



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ

**ROZASEA HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA-MEDİA
KALINLIğI İLE SERUM PROİNFLAMATUAR SİTOKİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyre Seda Ertekin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ

**ROZASEA HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA-MEDİA
KALINLIğI İLE SERUM PROİNFLAMATUAR SİTOKİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyre Seda Ertekin

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bize her konuda mentorluk yapan, analitik ve bilimsel yaklaşım becerisini bizlere kazandırmaya çalışan, dermatoloji sevgisini aşıl原因an, eğitimimizde eksik kalmaması için büyük bir özveri ile çalışan, bize ve düşüncelerimize önem veren, sevincimizi ve üzüntümüzü paylaşan, çalışma prensipleri ve disipliniyle hepimize örnek olan; hoşgörölü ve adaletli kişiliğine, mesleğine, meslektaşlarına ve hastalarına duyduğu saygıya her zaman hayran kaldığım, bu çalışmanın her aşamasında olduğu gibi meslek hayatım boyunca da desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve hissedeceğim, asistanı olmuş olmaktan büyük gurur duyduğum çok değerli hocam, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul SUAM Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Hastane başhekimimiz Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Mesleki tecrübesinden yararlandığım, sorunlara karşı geliştirdiği pratik çözümleri her zaman örnek almaya çalıştığım, anne şefkatiyle desteğini bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Ümmühan Kiremitçi'ye;

Birlikte çalıştığımız süre boyunca, çalışkanlıklarına, azimlerine, alçak gönüllülüklerine, yüksek insani vasıflarına her zaman hayran olduğum, bilgi ve tecrübelerinden her fırsatta faydalanmaya çalıştığım, hem hastaların iyiliği hem bizlerin eğitimi için büyük bir özveri ile çalışan ve bu yüzden haklarını hiçbir zaman ödemeyeceğimi düşündüğüm başasistanlarımız Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu ve Doç. Dr. Vefa Aslı Turgut Erdemir'e;

Araştırmanın laboratuvar ayağını organize eden ve araştırmanın hiçbir aşamasında yardımını esirgemeyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit ve Uzm. Dr. Eray Metin Gürler'e;

Araştırma süresi boyunca büyük bir uyum içinde çalıştığım hastanemiz radyoloji asistanı Dr. Melis Baykara Ulusan ve göz hastalıkları asistanı Dr. Günay Karamehmetoğlu'na;

Asistanlık eğitimim boyunca farklı zamanlarda birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Sevgi Erdoğan, Uzm. Dr. Füsün Bilgin Karahallı, Uzm. Dr. Mustafa Yıldırım, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya, Uzm. Dr. Ayşe Nigar Durmuş Uçar, Uzm. Dr. Asude Kara Polat ve Uzm. Dr. Vildan Manav'a;

Asistanlık eğitimim süresince huzurlu ve sevgi dolu bir ortamda çalışmamı sağlayan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, beni motive eden, sadece iş arkadaşım değil hepsi birer dostum olmuş olan, çok sevdiğim tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Araştırma süresi boyunca yardımını hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimiz hemşiresi Hatice Aydın'a;

Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Bugünlere gelmemde en büyük emeği göstermiş olan, bana her zaman güvenen, koşulsuz sevgi ve destek gördüğüm, her düştüğümde kaldıran, her başarımına ortak olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim biricik annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyre Seda Ertekin

İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ROZASEA.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyopatogenez.....	3
2.1.2.1. Genetik faktörler	4
2.1.2.2. İmmun sistem disregulasyonu.....	4
2.1.2.2.1. Katelisidin yolağı aktivasyonu:	4
2.1.2.2.2. İnflamazom aktivasyonu:	6
2.1.2.2.3. Edinsel immün sistem disregulasyonu:	6
2.1.2.3. Mikroorganizmalar.....	7
2.1.2.3.1. Demodeks akarları.....	7
2.1.2.3.2. Staphylococcus epidermidis	7
2.1.2.4. Nörojenik inflamasyon ve vasküler hiperreaktivite	8
2.1.3. Klinik Özellikler	9
2.1.4. Rozasea Alt Tipleri	10
2.1.4.1. Eritematotelenjektatik rozasea	10
2.1.4.2. Papülopüstüler rozasea.....	10
2.1.4.3. Fimatöz rozasea.....	11
2.1.4.4. Oküler rozasea.....	11
2.2. ATEROSKLEROZ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	12
2.2.1. Ateroskleroz patogenezi	12

2.2.2. Bazı inflamatuvar sitokin ve belirteçlerin ateroskleroz patogenezindeki yeri	13
2.2.2.1. IL-1	13
2.2.2.2. IL-6	13
2.2.2.3. TNF- α	14
2.2.2.4. hs-CRP	14
2.2.3. Rozasea ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi	15
2.2.4. Karotis intima media kalınlık ölçümünün subklinik ateroskleroz değerlendirmesindeki yeri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1. ETİK KURUL	17
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	17
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI	18
3.3.1. Hastalık özelliklerinin ve şiddetinin belirlenmesi	18
3.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ	19
3.4.1. Örneklerin toplanması, saklanması ve çalışılması	19
3.4.2. IL-1 β düzeyi ölçüm yöntemi	20
3.4.3. IL-6 düzeyi ölçüm yöntemi	20
3.4.4. TNF- α düzeyi ölçüm yöntemi	20
3.4.5. hs-CRP düzeyi ölçüm yöntemi	20
3.5. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ	21
3.6. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	22
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI	23
4. BULGULAR	24
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER	24
4.2. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIKLARI VE KAROTİS PLAK VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI	27
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA SERUM IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP VE DİĞER LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	28

4.4. HASTALIK SÜRESİ VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ.....	30
4.5. ROZASEA ALT TİPLERİ ARASINDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.6. HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.7. GÖZ TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN HASTA GRUPLARI ARASINDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ.....	53
EKLER.....	57
EK-1. TEZ KONUSU ONAM FORMU	57
EK-2: ETİK KURUL KARARI	60
EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	62
EK 4: OLGU RAPOR FORMU	65
EK 5: ROZASEA KLİNİK ŞİDDET PUAN KARTI	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

CD4	: Cluster of Differentiation 4
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid
COX-2	: Cyclooxygenase-2
D. brevis	: Demodex brevis
D.folliculorum	: Demodex folliculorum
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ETR	: Eritematotelenjektatik Rozasea
HDL	: High-density lipoprotein
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Hs-CRP	: high sensitive C-reactive protein
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFNγ	: Interferon-gamma
IL	: Interleukin
IL6R	: Interleukin 6 receptor
İEAH	: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İMK	: İntima Media Kalınlığı
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KLK-5	: Kallikrein-5
LDL	: Low-density lipoprotein
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MI	: Myocardial infarction
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MPV	: Mean Platelet Volume
m-RNA	: messenger Ribonucleic Acid
N/L	: Nötrofil / Lenfosit oranı
NALP3	: NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
P/L	: Platelet/ Lenfosit oranı
PDGF	: Platelet-derived Growth Factor

PGE2	: Prostaglandin E2
PPR	: Papülopüstüler Rozasea
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
S. auerus	: Staphylococcus aureus
S. epidermidis	: Staphylococcus epidermidis
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta
Th 1	: T helper 1
TLR	: Toll-like Receptor
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-alfa
TRP	: Transient Receptor Potential
TRPA-1	: TRP Ankyrin 1
TRPV	: TRP Vanilloid type
UV	: Ultraviyole
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptid
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	24
Tablo 2: Rozasea hastalarının klinik özellikleri.....	25
Tablo 3: Rozasea hastalarında tutulum bölgeleri ve tetikleyici faktörler	26
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun diğer klinik özellikleri.....	27
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu arasında KİMİK ve karotis plak varlığının açısından karşılaştırılması	28
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo 7: Hastalık süresi ve KİMİK değerinin serum inflamasyon belirteçlerinin düzeyi ile ilişkisi	30
Tablo 8: ETR ve PPR alt tipleri arasında KİMİK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyinin karşılaştırılması	31
Tablo 9: Hastalık şiddetine göre KİMİK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyinin karşılaştırılması	32
Tablo 10: Göz tutulumu olan ve olmayan hasta grupları arasında KİMİK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyinin karşılaştırılması	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Rozasea kliniği ve patofizyolojisine katkıda bulunan yollar	9
Şekil 2: a) Eritematotelenjektazik rozasea hastasında bilateral malar bölgelerde ve burun üzerinde telanjiektazilerin izlendiği eritemli plaklar b) Papülopüstüler rozasea hastasında yüzde eritemli papül ve püstüller	10
Şekil 3: a) Fimatöz rozasea hastasında burun derisinde kabalaşma ve gözeneklerde genişleme b) Oküler rozasea hastasında blarefarit ile uyumlu olarak alt ve üst göz kapaklarının serbest kenarında inflamasyon, eritem ve kabuklanma.....	11
Şekil 4: Ana karotis arter posterior duvarında 3 farklı noktadan intima-media kalınlığının hesaplanması.....	22
Şekil 5: Hasta ve kontrol grubu arasında serum IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması	29
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubu arasında serum TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması	30

ÖZET

Amaç: Kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olarak kabul edilen rozaseada artmış kardiyovasküler risk olabileceği bazı çalışmalarda öne sürülmüştür. Çalışmamızın amacı rozasea hastalarında karotis intima media kalınlıklarını (KİMK) ölçerek subklinik ateroskleroz riskini belirlemek ve bu değerlerin serum inflamatuvar belirteçleriyle olan ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik olarak rozasea tanısı konulan 44 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 44 sağlıklı kontrol alındı. Geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Demografik, antropometrik ve klinik veriler kaydedildi. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler, serum interlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü. KİMK ölçümleri yüksek çözünürlüklü renkli doppler ultrasonografi ile yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun ortalama KİMK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Göz tutulumu olan hastalarda ortalama KİMK değeri göz tutulumu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Hastalık şiddeti orta-şiddetli olan grupta ortalama KİMK değeri hastalık şiddeti hafif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,047$). Hasta grubunun serum IL-1 β ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,001$) ve hs-CRP ($p<0,001$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. KİMK değerleri ile inflamasyon parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Rozaseada inflamasyon deriye sınırlı kalmayıp sistemik dolaşımda da artmıştır. Rozasea hastalarında artmış olduğu tespit edilen sistemik inflamasyon düzeyi hastalık alt tipinden ve şiddetinden bağımsızdır. Klasik kardiyovasküler risk faktörleri olmayan rozasea hastaları ile kontrol grubu arasında KİMK değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemesi nedeniyle rozaseanın subklinik ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür. Ancak göz tutulumu olan ve şiddetli hastalık tutulumuna sahip olan hastaların KİMK değerlerinin anlamlı olarak yüksek bulunması sebebiyle özellikle bu gruptaki hastaların eşlik eden

kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulanarak bunların erken kontrol altına alınması kardiyovasküler mortalite ve morbiditelerin önlenmesinde önemli bir basamak olabilir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, inflamasyon, karotis intima-media kalınlığı, rozasea, sitokin



ABSTRACT

Objectives: Several studies suggest an increased cardiovascular risk in rosacea, which is considered a chronic inflammatory skin disease. The purpose of our study is to determine the risk of subclinic atherosclerosis by measuring the carotid intima media thickness (CIMT) in rosacea patients and investigate the association between CIMT values and serum inflammation markers.

Materials and Methods: 44 patients clinically diagnosed with rosacea and 44 age- and sex-matched control subjects were included in the study. People with previous cardiovascular disease history and cardiovascular risk factors were excluded from the study. Demographic, anthropometric and clinical data were recorded. Hematological and biochemical parameters, serum interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels were measured. CIMT were measured with high resolution and color doppler ultrasonography.

Results: There was no significant difference between the mean CIMT values of the patient and control group ($p > 0,05$). Patients with ocular involvement had a significantly greater CIMT compared to the group without ocular involvement ($p = 0,008$). Patients with moderate to severe rosacea had a significantly greater CIMT than those with mild rosacea ($p = 0,047$). Serum IL-1 β ($p < 0,001$), IL-6 ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,001$) and hs-CRP ($p < 0,001$) levels were significantly higher in the patient group compared to the control group. There was no significant correlation between CIMT values and inflammation parameters.

Conclusion: In rosacea, inflammation is not only restricted to the skin, it is also increased in the systemic circulation. The level of systemic inflammation, which is found to be increased in patients with rosacea, is not dependent of the subtype and severity of the disease. It was concluded that rosacea was not an independent risk factor for the development of subclinical atherosclerosis, because there was no significant difference in CIMT values between rosacea patients without classical cardiovascular risk factors and the control group. But rosacea patients with eye involvement and patients with moderate to severe rosacea are found to have greater

CIMT, therefore it might be an important step to control traditional cardiovascular disease risk factors to prevent cardiovascular mortality and morbidity in these patients.

Key words: Atherosclerosis, inflammation, carotid intima media thickness, rosacea, cytokine



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea; yüzde kızarıklık, telenjektazi, papül, püstül, fibrozis ve şekil bozuklukları ile karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın yüz bölgesini tutması, şekil bozukluklarına ve yanma hissine sebep olması kişinin yaşam kalitesini etkiler. Kesin etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik faktörler, immun sistem aktivasyonu, nörovasküler disregulasyon, mikroorganizmalar ve ultraviyole (UV) gibi çevresel faktörlerin patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılmış birçok gözlemsel çalışmada rozaseanın bazı sistemik hastalıklarla ilişkisi ortaya konulmuştur. Rozaseaya kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı, migren, depresyon, Parkinson hastalığı, metabolik ve endokrin hastalıkların daha sık olarak eşlik ettiği düşünülmektedir (1-6). Bu durum, rozaseanın önceden inanıldığı gibi yalnızca deriye sınırlı lokalize bir hastalık mı yoksa bazı sistemik bulgu ve sonuçları olabilecek bir hastalık mı olduğu sorusunu gündeme getirmiştir (7).

Rozasea ile kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri arasındaki ilişkiye ait veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner arter hastalığı insidansı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur (7-9). Ancak rozasea ile kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif korelasyon gösteren bu çalışmaların yanında, bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (4,10,11).

Rozasea tutulumu olan deride histopatolojik olarak kanıtlanmış mikst tip inflamatuvar infiltrat varlığı ve antiinflamatuvar tedaviyle iyileşme olması rozaseanın primer inflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir. Psöriyazis vulgaris ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (12-14). Daha önce damar duvarlarında pasif olarak lipit depolanması sonucu oluştuğu düşünülen ateroskleroz, bugün her basamağında inflamatuvar hücre ve mediyatörlerin önemli rol oynadığı inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir (15). Kronik

sistemik inflamasyonun endotelial disfonksiyona sebep olarak aterosklerotik süreci başlattığı ve hızlandırdığı düşünölmektedir (16).

Subklinik ateroskleroz riskini non-invazif, ucuz ve kolay olarak göstermek için en sık kullanılan yöntemlerden biri B-mod ultrason ile karotis intima media kalınlıklarının ölçölmesidir (17,18). Bizim çalışmamızın öncelikli amacı da rozasea hastalarının karotis intima kalınlıklarını ve proaterojenik sitokin ve belirteçlerden olan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve hs-CRP'nin serum düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi tanımlamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 ROZASEA

Rozasea çoğunlukla erişkinlerde görülen, yüzün orta hattında epizodik veya persistan eritem, telenjektaziler, papül ve püstüller ile seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bazı durumlarda sebace gland hiperplazisi ve fibrozis tabloya eşlik edebilir. Sinonimleri akne rozasea ve kuperozistir (19). Yüzde oluşan pembemsi-kırmızı renk sebebiyle halk arasında “gülleme hastalığı” veya “gül hastalığı” olarak bilinmektedir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Rozaseanın gerçek prevalansını tespit etmek ayrıcı tanısında olan birçok hastalığın da benzer klinik bulgular göstermesi sebebiyle zordur. Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda prevalans %1-22 arasında değişkenlik göstermiştir (20-23). Ülkemizde rozasea epidemiyolojisine yönelik bir çalışma yoktur. Deri tipi I ve II olan açık tenli kişiler, Kuzey Avrupalılar ve Keltler hastalık için artmış riske sahiptir, ancak koyu renkli tene sahip bireylerde de görülebilir (24,25).

Rozaseada belirgin kadın predominansı görülmesine rağmen, istisnai olarak fimatöz değişiklikler erkeklerde daha siktir (26-28). Hastalık genellikle 30’lu yaşlarda başlamakla birlikte 40-50 yaş arasında pik yapmaktadır (26). Tanı alan hastaların %80’i 30 yaş ve üzerindedir (20). Çocukluk çağında rozasea nadir de olsa görülebilmektedir ve hastalık erişkinlik döneminde de devam edebilir (29,30).

Oküler tutulum rozasea hastalarında ortalama %20 olarak görülürken, çeşitli çalışmalarda %6-58 arasında değişen prevalanslar bildirilmiştir (20,31,32). Oküler tutulum çocuklarda belirgin oranda daha siktir ve bazen hastalığın tek bulgusudur (29).

2.1.2. Etyopatogenez

Rozasea yaygın olarak görülen bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak genetik faktörler, immun faktörler, nörovasküler disregulasyon ve çevresel faktörlerin rozasea patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir (Şekil 1).

