda tip 1 diyabet prevelans, da kontrollere göre yüksek bulunmu tur (72). Bununla birlikte ayn, ili ki rozase ve tip 2 diyabet aras,nda gösterilmemi tir. Dahas, Spöndilin ve arkada lar, tip 2 diyabet ile rozase aras,nda ters orant,l, bir ili ki oldu unu bildirmi lerdir. Tip 2 diyabette hastal,k süresi uzad,kça ve HbA1c düzeyleri artt,kça rozase geli me riskinin azald, ,n, bulmu lard,r (73). Spöndilin ve arkada lar, rozasenin vazodilatasyon sonucu olu an bir hastal,k oldu unu, Tip 2 diyabette ise endotel disfonksiyonu nedeniyle vazodilatasyonun bozuldu unu bildirmi lerdir. Bu vazodilatasyon bozuklu u nedeniyle diyabetli hastalarda rozase prevelans,n,n dü ük olabilece ini öne sürmü lerdir. Rozase ve diyabetes mellitus aras,ndaki ili kinin anla ,lmas, için daha ileri düzeyde yap,lacak çal, malara ihtiyaç vard,r.

Prospektif meta-analitik olarak yap,lm, çal, malarda yüksek trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri KVH için bir risk faktörü olarak belirtilmi tir. Obezite, sedanter ya am, karbonhidrattan zengin beslenme, alkol tüketimi, baz, hastal,klar (diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezli i, nefrotik sendrom vb.), ilaçlar (kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, beta-blokörler) ve genetik bozukluklar hastalarda lipid yüksekli ine sebep olabilir. Dü ük HDL kolesterol düzeyleri de KVH riskinin güçlü bir göstergesidir. HDL kolesterol dü üklü ünün sebepleri; obezite, diyabetes mellitus, sedanter ya am, sigara kullan,m,, baz, ilaçlar ve fazla karbonhidrat al,m,d,r (61). Duman ve arkada lar, yapt,klar, çal, mada 60 rozase hastas, ve 50 kontrol hastas,n,n serum lipid düzeylerini incelemi lerdir. Rozase hasta grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulmu lard,r. Hasta ve kontrol grubu aras,nda trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri aç,s,ndan ise istatistiksel olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (6). Belli ve arkada lar, rozase hastalar,nda Framingham risk skorunu ve sistemik koroner riski de erlendirdikleri çal, malar,nda 85 rozase hastas, ve 90 kontrol hastas,n,n serum lipid düzeylerini incelemi lerdir. Hasta ve kontrol grubu aras,nda serum lipid profili aç,s,ndan istatistiksel olarak anlaml, fark bulmam, lard,r (58). Bu çal, mada 97 rozase ve 93 kontrol hastas,n,n serum lipid düzeyleri incelenmi , rozase hasta grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulunmu tur. Hasta ve kontrol grubu aras,nda trigliserid ve HDL

kolesterol düzeyleri aç,s,ndan istatiksels olarak anlaml, fark saptanmam, t,r. Rozase ve dislipidemi aras,ndaki ili kinin ara t,r,ld, , çal, malar mevcuttur. Takci ve arkadaş lar, 2015 y,l,nda yapt,klar, çal, mada rozase hastalar,nda serum paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerini kontrol grubuna göre daha dü ük bulmu lard,r. Bu enzim aktivitelerindeki dü üklü ün rozase hastalar,nda dislipidemi prevelans,n,n yüksek bulunmas, ile ili kili oldu unu öne sürmü lerdir (74). Duman ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada rozase hastalar,nda hiperkolesterolemi prevelans,n,n yüksek olmas,n,, genetik faktörler veya alkol kullan,m,n,n daha yüksek olmas, ile ili kilendirmi lerdir. Ancak ayn, çal, mada alkol kullanmayan rozase hastalar,nda da kolesterol düzeyleri kontrol hastalar,na göre yüksek bulunmu tur. Bu sonuca dayanarak Duman ve arkadaş lar, rozasedeki kronik enflamasyonun, lipidlerin yap,s,n, de i tirerek hiperkolesterolemiye neden olabilece ini öne sürmü lerdir (6). Bu çal, mada alkol tüketimi aç,s,ndan rozase ve kontrol gruplar, aras,nda istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmamaktayd,. Bu çal, mada rozase grubunda lipid düzeylerinin daha yüksek bulunmas,, rozasedeki kronik enflamasyon sonucu olu an de i iklikler ile ili kili olabilir. Kronik enflamasyonun lipoproteinlerin yap,s,n, de i tirerek kolesterolün y,k,m,nda negatif etkileri oldu u bilinmektedir.