2.1.2.1. Genetik faktörler

Rozasea hastalarının %30-40'ında pozitif aile hikayesi görülmesi ve hastalığın Kuzey Avrupa ırkında belirgin olarak artmış sıklığı nedeniyle, rozasea gelişiminde genetik predispozisyon olasılığı üzerinde durulmuştur (33).

Moleküler biyolojik bir çalışmada rozasea hastalarında doğal ve edinsel bağışıklık sisteminde görev alan bazı proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunda artış gösterilmiş ve farklı rozasea tiplerinde farklı gen profilleri tespit edilmiştir. Farklı rozasea tiplerinde var olduğu gösterilen ortak genlerin ise aynı hastada birden fazla rozasea tipinin varlığını ve rozasea tipleri arasındaki geçişleri açıklayabileceği ileri sürülmüştür (34).

2015 yılında rozasealı ikizler üzerinde yapılan bir araştırmada, rozasea patofizyolojisinde etkili faktörlerin yaklaşık %46'sının genetik, geri kalanın ise çevresel olduğu bildirilmiştir (35).

Yakın zamanda Avrupalı bireyler üzerinde yapılan büyük bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında, iki farklı tek nükleotid polimorfizimi (SNP) ve üç farklı insan lökosit antijeni (HLA) allelinin (HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1) rozasea ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

2.1.2.2. İmmun sistem disregulasyonu

2.1.2.2.1. Katelisidin yolağı aktivasyonu:

Katelisidinler, keratinositler ve mast hücreleri tarafından deri yüzeyine sekrete edilen ve derinin doğal bağışıklığında rol oynayan antimikrobiyal peptid ailesi üyesidirler. Antiviral, antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermelerinin yanı sıra, immün yanıtın aktivasyon ve kontrolünde de önemli görevlere sahiptirler (37). Katelisidin inaktif propeptid olarak salgılanır ve proteolitik enzimler olan matriks metalloproteinazları (MMP) ve kallikrein 5 (KLK5) tarafından aktif katelisin peptid LL-37'ye dönüştürülür (38). Rozasealı hastaların lezyonlu derisinde LL-37 ekspresyonu ve kallikrein-5, sağlıklı gönüllülerinin derisine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (39). LL-37 peptid ve bunun da serin proteazlar tarafından daha da parçalanmasıyla oluşan LL-37 peptid fragmanlarının rozasea inflamasyonunda merkezi bir rol oynadığı günümüzde yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu peptid

fragmanlarının fare derisine enjeksiyonu sonrasında rozasea benzeri bir cevabın görülmesi rozasea patogeneziindeki rollerini güçlü bir şekilde destekler niteliktedir (39). LL-37 antimikrobiyal görevinin yanı sıra; lökosit kemotaksisi, anjiogenez ve ekstraselüler matriks komponentlerinin ekspresyonu gibi birçok proinflamatuvar olayı da tetikler (40,41). Bu peptid fragmanları keratinositlerden proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8 salınımına da neden olur (39). LL-37 aynı zamanda rozasea anjiogenezinde rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunda da düzenleyici rol oynamaktadır (42).

Rozasea hastalarında katelisidin ve kallikrein-5'in fazla üretimi vitamin D sinyal yolağı ve Toll like reseptörleri (TLR) üzerinden indüklenmektedir. Keratinositlerde katelisidin ekspresyonunun D vitamini tarafından indüklendiğı gösterilmiştir, bu durum UV ışığının rozaseadaki tetikleyici rolünü de açıklar niteliktedir (43). Kalıp tanıma reseptörleri ailesinden olan TLR'ler hücre membranında bulunan ve spesifik patojenlerle aktive olan uyarı sinyal sensörleridir. Rozasealı hastalarını lezyonlu derisinde TLR2 düzeyi de artmış olarak bulunmuştur (44). Keratinositlerde TLR2 aktivasyonu kallikrein 5'in ve bazı MMP'ların ekspresyonunu ve aktivasyonu artırmakta, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimine yol açmaktadır (44). UV kaynaklı üretimi artan reaktif oksijen türevleri (ROT) de TLR2 reseptörlerini aktive etmektedir (45). Endoplazmik retikulum stresi de bazı transkripsiyon faktörleri üzerinden TLR2 aktivasyonunu artırmaktadır (42).

MMP'ler ekstraselüler matriksin komponentlerine ayrışmasından sorumlu olan endopeptidazlardır. Aynı zamanda lökosit migrasyonunda ve doku remodulasyonunda da önemli rol oynarlar. Rozaseada TLR2 tarafından aktive olan MMP'lerin ekspresyon artışı kallikrein-5 miktarını artırabilir. KLK-5 proenzim olarak salınır ve MMP-9 tarafından bölünerek aktive olur. Rozasealı hastaların lezyonlu derilerinde MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (46). Bu artmış MMP ekspresyonu, KLK-5 miktarının artmasına ve bunun sonucunda da artmış LL-37 ekspresyonuna sebep olur.

Rozaseada katelisidinin indüklediğı inflamasyonda mast hücrelerinin de rolünün olabileceğı ileri sürülmüştür. Rozasea lezyonlarında normalin üzerinde bulunan mast hücrelerinin LL-37 ve MMP-9 salgılayarak IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (47). Mast hücre

degranülasyonunun kromolin sodyumun intraperitoneal enjeksiyonu ile inhibe edildiği farelerde, LL-37 enjeksiyonu sonrasında tipik rozasea bulgularının oluşmadığı gözlenmiştir (47).

Mast hücreleri aynı zamanda fibrozis ve fibroblast modülasyonunda rol oynar ve rozaseada fibroblast aktivasyonundan sorumludur (48). Transforming growth factor-beta (TGF- β) reseptörleri, TGF β 1 ve TGF β 2 izoformlarının fimatöz rozaseada fazla eksprese olması da fibroblast aktivasyonu üzerinden rinofima gelişimine katkıda bulunmaktadır (49).

2.1.2.2.2. İnflamazom aktivasyonu:

NALP3 inflamazomu proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 β ve IL-18'in salınımını artırarak doğal immunitede rol oynayan multiprotein yapıda bir komplekstir (50). Rozasealı hastaların derilerinden alınan örneklerde NALP-3 geni ve proinflamatuvar sitokinleri (IL-8, IL-1 β , TNF-a) kodlayan genlerin ekspresyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir (51). NALP-3 inflamazomunun uyarılmasıyla salınımı artan IL-1 β ; IL-8, TNF ve siklooksijenaz (COX)-2 ekspresyonunun artmasına sebep olabilir. IL-8'in yol açtığı nötrofil kemotaksisi hastalığıdaki püstül formasyonunda, TNF aracılı inflamasyon papül formasyonunda, COX-2 aracılı prostoglandin E2 (PGE2) salınımı ise ağrı oluşumunda etkilidir (52). NALP3 inflamasyon yolağı katelisinlerden tamamen bağımsız değildir. LL-37 de inflamazom aktivasyonu yaparak IL-1 β salınımını artırmaktadır (53).

2.1.2.2.3. Edinsel immun sistem disregulasyonu:

Doğal immun sistemin rozaseadaki patolojik rolünü inceleyen birçok çalışma olmasında rağmen edinsel immun sistemin patogenezdaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Rozasealı hastaların derilerinde CD4⁺T hücreleri yoğunluğunda artış saptanmıştır (54,55). Gen ekspresyonu düzeyinde ise bu CD4⁺T hücre subtiplerinden Th1 ve Th17'in arttığı gösterilmiştir. Yine Th1 ilişkili sitokinlerden olan IFN- γ ve TNF-a ile Th17 ilişkili sitokinlerden IL-17A ve IL-22 ekspresyonu da artmış bulunmuştur (54).

Aksine, rozasealı hasta derilerinde CD8⁺T hücreleri yoğunluğu azalmıştır (54,55). CD8⁺T hücre aktivasyonunda anahtar rol oynayan IL-18 ekspresyonu da rozasealı hastalarda azalmış bulunmuştur (51).

Özellikle fimatöz alt tipte artan B hücrelerinin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (34). TLR yolağı ile aktive olan B hücrelerinin deri fibrozisini indüklediğı ve TLR indüksiyonunun B hücrelerinin otoantijenlere karşı antikor üretimini artırdığı hipotezleri üzerinde durulmaktadır. Rozasealı hastaların derilerindeki plazma hücrelerinden aşırı miktarda antikor ürettiğı gösterilmiş olup bu durum bu hipotezi destekler niteliktedir (54).

2.1.2.3. Mikroorganizmalar

Rozasealı hastaların deri florası, normal deri florasından farklılar gösterir; bazı kommensal mikroorganizmaların miktarında artma görülmesinin yanı sıra, normal deri florasında olması beklenmeyen patojen mikroorganizmalar da saptanmıştır. Deri florasındaki bu disbiyozun rozasea için tetikleyici bir faktör mü olduğu yoksa rozaseanın sonucu mu olduğu konusu hala tartışmalıdır (56).

2.1.2.3.1. Demodeks akarları

Demodeks (*D.folliculorum* ve *D.brevis*) akarları yüz derisinde bulunan bir çeşit kommensal mikroorganizmadır. *D. folliculorum* kıl foliküllerine yerleşirken, *D.brevis* daha çok sebace bezlerde ve Meibomian bezlerinde yerleşme eğilimindedir. Rozasea hastalarının derilerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha fazla miktarda Demodeks akarı olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş ve bu akarların rozasea patogeneğinde rol oynayabileceğı ileri sürülmüştür (51,57). Demodeks akarlarının kıl foliküllerini ve sebace bezleri tıkayarak doku hasarına sebep olabileceğı, akarların yapısında bulunan kitinin ve Demodeks ilişkili gram negatif bakteri olan *Bacillus Oleronius* lipoproteinlerinin TLR2'yi aktive edebileceğı ve rozaseada görülen inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olabileceğı düşünülmektedir (58,59).

2.1.2.3.2. Staphylococcus epidermidis

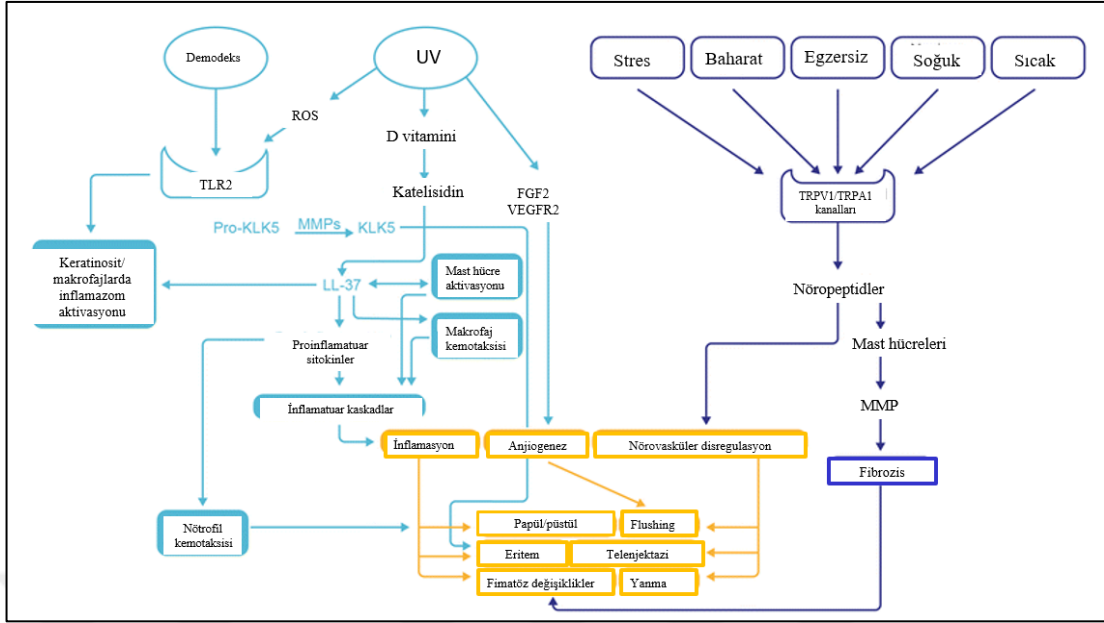
S. epidermidis sağlıklı deride en sık bulunan, antimikrobiyal peptidler üreterek *S.aureus* gibi patojenlerin büyümesini inhibe eden, deri savunmasında kritik rol oynayan kommensal bir bakteridir. Papülopüstüler rozasealı hastaların püstüllerinden

ve göz kapaklarının kenarlarından alınan sürüntülerde *S.epidermidis* gösterilmiştir (60). Normal deri florasından farklı olarak bu *S.epidermis* türleri non-hemolitik değil beta-hemolitikdir (61). *S. epidermis* antijenleri TLR2 reseptörleri tarafından tanınarak KLK5 aktivasyonuna ve deride antimikrobiyal peptidlerin artışına sebep olabilir (62).

2.1.2.4. Nörojenik inflamasyon ve vasküler hiperreaktivite

Rozasea hastalarında sıklıkla görülen flushing tarzı geçici eritem, kademeli olarak artan persistan eritem, perimenapozal dönemde rozasea insidansında artış görülmesi, hastaların derilerinde artmış kan akımının gösterilmiş olması, rozasealı hastalarda görülen artmış migren birlikteliği; nörovasküler disregulasyon ve vasküler hiperreaktivitenin rozasea patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Geçtiğimiz yıllarda katyon kanalı transient receptor potential (TRP) ailesinden 2 alt grubun rozasea patogenezine katkısı olabileceği gösterilmiştir: TRP vanilloid tip (TRPV) ve TRP ankyrin 1 (TRPA-1) (63). Bu reseptörler duyu sinirleri, keratinositler, mast hücreleri ve immun sistem hücreleri üzerinde eksprese edilirler. Termal, kimyasal ve mekanik uyaranlara karşı oldukça reaktiftirler (64). TRPV-1, TRPV-2 ve TRPV-3 mRNA'ları rozasealı hastaların derilerinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunmuştur ve TRPV-2, TRPV-3 ve TRPV-4 için dermal immun boyama ile artış saptanmıştır (65). Sıcaklık değişimleri, stres, acı-baharatlı yiyecekler gibi rozasea uyaranları TRP kanallarını aktive eder. Aktive olmuş TRP kanalları Substance P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi nöropeptidlerin salınımında artışa sebep olur (63,66).



Şekil 1: Rozasea kliniği ve patofizyolojisine katkıda bulunan yollar (67)

2.1.3. Klinik Özellikler

Rozasea yüzün yanak, çene, burun ve alın gibi konveks yüzeylerini tutan; remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Çok çeşitli klinik gösterebilen hastalığın, histolojik veya serolojik bir belirteci yoktur. Amerikan Ulusal Rozasea Derneği, 2002 yılında tanı sırasında ve bilimsel araştırmalar sürecinde kullanılabilecek standart bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflama sisteminde rozaseanın primer ve sekonder özellikleri tanımlanmış ve dört farklı rozasea alt tipi ile birlikte bir klinik varyant tarif edilmiştir (68).

Flushing (geçici eritem), papül ve püstüller, geçici olmayan eritem ve telenjektazi hastalığın primer özellikleri olarak tanımlanmış 4 bulgudur. Bu özelliklerden bir veya daha fazlasının olması ve yüzün merkezinin tutulması rozaseayı düşündürür.

Yanma ve batma, plak, kuru görünüm, ödem, göz bulgularının olması, yüz dışında periferik yerleşim ve fimatöz değişiklik hastalığın sekonder özellikleri olarak tanımlanmış yedi bulgudur. Bu sekonder bulgu ve semptomlar rozaseanın bir veya daha fazla primer bulgusuyla birlikte görülebilir ancak bazen primer bulgulardan bağımsız olarak da gelişebilir.

2.1.4. Rozasea Alt Tipleri

Rozaseanın eritematotelanjektatik (ETR), papülopüstüler (PPR), fimatöz ve oküler olmak üzere 4 alt tipi tanımlanmıştır. Aynı hastada birden fazla rozasea alt tipi bir arada bulunabileceği gibi, zamanla bir alt tip başka bir rozasea alt tipine dönüşebilir (68).

2.1.4.1. Eritematotelanjektatik rozasea

Flushing ve kalıcı santral fasiyal eritem ile karakterizedir (Şekil 2a). Eritem atakları klasik olarak 10 dakikadan uzun sürer, süresi ve sıklığı giderek artar ve zamanla kalıcı eritem haline gelir. Eritem nadiren yüz laterallerini, kulakları boynu ve gövde üst kısmını tutabilir ancak periorbital bölge tipik olarak korunmuştur (69). Telenjektaziler sıkça eşlik eder ancak tanı için zorunlu değildir. Santral fasiyal ödem, yanma ve batma, kabalaşma ve pullanma da eşlik edebilir. En sık görülen rozasea alt tipidir (28).

2.1.4.2. Papülopüstüler rozasea

Kalıcı santral fasiyal eritem ile birlikte santral dağılımlı papül ve/veya püstüllerle karakterizedir (Şekil 2b). Papül ve püstüller periorifisyel yerleşim de gösterebilir. PPR, tipik olarak komedonların olmaması ile akne vulgaristen ayrılır. Yanma ve sızlama, ETR'dan daha az sıklıkla olmakla birlikte görülebilir. Bu alt tip sıklıkla ETR'den sonra veya ETR ile birlikte görülür (68).



Şekil 2a



Şekil 2b

Şekil 2: a) Eritematotelanjektatik rozasea hastasında bilateral malar bölgelerde ve burun üzerinde telanjektazilerin izlendiği eritemli plaklar **b)** Papülopüstüler rozasea hastasında yüzde eritemli papül ve püstüller (İEAH arşivinden)

2.1.4.3. Fimatöz rozasea

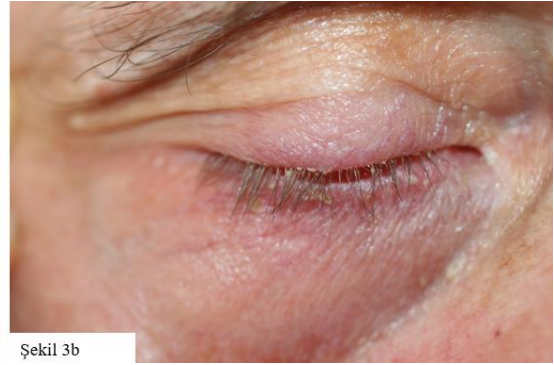
Deride kalınlaşma, düzensiz görünüm, nodulokistik lezyonlar, sebase bez ve doku hiperplazisinin görüldüğü rozasea formudur (Şekil 3a). Bu değişikliklerin burunda izlendiği form olan rinofima en tipik tutulum alanıdır. Ancak alında (metofima), çenede (ginatofima), kulakta (otofima) ve göz kapaklarında (blefarofima) da görülebilir (70). Fimatöz bölgelerde açık ve genişlemiş foliküller, sebum ve keratin tıkaçları izlenir. Diğer rozasea alt tiplerinden farklı olarak hastalık daha çok erkeklerde görülmektedir.

2.1.4.4. Oküler rozasea

Hastada konjuktival hiperemi, yabancı cisim hissi, ışık hassasiyeti, gözde yanma ve sızlama, kuruluk, bulanık görme, konjuktiva veya göz kapaklarının iç kısımlarında telenjiektazi bulgularından en az biri varsa oküler rozasea ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Rozasea ilişkili göz hastalıklarına blefarit, konjuktivit, şalazyon ve hordeloum örnek verilebilir (Şekil 3b) (68). Kutanöz rozasea hastalarını göz semptomları açısından taramak ve herhangi bir şikâyet veya bulgu varlığında oftalmolojik değerlendirme açısından konsülte etmek gerekmektedir.



Şekil 3a



Şekil 3b

Şekil 3: a) Fimatöz rozasea hastasında burun derisinde kabalaşma ve gözeneklerde genişleme b) Oküler rozasea hastasında blefarit ile uyumlu olarak alt ve üst göz kapaklarının serbest kenarında inflamasyon, eritem ve kabuklanma (İEAH arşivinden)

2.2. ATEROSKLEROZ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Ateroskleroz büyük ve orta damarların iç yüzeyindeki intima tabakasında lipit ve fibroz elementlerin birikerek oluşturduğu aterom plakları ile karakterize kronik progresif bir hastalıktır. Çocukluk çağında başlayarak yaşla birlikte ilerler. İlerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara sebep olan bu durum, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalıklarının altında yatan en önemli sebeptir (71).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı raporuna göre iskemik kardiyak hastalıklar ve iskemik inme dünya genelinde ölüm sebepleri arasında halen ilk iki sırayı oluşturmaktadır.

2.2.1. Ateroskleroz patogenezi

Önceden durağan bir lipit depolanması hastalığı olduğu düşünülen ateroskleroz günümüzde hem doğal hem edinsel immun sistemin patogenezi de rol oynadığı inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (72,73). Hayat boyu devam eden bu süreç çeşitli basamaklardan oluşur. İlk basamağı okside plazma lipitleri ve diğer klasik risk faktörlerinin sebep olduğu endotel disfonksiyon ve aktivasyondur. Aktive endotel hücreleri çeşitli kemokinlerin salınımına ve hücre yüzeylerinde bulunan bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa sebep olur. Bu durum monosit adezyonu ve migrasyonu ile sonuçlanır. İntima tabakasına göç eden monositler makrofajlara dönüşerek yüzeylerinde daha fazla kalıp tanıma reseptörleri eksprese ederler. Bu reseptörler aracılığı ile modifiye “low-density lipoprotein” ler (LDL) makrofajların içine alınarak lipit yüklü köpük hücreler oluşur. Köpük hücrelerinin apoptoz ve /veya nekrozu sonucunda lipit içerik arter duvarlarına çöker ve bir yağ tabakası oluşturur. Düz kas hücreleri inflamatuvar sürece yanıt olarak media tabakasından intimaya göç eder, proliferer olur ve ekstraselüler matriks proteinleri salgılayarak damar duvarına çökelmiş lipit tabaka etrafında fibroz bir kapsül oluştururlar. Damar duvarındaki bu stabil plak, inflamasyonun devam etmesi sonucunda artan ekstraselüler matriks proteinazların sekresyonu ile destabilize ve rüptüre olur. Plakların rüptüre olması platelet agregasyonu, koagülasyon ve trombüs formasyonu ile sonuçlanır. Damar lümenlerinde değişik oranlarda darlık yapan bu trombüsler hastalıkla ilişkili klinik komplikasyonlardan sorumludur (74).

2.2.2. Bazı inflamatuvar sitokin ve belirteçlerin ateroskleroz patogenezindeki yeri

Sitokinler ateroskleroz patogenezindeki tüm basamaklarda etkilidirler ve genel olarak pro- veya anti-aterojenik olarak iki grupta incelenebilirler. Hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında proaterojenik özelliği gösterilebilmiş sitokinlerden bazıları IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 ve TNF- α iken, IL-4 ve IL-10 anti-aterojenik sitokinler arasında kabul görmektedir (75-79).

2.2.2.1. IL-1

IL-1 kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri en çok çalışılmış olan sitokinlerden biridir. IL-1, endotelial hücrelerin üzerinde interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ekspresyonunu artırarak lökosit adezyonu ve migrasyonunu uyarır (80). IL-1 aynı zamanda vasküler düz kas proliferasyonunu uyaran platelet-derive büyüme faktörü'nün (PDGF) otokrin salınımını artırır (81).

Domuz arterlerine IL-1'in periadventisyal olarak uygulanması damar duvarlarında intimal kalınlaşma ile sonuçlanmıştır (82). Hiperlipidemik fare deneylerinde IL-1 plak formasyonunu hızlandırırken, IL-1 sinyal yolağının kesilmesi aterosklerozi sınırlandırmıştır (83,84).

Miyokardiyal enfarktüs (MI) geçirmiş 10.000 birey üzerinde 40 farklı ülkede yapılan geniş bir çalışmada tüm standart koruyucu tedavilerinin yanında, bir gruba IL-1 β inhibitörü olan Canakinumab verilmiştir. Canakinumab'ın 3 ayda bir 150 mg subkutan enjeksiyonu MI, inme ve kardiyovasküler ölümü %15 oranından azaltmıştır (85). Bu klinik çalışma IL-1 β 'nin aterosklerozdaki yerini kanıtlar niteliktedir.

2.2.2.2. IL-6

IL-6 karaciğerden akut faz reaktanları olan CRP ve fibrinojen salınımını uyardığı gösterilmiş primer sitokindir (86). Epidemiyolojik çalışmalarda CRP ve fibrinojen yüksekliğinin artmış koroner kalp hastalığı gelişimi riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (87,88). Deneysel bir çalışmada farelere eksojen olarak enjekte edilen IL-6, damar duvarlarında yağlı aterosklerotik plak genişliğini 5,1 kat artırmıştır (89).

IL-6, hücre membranı üzerinde IL6R'ye bağlanarak etkisini ortaya çıkarır. IL-6R'yi kodlayan gende Asp358A1a isimli varyant allelin bulunmasının membran üzerinde daha az sayıda IL-6R ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Yapılan iki büyük meta analizde bu alleli taşıyan kişilerde kardiyovasküler hastalık riskinin %3,5-5 oranında anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (90,91).

2.2.2.3. TNF- α

CD4+ T hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Aterosklerotik plaklardaki lokal olarak ve serumda sistemik olarak ölçülen TNF- α miktarındaki artış ateroskleroz progresyonuyla ilişkili bulunmuştur (92). Deneysel hayvan çalışmalarında TNF- α genindeki her iki alleli de devre dışı bırakılmış Tnf- $\alpha^{-/-}$ farelerin aortik sinusundaki plak çapında kontrol grubuna göre anlamlı azalma izlenmiştir (93). Bu durum TNF- α stimülasyonu yokluğunda ICAM-1 ve VCAM-1 adezyon moleküllerinin ve monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) ekspresyonundaki azalma ile açıklanmıştır (93).

Klinik çalışmalarda romatoid artrit hastalarında tedavi amaçlı kullanılan TNF- α inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gözlemlenmiştir (94).

2.2.2.4. hs-CRP

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak günümüzde üzerinde en sık çalışılmış olan inflamasyon belirteci hs-CRP'dir. İnflamasyona sebep oluşturan durumdan bağımsız olarak, kanda hs-CRP yüksekliği ile aterosklerotik kalp hastalıkları prevalansı arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Sağlıklı toplum bireyleri üzerinde yapılan araştırmalarda, bazal CRP düzeyi hastaların uzun dönem MI, iskemik inme ve periferik vasküler hastalık riskini öngörmeye anlamlı bulunmuştur (95-97). Kardiyovasküler hastalık risk skorlamalarında bağımsız bir risk faktörü olarak ölçülen hs-CRP düzeyi, özellikle Framingham Risk Skoru hesaplamalarına göre orta risk grubundaki hastalarda tedavi kararını belirlemede etkin rol oynamaktadır (98).

2.2.3. Rozasea ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Son yıllarda yapılan birçok gözlemsel çalışmada rozasea ile kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, mental ve endokrin hastalıklar arasında ilişki bildirilmiştir (1-5).

Rozasea ile kardiyovasküler komorbiditeler arasındaki ilişkiye ait veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve koroner arter hastalığı insidansı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur (7-9). Ancak rozasea ile kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif korelasyon gösteren bu çalışmaların yanında, bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (4,10,11).

Koroner arter hastalığının en önemli sebebi olan ateroskleroz daha önce sadece lipitlerin pasif olarak damar duvarlarına çökmesi olarak tanımlanırken, günümüzde dinamik inflamatuvar bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Rozaseanın patofizyolojisinde rol oynayan immünolojik anormallikler, bu hastalarda artmış inflamatuvar durum ve bunun sonucu olarak da artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabilir. Rozasea ve kardiyovasküler hastalıkların bazı ortak immün ve hücresele aktivasyon yollarını paylaşarak benzer mediatörlerin üretimine sebep olduğu bildirilmiştir (7). Bu mediatörlerden IL-1b, TNF- α , INF γ , IL-17, ROT ve MMP'ları her iki hastalığın patofizyolojisinde tanımlanmıştır ve rozasea hastalarında görülen kardiyovasküler komorbiditelerden sorumlu oldukları düşünülmektedir (7).

Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi en çok araştırılmış ve en iyi tanımlanmış dermatolojik hastalık psöriyazis vulgaristir (99). 2017 yılında yayınlanan bir derlemede, psöriyazis gibi rozaseanın da kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve hastaların ayrıntılı araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (100). Özellikle 45 yaşından büyük hastaların kişisel ve ailesel kardiyovasküler hastalık anamnezlerinin alınması, vücut kitle indekslerinin hesaplanması, kan basınçlarının ölçülmesi, kan şekeri ve kan lipit panellerinin istenmesi ve birden fazla risk faktörü olan hastalara aspirin başlanması önerilmiştir (100).

2.2.4. Karotis intima media kalınlık ölçümünün subklinik ateroskleroz değerlendirmesindeki yeri

İntima-media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüş ve sonrasında bu ölçümlerde elde edilen değerin cerrahi olarak çıkartılan aortadaki intima media kalınlığı ölçümlerine çok yakın olduğu gösterilmiştir (101). Karotis arterinin daha rahat görüntülenmesi ve standardizasyonun sağlanması açısından sonraki yıllarda intima-media kalınlığı ölçümünde karotis arterleri kullanılmaya başlanmıştır.

B-mod ultrason ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) hızlı, ucuz ve noninvazif olarak ölçülebilir ve günümüzde subklinik aterosklerozun tespit edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1990'lı yıllardan beri yapılan birçok çalışmada, KİMK ve gelecekteki kardiyovasküler olay riski incelenmiş ve uygulanan bir tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de KİMK ölçümleri kullanılmıştır (102). Lorenz ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan ve 8 büyük toplum bazlı çalışmayı inceleyen meta analizde, KİMK'deki her 0,1 mm'lik artışın gelecekteki MI riskini %10-15, inme riskini ise %13-18 oranında artırdığı bildirilmiştir (103).

KİMK birçok dermatolojik hastalık ve durumda da subklinik aterosklerozu tespit etmek ve kardiyovasküler riski öngörmek için kullanılmıştır. Psöriyazis vulgaris, hidradenitis süpurativa, liken planus, Behçet hastalığı, rekürren aftöz stomatit, ksantelezm ve akantozis nigrikans bunlardan bazılarıdır (104-109).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır (**EK-1**).

Çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan İEAH-KAEK-1163 karar numarası ile onay almıştır (**EK-2**).

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Olgular 15.01.2018- 01.05.2018 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran ve santral yüzde geçici veya kalıcı eritem, papül, püstül veya telenjektazi özelliklerinden en az birine sahip olarak klinik olarak rozasea tanısı alan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubu ise rozasea hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Hem araştırma grubu hem de kontrol grubuna gebelik şüphesi olmayan, bebek emzirmeyen, kendi rızası ile araştırmaya katılmaya olur verebilecek okuma-yazma bilen gönüllüler alındı. 18 yaş altı hastalar, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar (iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, aort anevrizması), Tip 1 veya tip 2 diyabetes mellitus tanısı olanlar (açlık kan glukozu >126 mg/dl), hipertansiyonu olanlar (kan basıncı \geq 140/90 mmHg), dislipidemik hastalar (total kolesterol \geq 200 mg/dl, LDL-kolesterol \geq 130 mg/dl, HDL-kolesterol <40 mg/dl , trigliserit \geq 150mg/dl), kronik böbrek yetmezliği olanlar (serum kreatin düzeyi \geq 1.3 olması), dermatolojik veya sistemik başka bir kronik inflamatuvar hastalığı olanlar (psöriyazis vulgaris, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları vb), sigara kullananlar, kardiyovasküler sistem üzerine etkisi olan ilaç kullananlar (antihipertansif, antihiperlipidemik, antidiyabetik, antikoagülan), sistemik antiinflamatuvar ilaç kullananlar ve sadece göz tulumu olan tip 4 rozasea hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların gönüllü olmaktan vazgeçmesi durumu dışında çalışmadan çıkarılma kriteri oluşturulmadı.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Çalışma 15.01.2018-01.05.2018 tarihleri arasında yapılmış kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilecek kişilere poliklinik kontrolleri sırasında çalışma hakkında bilgi verilerek “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” (**EK-3**) imzalatıldı. Araştırmada veri toplama aracı olarak “Olgu Rapor Formu” (**EK-4**) dolduruldu. Gönüllülerin adı, soyadı, yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, Fitzpatrick deri tipi, rozasea açısından aile anamnezi, daha önce rozasea için aldığı tedaviler, erken kardiyovasküler hastalık aile anamnezi, migren tanısı varlığı, günlük kahve tüketimi miktarı bu forma kaydedildi. Haftada en az bir birim alkol tüketimi olan hastalar “alkol tüketimi var”, daha az veya hiç tüketmeyen hastalar “alkol tüketimi yok” olarak kaydedildi.

Vizit esnasında hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ayrıca hastalar 5 dakika oturur pozisyonda dinlendikten sonra, manuel sfigmomanometre ile sağ koldan kan basınçları ölçülerek kaydedildi.

3.3.1. Hastalık özelliklerinin ve şiddetinin belirlenmesi

Rozasea tanısı konan hastalara hastalık tetikleyici olarak tanımlanmış faktörlerden olan UV, sıcak ve soğuk hava değişimi, rüzgar, emosyonel stres, alkol, baharatlı gıda, kafein tüketimi ve egzersiz ile hastalıklarının tetiklenip tetiklenmediği sorularak her bir faktör için verilen cevap “evet/hayır ” olarak kaydedildi.

Sonrasında rozasea tanısı alan tüm hastalar 2002 yılında Amerikan Ulusal Rozasea Derneği'nin önerdiği sınıflamaya dayanarak eritematotelenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olmak üzere 4 ayrı klinik tip şeklinde incelendi. Yalnızca oküler tutulumu olup deri tutulumu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Lezyon tutulum yerleri yanak, burun, çene, alın ve ektrafasial olmak üzere “var/ yok” olarak not edildi.