Günümüzde aterosklerozun kronik dü ük düzeyli bir enflamasyon sonucu olu tu u deneysel çal, malarla gösterilmi tir. Enflamasyon aterom pla ,n,n olu umunda, ilerlemesinde ve trombozunda temel bir rol oynar (9). Enflamasyonun biyolojik göstergelerinden biri olan CRP düzeyi, KVH riskini göstermede klinik aç,dan en yararlı, belirteçtir. CRP yüksekli i karars,z plaklar,n varlı, ,n, göstererek miyokard hasar,ndan ba ,ms,z ekilde aterosklerotik komplikasyonlar,n öngörülmesini sa lar (46). Buhl ve arkadaş lar, 2015 y,l,nda yapm, olduklar, çal, mada rozase hastalar,n,n ve sa l,kl, kontrollerin yüz biyopsilerini polimeraze chain reaction (PCR) ve immünkimyasal yöntemlerle incelemi lerdir. Rozase hastalar,n,n biyopsilerinde enflamatuvar hücreleri kontrol grubuna göre anlaml, oranda yüksek bulmu lard,r. Makrofajlar ve mast hücrelerini rozasenin tüm klinik alt tiplerinde, nötrofilleri ise özellikle papülopüstüler rozasede artm, olarak bulmu lard,r. Ayn, çal, mada enflamatuvar hücrelerdeki bu art, ,n do al ba , ,kl,ktaki katelisin ve kazan,lm, ba , ,kl,kdaki Th1/Th17 yolaklar,n,n aktivasyonu ile ili kili oldu u da gösterilmi tir (42). Artm, bu enflamatuvar hücre

infiltrasyonu, rozase hastalar,nda enflamasyon belirteçlerinin de yükselmesine neden olmaktadır. Belli ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada rozase ve kontrol gruplar,nda serum CRP düzeylerini incelemi lerdir. Rozase hasta grubunda CRP düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulmu lard,r (58). Duman ve arkadaş lar, yapt,klar, çal, mada rozase hasta grubunda CRP düzeyi yüksek ki i say,s,n, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulmu lard,r (6). Bu çal, mada Duman ve Belli'nin çal, mas, ile uyumlu ekide rozase hasta grubunda CRP düzeyi yüksek ki i say,s, kontrol grubuna göre anlaml, düzeyde yüksekti.

Rainer ve arkadaş lar,n,n yapm, oldu u çal, mada rozase klinik alt tipleri aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , aç,s,ndan istatistiksel olarak anlaml, fark bulunmam, t,r (53). Duman ve arkadaş lar,n,n çal, mas,nda da rozase klinik alt tipleri aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , aç,s,ndan anlaml, fark saptanmam, t,r (6). Belli ve arkadaş lar, 44 eritematotelenjiektatik ve 41 papülopüstüler tip rozase hastas, ile yapt,klar, çal, mada papülopüstüler tipteki hastalarda kardiyovasküler risk skorunu eritematotelenjiektatik tipteki hastalara göre anlaml, düzeyde yüksek bulmu lard,r. Ayn, çal, mada hastal,k süresi ile KVH risk art, , aras,nda pozitif korelasyon oldu u da saptanm, t,r (58). Bu çal, mada Duman ve Rainer'in çal, malar, ile benzer ekilde rozase klinik alt tipleri aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , aç,s,ndan anlaml, fark bulunmad,. Yaln,zca oküler tipte alkol kullanan ki i say,s, di er klinik alt tiplere göre anlaml, düzeyde yüksekti. Çal, ma sonuçlar, aras,ndaki farklıl, ,n anla ,lmas, için daha geni hasta gruplar, ile yap,lacak çal, malara ihtiyaç vard,r.