Rozasea şiddeti Amerikan Ulusal Rozasea Derneği'nin önerdiği hastalık derecelendirme sistemi ile rozasea klinik şiddet puan kartı (**EK-5**) kullanılarak belirlendi. Bu sistem kullanılarak hastalar primer ve sekonder özelliklerine göre ayrı

ayrı değerlendirildikten sonra hasta ve klinisyen tarafından global bir değerlendirme puanı verildi. Flushing (geçici eritem), kalıcı eritem, papül-püstül ve telenjektaziler primer özellik olarak; yanma ve sızlama, kuru görünüm, plak varlığı, ödem, göz tutulumu, fimatöz değişim ve ekstrasfasial tutulum ise sekonder özellikler olarak kaydedildi. Her bir özellik sıklığına, şiddetine, sayısına ve yayılım derecesine göre 0-yok,1-hafif, 2-orta,3-şiddetli olarak puanlandı. Yalnızca ekstrasfasial tutulum mevcut olup olmamasına göre 0 ve 1 olarak değerlendirildi. Subjektif göz şikayetleri olup olmamasına bakılmaksızın tüm hastalarda göz muayenesi aynı oftalmatolog tarafından yapıldı ve göz tutulumu varsa şiddeti aynı hekim tarafından derecelendirildi. Göz kenarı ve Meibomian bezleri tutulmuşsa “hafif”; göz kapaklarının iç kısmı, sıvı sekresyonu ve göz yüzeyi etkilenmişse “orta”; korneal hasar veya görme kaybı oluştuysa ise “şiddetli” tutulum olarak değerlendirildi ve not edildi. Klinisyenin global rozasea şiddeti, her bir alt tip için primer ve sekonder özelliklerin varlığı ve şiddeti göz önüne alınarak klinisyen tarafından belirlendi. Buna göre 1 puan “hafif”, 2 puan “orta”, 3 puan ise “şiddetli” tutulum olarak değerlendirildi. Farklı rozasea alt tiplerinin özelliklerini birlikte gösteren hastalarda puanlama baskın olan alt tipe göre yapıldı. Hastalık şiddeti ve çalışma sırasında ölçülen diğer laboratuvar ve radyolojik verilerin arasındaki ilişki incelenirken bu global rozasea şiddeti kullanıldı.

3.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

3.4.1. Örneklerin toplanması, saklanması ve çalışılması

Hasta ve kontrol grubunda ölçümler için kan örnekleri kubital venden en az 10 saatlik gece açlığı sonrası uygun jelli biyokimya ve hemogram tüplerine alındı. Açlık glukozu, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, sedimentasyon ve tam kan sayımı ölçümleri alındıkları gün vakit kaybetmeden İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Hematoloji Laboratuvarları’nda çalışıldı. Açlık kan glukozu, kolesterol ve trigliserit düzeyleri mg/dl cinsinden; sedimentasyon değerleri ise mm/saat cinsinden ifade edildi.

Ayrıca her bir hasta ve kontrolden jelli biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinden birer tanesi 3500xg’de 10 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri ependorf tüpleri içinde -80°C’de örneklerin

çalışılacağı güne kadar saklandı. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve hs-CRP, düzeyleri tüm bu örneklerde eş zamanlı çalışıldı.

3.4.2. IL-1 β düzeyi ölçüm yöntemi

Serum IL-1 β düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Elabsience- Human IL-1 β ELISA, Cat no: E-EL-H0149) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

3.4.3. IL-6 düzeyi ölçüm yöntemi

Serum IL-6 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Elabsience- Human IL-6 ELISA, Cat no: E-EL-H0102) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

3.4.4. TNF- α düzeyi ölçüm yöntemi

Serum TNF- α düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Elabsience- Human TNF- α ELISA, Cat no: E-EL-H109) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

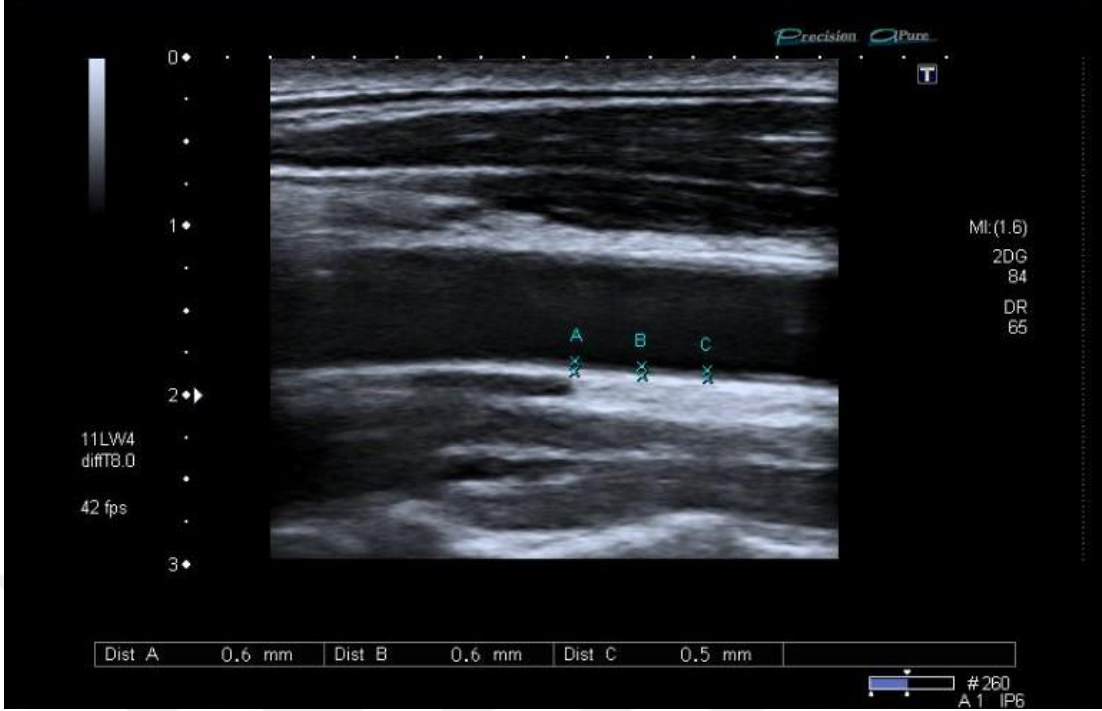
3.4.5. hs-CRP düzeyi ölçüm yöntemi

Serum hs-CRP düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Elabsience- hs-CRP ELISA, Cat no: E-EL-H5134) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

3.5. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Tüm çalışma grubunda KİMK ölçümü yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi cihazı (Aplio 400, Toshiba Canon Medical Systems Europe B.V., Netherlands) 9,2 – 4 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Tüm hasta ve kontroller muayene yatağında supin pozisyona getirildi ve bilateral karotis arterleri supraklaviküler düzeyden mandibulaya kadar transvers planda plak varlığı açısından incelendi. Takiben prob 90° çevrilerek longitudinal planda incelemeye devam edildi. Longitudinal planda bifurkasyondan 1 cm proksimaldeki segmentte ana arterin posterior (uzak) duvarında lümen-intima ara yüzeyi ile medya-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arası, cihazda bulunan otomatik ölçüm programı kullanılarak 3 farklı kez ölçüldü ve bu 3 değerın ortalaması KİMK olarak kaydedildi (Şekil 4). Ölçümler her iki karotis arteri için tekrarlandı. Sağ ve sol karotis arterlerin KİMK ortalaması ise ortalama KİMK olarak değerlendirildi. Ölçümlerin kardiyak siklusun geç diyastolik fazında yapılmasına dikkat edildi. Karotis plak varlığı tanımlamasında Mannheim Karotis İntima Media Kalınlığı Konsensus Raporu önerisi kullanıldı. Buna göre, karotis arterde etrafındaki İMK değerinin %50'sinden fazla veya arter lümenini en az 0.5 mm içe doğru daraltan fokal oluşum veya 1.5 mm'den daha kalın İMK değeri karotis plağı olarak kabul edildi ve plak varsa not edildi (110).

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



Şekil 4: Ana karotis arter posterior duvarında 3 farklı noktadan intima-media kalınlığının hesaplanması (İEAH arşivinden)

3.6. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmaya başlanıldığı sırada rozasea hastalarında benzer bir çalışma henüz yapılmamış olduğu için örneklem büyüklüğünü hesaplamak için başka bir kronik inflamatuvar deri rahatsızlığı olan psöriyazis vulgaris ile yapılmış benzer bir çalışma kullanıldı. Örneklem hesabı MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Minimum %80 güç ve maksimum %5 tip 1 hata için çalışmaya alınması gereken minimum örneklem büyüklüğünü sağlayacak şekilde; 44 rozasea hastası ve 44 kontrol çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırılmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test; sağlanmadığında Mann-Whitney U test ile

yapıldı. Bağımsız sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırılmaları normal dağılım koşulu sağladığında One Way Anova testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman'ın Korelasyon Analizi kullanıldı.

3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Çalışmaya 44 rozasea hastası ile yaş ve cinsiyeti uyumlu 44 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubu yaş ortalamaları $40,6 \pm 10,9$, kontrol grubu yaş ortalamaları $40,8 \pm 11,2$ olan 12 erkek (%27,3) ve 32 kadından (%72,7) oluşmaktaydı. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,980$, $p=1$) (Tablo 1).

Hasta grubunun 14'ünün Fitzpatrick deri tipi 2, 22'sinin deri tipi 3, 8'inin deri tipi 4 iken; kontrol grubunun 14'ünün Fitzpatrick deri tipi 2, 26'sının deri tipi 3, 4'ünün deri tipi 4 idi. Grupların Fitzpatrick deri tipleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,435$) (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.s.s./n-%	Medyan	Ort.s.s./n-%	Medyan	
Yaş	40,8 ± 11,2	38,0	40,6 ± 10,9	39,0	0,980 ^m
	32	72,7%	32	72,7%	
	12	27,3%	12	27,3%	
Cinsiyet					1,000 ^{X²}
	14	31,8%	14	31,8%	
Fitzpatrick Deri Tipi	26	59,1%	22	50,0%	0,435 ^{X²}
	4	9,1%	8	18,2%	
VKİ (kg / m²)	25,1 ± 3,0	25,6	25,7 ± 3,4	26,6	0,255 ^m
Sistolik TA(mmHg)	103,8 ± 9,2	100,0	109,5 ± 11,2	110,0	0,020 ^m
Diastolik TA(mmHg)	66,4 ± 8,9	70,0	70,1 ± 8,6	70,0	0,068 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Rozasea başlangıç yaşı ortalama $35,4 \pm 11,0$ yaş, hastalık süresi ortalama $5,2 \pm 5,0$ yıl idi. Rozasea hastalarının 25'i (%56,8) ETR, 17'si (%38,6) PPR, 2'si (%4,5) fimatöz rozasea tiplerinden oluşmaktaydı. Hastaların 11'i (%25) hafif, 25'i (%56,8) orta, 8'i (%18,2) şiddetli rozasea hastalığına sahipti. Hastaların %63,6'sında göz tutulumu mevcuttu. Tüm hasta grubunda göz tutulumu olmayan hasta sayısı 16 (%36,4), hafif şiddette göz tutulumu olan hasta sayısı 13 (%29,5) ve orta şiddette göz

tutulumu olan hasta sayısı 15 (%34,1) iken şiddetli göz tutulumu olan hasta yoktu. Hastaların 7'sinde (%15,9) rozasea açısından aile hikayesi vardı. 12 hasta (%27,3) rozasea nedeniyle daha önce yalnızca topikal tedaviler, 16 hasta (%36,4) sistemik±topikal tedaviler kullanmışken, 16 hasta (%36,4) daha önce herhangi bir tedavi kullanmamıştı (Tablo 2).

Tablo 2: Rozasea hastalarının klinik özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.s.s./n-%
Hastalık başlangıç yaşı	20,0 - 64,0	35,0	35,4 ± 11,0
Hastalık süresi (yıl)	1,0 - 24,0	3,5	5,2 ± 5,0
Rozase tipi	Eritematelanjetatik		25 56,8%
	Papülopüstüler		17 38,6%
	Fimatoz		2 4,5%
Hastalık şiddeti	Hafif		11 25,0%
	Orta		25 56,8%
	Şiddetli		8 18,2%
Göz tutulumu şiddeti	Tutulum Yok		16 36,4%
	Hafif		13 29,5%
	Orta		15 34,1%
Rozase aile hikayesi	Yok		37 84,1%
	Var		7 15,9%
Önceki tedavi durumu	Yok		16 36,4%
	Yalnız topikal tedavi		12 27,3%
	Sistemik tedavi		16 36,4%

Rozasea hastalarında en sık tutulum yeri yanak (%95,5) iken bunu sırası ile burun, çene ve alın izliyordu. Ekstrafasiyal tutulum yalnızca 2 (%4,5) hastada mevcuttu ve tutulum alanı her iki hastada da boyun V bölgesi idi. Hastalığı en sık tetikleyen faktörler emosyonel stres (%88,6), sıcaklık (%75,0) ve UV (%68,2) iken en az tetikleyen faktörler alkol ve kahve tüketimi idi (Tablo 3).

Tablo 3: Rozasea hastalarında tutulum bölgeleri ve tetikleyici faktörler

	n	%*
<i>Tutulum</i>		
Yanak	42	95,5%
Alın	17	38,6%
Burun	35	79,5%
Çene	21	47,7%
Ekstrafasyal	2	4,5%
<i>Tetikleyici Faktör</i>		
UV	30	68,2%
Sıcak	33	75,0%
Soğuk	26	59,1%
Rüzgar	27	61,4%
Emosyonel stres	39	88,6%
Alkol	1	2,3%
Baharatlı gıda	19	43,2%
Kafein tüketimi	2	4,5%
Egzersiz	19	43,2%

*Bir hastada birden fazla tutulum bölgesi ve tetikleyici faktör olabileceği için değerlerin toplamı %100'ü aşmaktadır.

Hasta ve kontrol grubunun VKİ'leri ve diyastolik tansiyon değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ancak hasta grubunun sistolik tansiyon ortalaması ($109,5\pm 11,2$), kontrol grubuna ($103,8\pm 9$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,020$) (Tablo 1).

Ailede erken kardiyovasküler hastalık hikayesi, alkol tüketimi ve kahve tüketimi açısından hasta ve kontrol grupları arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Rozasea hastalarının 7'sinde (%15,9), kontrol grubundaki kişilerin ise 3'ünde (%6,8) migren tanısı mevcuttu, ancak gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,179$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun diğerklinik özellikleri

		Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
		n	%	n	%	
KVH Aile Hikayesi	Yok	35	79,5%	34	77,3%	0,635 ^{X2}
	Var	8	18,2%	10	22,7%	
Alkol tüketimi	Yok	39	88,6%	42	95,5%	0,381 ^{X2}
	Var	4	9,1%	2	4,5%	
Kafein Tüketimi	Kullanmıyor	15	34,1%	17	38,6%	0,788 ^{X2}
	Günde 1-2 bardak	27	61,4%	26	59,1%	
	Günde >2 bardak	2	4,5%	1	2,3%	
Migren Varlığı	Yok	41	93,2%	37	84,1%	0,179 ^{X2}
	Var	3	6,8%	7	15,9%	

^{X2} Ki-kare test

4.2. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIKLARI VE KAROTİS PLAK VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunda sağ KİMİK 0,59±0,09 mm, sol KİMİK 0,60±0,10 mm ve ortalama KİMİK 0,59±0,08 mm olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise sağ KİMİK 0,62±0,10 mm, sol KİMİK 0,62±0,11 mm ve ortalama KİMİK 0,62±0,09 mm idi. Hasta ve kontrol grubu arasında sağ KİMİK, sol KİMİK ve ortalama KİMİK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,144, p=0,256, p=0,098) (Tablo 5).

Rozasea hastalarının bir tanesinde sağda, bir tanesinde solda olmak üzere toplam 2 (%4,5) tanesinde karotis arter plağı tespit edilirken; kontrol grubu hastalarının 3 (%6,8) tanesinde sağ karotis arterde plak tespit edildi. Karotis arter plak varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu arasında KİMK ve karotis plak varlığının açısından karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	Ort.s.s. */n-%	Medyan	Ort.s.s. */n-%	Medyan	
Sağ CIMT (mm)	0,62 ± 0,10	0,60	0,59 ± 0,09	0,60	0,144 ^m
Sol CIMT (mm)	0,62 ± 0,11	0,60	0,60 ± 0,10	0,60	0,256 ^m
Ortalama CIMT (mm)	0,62 ± 0,09	0,63	0,59 ± 0,08	0,60	0,098 ^m
Sağ Karotis Arter Plağı	Yok	41 93,2%	43 97,7%		0,306 ^{X²}
	Var	3 6,8%	1 2,3%		
Sol Karotis Arter Plağı	Yok	44 100,0%	43 97,7%		1,000 ^{X²}
	Var	0 0,0%	1 2,3%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

*Ortalama±standart sapma

4.3. HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA SERUM IL-1, IL-6, TNF- α , hs-CRP VE DİĞER LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunun serum IL-6 düzeyi (194,9±24,9), kontrol grubundan (115,1±20,8) anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (Şekil 5).

Hasta grubunun serum hs-CRP düzeyi (26,6±9,4), kontrol grubundan (13,9±2,5) anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (Şekil 5).

Hasta grubunun serum TNF- α düzeyi (246,9±44,4), kontrol grubundan (164,0±31,4) anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (Şekil 6).

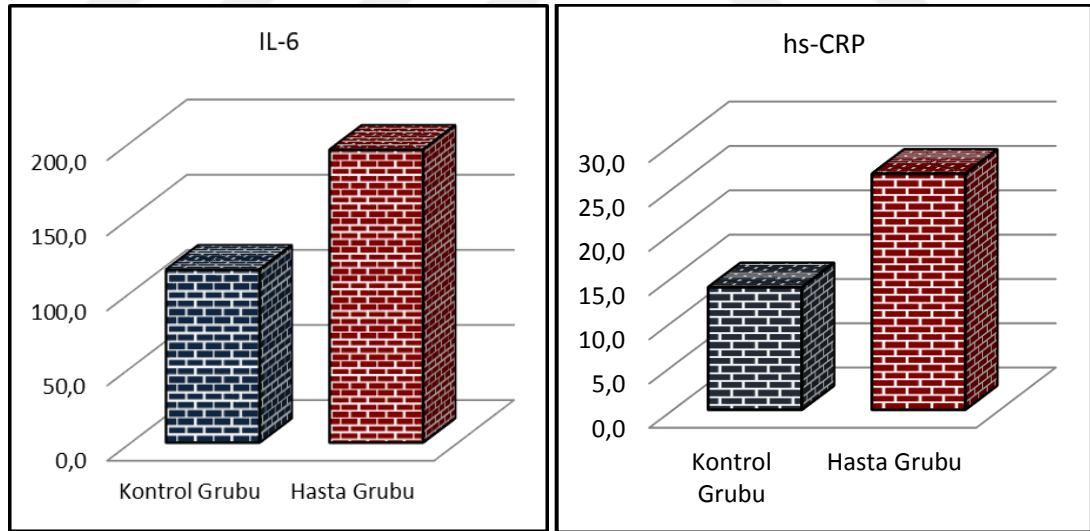
Hasta grubunun serum IL-1 β düzeyi (165,2 ±25,0), kontrol grubundan (74,4±13,4) anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (Şekil 6).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında sedimentasyon hızı, N/L oranı, P/L oranı, MPV, açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (her biri için p>0,05) (Tablo 6).

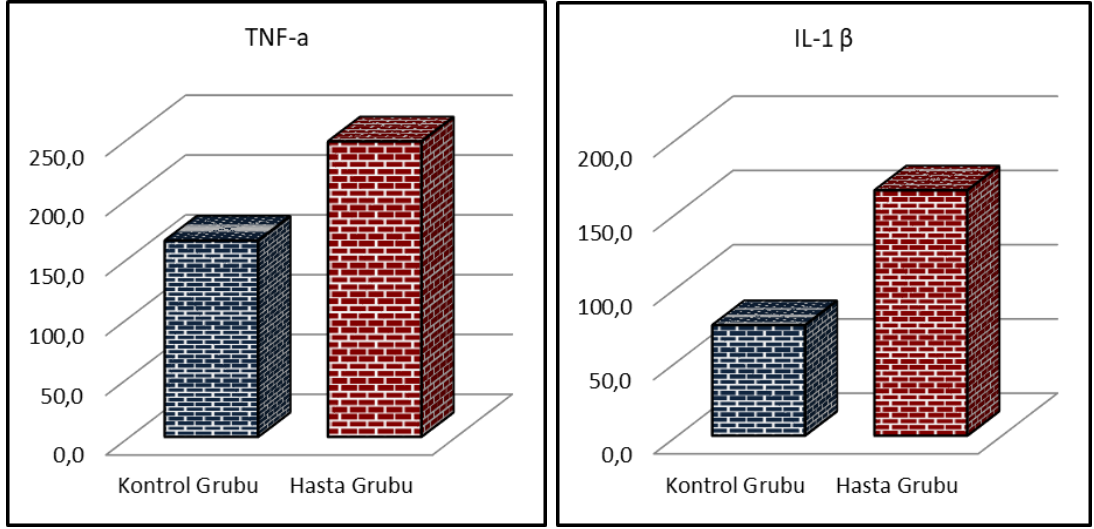
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubu arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ort.s.s.	Medyan	Ort.s.s.	Medyan	
Nötrofil Sayısı (K/mL)	3,6 ± 1,5	3,1	3,8 ± 1,1	3,6	0,215 ^m
Lenfosit Sayısı (K/mL)	2,1 ± 0,6	1,9	2,1 ± 0,7	2,0	0,707 ^m
Platelet Sayısı (K/mL)	266,5 ± 63,2	260,5	246,9 ± 67,3	224,0	0,136 ^m
N/L oranı	1,8 ± 0,7	1,6	2,0 ± 0,7	1,9	0,066 ^m
P/L oranı	135,7 ± 41,6	141,6	125,8 ± 44,3	115,8	0,152 ^m
MPV	10,5 ± 0,9	10,5	10,5 ± 0,9	10,5	0,773 ^m
Sedimentasyon(mm/saat)	14,6 ± 8,8	12,5	15,3 ± 12,6	10,5	0,688 ^m
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	92,9 ± 6,4	92,0	93,0 ± 7,8	94,0	0,953 ^t
Total Kolesterol (mg/dL)	175,5 ± 27,4	183,5	176,3 ± 23,5	181,0	0,953 ^m
LDL (mg/ dL)	104,7 ± 23,3	110,4	108,2 ± 20,0	112,2	0,667 ^m
HDL(mg/ dL)	53,3 ± 11,5	53,5	53,2 ± 11,4	52,5	0,977 ^m
Trigliserit (mg/dL)	87,8 ± 29,1	85,0	89,4 ± 30,5	86,0	0,809 ^t
hs-CRP (pg/mL)	13,9 ± 2,5	13,8	26,6 ± 9,4	26,6	0,000 ^m
IL-1 β (pg/mL)	74,4 ± 13,4	74,3	165,2 ± 25,0	166,1	0,000 ^m
IL-6 (pg/mL)	115,1 ± 20,8	116,9	194,9 ± 24,9	198,6	0,000 ^m
TNF-a (pg/ml)	164,0 ± 31,4	169,8	246,9 ± 44,4	249,3	0,000 ^m

^m Mann-whitney u test / ^t t test



Şekil 5: Hasta ve kontrol grubu arasında serum IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması (pg/ml cinsinden)



Şekil 6: Hasta ve kontrol grubu arasında serum TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin karşılaştırılması (pg/ml cinsinden)

4.4. HASTALIK SÜRESİ VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ SERUM İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Ortalama KİMK değeri ile serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, ve MPV değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Hastalık süresi ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, MPV ve ortalama KİMK değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalık süresi ve KİMK değerinin serum inflamasyon belirteçlerinin düzeyi ile ilişkisi

		hs-CRP	IL-1 β	IL-6	TNF-a	N/L oranı	P/L oranı	MPV	ortalama KİMK
Ortalama KİMK (mm)	r	-0,121	-0,137	-0,164	-0,125	0,034	-0,063	0,095	
	p	0,263	0,202	0,127	0,246	0,751	0,561	0,379	
Hastalık Süresi (yıl)	r	-0,241	0,110	-0,102	0,151	0,243	0,223	0,121	0,147
	p	0,115	0,476	0,509	0,327	0,111	0,147	0,434	0,340

Spearman Korelasyon

4.5. ROZASEA ALT TİPLERİ ARASINDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ETR ve PPR alt tipleri arasında sağ KİMK değeri, sol KİMK değeri, ortalama KİMK değeri, IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). Fimatöz rozasea grubunda yalnızca 2 hasta olması sebebiyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 8).

Tablo 8: ETR ve PPR alt tipleri arasında KİMK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyinin karşılaştırılması

	ETR		PPR		P
	Ort.s.s./n-%	Medyan	Ort.s.s./n-%	Medyan	
Sağ KİMK (mm)	0,58 \pm 0,09	0,60	0,59 \pm 0,09	0,60	0,477 ^m
Sol KİMK(mm)	0,58 \pm 0,11	0,60	0,60 \pm 0,08	0,60	0,457 ^m
Ort. KİMK (mm)	0,58 \pm 0,09	0,55	0,60 \pm 0,06	0,60	0,403 ^m
hs-CRP (pg/mL)	25,9 \pm 8,4	24,2	27,1 \pm 11,3	29,4	0,599 ^m
IL-1 β (pg/mL)	166,9 \pm 23,0	166,2	161,4 \pm 28,5	165,1	0,654 ^m
IL-6 (pg/mL)	195,3 \pm 25,8	199,1	193,4 \pm 24,9	198,2	0,710 ^m
TNF-a (pg/mL)	254,2 \pm 41,4	259,6	238,4 \pm 43,7	245,4	0,276 ^m
N/L oranı	1,85 \pm 0,63	1,84	2,08 \pm 0,71	1,93	0,356 ^m
P/L oranı	131,2 \pm 47,4	119,6	118,5 \pm 41,4	105,8	0,465 ^m
MPV	10,4 \pm 0,9	10,5	10,4 \pm 1,0	10,3	0,777 ^m

^m Mann-whitney u test

4.6. HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalık şiddetine göre KİMK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri araştırılırken, hastalık şiddeti orta şiddetli ve şiddetli olan hastalar tek bir grupta toplanarak, hafif şiddetli tutulumu olan hastalar ile karşılaştırıldı.

Hastalık şiddeti orta-şiddetli olan grupta sol KİMK ve ortalama KİMK değeri hastalık şiddeti hafif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile $p=0,018$, $p=0,047$). Hastalık şiddetine göre sağ KİMK değeri, hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastalık şiddetine göre KİMİK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyinin karşılaştırılması

	Hafif Şiddetli		Orta Şiddetli-Şiddetli		p
	Ort.s.s./n-%	Medyan	Ort.s.s./n-%	Medyan	
Sağ KİMİK (mm)	0,56 ± 0,10	0,60	0,59 ± 0,08	0,60	0,166 ^m
Sol KİMİK (mm)	0,54 ± 0,08	0,50	0,62 ± 0,10	0,60	0,018 ^m
Ortalama KİMİK (mm)	0,55 ± 0,08	0,55	0,61 ± 0,08	0,60	0,047 ^m
hs-CRP (pg/mL)	26,8 ± 9,0	24,8	26,6 ± 9,7	27,2	0,881 ^m
IL-1 β (pg/mL)	157,1 ± 25,1	161,8	167,9 ± 24,8	168,3	0,980 ^m
IL-6 (pg/mL)	188,2 ± 27,4	199,1	197,2 ± 24,1	198,2	0,424 ^m
TNF-a (pg/mL)	240,8 ± 40,1	248,4	249,0 ± 46,2	250,1	0,597 ^m
N/L oranı	1,71 ± 0,46	1,88	2,05 ± 0,69	1,89	0,284 ^m
P/L oranı	125,0 ± 40,1	119,6	126,1 ± 46,3	113,8	0,978 ^m
MPV	10,3 ± 1,0	10,3	10,5 ± 0,9	10,5	0,342 ^m

^m Mann-whitney u test

4.7. GÖZ TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN HASTA GRUPLARI ARASINDA KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Rozasea hastalarının 28'inde (%63,6) göz tutulumu saptanırken, 16'sında (%36,4) göz tutulumu yoktu.

Göz tutulumu olan grupta sağ KİMİK, sol KİMİK ve ortalama KİMİK değerleri sırası ile 0,61±0,08, 0,62±0,11 ve 0,61±0,08 iken; göz tutulumu olmayan grupta 0,55±0,10 , 0,56±0,08 , 0,55±0,07 olarak bulundu. Göz tutulumu olan grupta sağ KİMİK, sol KİMİK ve ortalama KİMİK değerleri göz tutulumu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05).

Göz tutulumu olan grupta serum hs-CRP değeri göz tutulumu olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p < 0,05). Göz tutulumu olan ve olmayan grupta IL-1β değeri, IL-6 değeri, TNF-α değeri, N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (> 0,05) (Tablo 10).

Tablo 10: Göz tutulumu olan ve olmayan hasta grupları arasında KİMK ve inflamasyon belirteçlerinin düzeyinin karşılaştırılması

	Göz Tutulumu (-)		Göz Tutulumu (+)		p
	Ort.s.s./n-%	Medyan	Ort.s.s./n-%	Medyan	
Sağ KİMK (mm)	0,55 ± 0,10	0,50	0,61 ± 0,08	0,60	0,015 ^m
Sol KİMK (mm)	0,56 ± 0,08	0,55	0,62 ± 0,11	0,60	0,045 ^m
Ort. KİMK (mm)	0,55 ± 0,07	0,55	0,61 ± 0,08	0,60	0,008 ^m
hs-CRP (pg/mL)	30,6 ± 8,6	30,6	24,4 ± 9,2	24,1	0,040 ^m
IL-1 β (pg/mL)	169,2 ± 22,7	167,6	162,9 ± 26,4	163,8	0,393 ^m
IL-6 (pg/mL)	203,8 ± 17,4	201,1	189,9 ± 27,4	190,3	0,071 ^m
TNF-a (pg/mL)	243,9 ± 47,0	255,1	248,7 ± 43,7	247,7	0,922 ^m
N/L oranı	1,80 ± 0,52	1,87	2,05 ± 0,71	1,91	0,428 ^m
P/L oranı	121,9 ± 40,8	115,7	128,1 ± 46,8	115,8	0,742 ^m
MPV	10,5 ± 0,9	10,5	10,4 ± 1,0	10,3	0,625 ^m

^m Mann-whitney u test

5. TARTIŞMA

Rozasea yüzde alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da immun sistem aktivasyonunun hastalık patofizyolojisinden primer olarak sorumlu olduğu düşünülmektedir. Rozasea tutulumu olan deride histopatolojik olarak kanıtlanmış mikst tip inflamatuvar infiltrat varlığı ve antiinflamatuvar tedaviyle iyileşme olması rozaseanın primer inflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini desteklemektedir. Psöriyazis vulgaris, romatoid artrit, lupus eritematozus gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (12-14). Sistemik inflamasyonun endotelial disfonksiyon yaparak aterosklerotik süreci başlattığı ve aterosklerozun tüm basamaklarında rol oynadığı kabul edilmektedir (16). Subklinik ateroskleroz varlığını araştırmak için en sık kullanılan yöntemlerden biri B-mod USG ile KİMK'in hesaplanmasıdır (111).

Bizim çalışmamızın öncelikli amacı da kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen rozaseada, hastaların KİMK değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmak ve subklinik ateroskleroz riskini belirlemektir. Bunun yanında inflamatuvar ve proaterojenik belirteçlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α ve hs-CRP'nin sistemik dolaşımdaki düzeylerini belirlemek ve KİMK değerleri ile ilişkilerini araştırmaktır. Rozaseanın ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı göstermek için geçirilmiş aterosklerotik hastalık öyküsü olan (MI, inme, periferik arter hastalığı ve aort anevrizması) ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastaları (dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, VKI>30, sigara içiciliği) çalışmamıza dahil etmedik.

Son yıllarda yapılmış bazı gözlemsel çalışmalarda rozaseanın birçok sistemik hastalıkla ilişkisi ortaya konulmuştur. Rozaseaya eşlik ettiği gösterilen hastalıklardan bazıları ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı, depresyon, anksiyete bozukluğu, migren, Alzheimer ve demans, Parkinson hastalığı, Tip 1 diyabet, böbrek hastalıkları ve non-melanoma deri kanserleridir (1,2,112-115). Rozasea birlikteliği en fazla araştırılmış hastalıklardan biri migrendir. Yakın zamanda Danimarka'da yapılan toplum bazlı çalışmada rozasea hastalarına %12,1 oranında migrenin eşlik ettiği ve bu

oranın genel popülasyondan anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (116). Rozasea ve migrenin benzer nörolojik inflamasyon yollarını ve nöropeptidleri paylaşması bu ilişkiden sorumlu tutulmuştur (7). Bizim çalışmamızda rozasea hastalarının 7'sinde (%15,9), kontrol hastalarının 3'ünde (%6,8) migren tanısı mevcuttu ancak her 2 grupta da kişi sayısı az olduğu için fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,179$).

Rozasea ve kardiyovasküler komorbiditeler arasındaki ilişkiye ait veriler tartışmalıdır. Bazı vaka-kontrol çalışmalarında rozasea hastalarında hiperlipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar açısından pozitif aile hikayesi, sigara ve alkol kullanımı gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü gösterilmiş ve bunun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur (6,8,9). Hua ve arkadaşları tarafından 2015'te yapılan bir çalışmada rozasea hastalarında koroner arter hastalığı riskinin normal popülasyona göre artmış (OR:1.35) olduğu bildirilmiştir (9). Ancak rozasea ile kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif korelasyon gösteren bu çalışmaların yanında, bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da vardır. Egeberg ve arkadaşlarının çalışmasında; rozasea hastalarının MI, iskemik ve hemorajik inme gibi kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler ölüm açısından normal popülasyona göre artmış risk taşımadığı gösterilmiştir (4). Buna benzer şekilde Marshall ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında rozasea ve kardiyovasküler risk faktörleri veya kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (11). Rozasea hastalarının ölüm sebeplerini araştıran bir kohort çalışmasında, kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle ölüm riskinin normal popülasyondan daha yüksek olmadığı gösterilmiştir (10).

Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en sık sebebi aterosklerotik hastalıklardır. Rozasea hastalarında subklinik ateroskleroza araştırmak için yapılan tek çalışma 2018 yılında ülkemizden bildirilmiştir. Belli ve arkadaşlarının 40 rozasea hastası ve 40 sağlıklı kontrol ile yaptığı kesitsel çalışmada rozasea hastalarının KİMK ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (117). Ancak bu çalışmada geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir ve rozasea hastalarında sistolik ve diyastolik tansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom oranının kontrol grubuna göre daha

yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple hasta grubunda görülen artmış karotis intima ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, hastalığa eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden mi yoksa bağımsız olarak rozaseanın kendisinden mi kaynaklandığını söylemek zordur. Biz çalışmamızda bu sebeple kardiyovasküler risk faktörlerinden herhangi birine sahip tüm kişileri çalışma dışı bırakarak, bias riskini minimuma indirmeyi hedefledik. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında sağ KİMK, sol KİMK ve ortalama KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu bulgu bize Belli ve arkadaşlarının çalışmasında artmış olarak bulunmuş KİMK değerlerinin rozaseanın kendisinden çok, eşlik eden diğer risk faktörlerine bağlı olabileceğini düşündürdü.

Rozaseanın patogenezinde rol oynayan farklı hücre tipleri tarafından salgılanan çeşitli sitokin ve kemokinlerin deri inflamasyonunda ana mediatörler oldukları gösterilmiştir. UV, sıcaklık değişimi, demodeks akarları ve alkol gibi rozasea tetikleyicileri TLR-2 ve katelisidin LL-37 sinyal yolları üzerinden proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α salınımını uyarır (67,118). Bu ilk sitokin dalgası sonucunda Th1, Th17 hücreleri ve nötrofillerin olay yerine gelmesi anjiogenez ve papül ve püstül formasyonu ile sonuçlanır. Gene rozasea tedavisinde kullanılan birçok topikal ve sistemik ajanın, antiinflamatuvar etki ile bu sitokinlerin salınımını azaltarak etki göstermesi ve klinik iyileşme sağlaması, sitokinlerin patogenezdaki önemli yerini kanıtlar niteliktedir (52). Casas ve arkadaşları, rozasealı hastaların derisinden alınan yüzeysel deri kazıntısı örneğinde TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gen ekspresyonunu değerlendirmişler ve hasta grubunda kontrol grubuna göre gen ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (51). Bir başka çalışmada rozasealı hastaların derisinde artmış miktarda bulunan LL-37'nin IL-6 ve interferon- β 1 ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir (119). Rozaseanın en önemli tetikleyicisi olarak kabul edilen UV'nin en güçlü uyardığı sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'dır (120). Mast hücrelerinin IL-1, IL-6 ve MMP'lerin ekspresyonunu artırıp lökosit kemotaksisini uyararak rozasea patogenezinde rol oynadıkları bilinmektedir (47). Kısacası bu inflamatuvar sitokinlerin rozaseadaki rolü lokal olarak ve gen ekspresyon düzeyinde kanıtlanmıştır ancak sistemik dolaşımdaki durumlarını değerlendiren çalışma sayısı oldukça az ve verileri çelişkilidir. Salamon ve arkadaşlarının çalışmasında rozasealı hastaların serumunda IL-6 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunurken, TNF- α düzeyleri arasında fark

bulunmamıştır (121). Topçu ve arkadaşları tarafından ülkemizden bildirilen bir çalışmada rozasea hastaları ile kontrol grubu arasında serum IL-1 α ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (122). Bizim çalışmamızda ise IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın her birinin serum düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Yani bu inflamatuvar sitokinler yalnızca lezyonlu deride gen ekspresyonu düzeyinde değil sistemik dolaşımında da artmıştı ve bu durumun rozaseanın sistemik hastalıklarla ilişkisine olası bir açıklama olabileceği düşünüldü. Bulgularımızın önceki çalışmalar ile uyumsuz olmasının bir nedeni ölçüm yöntemindeki farklılık olabilir. Bizim çalışmamızda serum sitokin düzeylerinin ölçümünde altın standart olarak kabul edilen ELİSA yöntemi kullanılırken, Topçu ve arkadaşlarının çalışmasında nispeten yeni olan “multiplex bead technology” yöntemi kullanılmıştır, ancak bu yöntemin validasyonu günümüzde ELİSA kadar ideal değildir (123). Daha önce yapılan çalışmalarda rozasea hastaları ile kontrol grubu arasında sitokin düzeyleri arasında fark tespit edilememiş olması; hastalık süresinin daha kısa veya hastalık şiddetinin daha düşük olması sebebiyle olabilir ancak çalışmalarda buna dair bilgi verilmediği için bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır.

Venöz kanda hs-CRP ve sedimantasyon düzeyi en iyi bilinen inflamasyon belirteçleridir ve uzun yıllardır birçok romatolojik, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta sistemik inflamasyon düzeyini belirlemek için kullanılmıştır. Son yıllarda bu klasik inflamasyon belirteçlerinin yanında nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, platelet/lenfosit (P/L) oranı ve ortalama platelet hacmi (MPV) gibi hematolojik parametreler de sistemik inflamasyon düzeylerini göstermekte başarılı olarak kullanılmaya başlanmıştır(124-126). Biz çalışmamızda rozasea hastalarında serum hs-CRP düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p<0,001$) bulduk; ancak sedimantasyon, N/L oranı, P/L oranı ve MPV açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Bizim bulgularımıza paralel şekilde Sinikumpu ve arkadaşlarının serum inflamasyon düzeyi ile bazı deri hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları kohort çalışmasında, rozasea hastalarının serum hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (127). Bir başka çalışmada rozasea hastalarında serum CRP ve N/L oranının kontrol grubuna göre artmış olduğu gösterilmiş, ancak P/L oranları ve MPV düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada CRP düzeyleri ile N/L oranları arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir

(128). Sedimentasyon hızını akut inflamasyon haricinde serum albümin konsantrasyonu, immunglobulin düzeyi ve eritrosit sayısı gibi başka faktörlerin etkilemesinden dolayı inflamatuvar durumu göstermede hs-CRP kadar spesifik kabul edilmez. Aynı zamanda minör inflamasyonlar sedimentasyon hızını yükseltmek için yeterli olmayabilir (129). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında sedimentasyon hızları arasında fark bulamayışımızı, belirtecin nonspesifik olması ve minör inflamasyonlardan etkilenmemesi ile açıklayabiliriz. N/L düzeyi ise dehidratasyon, hiperhidratasyon, kullanılan laboratuvar yöntemi gibi farklı parametrelerden etkilenebilir ve standardizasyonu zordur. (130). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular rozasea hastalarında serum inflamasyon düzeyini belirlemede hs-CRP testinin diğer inflamasyon belirteçlerinden (sedimentasyon, N/L oranı, P/L oranı, MPV) daha başarılı olduğunu düşündürmüştür.

Rozasea ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki muhtemel bağlantı her iki hastalığın patogenezinde rol oynayan doğal ve edinsel bağışıklık sistemi disregulasyonudur (7). Makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, Th1 ve Th17 hücreleri, B hücreleri ve vasküler endotelyum gibi birçok farklı hücre tipinin hem rozasea ve hem de ateroskleroz patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (34,47,54). Bu hücreler tarafından indüklenen ve salgılanan primer efektör moleküller (LL-37, MMP, ROT) , sitokin ve kemokinler her iki hastalıkta da ortak olarak rol oynamaktadır (7). IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın hem rozasea lezyonlarında hem de aterosklerotik plaklarda ekspresyon düzeylerinin artmış olduğu bilinmektedir (51,131). Biz de çalışmamızda bu sitokinlerin serum düzeylerinin rozasea hastalarında subklinik ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Serum IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeylerinden hiç biri KİMK değerleri ile korele bulunmadı(p>0,05). Bunların dışında, inflamasyon belirteçlerinden hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı ve MPV değerleri ile KİMK arasında da korelasyon saptanmadı (p>0,05). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgularla serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve hs-CRP düzeylerinin rozasea hastalarında subklinik ateroskleroz prediktörü olarak kullanılmaya uygun olmadığı sonucuna vardık. Bizim bulgularımıza benzer şekilde Belli ve arkadaşlarının çalışmasında da rozasea hastalarında KİMK ve serum CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır (117).

Casas ve arkadaşlarının yüzeyel deri kazıntısı örneklerinden IL-1 β ve TNF- α gen ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında PPR hasta grubunda ETR grubuna göre ekspresyonun daha fazla olduğunu bulmuşlardır (51). Buhl ve arkadaşları ise PPR hasta grubunda immunhistokimyasal olarak T hücre, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerin ETR grubuna göre daha yoğun olduğunu göstermişlerdir. Gene aynı çalışmada spesifik sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunun ETR dahil tüm kutanöz rozasea tiplerinde arttığı, ancak bu artışın en çok PPR tipinde olduğu bulunmuştur (54). ETR ve PPR alt tiplerinin her ikisinin patogenezinde de benzer hücresel yollar rol oynamasına karşın, papül ve püstül gelişimi için bazal bir inflamasyon eşiğinin aşılması gerektiği öne sürülmüştür (52). Kısaca lokal olarak ve gen ekspresyon düzeyinde PPR alt tipinin ETR'den daha inflamatuvar olabileceği gösterilmiştir ancak bildiğimiz kadarıyla sistemik dolaşımdaki inflamasyon düzeylerini karşılaştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızda ETR ve PPR alt tipleri arasında IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). Ortalama KİMK değerleri de her iki alt tip arasında benzer bulundu ($p > 0,05$). Bulgularımız rozaseada sistemik inflamasyon düzeyinin rozasea alt tipinden bağımsız olduğunu düşündürdü. Ancak fimatöz rozasea grubunda yalnızca 2 hasta olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Bu yüzden özellikle fimatöz alt tip ile diğer alt tipler arasında sistemik inflamasyon düzeyini karşılaştıracak ek çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Çalışmamızda hastalık şiddetinin çalışma parametreleri ile olan ilişkisini incelerken, hastalık şiddeti orta şiddetli ve şiddetli olan hastaları tek bir grupta toplayarak, hafif şiddetli tutulumu olan hastalar ile karşılaştırdık. Buna göre orta şiddetli-şiddetli rozaseaya sahip hastaların ortalama KİMK değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,047$). Ancak serum inflamatuvar sitokin ve belirteçleri açısından gruplar arasında fark saptanmaması ($p > 0,05$) nedeniyle, kutanöz tutulumun yaygınlığı ve şiddetinin sistemik inflamasyon düzeyi ile ilişkili olmadığı düşünüldü. Barbara ve arkadaşlarının 65 rozasea hastası ve 65 sağlıklı kontrol ile yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında orta şiddetli-şiddetli tutulumu sahip olan rozasea hastalarının hafif tutulumu sahip olan hastalara oranla hiperlipidemi (OR=6,8), hipertansiyon (OR=4,0), metabolik hastalıklar (OR=4,4) ve kardiyovasküler hastalıklar (OR=4,3) açısından daha fazla risk taşıdığı gösterilmiş ve rozaseaya eşlik

eden sistemik hastalıkların rozasea şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(6). Bu çalışmadaki bulgularla uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da rozasea hastalarında subklinik ateroskleroz gelişme riski klinik şiddet ile ilişkili idi. Bu yüzden özellikle şiddetli tutulumu sahip rozasea hastalarının diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından da sorgulanarak bunların erken kontrol altına alınmasının, bu grupta gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkları önlemede önemli bir basamak olabileceğini düşünmekteyiz.

Oküler tutulum rozasea hastalarında ortalama %20 olarak görülürken, çeşitli çalışmalarda %6-58 arasında değişen prevalanslar bildirilmiştir (20,31,32). Bizim çalışmamızda hastaların %64'ünde göz tutulumu mevcuttu. Bu oranın diğer çalışmalara göre nispeten daha yüksek olması tüm hastaların oküler şikayetleri olmasa dahi göz hekimi tarafından ayrıntılı oftalmolojik muayene edilmiş olması ile açıklanabilir. Oküler rozasea patogenezinde de kutanöz formda olduğu gibi inflamasyon ve immün sistem disregulasyonu yer almaktadır. Oküler rozasea hastalarının göz yaşı sınırlarında IL-1 β , MMP-8 ve MMP-9 konsantrasyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir (132-134). Michel ve arkadaşlarının çalışmasında oküler rozasea tutulum şiddetinin kutanöz rozasea varlığı, şiddeti veya alt tipi ile ilişkili olmadığı bulunmuş ve bu iki durumun birbirinden ilişkisiz geliştiği düşünülmüştür (32). Bizim çalışmamızda göz tutulumu olan hastaların ortalama KİMK değerleri olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu($p < 0,05$). Bu durum bize göz tutulumu olan rozasea hastalarının olmayan gruba göre kardiyovasküler hastalıklar açısından daha fazla risk taşıyabileceğini düşündürdü. Ancak göz tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p < 0,05$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Topcu-Yılmaz ve arkadaşları, oküler tutulumlu ve tutulumsuz rozasea hastalarının serum örneklerinde IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerini karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulamamıştır (122). Çalışmamızda iki grup arasında serum proaterojenik sitokin düzeyleri arasında fark izlenmezken, ortalama KİMK'in oküler tutulumu olan hastalarda daha yüksek olarak saptanması bu hastalarda sistemik dolaşımdaki sitokinlerin dışında başka faktörlerin aterosklerotik süreci etkilemiş olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızın tek bir merkezde yürütülen kesitsel bir çalışma olması sebebiyle bazı limitasyonları bulunmaktadır. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastaları çalışma dışı bırakmış olmamız, çalışmamızın gücünü artırsa da bu özelliklere sahip hastaların zor bulunması sebebiyle örneklem büyüklüğümüz azdır. Subklinik ateroskleroz riskini değerlendirmek için yalnızca B-mod USG ile KİMK ölçümü yöntemi kullanılmış olup; ekokardiyografik parametreler, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve brakial akım aracılı dilatasyon gibi diğer yöntemlerle inceleme yapılmamıştır. Bireysel olarak subklinik ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek faktörlerden olan beslenme tarzı ve egzersiz durumu göz ardı edilmiştir.

Çalışmamız rozasea hastalarında proinflamatuvar ve proaterojenik belirteçlerin sistemik dolaşımdaki düzeyini ve bununla KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması sebebiyle değerlidir. Çalışmamızda rozaseada kanda sistemik inflamatuvar belirteçlerin kontrol grubuna göre yüksek bulunması ancak KİMK değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemesi ve bu belirteçler ile KİMK arasında korelasyonun saptanmamış olmaması; rozaseadan kaynaklanan sistemik inflamasyonun diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda ateroskleroza uyaracak kadar kuvvetli olamayabileceğini düşündürdü. Bir başka açıklama ise hastalık süresinin kısa olması olabilir. Çalışmamızda ortalama hastalık süresi 5,2 yıl olarak hesaplandı. Bu süre sistemik inflamasyonun USG yöntemi ile ölçülebilecek intimal kalınlaşmaya sebep olması için yeterli olmayabilir. Ancak çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle gerçek bir sebep sonuç ilişkisi kurmak mümkün değildir, bunun için daha geniş çaplı prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kişilerin dahil edilmediği çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında KİMK değerlerinde farklılık saptanmamış olmamız; bazı çalışmalarda rozasea hastalarında sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu gösterilen kardiyovasküler hastalık riskinin rozaseanın kendisinden çok, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olabileceğini düşündürdü. Ancak göz tutulumu olan hastaların olmayanlara göre ve şiddetli rozasea tutulumu olanların hafif olanlara göre KİMK değerlerinin daha yüksek bulunması özellikle bu grupların kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk taşıyabileceği ihtimalini akla getirdi. Bu yüzden, rozasea hastalarının kardiyovasküler risk faktörleri açısından

sorgulanması ve bunların erken kontrol altına alınması ile kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği sonucuna varıldı.