Rainer ve arkadaş lar,n,n yapm, oldu u çal, mada klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastal,k gruplar, aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , incelenmi tir. Orta ve iddetli hastal,k grubunda hipertansiyon, hiperlipidemi ve KVH varl, , hafif hastal,k grubuna göre istatistiksel olarak anlaml, düzeyde yüksek bulunmu tur (53). Bu çal, mada klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastal,k gruplar, aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , aç,s,ndan anlaml, fark saptanmam, t,r. Her iki çal, ma da hastal, , temsil eden küçük hasta gruplar, ile

yapılm, t.r. Rozase hastalık iddeti ile KVH riski arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı çalınalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çal, maya 78' kad,n 19' erkek olmak üzere 97 rozase hastas, ve 71' kad,n 22' erkek olmak üzere 93 kontrol hastas, al,nd,. Ortalama ya hasta grubunda 49.81, kontrol grubunda ise 47.39 idi. Hasta ve kontrol grubu aras,nda ortalama ya ve cinsiyet aç,s,ndan fark yoktu.

Rozase hasta grubunda hastal,k ba lama ya , 34.81 ortalama hastal,k süresi 15.66 y,l olarak saptand,. Hastal,k süresinin uzun bulunmas,n,n, hastal,k ba lama ya ,n,n hasta beyan, ile belirlenmesi ve hastalar,n bulgular,na dair fark,ndal,k düzeyleri aras,ndaki farklı,klardan kaynakland, , dü ünüldü.

Rozase hasta grubunda hastalar,n 49'unda (% 50,5) güne , 44'ünde (% 45,3) stres, 42'inde (% 43,2) ortam ,s,s,nda art, , 17'inde (% 17,5) egzersiz ve 12'inde (% 12,3) g,dalar,n tetikleyici faktör oldu u saptand,. 16 hastada (%16,4) herhangi bir tetikleyici faktör olmad, , saptand,. Tetikleyici faktörlerin farklı oranlarda bulunmas,n,n, hastalar,n reseptör uyar,ılma e iklerinin farklı, ,ndan kaynakland, , dü ünüldü.

Rozase hasta grubunda hastalar,n 65' eritematoelenjektatik, 24'ü papülopüstüler, 5' oküler ve 3'ü fimatöz tipte idi. Klinik iddetine göre s,n,fland,r,ld, ,nda hastalar,n 35' hafif, 45' orta ve 17' i iddetli grupta idi. Orta ve iddetli gruptaki hastalar,n fazla olmas,n,n, hastalar,n ileri hastal,k evresinde doktora ba vurmalar, ile ili kili oldu u dü ünüldü.

Rozase hasta grubunda lezyonlar,n da ,l,m, incelendi inde hastalar,n 45'inde (% 46.39) yüz orta k,sm,nda, 35'inde (% 36.08) tüm yüzde, 20'inde (% 20.61) yanaklarda, 4'inde (% 4.12) al,nda ve 2'inde (% 2.06) çenede tutulum mevcuttu. Tüm yüz tutulumu oran,n,n yüksek olmas,n,n, iddetli hastal,k ve uzun hastal,k süresi ile ili kili olabilece i dü ünüldü.

Rozase hasta grubunda ortalama VK 29.71 kg/m², kontrol grubunda ise 27.09 kg/m² olarak saptand,. Hasta grubunda VK kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Rozase hasta grubunda AK , total kolesterol, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Triglicerid ve HDL kolesterol düzeyi aç,s,ndan hasta ve kontrol gruplar, aras,nda fark yoktu. Serum paraoksanaz ile arilesteraz enzim aktivitelerinin dü ük olmas,n,n ve kronik enflamasyonun lipid oksidasyonu üzerindeki negatif etkilerinin rozase hastalar,nda hiperlipidemiye neden olabilece i dü ünüldü.

Rozase klinik alt tipleri aras,nda hasta ya ,, AK , lipid profili ve CRP düzeyleri aç,s,ndan fark saptanmad,. Papülopüstüler tipte hastal,k süresi di er klinik alt tiplere göre daha k,sayd,.

Klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastal,k gruplar, aras,nda hasta ya ,, AK , lipid profili ve CRP düzeyleri aç,s,ndan fark saptanmad,. iddetli grupta VK , hafif ve orta hastal,k gruplar,na göre daha yüksekti. iddetli grupta hastal,k süresi, hafif ve orta iddetli hastal,k gruplar,na göre daha uzundu. Hastal,k süresi ve VK artt,kça hastal,k iddetinin artt, , saptand,. Artan leptin ve grelin hormonlar,n,n rozasedeki enflamasyonu dolay,s, ile hastal,k iddetini art,rd, , dü ünüldü.

Hasta ve kontrol gruplar, aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , de erlendirildi inde, rozase hasta grubunda ailede erken ya ta KVH öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek CRP düzeyi olan ki i say,s, kontrol grubuna göre anlaml, düzeyde yüksek saptand,. Hasta ve kontrol gruplar, aras,nda hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi varl, ,, sigara ve alkol kullan,m, aç,s,ndan anlaml, fark saptanmad,.

Rozase klinik alt tipleri aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , aç,s,ndan anlaml, fark saptanmad,. Yaln,zca oküler tipte alkol kullanan ki i say,s, di er klinik alt tiplere göre yüksekti.

Klinik iddetine göre hafif, orta ve iddetli hastal,k gruplar, aras,nda KVH risk faktörlerinin varl, , aç,s,ndan anlaml, fark saptanmad,.

Sonuç olarak bu çal, mada rozase hastalar,nda ailede erken ya ta KVH öyküsü, obezite, prediyabet ve yüksek CRP düzeyleri gibi önemli KVH risk faktörleri kontrol grubuna göre yüksek saptand,. Do al ba , ,kl,k sistemindeki

bozukluklar,n, patogenezdaki ortak mekanizmalar,n ve kronik enflamasyonun rozase hastalar,nda KVH riskini art,rd, , d¼ ün¼ld¼.



KAYNAKLAR

1. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard Classification of Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):584-87.
2. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of Rosacea: Updated Data. *Ann Dermatol Venereol* 2011;26(12):334-42.
3. Beikert F, Langenbruch A, Radtke M, Augustin M. Willingness to Pay and Quality of Life in Patients with Rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(6):734-38.
4. Spöndlin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Population-based Case-control Study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(3):680-87.
5. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etku F, Dogan G. The Relationship Between Rosacea and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Eur J Dermatol* 2016;26(3):260-64.
6. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and Cardiovascular Risk Factors: A Case Control Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(9):1165-69.
7. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Neurol* 2016;73(5):529-34.
8. Mantovani A. Molecular Pathways Linking Inflammation and Cancer. *Curr Mol Med* 2010;10(4):369-73.
9. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.
10. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with Severe Psoriasis are at Increased Risk of Cardiovascular Mortality: Cohort Study Using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2009;31(8):1000-6.
11. Szmitko PE, Wang C, Weisel RD, Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation* 2003;108(16):1917-23.
12. Tan J, Berg M. Rosacea: Current State of Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6):27-35.

13. Tan J, Leyden J, Cribier B, Audibert F, Kerrouche N, Berg M, et al. Development and Evaluation of a Rosacea Screening Instrument (Rosascreen). *J Cutan Med Surg* 2016;20(4):317-22.
14. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of Rosacea in the General Population of Germany and Russia—the RISE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(3):428-34.
15. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric Rosacea. *Dermatol Ther* 2006;19(4):196-201.
16. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate with Rosacea: A Cohort-based Survey of Twins. *JAMA Dermatol* 2015;151(11):1213-19.
17. Chang A, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J. Assessment of the Genetic Basis of Rosacea by Genome-wide Association study. *J Invest Dermatol* 2015;135(6):1548-55.
18. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya T, 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.
19. Öztas M, Balk M, Ögüs E, Bozkurt M, Ögüs I, Özer N. The Role of Free Oxygen Radicals in the Aetiopathogenesis of Rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(2):188-92.
20. Melnik BC. Endoplasmic Reticulum Stress: Key Promoter of Rosacea Pathogenesis. *Exp Dermatol* 2014;23(12):868-73.
21. Minson C, Berry L, Joyner M. Nitric Oxide and Neurally Mediated Regulation of Skin Blood Flow During Local Heating. *J Appl Physiol* 2001;91(4):1619-26.
22. 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.
23. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental Stress Elicits Sustained and Reproducible Increases in Skin Sympathetic Nerve Activity. *Physiol Rep* 2013;1(1):102-5.
24. Kim JE, Cho BK, Cho DH, Park HJ. Expression of Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Common Skin Diseases: Evidence of Its Association with Stress-related Disease Activity. *Acta Derm Venereol* 2013;93(4):387-96.
25. 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.

26. Koller B, Müller AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin Modulates Innate Immune Responses of Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011;6(2):165-69.
27. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow L, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus Epidermidis*: A Possible Role in the Pustules of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(1):49-52.
28. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature Regulates Bacterial Protein Production: Possible Role in Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(2):266-72.
29. McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, et al. Activation of Neutrophils via IP3 Pathway Following Exposure to Demodex-Associated Bacterial Proteins. *Inflammation* 2016;39(1):425-33.
30. Argenziano G, Donnarumma G, Arnese P, Assunta Baldassarre M, Baroni A. Incidence of Anti-*Helicobacter Pylori* and Anti-CagA Antibodies in Rosacea Patients. *Int J Dermatol* 2003;42(8):601-4.
31. Gravina A, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C, et al. *Helicobacter Pylori* Infection but not Small Intestinal Bacterial Overgrowth may Play a Pathogenic Role in Rosacea. *United European Gastroenterol J* 2015;3(1):17-24
32. Nam JH, Yun Y, Kim HS, Kim HN, Jung HJ, Chang Y, et al. Rosacea and Its Association with Enteral Microbiota in Korean Females. *Exp Dermatol* 2017;93(4):387-96.
33. Raghallaigh S, Powell F. Epidermal Hydration Levels in Patients with Rosacea Improve After Minocycline Therapy. *Br J Dermatol* 2014;171(2):259-66.
34. Hachem P, Houben E, Crumrine D, Man M, Schurer N, Roelandt T, et al. Serine Protease Signaling of Epidermal Permeability Barrier Homeostasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(9):2074-86.
35. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H. Kallikrein-mediated Proteolysis Regulates the Antimicrobial Effects of Cathelicidins in Skin. *Exp Dermatol* 2015;135(6):1548-55.
36. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, 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.
37. Yamasaki K, Gallo R. Rosacea as a Disease of Cathelicidins and Skin Innate Immunity. *J Invest Dermatol* 2011;42(8):12615.
38. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative Concepts of Rosacea Pathophysiology, Clinical Presentation and New Therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26(8):659-67.

39. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci* 2016;17(9):1562-67.
40. 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* 2011;171(2):2-11.
41. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The Role of HLA A2 and Cw2 in the Pathogenesis of Human Demodicosis. *Dermatol* 2005;210(2):109-14.
42. 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.
43. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J Invest Dermatol* 2012;171(2):22-31.
44. Cribier B. Rosacea Under the Microscope: Characteristic Histological Findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(11):1336-43.
45. Cribier B. Rosacea: New Data for Better Care. *Ann Dermatol Venerol* 2017;144(9):508-17
46. Gotto AM. Role of C-reactive Protein in Coronary Risk Reduction: Focus on Primary Prevention. *Am J Cardiol* 2007;99(5):718-25.
47. Libby P. Role of Inflammation in Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 2008;275(20):21-31
48. Benachour H, Zaiou M, Samara A, Herbeth B, Pfister M, Lambert D, et al. Association of Human Cathelicidin (hCAP-18/LL-37) Gene Expression with Cardiovascular Disease Risk Factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(10):720-28.
49. 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. *Nature Med* 2007;13(8):975-79.
50. Jones D. Reactive Oxygen Species and Rosacea. *Cutis* 2004;74(10):17620.
51. Sugamura K, Keaney JF. Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Disease. *Free Radic Biol Med* 2011;51(5):978-92.

52. Engelbertsen D, Rattik S, Wigren M, Vallejo J, Marinkovic G. IL-1R and MyD88 Signaling in CD4+ T Cells Promote Th17 Immunity and Atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2017; 101(29):10679-84
53. Rainer BM, Fischer AH, Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is Associated with Chronic Systemic Diseases in a Skin Severity-dependent Manner: Results of a Case-Control Study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):604-8.
54. 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.
55. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10(2):128-33.
56. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):829-35.
57. Hua T, Chung P, Chen Y, Wu L, Chen Y, Hwang C, et al. Cardiovascular Comorbidities in Patients with Rosacea: A Nationwide Case-control Study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(2):249-54.
58. Belli AA, Altun I. Assessment of Framingham Risk Score and Systemic Coronary Risk Evaluation in Rosacea Patients. *Dermatologica Sinica* 2017;35(3):127-130.
59. Two AM, Wu W, Gallo L. Rosacea: Part I. Introduction, Categorization, Histology, Pathogenesis and Risk Factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(8):749-758.
60. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden J. New Insights into Rosacea Pathophysiology: A Review of Recent Findings. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(10):15626.
61. Falk E. Atherogenesis and Its Determinants. *Heart* 2011;33(12):227-229.
62. Kannel WB. Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor: Prevention and Treatment. *JAMA* 1996;275(20):1571-76.
63. Vasan R, Larson M, Leip E, Evans J, Donnell C, Kannel W, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011;345(18):1291-97.
64. John B, Henry N, George L. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People with Diabetes Mellitus. *Circulation* 2007;115(15):114-126
65. Raghu B, Venkatesan P. Relationship Between Smoking and Novel Risk Factors for Cardiovascular Disease. *J Biomed Sci* 2012;42(8):601-4.

66. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of Alcohol Consumption with Selected Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ* 2011;342(10):671-78.
67. Greenland P, Knoll D, Stamler J. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *Circulation* 2003;50(2):266-72.
68. Luc F, Van G, Ilse L. Mechanisms Linking Obesity with Cardiovascular Disease. *Nature* 2006;42(8):12615
69. Snekvik I, Smith CH, Nilsen T, Langan S, Modalsli E, Romundstad P, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change and Risk of Incident Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2017;345(18):1291-97
70. Murray L. Relationship of Psoriasis Severity to Obesity Using Same-gender Siblings as Controls for Obesity. *Clin Exp Dermatol* 2009;27(11):1336-43.
71. Hye S, Jung Y, Rina Y. Relationship of Obesity and Visceral Adiposity with Serum Concentrations of CRP, TNF- and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 345(18):29-35.
72. Egeberg A, Hansen P, Gislasen GH, Thyssen J. Clustering of Autoimmune Diseases in Patients with Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(11):667672.
73. Spoenclin J, Voegel J, Jick S, Meier C. Risk of Rosacea in Patients with Diabetes Using Insulin or Oral Antidiabetic Drugs. *J Invest Dermatol* 2013;133(12):2790693.
74. Takci Z, Bilgili SG, Karadag AS, Kucukoglu ME, Selek S, Aslan M. Decreased Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities in Patients with Rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(4):698-89.

EK-1

Rozase Klinik İddet Skorlaması,

Birincil özellikler

Geçici eritem(flushing)	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Kal,c, eritem	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Papül ve püstüller	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Telenjektazi	Yok	Hafif	Orta	iddetli

kincil özellikler

Yanma ve batma	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Plaklar	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Kuru görünüm	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Ödem	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Varsa	Akut	Kronik		
Kronikse	Gode b,rakan	Gode b,rakmayan		
Oküler bulgular	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Periferal yüz tutulumu	Var	Yok		

Lokalizasyonu : í í í í í í í í í í í í í í ...

Fimatöz de i iklikler	Yok	Hafif	Orta	iddetli
-----------------------	-----	-------	------	---------

Genel de erlendirme

Klinisyenin klinik alt tipi de erlendirmesi

Eritematotelenjektatik	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Papülopüstüler	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Fimatöz	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Oküler	Yok	Hafif	Orta	iddetli
Hastan,n genel de erlendirmesi	Yok	Hafif	Orta	iddetli