6. SONUÇLAR

- Çalışmamızın rozasea hastalarında serum inflamatuvar belirteçlerinin düzeylerini ve bunların KİMK ile olan ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile literatüre katkı sağlayabileceği düşünüldü.
- Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kişilerin çalışmaya dahil edilmemesi ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilecek bu faktörlerin KİMK değerleri üzerine etkisi ve bias riski minimum düzeye indirildi.
- Hasta ve kontrol grubu arasında sağ KİMK, sol KİMK ve ortalama KİMK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
- Rozasea hastalarının 2'sinde (%4,5) karotis arter plağı tespit edilirken, kontrol grubu hastalarının 3 (%6,8) tanesinde sağ karotis arterde plak tespit edildi. Karotis arter plak varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
- Hasta ve kontrol grupları arasında KİMK değerlerinde ve karotis plak varlığında farklılık saptamamış olmamız; bazı çalışmalarda rozasea hastalarında sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu gösterilen kardiyovasküler hastalık riskinin rozaseanın kendisinden çok , eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı olabileceğini düşündürdü.
- Hasta grubunun serum IL-1 β ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,001$) ve hs-CRP ($p<0,001$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgularla rozaseada inflamasyonun yalnızca deriye sınırlı olmayıp sistemik dolaşımında da artmış olduğu sonucuna varıldı.
- Hasta grubu ve kontrol grubu arasında sedimentasyon hızı, N/L oranı, P/L oranı, MPV, açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).
- Ortalama KİMK değeri ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$). Bu bulgularla, bu inflamatuvar belirteçlerin rozasea hastalarında subklinik ateroskleroz prediktörü olarak kullanılmaya uygun olmadığı düşünüldü.
- Hastalık süresi ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri arasında korelasyon gözlenmedi ($p >0,05$).

- ETR ve PPR alt tipleri arasında sağ KİMK, sol KİMK, ortalama KİMK, IL-1 β , IL-6, TNF- α , hs-CRP, N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).
- Hastalık şiddeti orta-şiddetli olan grupta sol KİMK($p=0,018$) ve ortalama KİMK değeri($p=0,047$) hastalık şiddeti hafif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalık şiddetine göre sağ KİMK değeri, hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , N/L oranı, P/L oranı, MPV değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).
- Rozasea hastalarının 28'inde (%63,6) göz tutulumu saptanırken, 16'sında (%36,4) göz tutulumu yoktu. Göz tutulumu olan grupta sağ KİMK ($p=0,015$), sol KİMK ($p=0,045$) ve ortalama KİMK ($p=0,08$) değerleri göz tutulumu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- Göz tutulumu olan grupta serum hs-CRP değeri göz tutulumu olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p< 0,040$). Göz tutulumu olan ve olmayan grupta IL-1 β , IL-6, TNF- α , N/L, P/L, MPV değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($>0,05$).
- Rozasea hastaları arasında göz tutulumu olanlar ve şiddetli kutanöz hastalığa sahip olanların KİMK değerlerinin daha yüksek olarak bulunması nedeniyle, özellikle bu gruptaki hastaların eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri açısından sorgulanması ve varsa erken dönemde kontrol altına alınması kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir basamak olabilir.
- Çalışmanın ana limitasyonları örneklem büyüklüğü azlığı ve subklinik ateroskleroza araştırmak için yalnızca KİMK ölçümü yönteminin kullanılmış olması idi. Ekokardiyografik parametreler, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve brakial akım aracılı dilatasyon gibi farklı yöntemlerin birlikte kullanılarak yapılacağı çalışmalar konu ile ilgili daha detaylı bilgi sahibi olmamıza yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS ve ark. Rosacea in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Population-based Case-control Study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:680-7.
- 2.Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology* 2016;232:208-13.
- 3.Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:399-406.
- 4.Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:336-9.
- 5.Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:667-72.e1.
- 6.Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S ve ark. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:604-8.
- 7.Holmes AD, Spoendlin J, Chien AL, Baldwin H ve ark. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:156-166.
- 8.Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1165-9.
- 9.Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC ve ark. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:249-54.
- 10.Egeberg A, Fowler JF, Jr., Gislason GH, Thyssen JP. Nationwide Assessment of Cause-Specific Mortality in Patients with Rosacea: A Cohort Study in Denmark. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:673-679.
- 11.Marshall VD, Moustafa F, Hawkins SD, Balkrishnan R ve ark. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A Propensity-Matched Case Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6:649-658.
- 12.Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med* 2014;127:12-8.
- 13.Puttevils D, De Vusser P, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol* 2014;69:111-8.
- 14.Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E ve ark. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1-6.
- 15.Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:S21-31.
- 16.Steyers CM, 3rd, Miller FJ, Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci* 2014;15:11324-49.

17. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D ve ark. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;228:1-11.
18. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R ve ark. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13705.
19. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M ve ark. Rosacea - S1 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:768-80; 768-79.
20. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012;167:598-605.
21. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
22. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol* 2010;90:269-73.
23. Tan J, Schofer H, Araviiskaia E, Audibert F ve ark. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:428-34.
24. Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:70-3.
25. Alexis AF. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare. *Cutis* 2010;86:60-2.
26. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005;210:100-8.
27. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803.
28. Cheong KW, Yew YW, Lai YC, Chan R. Clinical characteristics and management of patients with rosacea in a tertiary dermatology center in Singapore from 2009 to 2013. *Int J Dermatol* 2018;57:541-546.
29. Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C ve ark. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008;144:167-71.
30. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther* 2006;19:196-201.
31. Starr PA, Macdonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med* 1969;62:9-11.
32. Michel JL, Cabibel F. [Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:20-4.
33. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:565-71.
34. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M ve ark. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:2-11.
35. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS ve ark. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol* 2015;151:1213-9.
36. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R ve ark. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015;135:1548-1555.
37. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:91-110.
38. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H ve ark. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *Faseb j* 2006;20:2068-80.

39. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M ve ark. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-80.
40. De Y, Chen Q, Schmidt AP, Anderson GM ve ark. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med* 2000;192:1069-74.
41. Kocuzulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F ve ark. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003;111:1665-72.
42. Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol* 2014;23:868-73.
43. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS ve ark. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-11.
44. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW ve ark. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011;131:688-97.
45. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009;55:77-81.
46. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC ve ark. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:544-8.
47. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A ve ark. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014;134:2728-2736.
48. Hermes B, Welker P, Feldmann-Boddeker I, Kruger-Krasagakis S ve ark. Expression of mast cell growth modulating and chemotactic factors and their receptors in human cutaneous scars. *J Invest Dermatol* 2001;116:387-93.
49. Pu LL, Smith PD, Payne WG, Kuhn MA ve ark. Overexpression of transforming growth factor beta-2 and its receptor in rhinophyma: an alternative mechanism of pathobiology. *Ann Plast Surg* 2000;45:515-9.
50. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010;10:210-5.
51. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B ve ark. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol* 2012;21:906-10.
52. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26:659-667.
53. Salzer S, Kresse S, Hirai Y, Koglin S ve ark. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea. *J Dermatol Sci* 2014;76:173-9.
54. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J ve ark. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol* 2015;135:2198-2208.

55. Brown TT, Choi EY, Thomas DG, Hristov AC ve ark. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:100-7.
56. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin* 2018;36:81-86.
57. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, Falay T ve ark. Demodex mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatol* 2017;58:e26-e30.
58. Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC ve ark. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One* 2011;6:e16594.
59. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157:474-81.
60. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K ve ark. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:49-52.
61. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:266-72.
62. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:1974-80.
63. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:749-58; quiz 759-60.
64. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol* 2017;9:e1361574.
65. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD ve ark. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol* 2012;132:1253-62.
66. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P ve ark. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:53-62.
67. Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F ve ark. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments. *Adv Ther* 2016;33:1481-501.
68. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L ve ark. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-7.
69. Marks R, Jones EW. Disseminated rosacea. *Br J Dermatol* 1969;81:16-28.
70. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:468-72.
71. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C, Hernandez-Barrera L ve ark. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res* 2015;46:328-38.
72. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
73. van der Valk FM, van Wijk DF, Stroes ES. Novel anti-inflammatory strategies in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:532-9.

- 74.**Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011;17:1410-22.
- 75.**Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM ve ark. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation* 2000;102:1697-702.
- 76.**Brizzi MF, Formato L, Dentelli P, Rosso A ve ark. Interleukin-3 stimulates migration and proliferation of vascular smooth muscle cells: a potential role in atherogenesis. *Circulation* 2001;103:549-54.
- 77.**Simonini A, Moscucci M, Muller DW, Bates ER ve ark. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. *Circulation* 2000;101:1519-26.
- 78.**Li H, Freeman MW, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. *J Clin Invest* 1995;95:122-33.
- 79.**Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000;102:2636-42.
- 80.**Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS ve ark. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. *Am J Pathol* 1985;121:394-403.
- 81.**Libby P, Warner SJ, Friedman GB. Interleukin 1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* 1988;81:487-98.
- 82.**Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T ve ark. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1996;97:769-76.
- 83.**Kirri H, Niwa T, Yamada Y, Wada H ve ark. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:656-60.
- 84.**Elhage R, Maret A, Pieraggi MT, Thiers JC ve ark. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1998;97:242-4.
- 85.**Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG ve ark. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-1131.
- 86.**Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
- 87.**Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB ve ark. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
- 88.**Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD ve ark. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *Jama* 2005;294:1799-809.
- 89.**Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N ve ark. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2364-7.
- 90.**Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J ve ark. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012;379:1205-13.

- 91.** Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE ve ark. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379:1214-24.
- 92.** Canault M, Peiretti F, Poggi M, Mueller C ve ark. Progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice that express distinct molecular forms of TNF-alpha. *J Pathol* 2008;214:574-83.
- 93.** Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H ve ark. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005;180:11-7.
- 94.** Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC ve ark. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
- 95.** Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE ve ark. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
- 96.** Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
- 97.** Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L ve ark. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21:1584-90.
- 98.** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL ve ark. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- 99.** Vena GA, Vestita M, Cassano N. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther* 2010;23:144-51.
- 100.** Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:786-792.e8.
- 101.** Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P ve ark. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
- 102.** O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010;31:1682-9.
- 103.** Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M ve ark. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
- 104.** El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E ve ark. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:661-6.
- 105.** Gonzalez-Lopez MA, Hernandez JL, Lacalle M, Mata C ve ark. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:329-35.
- 106.** C K, M E, G K, O K ve ark. The Relationship between Lichen Planus and Carotid Intima Media Thickness. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:738-743.

- 107.**Keser G, Aksu K, Tamsel S, Ozmen M ve ark. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S71-6.
- 108.**Sereflican M, Sereflican B, Dagistan E, Goksugur N ve ark. Subclinical atherosclerosis in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2016;22:573-7.
- 109.**Guevara-Gutierrez E, Tlacuilo-Parra A, Gutierrez-Fajardo P, Sanchez-Tenorio T ve ark. A study of the association of acanthosis nigricans with subclinical atherosclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83:190-194.
- 110.**Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H ve ark. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-6.
- 111.**Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol* 2010;13:186-97.
- 112.**Chiu HY, Huang WY, Ho CH, Wang JJ ve ark. Increased risk of chronic kidney disease in patients with rosacea: A nationwide population-based matched cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0180446.
- 113.**Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol* 2016;79:921-8.
- 114.**Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Neurol* 2016;73:529-34.
- 115.**Li WQ, Zhang M, Danby FW, Han J ve ark. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. *Br J Cancer* 2015;113:520-3.
- 116.**Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH ve ark. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:454-458.
- 117.**Belli AA, Altun I, Altun I. Thickness of carotid intima and epicardial fat in rosacea: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol* 2017;92:820-825.
- 118.**Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:40-7.
- 119.**Takahashi T, Kulkarni NN, Lee EY, Zhang LJ ve ark. Cathelicidin promotes inflammation by enabling binding of self-RNA to cell surface scavenger receptors. *Sci Rep* 2018;8:4032.
- 120.**Brink N, Szamel M, Young AR, Wittern KP ve ark. Comparative quantification of IL-1beta, IL-10, IL-10r, TNFalpha and IL-7 mRNA levels in UV-irradiated human skin in vivo. *Inflamm Res* 2000;49:290-6.
- 121.**Salamon M, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, Lukamowicz M ve ark. [Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea]. *Przegl Lek* 2008;65:371-4.
- 122.**Topcu-Yilmaz P, Atakan N, Bozkurt B, Irkec M ve ark. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:351-9.

- 123.**Leng SX, McElhanev JE, Walston JD, Xie D ve ark. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:879-84.
- 124.**Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:139-43.
- 125.**Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26:680-1.
- 126.**Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016;26:372-6.
- 127.**Sinikumpu SP, Huilaja L, Auvinen J, Jokelainen J ve ark. The Association Between Low Grade Systemic Inflammation and Skin Diseases: A Cross-sectional Survey in the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Acta Derm Venereol* 2018;98:65-69.
- 128.**Akin Belli A, Kara A, Ozbas Gok S. Can Hematologic Parameters be an Indicator of Metabolic Disorders Accompanying Rosacea? *Acta Dermatovenerol Croat* 2017;25:145-150.
- 129.**Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr* 2015;38:93-4.
- 130.**Balta S, Kurtoglu E, Kucuk U, Demirkol S ve ark. Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12:537-8.
- 131.**Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26:673-85.
- 132.**Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology* 1997;104:1868-74.
- 133.**Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A ve ark. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-9.
- 134.**Maatta M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S ve ark. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea--treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:957-62.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Sümeyre Seda Ertekin

Doğum yeri ve tarihi: 17.08.1988 İstanbul

Uyruğu: Türk

İletişim adresi: drsumeyreertekin@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce, Almanca, İspanyolca

II- Eğitimi

2007-2013 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2002-2007 İstanbul Lisesi

1999-2002 Avcılar Borusan Otomatik Zehra Nurhan Kocabıyık İlköğretim Okulu

1994-1999 Adem Çelik İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

Eylül 2013- Ocak 2014 İstanbul Büyükçekmece Toplum Sağlığı Merkezi Pratisyen Tabip

IV-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği

European Academy of Dermatology and Venerology

European Association of Dermato-Oncology

International Dermoscopy Society

V- Bilimsel etkinlik ve yayımları:

a) Makale/ olgu bildirimi:

1. Ertekin SS, Ozkur E, Lelebici C, Gurel MS, Erdemir AVT. Cutaneous Angiosarcoma Mimicking Panniculitis in the Lower Extremities. *Indian journal of dermatology*. 2017;62(3):322-324.
2. Ertekin SS, Gurel MS, Erdemir AVT, Lelebici C. Systemic interferon alfa injections for the treatment of a giant orf. *Cutis*. 2017;99(5):E19-e21.
3. Morgado-Carrasco D, Ertekin SS, Combalia A, Ferrandiz L. Histologic Diagnosis of Melanocytic Lesions and Melanoma: Real Challenges. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2018.
4. Morgado-Carrasco D, Terc F, Ertekin SS, Ferrandiz L. Good News on Adjuvant Therapy for Advanced Cutaneous Melanoma. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2018.
5. Morgado-Carrasco D, Terc F, Ertekin SS, Ferrandiz L. Immunotherapy For Advanced Skin Cancer. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2018.

b) Sözlü Sunum:

1. Ertekin SS, Gurel M, Erdemir A, Lelebici C. Systemic interferon alfa-2a injections for treatment of giant orf. *8th Cosmetic Surgery Forum*” Las Vegas, Amerika, Aralık 2016
2. Ertekin SS, Manuben E, Carrera C, Zalacaín AJ, Malvey J, Puig S. Impact of dermoscopy training course on the ability of detecting acral melanomas in podiatrists. *5th World Congress of Dermoscopy, Selanik, Yunanistan*, Haziran 2018

c) Poster Bildirileri:

1. Ertekin SS, Ozkur E, Erdemir A, Gurel MS, Lelebici C. Topical tacrolimus, promising alternative treatment for recalcitrant oral erosive lichen planus: a case report. *23rd European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Amsterdam, Hollanda*,. 8-12 Ekim 2014

2. Ertekin SS, Ozkur E, Leblebici C, Gurel MS, Erdemir A. Pannikülitisi taklit eden kutanöz anjiosarkom: Genç erkek hastada ayak bileği yerleşimi. *Dermatoloji Bahar Sempozyumu, Antalya, Türkiye, 8-12 Nisan 2015*
3. Ertekin SS, Gurel MS, Leblebici C, Erdemir A, Gore M. Pigmente Purpurik Dermatoz: Klinik Özellikler. 22. *Prof. Dr. Lutfu Tat Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 18-22 Kasım 2015*
4. Karahallı F, Ertekin SS, Mercan S, Sarı Y, Gurel MS. Morel-Lavalle Sendromu: Olgu bildirimi. 22. *Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 18-22 Kasım 2015*
5. Gurel MS, Falay F, Ertekin SS, Aksu A, Leblebici C. Rezidivan Layşmanyazis: Kutanoz Leishmanyazisin ilginç ve nadir bir formu. 22. *Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 18-22 Kasım 2015*
6. Aksu A, Ertekin SS, Yıldırım MS, Leblebici C, Karahallı F, Erdemir A. Extramammary Paget Disease. *24th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Kopenhag, Danimarka, 7-11 Ekim 2015*
7. Ertekin SS, Aksu A, Gurel MS. Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by multiple cutaneous squamous cell carcinomas: A report of 2 cases. *25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Viyana, Avusturya, 19-23 Ekim 2016*
8. Erdemir A, Ertekin SS, Leblebici C. Atypical anogenital herpes infection as first manifestation of human immunodeficiency virus(HIV) infection: A case report. *25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Viyana, Avusturya, 19-23 Ekim 2016*
9. Ertekin SS, Sarıkaya E, Kiremitci U, Leblebici C. Nadir görülen bir malign deri eki tümörü: Ekrin Porokarsinoma. 26. *Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 19-23 Ekim 2016*
10. Ertekin SS, Erdemir A, Sarı Y, Leblebici C, Gurel MS. Büyük Hücreli Transformasyon ile Başlayan Mikozis Fungoides: Bir olgu sunumu. 9. *Dermatoloji Bahar Sempozyumu, Antalya, Türkiye 12-15 Nisan 2017*

11. Sarı Y, Gurel MS, Ertekin SS, Polat A, Leblebici C. Nadir Görülen bir kutanöz adneksiyal neoplazi: Malign Hidroakantoma Simpleks. 9. *Dermatoloji Bahar Sempozyumu, Antalya, Türkiye, 12-15 Nisan 2017*
12. Ertekin SS, Erdemir A, Leblebici C, Gurel MS, Yıldırım M. Skin coloured papules of neck: 3 cases with clinical similarity but different diagnosis. *26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Genova, İsviçre, 13-17 Eylül 2017*
13. Gurel MS, Ertekin SS, Aksu A, Mercan S, Leblebici C. Vulvoperineal Crohn's: A case report of a rare diagnostic entity. *26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Genova, İsviçre, 13-17 Eylül 2017*
14. Ertekin SS, Aksu A, Leblebici C, Bal E, Gurel MS. Persistent Suppurative Nodules on the Face: A case report of Scrofuloderma. *15th European Academy of Dermatology and Venereology Spring Symposium, Budva, Karadağ, 3-6 Mayıs 2018*

EKLER

EK-1. TEZ KONUSU ONAM FORMU

<p>Tez konusu Rozasea hastalarında karotis intima-media kalınlığı ile serum proinflatuar sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması</p>
<p>Araştırma sorusu: Kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan rozaseada subklinik ateroskleroz ve serum proinflatuar sitokin düzeyleri normal popülasyona göre artmış mıdır?</p>
<p>Araştırmanın Amacı: Rozasea hastalığında subklinik ateroskleroz sıklığını, serum proinflatuar sitokinlerinin düzeyini ve bunların hastalık subtipi, süresi ve şiddeti ile olan ilişkisini araştırmak</p>
<p>Araştırma Amacı yada amaçları ile ilgili seçim yapınız:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Tanımlama Yapmak <input type="checkbox"/> Karşılaştırma Yapmak <input type="checkbox"/> İlişkileri Açıklamak <input type="checkbox"/> Uyum/Benzerlik Kontrolü Yapmak <input type="checkbox"/> Diğer</p>
<p>Araştırma materyallerini, popülasyonunu tanımlayınız. (İnsanlar için; özellik, varsa hastalık tanımı, yaş, cinsiyet, ırk vb. hayvanlar için; cins, tür, ağırlık vb.)</p> <p>Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak rozasea tanısı konulan; 18-70 yaş arası 45 rozasea hastası ve kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve deri fenotipi uyumlu 45 sağlıklı gönüllü alınması planlandı.</p>
<p>Araştırma biriminizi işaretleyiniz</p> <p><input type="checkbox"/> Hastane arşiv verileri <input checked="" type="checkbox"/> Gönüllüler (hasta ve/veya sağlıklı) <input type="checkbox"/> Deney hayvanları <input type="checkbox"/> İn vitro deneme (ilaç çözünürlüğü, bakteri üretme, malzeme dayanıklılık, hijyen, simülasyon vb.)</p>
<p>Dahil etme ve hariç tutma kriterlerini belirtiniz?</p> <p>Dahil etme kriterleri:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Çalışmaya katılmayı kabul etmesi2) Onam formunu okuması ve yazılı olarak çalışmaya katılacağını bildirmesi3) 18 yaş üzerinde olması <p>Hariç tutma kriterleri:</p> <ol style="list-style-type: none">1-<18 yaşında olması2-Geçirilmiş kardiyovasküler hastalık anamnezinin olması (iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, cerebrovasküler olay, periferik arter hastalığı)3-Tip 1 veya tip 2 DM hastası olması (açlık kan glukozu >126 mg/dl)4-Hipertansiyon (kan basıncı ≥140/90 mmHg) olması5-Dislipidemi (LDL-kolesterol ≥130 mg/dl, HDL, Trigliserit>150mg/dl)6-Kronik böbrek yetmezliğinin olması (serum kreatin düzeyi >1.3 olması)7-Dermatolojik veya sistemik başka bir kronik inflamatuvar hastalığının olması (Psöriyazis vulgaris, romatoid artrit, SLE, inflamatuvar barsak hastalıkları vb)8- Sigara kullanması9-Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi olan ilaç kullanıyor olması (antihipertansif, antihiperlipidemik,antidiyabetik)

Araştırmanın birincil sonuç değişkenlerini tanımlayınız. (Fizik muayene bulgusu, komplikasyon/sağ kalım, görüntüleme, patoloji, laboratuvar bulguları, hasta geri bildirimleri, vb değişkenler?)

Araştırmanın görüntüleme yöntemi olarak birincil sonuç değişkenleri karotis intima media kalınlığı, karotiste plak varlığı ve kalsifikasyon varlığının tespitidir. Laboratuvar bulgusu olarak birincil sonuç değişkenleri ise serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve HsCRP ,hs-CRP ve kan nötrofil/lenfosit oranı düzeyleridir.

Araştırma tasarımı yazınız (Aşağıdaki tasarımlardan yararlanarak belirtiniz)

Prospektif gözlemsel kesitsel karşılaştırmalı çalışma olarak tasarlandı

İlaç çalışmaları (Faz 1 ve/veya Biyoeşdeğerlik Biyoyararlanım, Faz 2 İlaç Doz Çalışması, Faz 3 Randomize Kontrollü Deneysel İlaç Çalışması (Etkililik ve Güvenlilik Çalışması), Faz 4 Randomize Kontrollü Deneysel İlaç Çalışması (Etkililik ve Güvenlilik Çalışması)

Randomize Kontrollü veya Randomize Olmayan Deneysel İlaç Dışı Çalışma

Prospektif-Retrospektif Gözlemsel Vaka Serisi

Prospektif- Retrospektif Gözlemsel Kesitsel Çalışma-Hastane tabanlı veya Toplum tabanlı

Prospektif- Retrospektif Gözlemsel Karşılaştırmalı Vaka Serisi Etkinlik, Güvenlilik, Maliyet Çalışması

Prospektif- Retrospektif Vaka Kontrol-Hastane tabanlı veya Toplum tabanlı

Prospektif- Retrospektif Nested Vaka Kontrol

Prospektif-Retrospektif Gözlemsel Referans Aralığı-Hastane tabanlı veya-Toplum tabanlı

Prospektif- Retrospektif Gözlemsel Tam Testi Performans Çalışması

Prospektif-Retrospektif Kohort Çalışma

Hayvan Deneyi Çalışması

In Vitro Çalışma

Diğer

Birincil sonuç değişkeni için araştırma hipotezinizi yazınız.

Rozasea kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu inflamatuvar süreç rozasea hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riski artırmaktadır. Rozasea hastalarında kontrol grubuna kıyasla karotis intima media kalınlığı, karotis plakları prevalansı, proinflamatuvar sitokinlerden serum IL-1 β , IL-6, TNF- α düzeyi ve kronik inflamasyon belirteçlerinden hs-CRP ve kan nötrofil/lenfosit oranı kontrol grubuna göre artmıştır.

Araştırma sonucunda karşılaştırma veya hipotez testleri yapılacaksa, birincil sonuç değişkeninizde çalışma grupları bakımından ortaya çıkacak minimum klinik anlamlı bir farkı (siz tanımlayınız) istatistik anlamlı bulabilmek için gerekli örneklem sayısının minimum %80 güç ve maksimum %5 tip 1 hata için tahmini değerini ve nasıl hesapladığınızı yazınız.

Daha önce bu konuda başka bir dermatolojik hastalıkta yapılmış benzer bir çalışmanın (*) vaka grubundaki hastaların karotis intima plak kalınlıklarının ortalama+ standart sapma değeri ile kontrol grubundaki hastaların karotis intima plak kalınlıklarının ortalama+ standart sapma değeri referans kabul edilerek , minimum %80 güç ve maksimum %5 tip 1 hata için çalışmaya alınması gereken minimum örneklem sayısı her bir grup için 37 olarak belirlenmiştir.

* Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(1):1-6. Epub 2008/08/16. [PMID: 18702627].

Araştırma hipotezini test etmek için kullanılması gereken istatistik yöntemi belirtiniz.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve

<p>oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanılacaktır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılacaktır. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır.</p>
<p>Araştırmanın orijinalliği hakkında bilgi veriniz (Literatürde varsa en benzer çalışmayı ve sizin çalışmanızın farkını açıklayınız?)</p> <p>Psöriyazis vulgaris ve hidradenitis suppurativa gibi kronik inflamasyonla giden bazı deri hastalıklarında subklinik ateroskleroz riskinin artmış olduğu bazı çalışmalarda karotis intima DUSG yöntemi kullanılarak gösterilmiştir [1, 2]. Rozasea da kronik inflamasyonla giden bir hastalıktır. Son bir kaç yıl içinde yapılan çalışmalarda rozasea hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (sigara içiciliği, diyabet, metabolik, hiperkolesterolemi vb)normal popülasyondan daha fazla eşlik ettiği gösterilmiştir[3]. Geniş toplum bazlı bir çalışmada rozasea hastalarında KAH, periferik arter hastalığı ve serebral enfarktüs sıklığının genel popülasyona oranla artmış olduğu tespit edilmiştir[4].</p> <p>Yakın zamanda yayınlanan bir makalede rozasea ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki muhtemel bağlantının her iki hastalığın patogenezinde rol oynayan doğal ve edinsel bağışıklık sistemi aktivasyonu olabileceği öne sürülmüştür. Makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, TH1 ve TH17 hücreleri, B hücreleri ve vasküler endotelyum gibi birçok farklı hücre tipinin rozasea patogenezindeki yeri bilinmektedir. Bu hücreler tarafından üretilen primer efektor moleküller (-katelisinidin antimikrobiyal peptid, matriks metalloproteinazları)ve bazı sitokinler (TNF-a,İL-1b, İFN gama,İL 17) rozaseadaki inflamasyondan sorumlu tutulmuşlardır[5].</p> <p>Rozasea hastalarında artmış kardiyovasküler riskin olabileceğini gösteren çalışmalar olmasına karşın bu hastalık gurubunda subklinik ateroskleroz varlığını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu anlamda bir ilk olacaktır. Yine en iyi bilinen proinflamatuvar sitokinlerden olan serum IL-1β, IL-6, TNF-α düzeyini rozasea hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştıran ve bu düzeylerin karotis intima media kalınlığı ile olası ilişkisini tanımlayacak olan ilk çalışma olacaktır.</p>
<p>Araştırma sonucunuzun translasyonel özelliği olup olmadığını ve varsa birey ve toplum sağlığı üzerine koruma/tanı/tedavi/yaşam kalitesi açısından beklenen katkısını açıklayınız?</p> <p>Araştırmanın hipotezi doğrulanabilirse, tüm rozasea hastaları artmış kardiyovasküler riskler açısından daha yakından takip edilip, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınmaya çalışılarak kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite sıklığı azaltılabilir.</p>
<p>Maddi bir destek alınıp alınmayacağını, çıkar çatışması olup olmadığı konusunda bilgi veriniz.</p> <p>Araştırmada çıkar çatışması yoktur. Çalışma için gerekli maddi destek için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK onayı alınmıştır.</p>
<p>Açıklamak istediğiniz diğer konular varsa yazınız.</p>

1. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired

EK-2: ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Rozasea Hastalarında Karotis İntima-Media Kalınlığı İle Serum Proinflamatuvar Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdullahman Nafiz Gırlman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mehmet Salih GÜREL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ/VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ: Tetkik İle Yapılan Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	Bİ.Y. MAT. TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-K.AEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Rozasea Hastalarında Karotis İntima-Media Kalınlığı İle Serum Proinflatuvar Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması"		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BELGELERİ	Karar No: 1163	Tarih: 12/01/2018	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakıncı bulunmadığına toplantıyı katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Uz. Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M. Emin Pişkinpaşa</i>
Doç. Dr. Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ufuk Emre</i>
Doç. Dr. Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hale Aral</i>
Doç. Dr. Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Feyzullah Ersöz</i>
Yard. Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nihan Çarçak Yılmaz</i>
Dr. Verja TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Verja Tunaligil</i>
Müh. Merve COŞKUN	Biyomedikal	İstanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Merve Coşkun</i>
Av. Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Derya Özyurt</i>
Şinasi ÇAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Şinasi Çakak</i>

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı :

Rozasea hastalarında karotis intima-media kalınlığı ile serum proinflatuar sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Rozasea hastalığında (Gülleme hastalığı) henüz belirti vermemiş kalp hastalıkları riskini ve damar sertliğini araştırmak

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya rozasea hastalığı olan, daha önce kalp krizi ve inme geçirmemiş olan, başka bir kronik hastalığı (romatizma, sedef gibi) olmayan, 18-70 yaş arası hastalar ve aynı özelliklere sahip normal bireyler dahil edilecektir. Çalışmaya katılabilmek için olur formunu okuyarak kabul etmeniz ve imzalamanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde aç karna kol damarınızdan kan alınacak ve bu alınan kanda kalp hastalıkları için risk faktörü olabilecek bazı değerlerin ölçümü yapılacaktır. Sonrasında ise boyun şah damarlarınızda damar sertleşmesi başlangıcı olup olmadığını göstermek için ultrasonografi yapılacaktır. Ultrasonografi radyasyon vermeyen bir görüntüleme yöntemi olup size herhangi bir zararı yoktur.

ELDE EDİLECEK BİYOLOJİK MATERYAL HANGİ AMAÇLA KULLANILACAKTIR?

Elde edilecek kan ürününde kanda kalp hastalıkları için artmış riski gösteren bazı değerlerin ölçümü yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Yukarıda anlatılan işlemler dışında size hastalığınız için herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Sonrasında kontrole gelmenize gerek yoktur.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 90 'dır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre kan alımı ve skorlama için 10 dakika , ultrasonografik değerlendirme için 20 dakika olup toplam yarım saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada herhangi bir girişimsel işlemde bulunulmayacağı için herhangi bir risk beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Tarih/ Versiyon: 27.12.2017

Klinik Araştırma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
		31/10/2014	1/4

Araştırmanın Adı :

Rozasea hastalarında karotis intima-media kalınlığı ile serum proinflatuar sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Hastanın araştırma dışı bırakılabileceği herhangi bir durum yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, yan etki olursa araştırmacı tarafından tedaviniz düzenlenecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0212 4596327 no.lu / ya da 0536 561 79 38 no.lu telefondan Dr Sümeyre Seda Ertekin'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu desteklemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi bilgiler ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir; ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de kendinize ait tıbbi bilgilere verilerin analizinden sonra ulaşabilirsiniz.

Tarih/ Versiyon: 27.12.2017

Klinik Araştırma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
		31/10/2014	2/4

Araştırmanın Adı :

Rozasea hastalarında karotis intima-media kalınlığı ile serum proinflatuar sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SO YA DI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOY ADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SO YA DI		
TARİH		

Tarih/ Versiyon: 27.12.2017

Klinik Araştırma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
		31/10/2014	3/4

EK 4: OLGU RAPOR FORMU

Hasta adı-soyadı:

Tel:

Cinsiyet:

Yaş:

Boy:

Kilo:

VKİ:

TA:

Fitzpatrick deri tipi:

Rozasea tipi:

Rozasea şiddeti:

Hastalığın başlama yaşı:

Hastalığın süresi:

Rozasea açısından aile hikayesi:

KVH açısından aile hikayesi:

Daha önce alınan tedaviler:

Eşlik eden migren tanısı:

Alkol kullanımı:

Kahve kullanımı:

Tetikleyici faktörler: 1- UV 2-sıcak 3-Soğuk 4-Rüzgar 5-Emosyonel stres
6-Alkol 7-Baharat 8-Kafein tüketimi 9-egzersiz

Tutulan bölge : 1- Yanak

2- Alın

3-Burun

4-Çene

5-Ekstrafasyal:

EK 5: ROZASEA KLİNİK ŞİDDET PUAN KARTI

ROZASEA KLİNİK ŞİDDET PUAN KARTI

Primer özellikler

Flushing (geçici eritem)	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Gecici olmayan eritem	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Papül ve püstül	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Telenjektazi	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>

Sekonder özellikler

Yanma ve sızlama	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Plak	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Kuru görünüm	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Ödem	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Göz tutulumu	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Fimatöz değişim	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Periferal tutulum(ekstrafasyal)	yok <input type="checkbox"/>	var <input type="checkbox"/>		

Global değerlendirme

Subtiplere göre doktorun derecelendirmesi

Subtip 1: Eritemotelenjektatik	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Subtip 2: Papülopüstüler	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Subtip 3: Fimatöz	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>
Subtip 4: Oküler	yok <input type="checkbox"/>	hafif <input type="checkbox"/>	orta <input type="checkbox"/>	şiddetli <input type="checkbox"/>

Hastanın global değerlendirmesi yok hafif orta şiddetli

**Yok: 0 puan, hafif: 1 puan, orta: 2 puan, şiddetli 3 puan

Ad-soyad:

Tarih: