T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

AKNE ROZASEADA HASTALIK ŞİDDETİ İLE CRP/ALBUMİN ORANI VE DİĞER İNFLAMATUAR KAN PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Onur SOĞUKSU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA

(Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-10650 proje numarası ile desteklenmiştir)

ERZURUM-2023

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : AHMET ONUR SOĞUKSU

Anabilim Dalı : DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: ERDAL PALA / 15.01.2022

Sınav tarihi: ....17. / ....10. / 2023...

Tezin Konusu ve Başlığı : AKNE ROZASEADA HASTALIK ŞİDDETİ İLE CRP/ALBUMİN ORANI VE DİĞER İNFLAMATUAR KAN PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Belirlenme Tarihi :**15.01.2022**

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (+) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☒ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Mehmet MELİKOĞLU	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Erdal PALA	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Handan BİLEN	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tanım ve Sınıflandırma 3
2.2. Epidemiyoloji 4
2.3. Patofizyoloji 5
2.3.1. Genetik Faktörler 5
2.3.2. İmmün Regülasyon Bozukluğu 6
2.3.3. Nörovasküler Regülasyon Bozukluğu ve Nörojenik İnflamasyon 7
2.3.4. Mikroorganizmaların Rolü 8
2.3.5. İnflamasyon ve Oksidatif Stres 10
2.4. Potansiyel Tetikleyiciler 11
2.5. İlişkili Hastalıklar 14
2.5.1. Gastrointestinal Hastalıklar 14
2.5.2. Metabolik Sendrom 14
2.5.3. Malignite 14
2.5.4. Otoimmün Hastalıklar 15
2.5.5. Psikiyatrik Hastalıklar 15
2.5.6. Nörolojik Hastalıklar 15
2.6. Klinik Özellikler ve Tanı 16
2.7. Ayırıcı Tanı 18
2.8. Histolojik Özellikler 19
2.9. Rozasea Şiddetinin Belirlenmesi 19
2.10. Tedavi 20

2.10.1. Cilt Bakımı ve Kozmetik Tedaviler 20
2.10.2. Topikal Tedaviler 21
2.10.3. Oral Tedaviler 22
2.10.4. Lazer ve Işın Tabanlı Tedaviler 23
2.10.5. Enjeksiyon Tedavileri 23
3. GEREÇ ve YÖNTEM 25
3.1. Etik Kurul Kararı 25
3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi 25
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri Hastalar 25
3.4. Çalışmanın Dışlama 26
3.5. Çalışmanın Yöntemi 27
3.6. Çalışmada Kullanılan Test ve Yöntemler 27
3.6.1. Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması 27
3.6.2. CRP/albümin Oranı 28
3.6.3. Lenfosit/monosit Oranı 29
3.6.4. Nötrofil/lenfosit Oranı 29
3.6.5. Trombosit/lenfosit Oranı 29
3.7. İstatistiksel Analiz 29
3.8. Finansal Destek 30
4. BULGULAR 31
4.1. Tanımlayıcı Özellikler 31
4.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar 36
4.3. ROC Analizleri 43
4.4. Korelasyon Analizleri 47
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 56
KAYNAKLAR 57
EKLER 68
EK-1. ETİK KURUL KARARI 68
EK-2. BENZERLİK RAPORU 70

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Rozaseada tetikleyiciler ve aktivasyon yolakları 11
Tablo 2.2. Rozaseada en sık izlenen 10 tetikleyici 13
Tablo 2.3. Rozasea ile ilişkili komorbidteler 16
Tablo 2.4. Rozasea için 2019 ROSCO rehberlerinde önerilen tanısal özellikler 17
Tablo 2.5. Oküler rozasea özellikleri 18
Tablo 2.6. Rozasea ayırıcı tanısı 18
Tablo 2.7. Rozasea bulgularının derecelendirilmesi 19
Tablo 2.8. Rozasea şiddet değerlendirmesinde en sık kullanılan bulgular ve yöntemler 20
Tablo 2.9. Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması 28
Tablo 4.1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri 32
Tablo 4.2. Hastaların rozasea ilişkili özellikleri 35
Tablo 4.3. Rozasea ve kontrol grubu arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 36
Tablo 4.4. Eritematelenjiektatik tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 37
Tablo 4.5. Papülopüstüler tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 37
Tablo 4.6. Okuler tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 38
Tablo 4.7. Rinofima tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 39
Tablo 4.8. Alın bölgesinde rozasea varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 39
Tablo 4.9. Çene bölgesinde rozasea varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 40
Tablo 4.10. Burun bölgesinde rozasea varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 41
Tablo 4.11. Rozasea şiddetine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 41
Tablo 4.12. Hastalık süresinde göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 42

Tablo 4.13. Katılımcıların cinsiyetine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 43
Tablo 4.14. Laboratuvar parametrelerinin rozasea tanısındaki belirleyiciliği 44
Tablo 4.15. Laboratuvar parametrelerinin rozasea için tanısal performansları 45
Tablo 4.16. Laboratuvar parametrelerinin ağır şiddetli rozasea tanısındaki belirleyiciliği 46
Tablo 4.17. Laboratuvar parametrelerinin ağır şiddetli rozasea için tanısal performansları 47
Tablo 4.18. Yaş ve tanı yaşı ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rozasea patogenezi 10
Şekil 4.1. Rozasea ve kontrol grubunda yaş dağılımlarının karşılaştırılması 31
Şekil 4.2. Rozasea alt tiplerinin dağılımı 33
Şekil 4.3. Olguların tozasea şiddetine göre dağılımı 34
Şekil 4.4. Hastaların rozasea alt tiplerinin dağılımı 34
Şekil 4.5. Rozasea tanısında CRP, CAO, NLO ve trombosit sayısının ROC grafiği 44
Şekil 4.6. Ağır şiddetli rozasea tanısında CRP, CAO, NLO ve nötrofil sayısının ROC grafiği 46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CAO : CRP/albümin oranı
CRH : Kortizol salgılatıcı hormon
CRP : C reaktif protein
HLA : İnsan lökosit antijeni
IL : İnterlökin
IPL : Yoğun atımlı lazer
KLK5 : Katelisidin ve kallikrein 5
LMO : Lenfosit/monosit oranı
MMP : Matriks metalloproteinazları
NALP3 : NACHT, LRR ve PYD bölgesi içeren protein 3
NLO : Nötrofil/lenfosit oranı
PAR2 : Proteinazla aktive olan reseptör 2
PDL : Darbeli boyalı lazer
PERK : Protein kinaz RNA benzeri ER kinaz
ROC : Alıcı operatör karakteristikleri
ROS : Reaktif oksijen ürünleri
ROSCO : Rosacea Consensus
SLE : Sistemik lupus eritematozis
SNP : Tek nükleotid polimorfizmi
TLO : Trombosit/lenfosit oranı
TLR2 : Toll-like reseptör 2
TRP : Transient reseptör potansiyeli
TRPA : Ankrin transient reseptör potansiyeli
TRPV : Vanilloid transient reseptör potansiyeli
UV : Ultraviyole
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan; bilgi, birikim ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN, Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN, Dr .Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecim yanında tez sürecim boyunca da gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Dört yıllık süreçte tanıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Her zorlukta desteğini hissetiğim daima yanımda olan kız arkadaşım Dr. Ceren ÇİMEN'e, her anımda yanımda olan ve her adımımda büyük emekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet Onur SOĞUKSU

ÖZET

Akne Rozaseada Hastalık Şiddeti ile CRP/albumin Oranı ve Diğer İnflamatuar Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş: Rozasea simetrik fasial eritem, inflamatuar papül ve püstüller ve telenjiektazilerle karakterize olan sık görülen bir cilt hastalığıdır. Rozasea patogenezi ile ilişkili çok sayıda intrinsik ve ekstrinsik faktör bulunmaktadır, bunlardan birisi de inflamasyondur. Rozasea tanısı klinik belirti ve bulguları temel almaktadır, ancak hastalığın tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde objektif laboratuvar parametrelere ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı inflamatuar parametrelerin rozasea tanısı ve şiddetindeki rolünün gösterilmesidir.

Yöntem: Çalışmaya 60 rozasea hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Katılımcıların demografik bilgileri kaydedildi. Hastalık şiddeti Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması" ile hafif, orta ve ağır şeklinde değerlendirildi. İnflamatuar parametreler arasından CRP, CPR/albümin oranı (CAO), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit oranı (MLO) analizlere dahil edildi. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ olan analizler anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 41,6 ± 11,7 yıl, kontorl grubunun ise 40,1 ± 10,3 yıl idi. Kadın/erkek oranı 5,6/1 idi. Fizik muayenede saptanan bulgular; hastaların %86,7'de (n=52) eritematelenjiektazi, %48,3'de (n=29) papülopüstüler lezyonlar mevcuttu. Oküler hastalıklar %15'de (n=9) ve rinofima %10'da (n=6) mevcuttu. Bu haliyle 60 hastada fizik muayenede en sık saptanan bulgu eritematelenjiektazik bulgular oldu.. Rozasea şiddeti olguların %53,3'ünde hafif, %26,7'sinde orta, %20'sinde ise ağırdı. Rozasea hastalarının CRP (p=0,014) ve CAO (p=0,028) seviyesi kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti . Bununla birlikte NLO, PLO ve MLO seviyeleri gruplar arasında benzerdi. Ayrıca çene bölgesinde tutulum olan olgularda trombosit sayısı , TLO ve NLO seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. ROC analizlerinde, CRP seviyesinin 1,88 mg/dl üzerinde olması %48,3 sensitivite, %70 spesifite, CAO seviyesinin 0,98 üzerinde olması ise v%31,6 sensitivite, %88,3 spesifite ile rozasea tanısında belirleyici idi.

Hastalık şiddetine göre inflamatuar parametrelerin hiçbirinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Benzer şekilde, ROC analizinde, CRP (AUC=0,604, p=0,0292) ve CAO'nun (AUC=0,586, p=0,377) hastalık şiddeti için tanısal performansı düşüktü.

Sonuç: Tüm bu elde ettiğimiz verilere dayanarak CRP ve CAO seviyeleri kontrol gruplarına göre yüksek bulundu. Bundan dolayı CRP ve CAO seviyelerinin rozasea hastalarında poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilen, ucuz ve pratik olarak bakılabilen prognostik bir biomarkır olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Rozasea, inflamasyon, CRP, CRP/Albumin oranı, hastalık şiddeti

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Disease Severity and CRP/Albumin Ratio and Other Inflammatory Blood Parameters in Acne Rosacea

Introduction: Rosacea is a common skin disorder characterized by symmetric facial erythema, inflammatory papules and pustules and telangiectasias. There are numerous intrinsic and extrinsic factors associated with the pathophysiology of rosacea, including inflammation. The diagnosis of rosacea is based on clinical signs and symptoms. However, there is a need for objective inflammatory laboratory parameters that can be used in the diagnosis and determination of the severity of the disease. The aim of this study is to demonstrate the role of inflammatory parameters in the diagnosis and severity of the rosasea.

Methods: Sixty rosea patients and 60 healthy controls group were included in the study. The demographic characteristics of the participants were recorded. The severity of disease was evaluated with the Rosacea Clinical Severity Score; as mild, moderate, severe. Among the inflammatory parameters, CRP, CRP/albumin ratio (CAR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (TLR) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) were included in the analysis. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age of rosacea patients was 41.6 ± 11.7 years, and 40.1 ± years in the control group. The female/male ratio was 5.6/1. Findings detected in the physical examination; Erythematelangiectasia was present in 86.7% (n=52) of the patients and papulopustular lesions were present in 48.3% (n=29). Ocular diseases were present in 15% (n=9) and rhinophyma in 10% (n=6). As such, the most common finding detected during physical examination in 60 patients was erythemtotelangiectatic findings.. The severity of rosacea was mild in 53.3%, moderate in 26.7%, and severe in 20%. CRP (p=0.014) and CAO (p=0.028) levels of rosacea patients were statistically significantly higher than controls. However, NLR, PLO, and MLO levels were similar between groups. In addition, platelet count, TLR

and NLR levels were found to be statistically significantly higher in cases with involvement in the chin area. In ROC analyses, a CRP >1.88 mg/dl had a sensitivity of 48.3% and a specificity of 70%, CAR >0.98 had a sensitivity of 31.6% and a specificity of 88.3% in the diagnosis of rosacea. None of the inflammatory parameters differed according to disease severity. Similarly, in ROC analyses, the diagnostic performance for disease severity of CRP (AUC=0,604, p=0,292) and CAR (AUC=0,586, p=0,377) was poor.

Conclusion: Based on all these data we obtained, CRP and CAO levels were found to be higher than the control groups. Therefore, we think that CRP and CAO levels can be used as a prognostic biomarker in rosacea patients that can be easily accessed, cheap and practically measured in outpatient clinic conditions..

Keywords: Rosacea, inflammation, CRP, CRP/albumin ratio, disease severity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rozasea eritem, papül, püstül, telenjiektazi ve ödem ile karakterize olan ve başlıca yüzü etkileyen kronik inflamatuar bir cilt hastalığıdır. Lezyonların çoğu yüzün orta hattında olmasına rağmen, yanaklar, alın, çene ve burun da etkilenebilmektedir. Hastalar aynı zamanda flushing, yanma ve batma hissi gibi kutanöz problemlerle karşılaşabilmektedir. Klinik olarak eritematelenjiektazik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler subtiplerine ayrılmasına rağmen, bir hastada birden fazla tip bir arada izlenebilir (1-3)

Rozaseanın global insidansının %5'ten daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak klinik olarak tanındığı için hafif şiddetli rozasea olgularının tanı almadığı dikkate alınırsa gerçek rozasea sıklığı daha yüksek olabilir. Çoğu cilt hastalığında olduğu gibi rozaseada kadınlarda daha sık görülmekte ve 30-50 yaşlarında daha sık izlenmektedir. Açık cilt tiplerinde daha yaygın olduğu bildirilmiştir, ancak koyu cilt tiplerinde (tip V ve VI) eritemin zor tanınması tanısal açıdan bir zorluğa neden olmaktadır (4).

Rozasea etiyolojisini aydınlatmaya yönelik birçok yeni çalışma yapılmasına rağmen, henüz daha tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, immün reaksiyonlar, inflamasyon, mikroorganizmalar, çevresel faktörler, nörovasküler regülasyon bozukluğu gibi faktörlerin rozasea gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir. Genetik yatkınlık ikiz çalışmalarında ve rozasea aile öyküsü olan olgularda yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Ayrıca rozasea hastalarında spesifik insan lökosit antijen (HLA) lokusları (Örneğin;HLA-DRB1, HLADQB1 ve HLA-DQA1) tanımlanmıştır. Mikroorganizmalar arasından demodeks akarlarının rozasea hastalarının cildinde yüksek seviyede olması, mikroorganizmaların rozasea patogenezinde etkili olduğunu düşündürmektedir (5-7).

Rozasea tanısı klinik olarak koyulmaktadır, ancak "Rosacea Consensus (ROSCO)" tarafından objektif kriterler tanımlanmış, hastalığın subtiplerinden ziyade fenotiplere göre değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu fenotipler ise tanısal özellikler (fimatöz değişiklikler, kalıcı eritem), majör özellikler (flushing/geçici eritem,

papül/püstül, telenjiektazi) ve minör özellikler (deride yanma ve batma,deri kuruluğu,ödem) olarak sıralanmıştır. Hastalığın tanısında bu fenotipler arasından en az bir tanısal ve iki majör fenotip özelliklerin bulunması rozasea tanısıyla uyumlu bulunurken, sadece minör özelliklerin olması rozasea tanısı ile uyumlu bulunamamıştır. Rozasea tanısında cilt biyopsi bulguları genellikle spesifik değildir, bu nedenle tanı için rutin olarak kullanılmamaktadır (8).

Rozasea tanısı klinik bulgulara göre konulmakta olup, koyu cilt tiplerinde hastalığın zor tanınması ve histolojik olarak spesifik özelliklere sahip olmaması nedeniyle hastalığın prognozunun takibinde kullanılabilecek yeni belirteçlerin arayışı devam etmektedir. Daha önce rozasea hastalarında inflamatuar belirteçler arasından serum endocan düzeyi ve CRP seviyesinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Rozasea inflamatuar bir cilt hastalığı olup, sistemik inflamatuar komorbiditelerle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (9-12). Ancak hastalığın prognozun takibi ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilecek objektif inflamatuar laboratuvar parametreleri hakkındaki çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda bu nedenle rozasea prognozun takibi veya şiddetinin belirlenmesinde nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), lenfosit/monosit oranı (LMO), CRP/albümin oranı (CAO) gibi objektif, güvenilir, ucuz ve kolay tekrarlanabilir inflamatuar parametrelerin öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Rozasea esas olarak yanakları, burnu, çeneyi ve alnı etkileyen kronik inflamatuar bir dermatolojik hastalıktır. Rekürren flashing epizotları, geçici veya kalıcı eritem, papüller, püstüller ve telenjiektazilerle karakterizedir.Fasial bölge gibi görünür yerleri sıklıkla etkilemesi nedeniyle yaşam kalitesi, öz benlik saygısı ve iyilik hali üzerinde önemli bir etkisi vardır.Bilimsel araştırmalardaki son gelişmeler rosasea'nın klinik spektrumunun altında yatan nörovasküler regülasyon bozukluğunun yanı sıra doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin rolünün altını çizmiştir Genel cilt bakımına ek olarak, rozasea bulgularının tedavisi için topikal veya sistemik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavide lazer ve yoğun atımlı ışık uygulaması gerekebilmektedir, ancak cerrahinin yeri yoktur (13).

2.1. Tanım ve Sınıflandırma

Ulusal Rozasea Topluluğu tarafından klinik özelliklere göre rozasea dört farklı alt tipe ayrılmıştır: Eritematelenjiektazik, papülopüstüler, oküler ve fimatöz rozasea (14).

- Oküler rozasea: Rozasea hastalarının %50'sinden fazlasında oküler tutulum izlenmektedir.
- Fimatöz rozasea: Burun tutulumu başlıca özelliğidir.
- Eritematelanjiektatik rozasea: Eritem atakları, yüzün orta kısmında eritem, telanjiektazi, yanma, batma, kuruluk, deskuamasyon gözlenebilir
- Papülopüstüler rozasea: Yüzün orta kısmında kalıcı ödem, papül ve püstüller mevcuttur, telanjiektazi eşlik edebilir.

Günümüze kadar, rozaseanın patofizyolojisine ilişkin bilgiler artmış, rozaseanın farklı alt tiplere sahip bir hastalıktan ziyade birçok klinik belirtilere sahip, çok faktörlü bir hastalık süreci olduğu görüşü benimsenmiştir (15). 2017 ve 2019 yıllarında Global Rozasea Konsensus'u (ROSCO) subtip tabanlı yaklaşımdan ziyade fenotip tabanlı yaklaşımın veya sınıflandırmanın kullanılması gerektiğini ifade

etmiştir. Fenotip tabanlı yaklaşımda rozasea üç farklı grupta ele alınmaktadır: Tanısal, majör ve sekonder fenotipler (8,16)

- **Tanısal fenotipler**
  - Sentrofasial eritem
  - Fimatöz değişiklikler

- **Majör fenotipler**
  - Papüller ve püstüller
  - Flushing/geçici eritem
  - Telenjiektazi
  - Oküler tutulum

- **Sekonder özellikler**
  - Yanma ve batma
  - Ödem
  - Cilt kuruluğu

2.2. Epidemiyoloji

Rozasea prevelansı %1-20 arasında değişmektedir. Çalışmalar arasındaki rozasea prevelansının değişmesinde farklı tanı kriterlerinin kullanılması, özel popülasyonlarda sıklığın fazla olması ve metodolojik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Genel popülasyonu değerlendiren çalışmalarda rozasea prevelansı daha iyi anlaşılmaktadır (3). Almanya'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada yaklaşık 50.000 birey dermatologlar tarafından değerlendirilmiş ve rozasea sıklığı %2,2 bildirilmiştir. Bu çalışmanın uzantısı olan başka bir çalışmada 90.000 birey arasında rozasea prevelansı %2,3 ifade edilmiştir (17-18). Dermatologlar tarafından yapılan kesitsel çalışmalarda ise daha yüksek oranlar bildirilmiştir. İsveç'te yaklaşık 800 ofis çalışanında rozasea sıklığı %10 bulunmuştur. Olguların %14'ü kadın, %5'i erkek cinsiyette bildirilmiştir. Estonya'da yapılan bir başka kesitsel çalışmada 348 bireyde rozasea sıklığı yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir (19). Birleşik Devletler veritabanları dikkate alındığında ise rozasea sıklığı %1,3-2,1 arasında değişmektedir (3,20).

Ülkemizde rozasea sıklığını değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Ülkemizde 2020 yılında yapılan bir çalışmada (Eskişehir) 18 yaş üzerinde 2226 birey değerlendirilmiş ve rozasea sıklığı %22,6 bildirilmiştir (21). Bilgili ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada ise dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %1,6'sının rozasea olduğu ifade edilmiştir.

Rozasea primer olarak 30 yaşın üzerindeki yetişkinleri etkilemektedir. Çoğu cilt hastalığı gibi rozasea da kadınları daha çok etkilemektedir. Ancak fimatöz cilt değişiklikleri erkeklerde daha sık görülmektedir. Küçük çocuklarda çok nadir izlenmesine rağmen adölesanlarda rozasea izlenebilir ve sıklıkla akne vulgaris ile karıştırılır. Çocuklarda fimatöz değişiklikler haricinde tüm rozasea özellikleri görülebilir, semptomlar yetişkin döneme kadar devam edebilir (23,24)

Rozasea tüm popülasyonlarda görülmesine rağmen genellikle güneş yanığına yatkın bireylerde yaygındır (hafif pigmente ciltte veya cilt fenotipi Fitzpatrick tip I veya II olanlarda). Bu durumun yaygınlıktaki gerçek farklılıklarla mı yoksa tanıdaki eşitsizliklerle mi ilgili olduğu açık değildir. Cilt pigmentasyonu rozaseanın çeşitli semptomlarını maskeleyebilir, orta veya yoğun pigmente ciltli hastaların tanınmasını zorlaştırabilir (25).

2.3. Patofizyoloji

Klinik özelliklere göre rozasea dört farklı alt tipe ayrılır. Histolojik bulgular rozasea tiplerine göre değişmektedir, ancak inflamatuar olgularda pilosebasöz üniteler ve kan damarları etrafında lenfositik infiltratlar vardır (26). Rozasea patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak genetik özellikler, immün faktörler ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (27).

2.3.1. Genetik Faktörler

İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde klinik rozasea skorlarının korelasyonu heterozigot ikizlerden daha yüksek izlenmiştir. Genom çapında ilişkilendirme

çalışmalarında rozasealı bireylerde iki tek nükleotid gen polimorfizmi saptanmıştır. Bu durum belirli genlerin rozaseaya yatkınlık yarattığına işaret etmektedir (6).

Rozasea açısından aile öyküsü olan bireylerde hastalığın gelişme riski daha yüksektir (28). Antijen sunumundaki genetik varyantların rozasea gelişim riskini arttırabilir. Ekstraselüler antijen sunumunda görevli olan insan lökosit antijenleri (HLA) içerisinden HLA-DRB1, HLADQB1 ve HLA-DQA1 rozasea gelişimi ile ilişkilidir. Bu alleller aynı zamanda diyabet, çölyak hastalığı gibi otoimmün durumların da gelişiminden sorumludur. Rozasea 6. Kromozomda tek bir nükleotid polimorfizmi (SNP) ile ilişkilidir (29). Önerilen bir diğer genetik risk faktörü ise vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) genindeki polimorfizmdir. VEGF vasküler permeabilite, vazodilatasyon ve anjiogenezde görevlidir (30).

2.3.2. İmmün Regülasyon Bozukluğu

Rozasea patogenezinde immün bozukluklar önemli rol oynamaktadır. Doğal immün sistemin aktive olması sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini arttırmaktadır (27). Rozasea hastaların cilt lezyonlarında katelisidin ve kallikrein 5 (KLK5) seviyesi yüksek izlenmiştir (31). Katelisidin antimikrobiyal bir protein olup nötrofillerin granüllerinde ve keratinositlerin lamellar cisimciklerinde depolanır. İnaktif protein olarak sekrete edilen hCAP18 (insan katyonik antimikrobiyal protein); KLK5 ve proteinaz 3 tarafından aktif formu olan antimikrobiyal peptit LL-37'ye dönüştürülür. LL-37 bakteri, fungus ve parazitlere karşı aktivite göstermektedir. Nötrofil, mast hücreleri, makrofajlar ve monosit granüllerinden salgılanmaktadır. Mast hücrelerinde LL-37 inflamatuar mediatörlerin salınımını uyarır. Rozasealı hastaların ciltlerinde LL-37 yüksek seviyede sekrete edilmektedir ve daha küçük fragmanlara ayrılmaktadır. Küçük LL-37 fragmanlarının anti-mikrobiyal özellikleri vardır ve immün sistemi aktive edebilir. Proinflamatuar sitokinlerin üretiminde görevlidir ve anjiyogenez ve lökosit kemotaksisinde görevlidir. Farelere enjekte edildiğinde, LL-37 fragmanları eritem, vasküler dilatasyon, flushing ve telenjiektazilere neden olur, bu semptomlar rozaseanın başlıca özellikleridir (31).

Rozasea hastalarında Toll-like reseptör 2 (TLR2) ve matriks metalloproteinazları (MMP) yüksek seviyededir. Membrana bağlı bir protein olan MMP'ler bakteri, fungus ve viral patojenlere karşı immün sistemin doğal bağışıklık kolunu aktive eder. Rozasea cildinde endoplazmik retikulum stresi, demodeks varlığı gibi nedenlerden ötürü keratinositlerde TLR2 ekspresyonunun artarak KLK5 ve LL-37 ekspresyonunun yükselmesine neden olur. MMP'ler proenzimin temizlenmesi yoluyla KLK5'i aktive ederler. Rozasea hastalarının cildinde MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (32).

Mast hücreleri rozasea patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Mast hücrelerinden salınan LL-37, kemotaksis, granüllerin boşalması, interlökin-6 ve MMP-9 gibi proinflamatuar sitokin salınımını artırmaktadır. Bir hayvan modelinde, mast hücreleri baskılanmış bir fareye LL-37 enjeksiyonu sonrasında inflamasyonun ortaya çıkmadığı izlenmiştir. Mast hücreleri sağlam olan farelerde ise LL-37 enjeksiyonu inflamasyona neden olmuş, bu durum mast hücrelerinin rozasea patogenezinde önemli rol oynadığına işaret etmektedir (33,34).

2.3.3. Nörovasküler Regülasyon Bozukluğu ve Nörojenik İnflamasyon

Transient reseptör potansiyeli (TRP) katyon kanalları nöronal,keratinosit ve endotelyal hücreler gibi nöron dışı hücrelerden eksprese edilmektedir. TRP katyon kanallarının rozasea patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. TRP ailesi Vanilloid (TRPV) ve ankrin (TRPA) reseptörleri olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. TRP'lerin aktivasyonu substance P ve kalsitonin geni ilişkili peptid gibi nörojenik inflamasyon ve ağrı mediatörlerinin salınımına yol açar. Bu vazoregülatör nöropeptidler rozaseada karakteristik olan flushingin devam etmesinden sorumludur. Duysal sinirlerden ve keratinositlerden salınan TRPV1 reseptörleri rozasea hastalarında yüksek seviyede sekrete edilmektedir. Isı, etanol, inflamatuar durumlar ve kapsaisin ile aktive edilebilirler, nosisepsiyon ve vazoregülasyonda rol oynarlar. TRPV1 reseptörlerinin aktivasyonu rozasea hastalarının cilt hassasiyetini açıklayabilir . Kapsaisine kimyasal olarak benzeyen bitki ekstreleri ve parfümlere maruziyet hastalarda semptomların artmasına yol açar. TRPV2, TRPV3 ve TRPV4 keratinosit, endotel hücreler, immün hücreler ve nöronal

hücrelerde bulunmaktadır. Rozaseadan etkilenmiş ciltlerde bu reseptörlerin sayısı etkilenmemiş ciltlere kıyasla daha yüksektir. TRPV2, TRPV3 ve TRPV4 doğal bağışıklık, inflamasyon, nosisepsiyon ve ısı hissinde görevlidir (35,36). TRPA kanallarının nörojenik vazodilatasyon aracılığıyla flushing'e aracılık ettiği düşünülmektedir. Termosensitif olan TRPA1 kanalları soğuk, formalin, sinnamaldehit ile aktive edilebilir. Rozasea hastalarının cildi, normal cilde kıyasla ısı ve ağrı eşiği daha düşüktür. Bu nedenle kontrollere kıyasla rozasea hastalarında yanma algısı daha yüksektir (37). Bu durum rozasea hastalarında TRPV1 ve TRPA1 reseptör aktivitesinin daha yüksek olmasına atfedilmiştir (2).

2.3.4. Mikroorganizmaların Rolü

Normal şartlar altında cildimizde Stafilokok epidermidis (S epidermidis) ve demodeks folliculorum (D folliculorum) gibi çok sayıda kommensal organizmalar bulunmaktadır. Rozasea hastalarının cilt florası normal cilt florasından farklılıklar gösterir. Kommensal organizmaların yoğunluğu artmıştır, normal cilt florasından olmayan bakteri türleri izlenmektedir. Ancak cilt florasının değişiminin rozaseayı tetikleyen bir faktör olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (6).

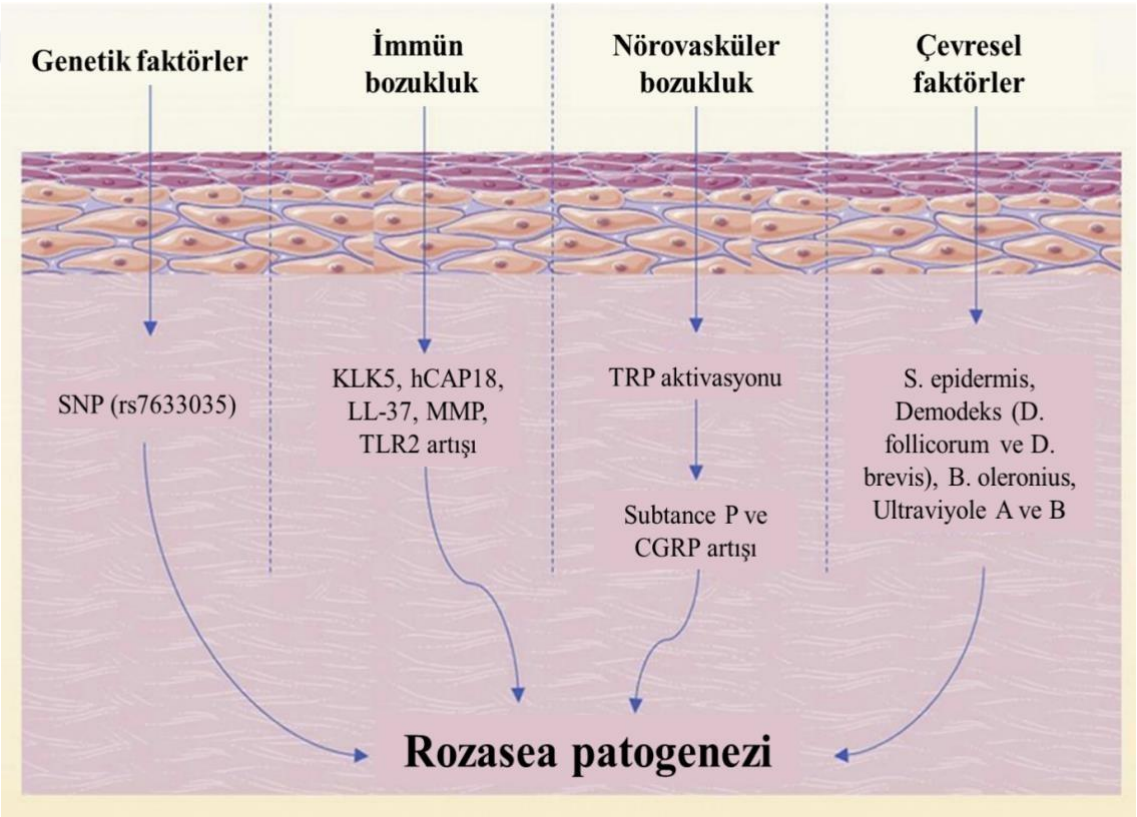
Ciltte en sık izlenen kommensal bakteri Stafilokok epidermidistir. S epidermidis antimikrobiyal peptidler salgılayarak Stafilokok aureus gibi patojenlerin büyümesini engellemekte ve konak savunmasına katkıda bulunmaktadır. Papülopüstüler rozasea hastalarının bakteriyel florasını değerlendiren bir çalışmada rozasea püstüllerinin etrafında S epidermidis yoğunluğunun fazla olduğu görülmüştür. Göz kapağı kenarlarında da S epidermidis yoğunluğunun fazla olması püstüler ve oküler rozasea patogenezinde S epidermidisin önemli olduğuna işaret etmektedir (38). Rozasea hastalarından elde edilen S epidermidis beta-hemolitiktir (39). Normal ciltlerden elde edilen S epidermidis ise beta-hemolitik değildir. Bu nedenle S epidermidis benzersiz virülans faktörleri salgılayabilir. TLR2'ler S epidermisi antijen olarak algılamaktadır. S epidermidis ve TLR2 etkileşimi KLK5 aktivasyonuna neden olarak immün bozukluklara yol açmaktadır (27).

Ölen demodeks akarlarının rozasea patogenezine katkı sağladığı düşünülmektedir. Ölü akarların içerisindeki bakterilerin açığa çıkmasıyla birlikte inflamatuar yolaklar aktive olarak nötrofillerin kemotaksisine neden olabilir. IL-8 ve tümör nekrozis faktör alfa gibi kemotaktik faktörler ortama daha fazla nötrofil gelmesine neden olarak inflamatuar reaksiyonu arttırır. Aktive olan nötrofiller ise katelisidin ve MMP-9 aracılığıyla doku hasarını arttırabilir (1).

Demodeksler (folliculorum ve brevis) yüz cildinin kommensal mikro-organizmalarıdır. D folliculorum kıl foliküllerini tercih etme eğilimindedir ve D brevis yağ ve Meibom bezlerinde daha sık bulunur. Demodeks akarlarının, hücresel zarlara ve keratine nüfuz etmelerine izin veren delici ağız parçaları ve bifid pençeleri vardır. Pilosebasöz foliküllere girerek folikül içeriğini ve sebumu bozmaktadır (40). Rozasea hastalarının cildinde yoğun şekilde demodeks akarları izlenmektedir. Bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla eritematelenjiektazik ve papülopüstüler rozasea hastalarında D folliculorum yoğunluğu 5,7 kat daha yüksek izlenmiştir (41). Demodeks akarları kıl foliküllerini ve sebasöz glandları bloke ederek doku hasarına neden olurlar. Bu sürecin sonunda TLR ekspresyonu artarak immün mediatörler aracılığıyla akarlar tanınmaya çalışılır ve inflamatuar bir reaksiyon ortaya çıkar. Histolojik olarak bu fenomen; demodeks akarlarını içeren genişlemiş kıl foliküllerinin etrafında inflamatuar infiltratların olması ile desteklenmektedir (40). Demodeks akarları bir sağ kalım mekanizması olarak T hücre ekspresyonunu inhibe ederek adaptif immün sistemi baskılamaya çalışır. Demodeks akarları T-helper tip 2 yanıtı için gereken molekülleri bloke ederek infestasyonu devam ettirir (42).

Gram-negatif bir bakteri olan Bacillus oleronius (B.oleronius), rozasealı bir hastanın D folliculorum akarından elde edilen bir kültürde izlenmesi sonrasında rozasea patogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (43). Tam olarak nasıl etki ettiği bilinmemesine rağmen, rozasealı birçok hasta B oleroniustan elde edilen proteinlere karşı serum reaktivitesi göstermektedir. B oleronius ile maruz kalan nötrofillerde MMP-9, katelisidin, interlökin-8 ve tümör nekrozis faktör alfa seviyesi artmıştır. Bu inflamatuar mediatörlerden önemli bir kısmı papüllopüstüler rozasea hastalarında da yüksek seviyededir (44).

Rozasea hastalarında Helikobakter pylori (H.pylori) enfeksiyon sıklığı yüksek bildirilmiştir, ancak H pylori hakkındaki bulgular çelişkilidir. Bazı çalışmalar rozasea hastalarında H pylori için seropozitiflik bildirirken, bazı çalışmalarda bildirilmemiştir. Ancak rozasea hastalarında intestinal bakteriyel aşırı çoğalma olduğu bilinmektedir. Papülopüstüler rozasea hastalarında kontrollere kıyasla intestinal bakteriyel aşırı çoğalma riskinin 12 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İntestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın dolaşımdaki proinflamatuar sitokin seviyesini arttırarak rozasea gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (6). Şekil 1'de rozasea patogenezi özetlenmiştir (6).



Şekil 2.1. Rozasea patogenezi

2.3.5. İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Rozasea hastalarında inflamatuar yanıtın arttığı, interlökin-17 ve interlökin-1β gibi sitokinlerin yüksek miktarda eksprese edildiği bilinmektedir. İnflamatuar yanıtın nörojenik regülasyon bozukluğu, mikroorganizmalar ve immün sistem

tetikleyicileri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tetikleyicilerin yol açtığı inflamatuaryolaklar Tablo 2.1'de gösterilmiştir (45).

Tablo 2.1. Rozaseada tetikleyiciler ve aktivasyon yolakları

İnflamatuar yolak	Tetikleyici
NALP3	Güneş ışığı, ağır egzersiz, alkol tüketimi, emosyonel stres, cilt bakım ürünleri, kozmetikler (formaldehit), ilaçlar, mikroorganaizmalar
TLR-2	Güneş maruziyeti, emosyonel stres, alkol, egzersiz, mikroorganizmalar, barsak mikrobiyotası, topikal ve sistemik ilaçlar
TRPV1	Emosyonel stres, sıcak veya soğuk hava, sıcak banyo, egzersiz, alkol, baharatlı gıdalar (kapsaisin)
TRPV2	Sıcak
TRPV4	Güneş ışığı, ultraviyole radyasyon, nem, ozmotik değişiklikler
TRPA1	Soğuk hava, sarımsak, hardal yağı, cilt bakım ürünleri
PAR2	Proteinazlar ve mikroorganizmalar

**NALP3; NACHT, LRR ve PYD bölgesi içeren protein 3, PAR2; proteinazla aktive olan reseptör 2, TLR; Toll like reseptör, TRPA; geçici reseptör potansiyel ankrin, TRPV; geçici reseptör aktivasyon vaniloid*

2.4. Potansiyel Tetikleyiciler

Rozasea semptom ve bulgularını arttırdığı veya şiddetlendirdiği gösterilmiş çeşitli tetikleyiciler bulunmaktadır. Bu tetikleyiciler arasında yüksek sıcaklığa maruziyet, güneş ışığı, sıcak içecekler, baharatlı gıdalar, alkol, egzersiz, topikal ürünlere maruziyet, emosyonel stres, nikotinik asid ve vazodilatatörler gibi belirli ilaçlar ve cilt bariyerinin bozulması yer almaktadır. Bu tetikleyicilerden bazıları çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Alkol tüketimi olanlarda rozasea sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (46).

Emosyonel stres, cilt sempatik sinir aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Cildin sempatik sinir aktivitesi vazodilatatör yanıtta görevlidir. Sempatik sinir aktivitesinin artması ise rozasea semptomlarının ortaya çıkmasına, lokal inflamasyona ve nörovasküler regülasyon bozukluğuna yol açabilir. Başlıca stres hormonu olan kortizol salgılatıcı hormon (CRH) CRH reseptör tip 1, tip 2 ve CRH bağlayıcı proteinlerle etkileşime girmektedir. CRH mast hücre granüllerinin boşalmasına,

histamin ve nitrik oksit (NO) gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımına yol açabilir. CRH aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerden IL-6, IL-8 ve IL-18 salınımını artırarak fasial eriteme neden olabilmektedir. CRH tip reseptörleri başlıca kan damalarından eksprese edilir ve vazodilatatör olarak görev yapar. Rozasea emosyonel stresle ilişkilendirilmesine rağmen stresin neden olduğu olayların aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (1).

Çoğu kronik inflamatuar kutanöz hastalıkta UV radyasyon maruziyeti sonrasında dermal remodelling izlenmektedir. Uzun süre güneşe maruz kalmak rozasea'yı alevlendirebilir. Kronik ultraviyole A rozasea hastalarında dermal kolajen dejenerasyonuyla ilişkili MMP-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Ek olarak, rozasea hastalarında cilt biyopsi örneklerinde solar elastoz belirtilerinin saptanmıştır, güneş yanığına duyarlı ciltlerde hastalığın prevelansı daha yüksektir (47). Solar elastoz rozaseanın tipik histopatolojik bulgusu olup, kronik UV maruziyeti sonrasında artış göstermektedir. Keratinositlerde ultraviyole B sonrasında mRNA regülasyonu ve VEGF ekspresyonu artmaktadır. Hayvan modellerinde ultraviyole B sonrasında keratinositlerde fibroblast büyüme faktörü-2 ve anjiyojenik moleküllerin artış gösterdiği izlenmiştir. Rozaseayı en çok tetikleyen ultraviyole A ve B dalga boyları ise tam olarak bilinmemektedir (1). Bununla birlikte, rozaseanın tüm fenotipleri ile ultraviyole ışık arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışma verileri eksiktir. Rozasea hastalarının yaklaşık üçte biri semptomların güneş ışığıyla artış gösterdiğini doğrulamaktadır. Eritematelenjiektazik hastalık şiddetinin günlük güneş maruziyeti yüksek olanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir, ancak oküler, fimatöz ve papülopüstüler tiplerde bu ilişki gösterilememiştir (48). Bir başka çalışmada ise yüksek güneş maruziyeti ile düşük güneş maruziyeti grupları arasında papülopüstüler rozasea prevelansı açısından farklılık izlenmemiştir (18).

Ultraviyole ışınları aynı zamanda ROS (Reaktif oksijen türleri) üretimini tetiklemektedir. Rozasea hastalarında ROS seviyesi sağlıklı kontrollerden daha yüksektir. Ortaya çıkan ROS'lar inflamazom, proinflamatuar sitokin ve inflamatuar belirteçlerin artışına yol açar. Bu nedenle rozasea şiddeti ROS seviyesinin yükselmesi ile artış gösterir. Ultraviyole maruziyeti sonrasında rozasea hastalarında serum peroksid ve doku superoksid dismutaz aktiviteleri artmaktadır, bu durum rozasea

hastalarında oksidan ve antioksidan dengesi arasındaki bozukluğun önemli olduğuna işaret etmektedir. Ultraviyole maruziyeti aynı zamanda endoplazmik retikulum stresini tetikleyebilir. Ultraviyole kaynaklı endoplazmik retikulum stresi ise PERK (Protein kinaz RNA benzeri endoplazmik retikulum kinaz) yolağını aktive ederek majör bir endoplazmik retikulum stresörü olan transkripsiyon faktör 4'ü aktive edebilir. Transkripsiyon faktör 4 aktivasyonunun artması ise TLR-2 aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle, ultraviyole kaynaklı endoplazmik retikulum stresinin rozaseada immün yanıtları tetiklediği düşünülmektedir (1).

Sıcak içeceklerin rozaseayı arttırdığı uzun zamandır düşünülmesine rağmen, kahve tüketimi rozasea riskini arttırmayabilir. Kafeinin vazokonstriktif ve immünsupresif etkilerinin teorik olarak rozasea patogenezini baskılayacağı düşünülmektedir. Yaklaşık 80.000 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada kafeinli kahve tüketiminin rozaseayı attırmadığı bildirilmiştir. Tam tersine kahve tüketimi ile rozasea insidansı arasında ters bir korelasyon izlenmiştir (49).

Rozasea hastalarında yapılan bir diğer çalışmada ise sigara kullanım öyküsünün rozasea riskini arttırdığı bildirilmiştir (50). Rozasea hastalarında tetikleyicilerin varlığı ve şiddeti hastadan hastaya değişmektedir. Tablo 2.2'de Ulusal Rozasea Topluluğu tarafından yapılan taramada rozaseada en sık izlenen tetikleyiciler bildirilmiştir (51).

Tablo 2.2. Rozaseada en sık izlenen 10 tetikleyici

Tetikleyici	Görülme sıklığı
Güneş ışığı	%81
Emosyonel stres	%79
Sıcak hava	%75
Rüzgar	%57
Ağır egzersiz	%56
Alkol tüketimi	%52
Sıcak banyo	%51
Soğuk hava	%46
Baharatlı yiyecekler	%45
Nem	%44

2.5. İlişkili Hastalıklar

Rozasea hastaların belirli hastalıkların sıklığı artış göstermektedir. Ancak bu hastalıklarla rozasea arasında ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiyovasküler hastalıklarla rozasea arasındaki ilişki; her iki durumunda sistemik inflamasyonla ilişkili olması ile açıklanmaktadır. Ek olarak, mikrobiyom düzensizliği, anormal nörovasküler ve immün yanıtlar, rosacea ile gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklara yol açabilen ortak yollardır (52).

2.5.1. Gastrointestinal Hastalıklar

Rozasea ve inflamatuar barsak hastalıkları arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Çölyak hastalığı aynı zamanda iritabl barsak sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Rozasea ve gastrointestinal hastalık ilişkisinde her iki hastalığın da abartılı immün yanıt, belirli tetikleyicilerle alevlenme ve genetik yatkınlık gibi ortak mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir (53).

2.5.2. Metabolik Sendrom

Rozaseanın bazı çalışmalarda dislipidemi, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (54). Obezitenin kadınlarda rozasea riskini arttırdığı ifade edilmiştir (55). Ancak kardiyovasküler hastalıklar ile rozaseanın ilişkili olmadığını bildiren veriler de mevcuttur (56).

2.5.3. Malignite

Rozasea hastalarında tiroid kanseri, bazal hücreli karsinom ve glioma riskinin hafif derecede arttığı bildirilmiştir. Ancak rozasea hastalarında bu kanserlerin taranması önerilmemektedir (57,58). Rozasea ve kanser ilişkisini değerlendiren başka bir çalışmada kanser riskini değerlendiren çoğu çalışmanın gözlemsel dizaynda olması nedeniyle rozasea ile kanser arasındaki neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilemediği ifade edilmiştir (59).

2.5.4. Otoimmün Hastalıklar

Kapsamlı bir vaka-kontrol çalışmasında rozasea hastalarında tip 1 diyabetes mellitus, çölyak hastalığı, multiple skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalık riskinin arttığı ifade edilmiştir (60). Rozasea hastaları tip 1 diyabetes mellitus hastaları ile ortak bir genetik lokusa sahiptir. Rozasea hastalarında insülin direnci kontrollere göre daha yaygındır. Glukoz intoleransıyla birlikte, dislipidemi ve hipertansiyon metabolik sendromu oluşturan faktörlerdir. Rozasea ile bu hastalıklar arasında izlenen ilişkinin katelisidin, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yüksek HbA1c ve uzun hastalık süresi olan ileri evre diyabetes mellitus durumunda rozasea daha az izlenmektedir. Ancak rozasea ile diyabet arasındaki bu kompleks ilişkinin altında yatan faktörler tam olarak bilinmemektedir (1).

2.5.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Bazı çalışmalarda rozasea ve depresyon arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (61). Psöriazis gibi bazı deri hastalıkları ile psikiyatrik hastalıkların ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir (62). Bu ilişki için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Rozasea hastalarında MMP seviyeleri artmakta ve hastalık sürecinin oluşumuna katkı sağlamaktadır, benzer şekilde depresyon hastalarında da MMP seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Ancak rozasea ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (63)

2.5.6. Nörolojik Hastalıklar

Özellikle 50 yaşın üzerindeki kadınlarda rozasea migren riskini arttırmaktadır (64). Ayrıca rozaseanın demans veya Alzheimer hastalığı ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (65). Bu nörolojik hastalıklarda rozaseada olduğu gibi MMP (matriks metalloproteinaz) seviyesinin yükseldiği bilinmektedir. Danimarka'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada rozasea ile Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. MMP'lerin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu ve rozasea hastalarında özellikle MMP-1 ve MMP-9 seviyelerinin

yükseldiği bilinmektedir (1). Tablo 2.3'te rozasea ile ilişkilendirilen komorbiditeler ve risk faktörleri gösterilmiştir (66).

Tablo 2.3. Rozasea ile ilişkili komorbidteler

Komorbidite	OR
Metabolik	
Tip 1 Diyabetes mellitus	2,59
Dislipidemi	1,41
Kardiyovasküler	
Hipertansiyon	1,17
Koroner arter hastalığı	1,35
Gastrointestinal	
Ülseratif kolit	1,65
Crohn hastalığı	1,49
İnflamatuvar barsak hastalığı	2,17
Çölyak hastalığı	2,03
Gastroözefagiyal reflü	4,2
Nörolojik/psikiyatrik	
Depresyon	1,24
Migren	1,18

2.6. Klinik Özellikler ve Tanı

Rozaseanın en karakteristik bulguları santral fasial eritem ve kızarıklıktır. Rozasea tanısı sıklıkla 30-60 yaş arasında koyulmaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Ancak erkeklerde daha şiddetli semptomlar ve fimatöz tip izlenebilir. Rozaseanın başlıca semptom ve bulguları içerisinde santral fasial eritem, telenjiektazi, papül, püstül, aralıklı veya persistan fasial ödem yer almaktadır. Hastalarda kaşıntı, yanma veya batma ile birlikte olabilen flushing izlenebilir. Rozasea bulguları genellikle geçicidir ve bağımsız olarak ortaya çıkar, bu nedenle semptom tabanlı tedavi yaklaşımı daha yararlıdır. İnflamatuar konjonktivit veya blefarit gibi oküler semptomlar görülebilir. Oküler tutulum kronikleştiğinde korneal neovaskülarizasyon, keratit ve korneal perforasyon gelişebilir. Cilt ve oküler semptomların şiddeti korele değildir. Cilt semptomları olmadan da oküler semptomlar izlenebilir. Koyu pigmente cildi olan hastalarda eritemin saptanması zor olabilir. Telenjiektaziler koyu ciltlerde daha nadirdir (51).

Kanıta dayalı rozasea tanısında 2017 yılında yayınlanan ve 2019'da revize edilen Rosasea Consensus Expert Panel ve Ulusal Rozasea Topluluğu rehberleri temel alınmaktadır. Bu rehberlerde rozasea tanısında fenotipik özellikler dikkate alınmaktadır. Benzer klinik özelliklere neden olabilecek klinik tanılar dışlandıktan sonra rozasea tanısında fimatöz değişiklikler veya santral fasial persistan eritem varlığı dikkate alınır. Eğer bu bulgular yoksa majör bulgulardan (flushing, geçici eritem, papül, püstül, telenjiektazi) en az ikisinin varlığı veya oküler bulgular dikkate alınır. Yanma, batma, cilt kuruluğu veya ödem gibi minör bulgular rozasea için tanısal değildir. Tanının desteklenmesi için cilt biyopsisi gerekebilir. Tablo 2.4'te ROSCO tarafından rozasea tanısında kullanılabilecek fenotipik özellikler ve açıklamaları verilmiştir (8,15).

Tablo 2.4. Rozasea için 2019 ROSCO rehberlerinde önerilen tanısal özellikler

Rozasea özellikleri	Açıklama
Tanısal özellikler	
Fimatöz değişiklikler	Fibrozis ve/veya sebasöz glandüler hiperplazi nedeniyle fasial cilt kalınlaşması, çoğunlukla burnu etkilemektedir, karakteristik bir görünüme sahiptir
Persistan ödem	Arka planda devam eden santral fasial kızarıklık. Çeşitli tetikleyicilere bağlı olarak yoğunlaşabilir, tip V ve VI cilt tiplerinde eritemin saptanması zordur.
Majör özellikler	
Flushing/geçici eritem	Santral fasial eritemde geçici artışla karkaterizedir, sıcaklık, yanma ve/veya ağrıyla birlikte olabilir
Papül ve püstüller	Kırmızı papül ve püstüller genellikle santral fasial alandadır, geniş veya derin olabilir
Telenjiektazi	Santral fasial bölgede görülebilen damarlardır, ancak sadece alar bölgededir.
Minör özellikler	
Ciltte yanma hissi	Tipik olarak santral fasial bölgede rahatsız edici veya acı verici bir sıcaklık hissi
Ciltte batma hissi	Tipik olarak santral fasial bölgede rahatsız edici ve keskin bir ağrı, batma hissi
Cilt kuruluğu	Kaba hissettiren cilt. Sıkı, pullu ve/veya kaşıntılı olabilir.
Ödem	Lokalize fasial ödem. Yumuşak veya sert olabilir, kendini sınırlayabilir veya kalıcı olabilir.

ROSCO rehberlerinde tanısal önemi olan oküler bulgular tariflenmiştir. Tablo 2.5'te oküler bulgular özetlenmiştir (8,15).

Tablo 2.5. Oküler rozasea özellikleri

Özellik	Açıklama
Göz kapağı telenjiektazileri	Göz kapağı kenarlarının etrafındaki görünür damarlar. Daha koyu cilt fototiplerinde görsel olarak tespit edilmesi zor olabilir (Tip V ve VI)
Blefarit	Melbomian gland fonksiyon kaynaklanan göz kapağı sınırında inflamasyon
Keratit	Şiddetli vakalarda görme kaybına kadar gidebilen kornea inflamasyonu
Konjonktivit	Göz kapağı iç yüzeyinin ve bulbar konjonktivanın inflamasyonudur. Konjonktival ödem ve vasküler konjesyonla ilişkilidir
Anterior üveit	İris ve siliyer cismin inflamasyonudur

2.7. Ayırıcı Tanı

Rozasea ayırıcı tanısı klinik özelliklerin varlığına göre yapılmaktadır. Ayırıcı tanıda sık karşılaşılan durum veya hastalıklar arasında seboreik dermatit, fotodermatit, sistemik lupus eritematozis (SLE), perimenopozal flushing, emosyonel flushing, karsinoid sendrom, mastositozis ve akne vulgaris yer almaktadır. Tablo 2.6'da rozasea ayırıcı tanıları özetlenmiştir (66).

Tablo 2.6. Rozasea ayırıcı tanısı

Klinik özellik	Ayırıcı tanı	Ayırıcı tanıda kullanılabilecek özellikler
Fasial eritem	Kontakt dermatit	Kaşıntı, egzematöz özellikler
	Fotodermatit	Işık gören bölgelerde belirgin eritem
	Seboreik dermatit	Saç çizgisinde, saçlı deride, kaşlarda, nazolabiyal kıvrımlarda pullu eritem
	SLE	Keilitis ve diğer SLE özellikleri
Flushing	Perimenopozal flushing	Geçici yoğun sıcak hissi, göğüs, kafa ve boyunda belirgindir. Yaygın terleme vardır, epizotlar 3 dk ile 20 dk arasında sürer, genellikle anksiyete eşlik eder
	Emosyonel flushing	Kızarma epizotları, duygusal rahatsızlık veya utanç duygularıyla ilişkilidir.
	Karsinoid sendrom	Diyare, wheezing ve abdominal ağrı ile karakterizedir
	Mastositoz	Diyare, abdominal ağrı ve kas ağrısı ile karakterizedir
Papül ve püstüller	Akne vulgaris	Komedonlar vardır
	Folikülit	Tek tip lezyonlar, santral fasial eritem yoktur

2.8. Histolojik Özellikler

Rozasea histolojik özellikleri sıklıkla spesifik olmayan dermal değişiklikleri göstermekte ve klinik rozasea subtiplerini yansıtmaktadır. Yaygın izlenen histolojik özellikler içerisinde solar elastoz, vasküler ve lenfatik kanal dilatasyonları yer almaktadır. Perifoliküler, interfoliküler veya perivasküler yerleşimli olabilen lenfosit, nötrofil veya makrofaj infiltratları izlenebilir. Bazı lezyonlar granülomatöz özellikler gösterebilir. Foliküller içerisinde demodeks akarları izlenebilir (67).

2.9. Rozasea Şiddetinin Belirlenmesi

Tedavinin belirlenmesi için hastalık şiddetinin objektif kriterlerle gösterilmesi gerekliliği nedeniyle rozasea için çeşitli şiddet tanımlamaları yapılmıştır. GRADE sistemi (Öneri, Değerlendirme, Geliştirme ve İnceleme Derecelendirilmesi) bu amaçla kullanılan basit bir yöntemdir. GRADE sistemi Tablo 2.7'de verilmiştir (68).

Tablo 2.7. Rozasea bulgularının derecelendirilmesi

GRADE	Skor	Klinik açıklama
Temiz	0	İnflamatuar lezyon yok, eritem yok
Neredeyse temiz	1	Çok az küçük papül veya püstül, çok hafif eritem
Hafif	2	Az sayıda papül veya püstül, hafif eritem
Orta	3	Çeşitli küçük veya büyük papül/püstül, orta derecede eritem
Şiddetli	4	Çok sayıda küçük ve/veya büyük papül/püstül, şiddetli eritem

Klinik çalışmalarda rozasea şiddetinin değerlendirilmesinde çok sayıda yöntem kullanılmıştır. Ancak en sık kullanılan şiddet göstergeleri sıklıkla 0-4 puan arasında skorlanan eritem, papül, püstül, telenjiektazi ve global şiddet değerlendirmesidir. Ancak rozasea değerlendirmelerinde gözlemciler arası sonuçlar değişebilmektedir. Sonuçların daha objektif olması için bazı merkezlerde spektrofotometre veya renk analizleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler rutin kullanımına uygun olmayabilir. Tablo 2.8'de rozasea şiddet değerlendirmesinde kullanılan klinik özellikler ve yöntemler gösterilmiştir (69).

Tablo 2.8. Rozasea şiddet değerlendirmesinde en sık kullanılan bulgular ve yöntemler

Yöntem	Değerlendirme ölçeği
Eritem	4-11 puanlı ölçekler
Papül ve püstüller	4-5 puanlı ölçekler
Telenjiektazi	4-10 puanlı ölçekler
Klinisyenin vizüel değerlendirmesi	
Klinisyen tarafından global değerlendirme	4-13 puanlı ölçekler
Hasta tarafından global değerlendirme	4-11 puanlı ölçekler
Eritem, papül, püstül veya telenjiektazilerin spektrofotometre, dijital fotoğrafların bilgisayarda analizi ile değerlendirilmesi	-

**Sıklık sırasına göre verilmiştir.*

2.10. Tedavi

2.10.1. Cilt Bakımı ve Kozmetik Tedaviler

Rozasea hastaları, epidermis bariyer fonksiyonunun bozulmasının yanı sıra yüzün hassas ve kolayca tahriş olan doğası nedeniyle, güneş kremi kullanma, cilt temizliği ve nemlendirici kullanımında kontrollü olmalıdır (70,71) Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cilt temizliğini sık uygulayanlarda ve cilt temizlik ürünlerini fazla kullananlarda rozasea sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (70). Başlıca yüzü etkileyen rozasea artma ve azalma eğilimi gösterir, hastaların duygusal ve genel iyilik hali üzerinde olumsuz etkileri vardır. Dermatologlar hastalarını rozaseanın özellikleri, tetikleyicilerden kaçınma, cilt bakımının önemi ve yaşam stili değişiklikleri açısından eğitmelidir (72).

Dermofarmasi Topluluğu tarafından 2018 yılında dermokozmetik ürünlerin rozaseada kullanımı için bir rehber yayınlanmıştır. Bu rehberde kozmetik ürünlerin etkinliği ve toleransı gösterilmiştir (73). Guertler ve arkadaşlarının (74) çalışmasında misel su, krem ve serumun 50 rozasea hastasında fasial eritemde ve rozasea ilişkili semptomlarda azalma sağladığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada ise orta-şiddetli rozaseası olan 33 kadın hastada SPF-30 (sun protection factor) fasial nemlendiricinin cilt görünümünü iyileştirdiği bildirilmiştir (75). Yıkama köpüğü, günlük güneş koruyucu krem ve gece kreminden oluşan bir rejim ile rozasea hastalarında cilt

hidrasyonu ve cilt bariyer fonksiyonu gelişmektedir. Ayrıca hasta memnuniyeti yüksek olan bu tedavi rejimi hastalar tarafından olumlu karşılanmaktadır (76).

2.10.2. Topikal Tedaviler

Eritem tedavisinde topikal brimonidin ve topikal oksimetazolin kullanımı için yeterli kanıt bulunmaktadır. Papül ve püstüllerin tedavi seçenekleri arasında ise topikal azelaik asid, topikal ivermektin ve topikal minosiklin yer almaktadır (77). 2020 yılında yapılan bir meta-analizde papulopüstüler rozaseada en etkili tedavi yönteminin topikal ivermektin olduğu, aynı zamanda psikolojik yararı en yüksek olan ajan olduğu bildirilmiştir (78). Topikal ivermektin sadece hafif papülopüstüler rozaseada değil, orta ve şiddetli hastalıkta da kullanılabilir (79).

Minosiklin köpüğü ilk defa orta veya ağır şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılan yeni bir tedavidir (80). Minosiklin köpüğünün orta veya ağır şiddetli papülopüstüler rozaseada kullanımı faz III randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Prospektif, 12 haftalık bir tedavi sürecinde (%3 topikal minosiklin jeli) inflamatuar lezyonlarda belirgin azalma izlenmiştir (81).

Demodeks infeastasyonu ile rozasea arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (82). Papül ve püstüllerde demodeks yoğunluğu yüksek bulunmuştur. Demodekslerin tedavisinde topikal benzil benzoat (+krotamiton) etkili bulunmuştur. Retrospektif bir çalışmada 117 rozasea ve 277 demodikozis olgusunda topikal benzil benzoat hastaların %46'sında etkili bulunurken, %20'sinde kür sağlamıştır (83). Yüksek doz tedavi rejimlerinin etkinliği düşük dozlardan daha yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise 344 hastada topikal benzil benzoat (+krotamiton) ile ilaç uyumu yüksek olan hastalarda demodeks dansitelerinin azaldığı, olguların %80'den fazlasında semptomların ortadan kaybolduğu bildirilirken, ilaç uyumu düşük olgularda daha düşük etkinlik izlenmiştir. Yüksek dozlarda hasta uyumunun daha iyi olması ve daha hızlı sonuç alınması nedeniyle rozasea ve demodikozis hastalarında yüksek doz topikal benzil benzoat (+ krotamiton) kullanışlı olduğu bildirilmektedir (84).

Topikal veya sistemik traneksamik asid melazmanın konvansiyonel tedavisinde kullanılmaktadır (85). Ancak traneksamik asidin rozaseada da etkili olduğu bildirilmiştir. Traneksamik asid immün yanıtları ve anjiyogenezi düzenleyerek rozaseada semptomların gerilemesini sağlamaktadır (86). Bir olgu serisinde traneksamik asid solüsyonu içeren sabunlarla papülopüstüler rozasea olguları tedavi edilmiştir. Bu tedaviyle olguların eritem şiddetinde gerileme izlenmiştir. Ayrıca kaşıntı, flushing ve yanma skorlarında azalma izlenmiştir (87). Eritematelenjiektazik rozaseada traneksamik asidin etkinliğini değerlendiren çalışmalar da olumlu sonuçlar bildirmiştir (88).

2.10.3. Oral Tedaviler

Orta ve ağır papülopüstüler rozaseanın tedavisinde sistemik veya kombine tedaviler dikkate alınmalıdır (89). İlaç ve Gıda İdaresi inflamatuar papül veya püstüllerin tedavisinde modifiye salınımlı oral doksisiklin kullanımını onaylamıştır (90). Güncel tedavi rehberlerinde papül ve püstüllerin azaltılması için modifiye salınımlı 40 mg doksisiklin, isotretinoin ve minosiklin önerilmektedir (77).

Beta adrenerjik reseptörlerde katekolamin ve sempatik sinir aktivasyonunu antagonize ederek etki gösteren oral beta blokerler persistan eritem ve flushing tedavisinde etkilidir (91,92). Sistematik bir derlemde oral beta blokerler arasından karvedilol ve propranololun rozasea ilişkili fasial flushing ve eritem tedavisinde etkili olduğu ifade edilmiştir (92). Farklı doz rejimleri olmasına rağmen, 6 ay süreyle gündeiki defa 12,5 mg karvedilol tedavisi eritem şiddetinde azalma sağlamaktadır.

Sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin rozasea hastalarında yeni bir tedavi seçeneğidir. Rozasea hayvan modelinde hidroksiklorokin rozasea ilişkili dermatit şiddetini azaltmıştır. Randomize, çift kör bir çalışmada ise hidroksiklorokin grubunun rozasea ilişkili yaşam kalitesi açısından doksisiklin grubundan daha kötü olmadığı bildirilmiştir. Ancak hidroksiklorokin grubunda cilt kuruluğu, göz kuruluğu ve baş dönmesi gibi yan etkiler izlenmiştir (93,94)

2.10.4. Lazer ve Işın Tabanlı Tedaviler

Rozasea hastalarında başlıca eritem ve telenjiektazi tedavisinde lazer ve yoğun atımlı ışın (IPL) tedavisi önerilmektedir. Rozasea tedavisinde aynı enerji ve atımlarda kullanıldığında kısa atımlı IPL tedavisi ile pulsed dye lazer (PDL) arasında eritem ve melanin indeksleri açısından farklılık izlenmemiştir (95). Lazer tabanlı tedaviler nazal rozasea tedavisinde de kullanılmaktadır. Yaklaşık 40 hastanın değerlendirildiği bir olgu serisinde 577 nm pro-yellow lazerin fasial eritem, telenjiektazi ve eritematelenjiektazik rozaseada etkili ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (96).

Lazer, ışın tabanlı ve diğer tedavilerin kombine edildiği tedavi rejimlerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Orta ve ağır şiddetli rozasea tedavisinde enerji tabanlı tedaviye ek olarak eksimetazolin verildiğinde semptomların gerilediği bildirilmiştir. Küçük bir olgu serisinde %1'lik oksimetazoline ek olarak pulsed dye lazer uygulandığında eritem ve telenjiektazilerin azaldığı ifade edilmiştir (97).

2.10.5. Enjeksiyon Tedavileri

Günümüzde rozasea tedavisinde kullanılan botulinum toksini ve interlökin-17 inhibitörleri olmak üzere iki enjeksiyon tabanlı yöntem bulunmaktadır. Çift kör, randomize bir çalışmada intradermal botulinum toksini ve normal salin enjeksiyonu karşılaştırılmıştır. Çalışmada botulinum toksin enjeksiyon grubunda eritem indeksinde azalma, cilt elastisitesinde belirgin artış kaydedilmiştir. Botulinum toksini ve atımlı boya lazeri değerlendiren bir başka çalışmada ise kombine tedavi ile sinerjik etki elde edildiği, hastalar tarafından iyi tolere edildiği, etkinliğin yüksek olduğu ve yan etki profilinin düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak enjeksiyon tedavilerinin maliyeti önemli bir kısıtlılıktır (98,99)

Rozasea tedavisinde kullanılan bir diğer enjeksiyon tabanlı yöntem olan IL-17 inhibitörlerinin etki mekanizması demodeksin anjiyogenez, telenjiektazi, inflamasyon ve püstül oluşumunu inhibe etmesine dayanmaktadır. IL-17 inhibitörleri yüksek maliyetli olduğu için, bu ajanlar tedaviye dirençli papülopüstüler rozaseada

kullanılmaktadır. Beş hafta süresince haftada 300 mg, sonraki iki ay süresince ayda bir uygulandığında IL-17 inhibitörleri papüllerde ve global şiddet skorunda azalma sağlamaktadır. Ancak hastaların önemli bir kısmında enfeksiyon izlendiği bildirilmiştir. Bu nedenle IL-17 inhibitörleri için daha geniş ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (100,101).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı

Çalışmamız 24/02/2022 tarihinde Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından B.30.2.ATA.0.01.00/193 karar numarası ile onaylandı. Çalışmamız Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmamız Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından desteklenmiştir.

3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamız tanımlayıcı, analitik ve vaka-kontrol tipinde bir çalışma şeklinde planlandı. Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran Rosacea Consensus (ROSCO) tarafından tanımlanan en az bir tanısal ve iki majör fenotipe göre rozasea tanısı alan 60 hasta ve hastalarla sosyodemografik özellikler açısından benzer olan 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. G*Power 3.1.9.4 programı ile değerlendirilen power analizinde, hasta ve sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar sonuçları kullanıldığında, etki genişliği d=0,894, alfa hata=0,05, gruplarda katılımcı sayısı 60/60 olacak şekilde çalışmanın yaklaşık %99 istatistiki güce sahip olduğu izlendi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri Hastalar

- Rosacea Consensus (ROSCO) tarafından tanımlanan en az bir tanısal ve iki majör fenotipe göre rozasea tanısı alan
- 18-80 yaş aralığında olmak
- Aktif enfeksiyon veya son bir ay içerisinde herhangi bir ilaç kullanımıöyküsü olmayan hastalar
- Bilgilendirilmiş onam formunu kabul edip imzalamak

Kontrol grubu

- Herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalık öyküsünün olmaması
- 18-80 yaş aralığında olmak
- Son bir ay içerisinde ilaç kullanım öyküsü olmaması
- Aktif enfeksiyon bulgularının olmaması
- Sigara ve alkol kullanımının olmaması

3.4. Çalışmanın Dışlama

Kriterleri Hastalar

- Hamilelik ve emzirme
- Hastanın koopere olmaması veya hasta ile iletişim kurulamaması
- Onam vermeyen hastalar
- Rozasea ayırıcı tanısına giren hastalıkları olanlar
- Anamnezde malignite varlığı
- Sigara veya alkol kullanımı
- Anamnezde hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, kardiyak, renal veya hepatik hastalık gibi sistemik bir hastalığı olanlar
- Yetersiz beslenme

Kontrol grubu

- Hamilelik ve emzirme
- Hastanın koopere olmaması veya hasta ile iletişim kurulamaması
- Onam vermeyen hastalar
- Anamnezde malignite varlığı
- Anamnezde hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, kardiyak, renal veya hepatik hastalık gibi sistemik bir hastalığı olanlar
- Yetersiz beslenme

3.5. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleği, ikamet yeri (şehir merkezi, kırsal bölge), aylık gelir düzeyi (<5000 TL, 5000-9000 TL, >9000 TL) sosyodemografik forma kaydedildi. Rozasea hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun Fitzpatrick cilt tipi (tip I-VI) değerlendirildi. Rozasea hastalarının fizik muayenesi sırasında hastalık başlangıç yaşı, rozasea alt tipi (eritematelenjiektazik, papülopüstüler, oküler, rinofima), anatomik lokalizasyon (malar, alın, burun, çene), hastalık süresi ve hastalık şiddeti değerlendirildi. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması temel alındı. Hastalardan poliklinik şartlarında çalışılabilen hemogram parametrelerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve monosit değerleri ve bu değerler kullanılarak hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı ve monosit/lenfosit oranı (MLO) analizlere dâhil edildi. Hastalardan CRP ve albumin düzeylerinin ölçümü için serum tüplerine 5 cc kan örnekleri alındı, 3500 rpm'de 15 dk santrifüj edildikten sonra alikotlanarak - 80 C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü CRP, albümin ve CRP/albümin oranı (CAO) Cobas 702 biyokimya otoanalizöründe (Roche® Diagnostics, Manheim, Germany) çalışılarak hesaplandı.CRP düzeylerinin normal deger aralıgı 0-5 mg/L idi.

3.6. Çalışmada Kullanılan Test ve Yöntemler

3.6.1. Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması

Wilkin ve arkadaşları (102) tarafından 2004 yılında oluşturulan Rozasea Klinik Şiddet Skorlamasında başlıca üç bölüm bulunmaktadır: Primer özellikler, Sekonder özellikler ve Global değerlendirme. Primer özellikler bölümünde flushing, kalıcı eritem, papül ve püstüller, telenjiektazi varlığı yok, hafif, orta, şiddetli şeklinde dört grupta değerlendirilmektedir. Sekonder özellikler içerisinde yanma ve batma, plaklar, cilt kuruluğu, ödem, oküler bulgular ve fimatöz değişiklikler dikkate alınmaktadır. Son kısım olan global değerlendirmede ise hekimlerin rozasea alt tiplerine göre olguyu derecelendirmesi ve hastaların global derecelendirmesi yer almaktadır. Tablo 2.9'da

Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması gösterilmiştir (102).Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda hastalık şiddeti Rozasea Klinik Şiddet Skorlamasına göre sınıflandırıldı.

3.6.2. CRP/albümin Oranı

CRP/albümin oranı (CAO) kardiyovasküler, serebrovasküler ve enfeksiyöz hastalıklarda önemli bir inflamatuar belirteçtir (103). CAO'nın inflamasyon düzeyinin gösterilmesinde sadece CRP'ye kıyasla daha üstün olduğu ifade edilmiştir (104,105). Aftöz stomatit, Crohn hastalığı, sepsis ve akut pankreatitte prognostik bir gösterge olarak kullanılmıştır (106). İnflamasyonun iyi bir göstergesi olduğu anlaşılması sonrasında önemli inflamatuar deri hastalıkları arasından alopesi areata (107), psoriasis (108) ve Behçet hastalarında (109) incelenmiş ve kontrollere göre yüksek seviyede izlenmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla rozasea hastalarında daha önce CAO seviyesini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 2.9. Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması

Primer özellikler				
Flushing	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kalıcı eritem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Papül ve püstüller	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Telenjiektaziler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Sekonder özellikler				
Yanma/batma	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Plaklar	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kuruluk	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Ödem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Ödem varsa	Akut	Kronik		
Kronik ise	Godeli	Godesiz		
Periferal lokalizasyon	Yok	Var		
Varsa yeri				
Fimatöz değişiklikler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Global değerlendirme				
Hekimin global değerlendirmesi				
Tip 1: Eritematelenjiektazik	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip 2: Papülopüstüler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip 3: Fimatöz	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip 4: Oküler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Hastanın genel değerlendirmesi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

3.6.3. Lenfosit/monosit Oranı

Lenfosit/monosit oranı (LMO) immünite aktivasyonunun bir göstergesidir. Deri hastalıkları arasından daha önce melanoma (110), akne vulgaris (111), hidraadenitis süpürativa (112) ve rozasea (113) hastalarında LMO seviyeleri değerlendirilmiştir.

3.6.4. Nötrofil/lenfosit Oranı

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) giderek daha iyi anlaşılan inflamatuar bir belirteçtir (114). Daha önce çok sayıda hastalıkta ve kanser tiplerinde prognostik öneme sahip olduğu ifade edilmiştir (115-118). Deri hastalıkları içerisinden psöriazis (115), toksik epidermal nekrolizis (116), kutanöz ilaç reaksiyonları (117), atopik dermatit (118) ve rozasea (119) hastalarında NLO seviyeleri araştırılmıştır.

3.6.5. Trombosit/lenfosit Oranı

Hemogram parametrelerinden hesaplanan diğer oranlara benzer şekilde trombosit/lenfosit oranı (TLO) da hızlı hesaplanabilen, ucuz ve tekrarlanabilir inflamatuar bir göstergedir. İnflamasyonun yanında ateroskleroz ve trombosit aktivasyonuyla da ilişkilidir (120). Daha önce rozasea hastalarında TLO seviyesi değerlendirilmiş, ancak kontrol grubundan farklı olmadığı, ayrıca rozasea şiddetine göre belirgin farklılık göstermediği ifade edilmiştir (113,119)

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler gruplar arasında *"Bağımsız gruplarda t testi"* ve *"One-Way ANOVA testi"*

ile analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler gruplar arasında *"Mann Whitney U testi"* ve *"Kruskal Wallis testi"* kullanılarak analiz edildi. Korelasyon analizinde *"Pearson ve Spearman testleri"* kullanıldı.Rozaseae tanısı ve şiddetinde belirleyici olabilecek faktörler ise ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC analizleri eğri altında kalan alan (AUC), %95 güven aralığı ve p değeri ile ifade edildi. ROC analizlerinde "Youden İndeksi" kullanılarak bulunan eşik değerlerin sonrasında tanısal performansı analiz edildi. Tanısal performans sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) şeklinde ifade edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p<0.05$'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

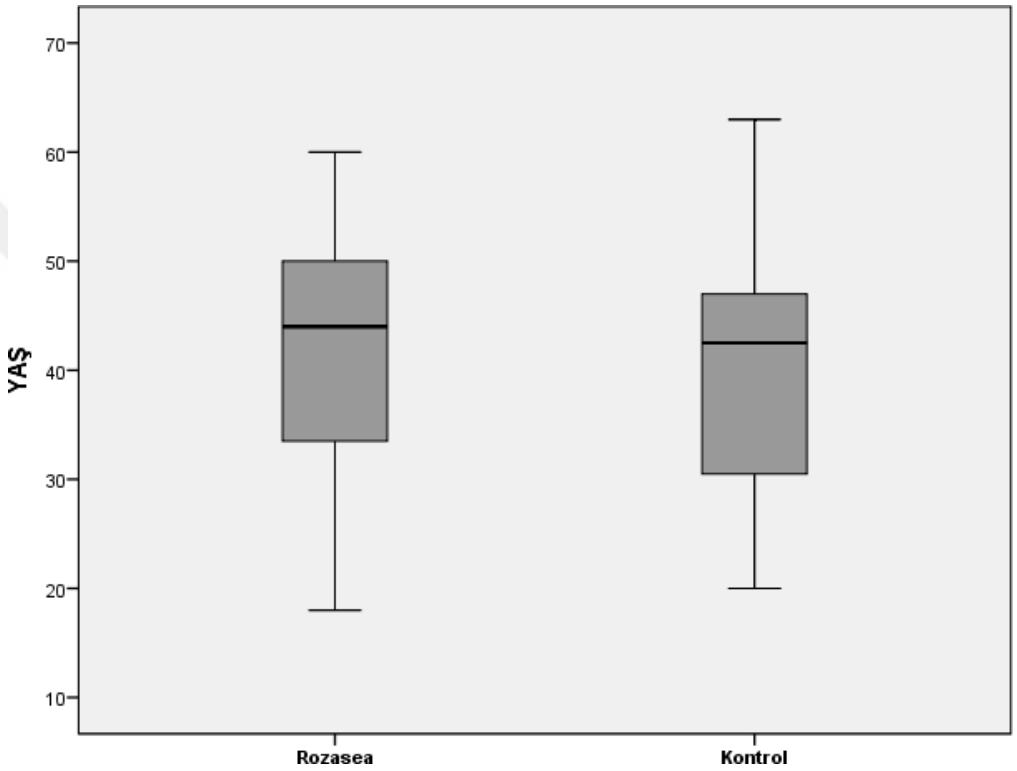
3.8. Finansal Destek

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimince "Lisansüstü Tez Projeleri" kapsamında desteklenmiştir. Proje Numarası TTU-2022-10650'dir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya dâhil edilen rozasea (n=60) hastalarının yaş ortalaması 41,6 ± 11,7 yıl, kontrol grubunun ise 40,1 ± 10,3 idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Rozasea ve kontrol grubunda yaş dağılımlarının karşılaştırılması

Rozasea hastalarının %85'i kadındı. Kadın/erkek oranı 5,6/1 idi. Rozasea hastalarının %48,3'ü ilköğretim, %28,3'ü lise, %23,3'ü üniversite mezunuydu. Medeni durum sıklıkla evli (%75) idi. Hastaların büyük çoğunluğu (%78,3) şehir merkezinde ikamet ediyordu. Aylık gelir hastaların %18,3'ünde 5000 TL altında,

%56'sında 5000-9000 TL arasında, %25'inde 9000 TL üzerindeydi. Rozasea hastalarında cilt tipi genellikle tip I (%41,7) ve tip II (%30) idi. Rozasea ile kontrol grubu arasında yaş (p=0,456), cinsiyet (p=1,000), eğitim düzeyi (p=0,707), medeni

durum (p=1,000), meslek (p=0,584), ikamet (p=1,000), aylık gelir (p=0,971) ve cilt tipi (p=0,759) açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

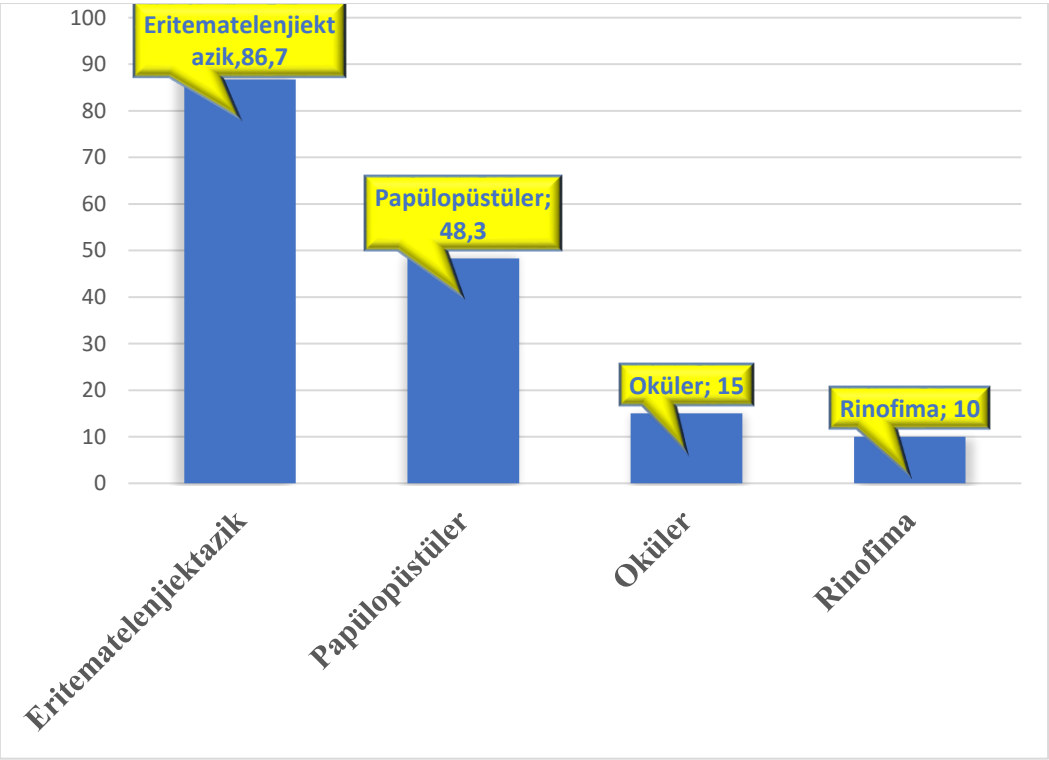
Özellik	**Total (n=120)**	**Rozasea (n=60)**	**Kontrol (n=60)**	**p değeri**
	N (%)	N (%)	N (%)	
Yaş*	40,9 ± 11,0	41,6 ± 11,7	40,1 ± 10,3	0,456†
Cinsiyet				1,000††
Erkek	18 (15,0)	9 (15,0)	9 (15,0)	
Kadın	102 (85,0)	51 (85,0)	51 (85,0)	
Eğitim				0,707††
İlköğretim	55 (45,8)	29 (48,3)	26 (43,3)	
Lise	33 (27,5)	17 (28,3)	16 (26,7)	
Üniversite	32 (26,7)	14 (23,3)	18 (30,0)	
Medeni durum				
Bekar	30 (25,0)	15 (25,0)	15 (25,0)	1,000††
Evli	90 (75,0)	45 (75,0)	45 (75,0)	
Meslek				0,584††
Ev hanımı	59 (49,2)	33 (55,0)	26 (43,3)	
Memur	25 (20,8)	10 (16,7)	15 (25,0)	
Öğrenci	15 (12,5)	7 (11,7)	8 (13,3)	
Serbest meslek	21 (17,5)	10 (16,7)	11 (18,3)	
İkamet				1,000††
Şehir merkezi	94 (78,3)	47 (78,3)	47 (78,3)	
Kırsal bölge	26 (21,7)	13 (21,7)	13 (21,7)	
Aylık gelir				0,971††
<5000 TL	23 (19,2)	11 (18,3)	12 (20,0)	
5000-9000 TL	67 (55,8)	34 (56,7)	33 (55,0)	
>9000 TL	30 (25,0)	15 (25,0)	15 (25,0)	
Cilt tipi				0,759††
Tip I	45 (37,5)	25 (41,7)	20 (33,3)	
Tip II	37 (30,8)	18 (30,0)	19 (31,7)	
Tip III	35 (29,2)	16 (26,7)	19 (31,7)	
Tip IV	3 (2,5)	1 (1,7)	2 (3,3)	

**Ortalama ± SD*
†Bağımsız gruplarda t testi, ††Ki-kare testi

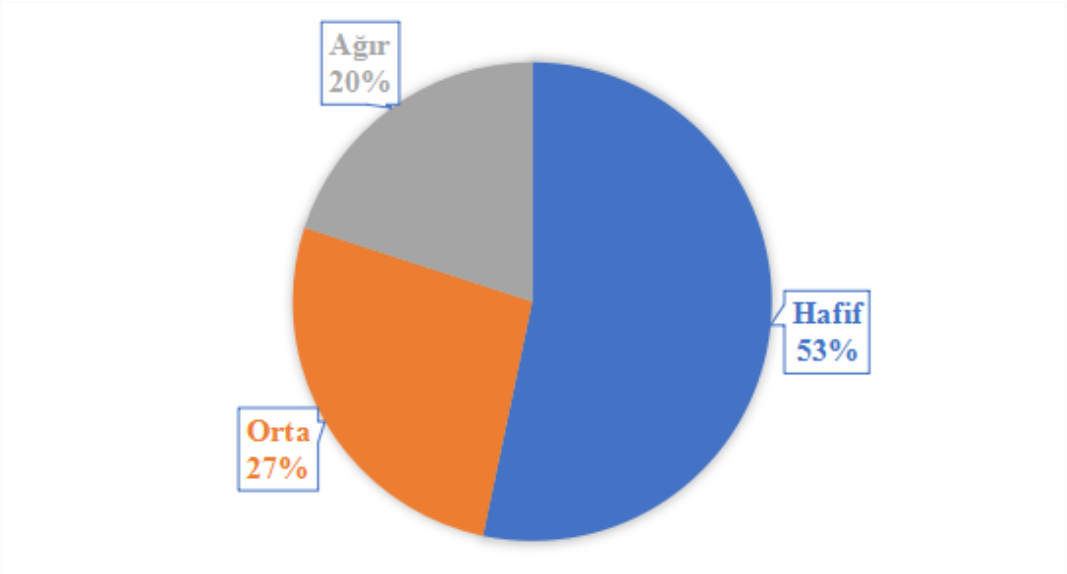
Fizik muayenede saptanan bulgular; hastaların %86,7'de (n=52) eritematelenjiektazi, %48,3'de (n=29) papülopüstüler lezyonlar mevcuttu. Oküler bulgular hastaların %15'de (n=9) ve rinofima %10'da (n=6) mevcuttu (Şekil 4.2). Bu haliyle 60 hastada fizik muayenede en sık saptanan bulgu eritematelenjiektazik bulgular oldu.

Rozasea klinik şiddet skorlamasına göre değerlendirildiğinde olguların %53,3'ü (n=32) hafif, %26,7'si (n=16) orta, %20'si (n=12) ağır şiddetliydi (Şekil 4.3).

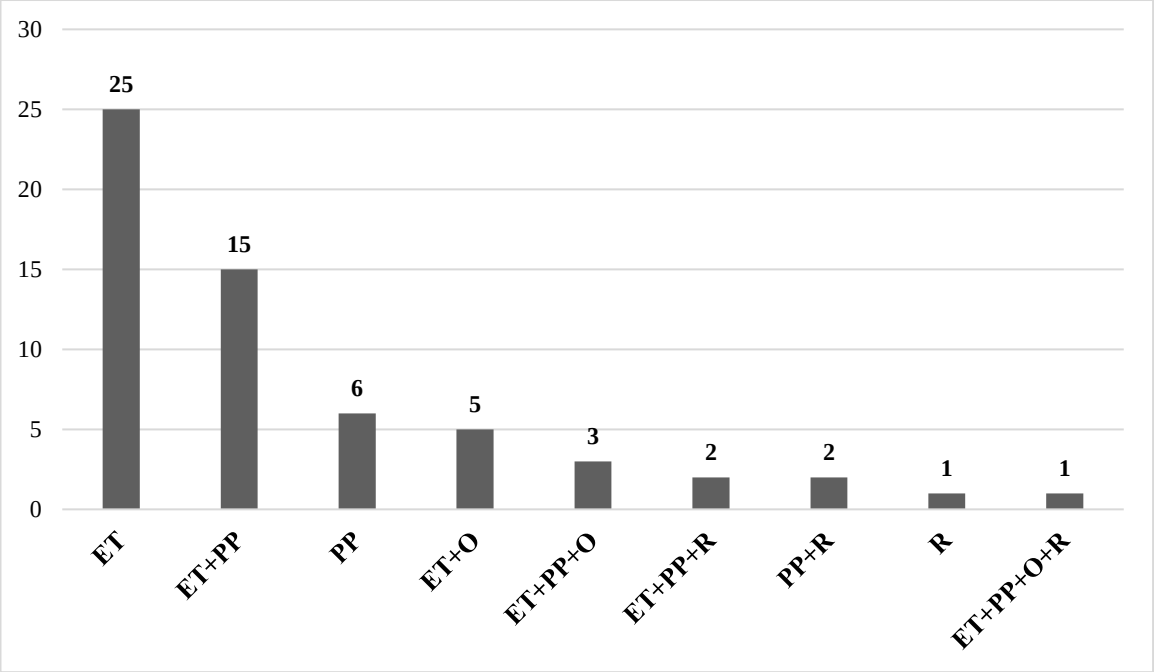
25 hastada (%41,7) eritematelenjiektazik tip, 15 hastada (%25,0) eritematelenjiektazik ve papülopüstüler tip, 6 hastada (%10,0) papülopüstüler tip, 5 hastada (%8,3) eritematelenjiektazik ve oküler tip, 3 hastada (%5) eritematelenjiektazik, papülopüstüler ve oküler tip, 2 hastada (%3,3) eritematelenjiektazik, papülopüstüler ve rinofima tip, 2 hastada (%3,3) papülopüstüler ve rinofima tip, 1 hastada (%1,7) rinofima tipi, 1 hastada (%1,7) eritematelenjiektazik, papülopüstüler, oküler ve rinofima şeklindeydi (Şekil 4.4).



Şekil 4.2. Rozasea alt tiplerinin dağılımı



Şekil 4.3. Olguların tozasea şiddetine göre dağılımı



Şekil 4.4. Hastaların rozasea alt tiplerinin dağılımı
(ET; eritematelenjiektazik, PP; papülopüstüler, O; oküler, R; rinofima)

Rozasea başlangıç yaşı 36,5 ± 11,9 yıl idi.(Tablo 4.2)

Rozasea tüm hastalarda malar bölgeyi etkilerken, olguların %55'inde alın, %51,7'sinde burun, %48,3'ünde çeneyi etkilemişti. (Tablo 4.2)

Hastalık süresi %16,7'sinde 1 yıl altında, %46,7'sinde 1-5 yıl, %21,7'sinde 5-10 yıl, %15'inde 10 yıldan fazla idi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2'de hastaların rozasea ilişkili özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların rozasea ilişkili özellikleri

Özellik	**Sayı (Yüzde)**
Rozasea başlangıç yaşı*	36,5 ± 11,9
Rozasea alttipi	
Eritematelenjiektazik	52 (86,7)
Papülopüstüler	29 (48,3)
Oküler	9 (15,0)
Rinofima	6 (10,0)
Lokalizasyon	
Malar	60 (100)
Alın	33 (55,0)
Burun	31 (51,7)
Çene	29 (48,3)
Hastalık süresi	
< 1 yıl	10 (16,7)
1-5 yıl	28 (46,7)
5-10 yıl	13 (21,7)
> 10 yıl	9 (15,0)
Rozasea şiddeti	
Hafif	32 (53,3)
Orta	16 (26,7)
Ağır	12 (20,0)

**Ortalama ± SD*

4.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

İki grup arasında laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Rozasea grubunda ortalama CRP seviyesi 3,01 ± 3,36, kontrol grubunda ise 1,79 ± 1,72 idi. Hastaların CRP seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksekti (p=0,014). Benzer şekilde, hastaların ortalama CAO seviyesi 0,88 ± 0,90, kontrol grubun ise 0,58 ± 0,51 idi. Rozasea hastalarının CAO oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksekti (p=0,028). Bununla birlikte albümin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, NLO, LMO ve TLO seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Rozasea ve kontrol grubu arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**Total (n=120)**	**Rozasea (n=60)**	**Kontrol (n=60)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	2,40 ± 2,73	3,01 ± 3,36	1,79 ± 1,72	***0,014***†
Albumin (g/dl)	3,32 ± 1,13	3,38 ± 1,12	3,26 ± 1,14	0,581†
Lökosit (10^3/µl)	7,30 ± 1,92	7,53 ± 2,12	7,08 ± 1,68	0,202†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,26 (1,77-10,70)	4,26 (1,77-10,70)	4,22 (1,88-7,40)	0,310††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,26 ± 0,60	2,27 ± 0,60	2,26 ± 0,61	0,975†
Monosit (10^3/µl)	0,49 ± 0,19	0,50 ± 0,19	0,48 ± 0,19	0,750†
Trombosit (10^3/µl)	284 ± 58	291 ± 63	276 ± 53	0,177†
CAO	0,73 ± 0,75	0,88 ± 0,90	0,58 ± 0,51	***0,028***†
NLO*	1,88 (0,62-5,72)	1,90 (0,79-5,72)	1,81 (0,62-4,43)	0,253††
LMO*	4,70 (1,05-48,00)	4,73 (1,05-28,50)	4,64 (1,88-48,00)	0,828††
TLO*	124 (63-289)	129 (65-219)	123 (63-289)	0,375††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Eritematelenjiektazik tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularıyla karşılaştırıldı. Eritematelenjiektazik tipte CRP seviyesi 3,28 ± 3,52 mg/dl, diğer tiplerde ise 1,25 ± 0,68 mg/dl idi. Eritematelenjiektazik tipte CRP seviyesi istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,001). Benzer şekilde, eritematelenjiektazik tipte CAO seviyesi 0,95 ± 0,95, diğer tiplerde 0,39 ± 0,23 idi. Eritematelenjiektazik tipte CAO seviyesi istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,001). Diğer laboratuvar bulguları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Eritematelenjiektatik tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**Eritematelenjiektazik tip (n=52)**	**Diğer tipler (n=8)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	3,28 ± 3,52	1,25 ± 0,68	***<0,001†***
Albumin (g/dl)	3,35 ± 1,09	3,51 ± 1,34	0,714†
Lökosit (10^3/µl)	7,36 ± 2,03	8,60 ± 2,51	0,127†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,21 (1,77-9,24)	4,94 (2,61-10,70)	0,227††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,11 (1,17-3,92)	2,54 (1,11-3,06)	0,333††
Monosit (10^3/µl)	0,49 ± 0,18	0,54 ± 0,25	0,500†
Trombosit (10^3/µl)	289 ± 62	300 ± 67	0,650†
CAO	0,95 ± 0,95	0,39 ± 0,23	***0,001†***
NLO*	1,92 (0,79-3,65)	1,87 (1,03-5,72)	0,896††
LMO*	4,72 (2,10-28,50)	4,93 (1,05-13,30)	0,679††
TLO*	129 (65-215)	126 (76-219)	0,777††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Papülopüstüler tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularıyla karşılaştırıldı, ancak istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Papülopüstüler tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**Papülopüstüler tip (n=29)**	**Diğer tipler (n=31)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	2,72 ± 3,52	3,29 ± 3,23	0,518†
Albumin (g/dl)	3,17 ± 1,18	3,57 ± 1,05	0,174†
Lökosit (10^3/µl)	7,59 ± 2,38	7,47 ± 1,88	0,831†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,27 (2,39-10,70)	4,26 (1,77-9,24)	0,900††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,28 (1,11-3,32)	2,12 (1,17-3,92)	0,988††
Monosit (10^3/µl)	0,47 ± 0,20	0,52 ± 0,18	0,320†
Trombosit (10^3/µl)	294 ± 71	288 ± 54	0,724†
CAO	0,83 ± 0,97	0,91 ± 0,85	0,739†
NLO*	1,94 (0,97-5,72)	1,87 (0,79-3,65)	0,830††
LMO*	4,78 (1,05-28,50)	4,34 (2,10-11,74)	0,228††
TLO*	135 (70-219)	126 (65-209)	0,559††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Okuler tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularıyla karşılaştırıldı, ancak istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Okuler tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**Oküler tip (n=9)**	**Diğer tipler (n=51)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	4,32 ± 4,33	2,78 ± 3,15	0,210†
Albumin (g/dl)	3,79 ± 1,17	3,30 ± 1,11	0,230†
Lökosit (10^3/µl)	7,50 ± 1,81	7,53 ± 2,19	0,964†
Nötrofil (10^3/µl)*	3,90 (3,12-8,53)	4,27 (1,77-10,70)	0,918††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,05 (1,44-3,21)	2,27 (1,11-3,92)	0,413††
Monosit (10^3/µl)	0,55 ± 0,16	0,49 ± 0,20	0,361†
Trombosit (10^3/µl)	263 ± 47	296 ± 64	0,158†
CAO	1,16 ± 1,16	0,82 ± 0,85	0,304†
NLO*	2,36 (0,97-3,63)	1,87 (0,79-5,72)	0,368††
LMO*	4,28 (2,10-5,47)	4,75 (1,05-28,50)	0,196††
TLO*	124 (70-168)	134 (65-219)	0,627††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Rinofima tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularıyla karşılaştırıldı. Rinofima olgularında nötrofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,047). Ancak diğer laboratuvar bulguları istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Rinofima tip rozasea ile diğer tiplerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Rinofima tipi (n=6)	Diğer tipler (n=54)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	4,88 ± 5,17	2,80 ± 3,10	0,377†
Albumin (g/dl)	3,73 ± 1,26	3,34 ± 1,11	0,420†
Lökosit (10^3/µl)	8,91 ± 1,84	7,37 ± 2,11	0,093†
Nötrofil (10^3/µl)*	5,96 (3,47-8,53)	4,21 (1,77-10,70)	***0,047***††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,37 (1,11-3,42)	2,17 (1,17-3,92)	0,882††
Monosit (10^3/µl)	0,65 ± 0,23	0,48 ± 0,18	0,050†
Trombosit (10^3/µl)	300 ± 70	290 ± 62	0,723†
CAO	1,18 ± 1,12	0,84 ± 0,88	0,394†
NLO*	2,21 (1,72-5,55)	1,88 (0,79-5,72)	0,218††
LMO*	4,45 (1,05-5,47)	4,75 (2,10-28,50)	0,289††
TLO*	138 (88-219)	129 (65-215)	0,902††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monosit oranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Rozasea tutulum bölgeleri arasında laboratuvar parametrelerinin sonuçları karşılaştırıldı. Alın bölgesinde tutulum olan olguların laboratuvar değerleri alın bölgesini tutmayan olgularla benzerdi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Alın bölgesinde rozasea varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Alın (+) (n=33)	Alın (-) (n=27)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	2,86 ± 3,40	3,20 ± 3,36	0,704†
Albumin (g/dl)	3,47 ± 1,17	3,26 ± 1,07	0,495†
Lökosit (10^3/µl)	7,77 ± 2,11	7,23 ± 2,13	0,331†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,47 (1,77-9,24)	4,25 (2,39-10,70)	0,291††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,28 (1,11-3,42)	2,05 (1,17-3,92)	0,298††
Monosit (10^3/µl)	0,50 ± 0,21	0,49 ± 0,18	0,904†
Trombosit (10^3/µl)	299 ± 62	281 ± 64	0,288†
CAO	0,82 ± 0,91	0,95 ± 0,90	0,583†
NLO*	1,87 (0,79-5,55)	1,94 (1,05-5,72)	0,727††
LMO*	4,78 (1,05-28,50)	4,57 (2,10-11,00)	0,480††
TLO*	134 (70-219)	126 (65-215)	0,982††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monosit oranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Çene bölgesinde tutulum olan olguların trombosit sayısı (p=0,022), TLO (p=0,005) ve NLO (p=0,005) seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çene bölgesinde rozasea varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**Çene (+) (n=29)**	**Çene (-) (n=31)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	3,11 ± 3,39	2,92 ± 3,38	0,828†
Albumin (g/dl)	3,55 ± 1,10	3,21 ± 1,13	0,256†
Lökosit (10^3/µl)	7,82 ± 2,37	7,26 ± 1,86	0,312†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,54 (2,61-10,70)	4,25 (1,77-7,51)	0,222††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,09 (1,11-3,21)	2,27 (1,17-3,92)	0,311††
Monosit (10^3/µl)	0,46 ± 0,20	0,53 ± 0,18	0,234†
Trombosit (10^3/µl)	310 ± 68	273 ± 52	***0,022†***
CAO	0,87 ± 0,88	0,88 ± 0,94	0,995†
NLO*	2,11 (0,97-5,72)	1,77 (0,79-3,48)	***0,005††***
LMO*	4,96 (1,05-28,50)	4,60 (2,10-11,74)	0,318††
TLO*	152 (70-219)	122 (65-209)	***0,005††***

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Burun bölgesinde tutulum olan olguların laboratuvar sonuçları burun bölgesinde tutulum olmayan olgularla benzer düzeydeydi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Burun bölgesinde rozasea varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Burun (+) (n=31)	Burun (-) (n=29)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	2,85 ± 3,52	3,19 ± 3,22	0,696†
Albumin (g/dl)	3,24 ± 1,19	3,52 ± 1,04	0,355†
Lökosit (10^3/µl)	7,70 ± 2,40	7,34 ± 1,79	0,511†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,41 (2,39-10,70)	4,26 (1,77-8,15)	0,631††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,12 (1,11-3,48)	2,23 (1,17-3,92)	0,700††
Monosit (10^3/µl)	0,51 ± 0,21	0,48 ± 0,17	0,522†
Trombosit (10^3/µl)	291 ± 66	291 ± 60	0,999†
CAO	0,87 ± 0,94	0,88 ± 0,88	0,944†
NLO*	1,85 (1,09-5,72)	1,94 (0,79-3,65)	0,865††
LMO*	4,76 (1,05-28,50)	4,60 (2,49-13,30)	0,853††
TLO*	126 (76-219)	131 (65-209)	0,888††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monosit oranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Rozasea şiddetine göre laboratuvar bulguları analiz edildi. Ancak hafif, orta ve ağır şiddetli olgular arasında laboratuvar bulguları benzer düzeydeydi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Rozasea şiddetine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Hafif (n=32)	Orta (n=16)	Ağır (n=12)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	2,89 ± 3,17	2,77 ± 3,42	3,66 ± 3,95	0,759†
Albumin (g/dl)	3,50 ± 1,04	3,04 ± 1,26	3,49 ± 1,13	0,381†
Lökosit (10^3/µl)	7,53 ± 1,74	7,44 ± 2,87	7,64 ± 2,06	0,971†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,50 (1,77-8,15)	3,95 (2,40-10,70)	4,29 (2,39-8,53)	0,646††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,23 (1,17-3,92)	2,13 (1,24-3,16)	2,16 (1,11-3,42)	0,663††
Monosit (10^3/µl)	0,52 ± 0,17	0,45 ± 0,19	0,51 ± 0,24	0,500†
Trombosit (10^3/µl)	300 ± 63	282 ± 46	278 ± 80	0,497†
CAO	1,09 ± 2,15	1,56 ± 3,54	1,43 ± 2,10	0,822†
NLO*	1,90 (0,79-3,65)	1,90 (1,03-5,72)	1,90 (0,97-5,55)	0,874††
LMO*	4,51 (2,10-13,30)	5,03 (2,92-11,00)	4,80 (1,05-28,50)	0,548††
TLO*	126 (65-209)	140 (70-215)	138 (70-219)	0,965††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †One Way ANOVA, ††Kruskal Wallis testi*

Hastalık süresine göre olguların laboratuvar bulguları analiz edildi. Hastalık süresi 5 yıl altında olan olguların CRP (p=0,006), lenfosit (p=0,028), CAO (p=0,003) seviyesi , TLO seviyesi (p=0,007) istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalık süresinde göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**< 5 yıl (n=38)**	**> 5 yıl (n=22)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	3,75 ± 3,92	1,74 ± 1,39	***0,006***†
Albumin (g/dl)	3,32 ± 1,17	3,48 ± 1,05	0,594†
Lökosit (10^3/µl)	7,91 ± 2,23	6,86 ± 1,76	0,063†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,34 (2,39-10,70)	3,99 (1,77-6,63)	0,334††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,39 (1,24-3,92)	2,05 (1,11-3,06)	***0,028***††
Monosit (10^3/µl)	0,50 ± 0,18	0,50 ± 0,22	0,980†
Trombosit (10^3/µl)	286 ± 63	299 ± 63	0,452†
CAO	1,09 ± 1,05	0,50 ± 0,35	***0,003***†
NLO*	1,90 (0,97-5,72)	1,91 (0,79-5,55)	0,759††
LMO*	4,74 (2,85-28,50)	4,51 (1,05-13,30)	0,304††
TLO*	119 (65-206)	147 (106-219)	***0,007***††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

Erkek ve kadınların laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Erkeklerde lökosit (p=0,012), nötrofil (p=0,024), lenfosit (p=0,004) seviyesi istatistiksel olarak daha anlamlıyken , kadınlarda ise trombosit (p=0,009) ve TLO seviyesi (p<0,001) istatistiksel olarak daha anlamlıydı. (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Katılımcıların cinsiyetine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellik	**Erkek (n=18)**	**Kadın (n=102)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CRP (mg/dl)	2,69 ± 2,96	2,35 ± 2,70	0,626†
Albumin (g/dl)	3,51 ± 1,01	3,28 ± 1,15	0,435†
Lökosit (10^3/µl)	8,35 ± 1,38	7,12 ± 1,94	***0,012***†
Nötrofil (10^3/µl)*	4,89 (3,47-7,17)	4,09 (1,77-10,70)	***0,024***††
Lenfosit (10^3/µl)*	2,70 (1,44-3,66)	2,19 (1,11-3,93)	***0,004***††
Monosit (10^3/µl)	0,57 ± 0,14	0,48 ± 0,19	0,071†
Trombosit (10^3/µl)	251 ± 50	289 ± 58	***0,009***†
CAO	0,76 ± 0,74	0,72 ± 0,75	0,827†
NLO*	1,88 (1,21-4,43)	1,87 (0,62-5,72)	0,713††
LMO*	4,53 (2,77-9,71)	4,73 (1,05-48,00)	0,735††
TLO*	92 (63-195)	131 (65-289)	***<0,001***††

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı
**Med (min-max), †Bağımsız gruplarda t testi, ††Mann Whitney U testi*

4.3. ROC Analizleri

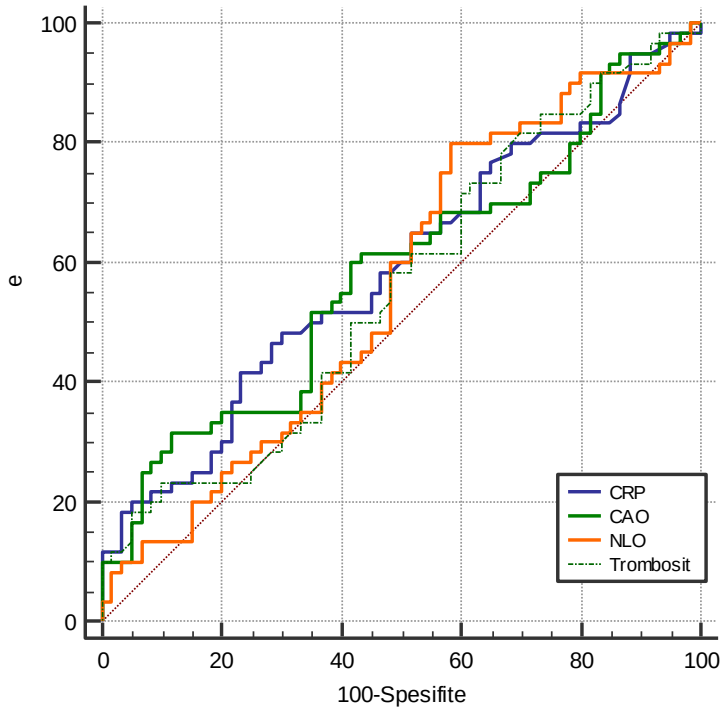
Rozasea tanısında laboratuvar parametrelerinin belirleyiciliği ROC analizleri ile test edildi. ROC analizinde rozasea tanısında en belirleyici parametrelerin sırasıyla CRP (AUC=0,590), CAO (AUC=0,583), NLO (AUC=0,561) ve trombosit (AUC=0,558) olduğu izlendi. Ancak laboratuvar parametrelerinin hiçbiri rozasea tanısı için tek başına yeterli istatistiksel tanısal öneme sahip değildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Laboratuvar parametrelerinin rozasea tanısındaki belirleyiciliği

Özellik	AUC	%95 GA	p değeri
CRP	0,590	0,497-0,679	0,084
CAO	0,583	0,490-0,673	0,113
NLO	0,561	0,467-0,651	0,254
Trombosit	0,558	0,464-0,648	0,273
Nötrofil	0,554	0,460-0,645	0,309
Lökosit	0,550	0,457-0,641	0,346
TLO	0,547	0,454-0,638	0,380
Albumin	0,526	0,433-0,618	0,625
LMO	0,512	0,419-0,604	0,828
Monosit	0,503	0,410-0,596	0,954
Lenfosit	0,501	0,409-0,594	0,981

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı

Şekil 4.5'te rozasea tanısında belirleyiciliği diğerlerinden daha yüksek olan CRP, CAO, NLO ve trombosit sayısının ROC grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Rozasea tanısında CRP, CAO, NLO ve trombosit sayısının ROC grafiği

ROC analizi sonrasında Youden İndeksi kullanılarak laboratuvar parametrelerinin rozasea tanısındaki performansları değerlendirildi. Ancak laboratuvar parametrelerinin hiçbiri yeterli tanısal performansa sahip değildi. CRP seviyesinin 1,88 mg/dl üzerinde olması rozasea tanısında %48,3 sensitivite, %70 spesifiteye sahipti. CAO oranının 0,98'in üzerinde olması ise %31,6 sensitivite, %88,3 spesifiteye sahipti (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Laboratuvar parametrelerinin rozasea için tanısal performansları

Özellik	Eşik değer	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CRP (mg/dl)	>1,88	48,3	70	61,7	57,5
CAO	>0,98	31,6	88,3	73,1	56,4
NLO	>1,63	80	41,6	57,8	67,6
Trombosit (10^3/µl)	>343	23,3	90	70	54
Nötrofil (10^3/µl)	>3,01	86,6	28,3	54,7	68
Lökosit (10^3/µl)	>8,44	33,3	83,3	66,7	55,6
TLO	>110	75	40	55,6	61,5
Albumin (g/dl)	>2,8	71,6	40	54,4	58,5
LMO	>5,46	25	66,6	42,9	47,1
Monosit (10^3/µl)	≤0,76	88,3	3,3	47,7	22,2
Lenfosit (10^3/µl)	>2,12	51,6	38,3	45,6	44,2

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı

Ağır şiddetli rozasea hastalarının belirlenmesinde laboratuvar parametrelerinin önemi analiz edildi. ROC eğrilerinde en önemli laboratuvar parametrelerinin CRP (AUC=0,604), CAO (AUC=0,586), NLO (AUC=0,582) ve nötrofil sayısı

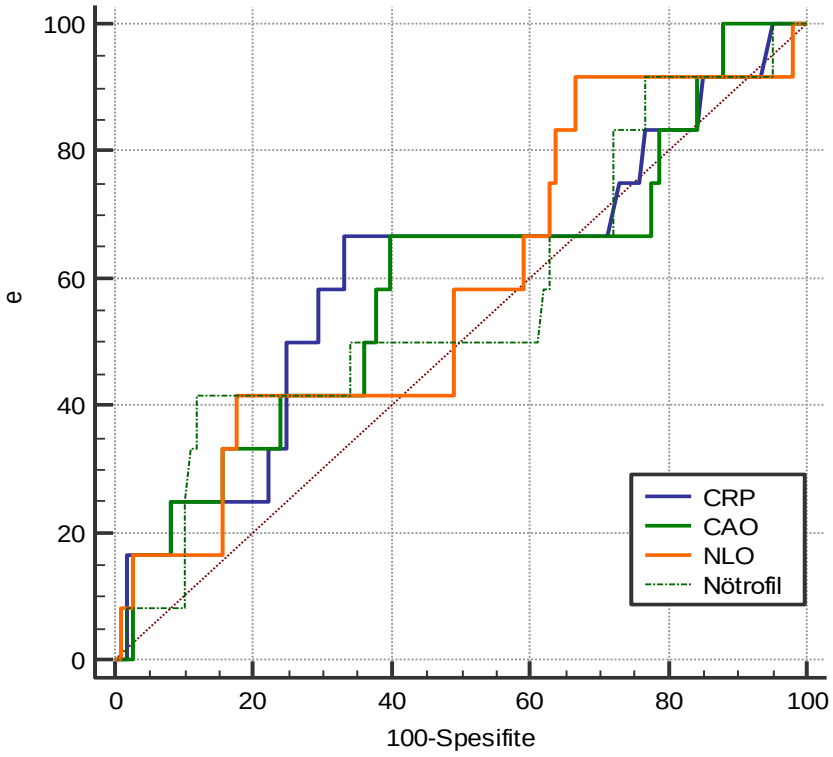
(AUC=0,566) olduğu izlendi. Ancak, laboratuvar parametrelerinin hiçbiri ağır şiddetli olguların tespit edilmesinde istatistiksel olarak tek başına kullanışlı değildi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Laboratuvar parametrelerinin ağır şiddetli rozasea tanısındaki belirleyiciliği

Özellik	AUC	%95 GA	p değeri
CRP	0,604	0,511-0,692	0,292
CAO	0,586	0,493-0,676	0,377
NLO	0,582	0,488-0,671	0,376
Nötrofil	0,566	0,473-0,657	0,505
Lökosit	0,563	0,470-0,654	0,499
Albumin	0,554	0,460-0,644	0,552
Lenfosit	0,547	0,454-0,638	0,612
Trombosit	0,527	0,434-0,619	0,802
TLO	0,527	0,434-0,619	0,776
LMO	0,517	0,424-0,609	0,844
Monosit	0,515	0,422-0,607	0,873

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monositoranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı

Şekil 4.6'ta ağır şiddetli rozasea için en belirleyici faktörler gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Ağır şiddetli rozasea tanısında CRP, CAO, NLO ve nötrofil sayısının ROC grafiği

Ağır şiddetli rozaseanın tanısında laboratuvar parametrelerinin tanısal performansı yeterli değildi. CRP seviyesinin 2,03 mg/dl üzerinde olması ağır şiddetli rozasea tanısında %66,6 sensitivite, %66,6 spesifiteye, CAO seviyesinin 0,57 üzerinde olması ise %66,6 sensitivite, %60,1 spesifiteye sahipti (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Laboratuvar parametrelerinin ağır şiddetli rozasea için tanısal performansları

Özellik	Eşik değer	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CRP (mg/dl)	>2,03	66,6	66,6	18,2	94,7
CAO	>0,57	66,6	60,1	15,7	94,2
NLO	>1,63	91,6	33,3	13,3	97,3
Nötrofil (10^3/µl)	>5,76	41,6	87,9	27,8	93,1
Lökosit (10^3/µl)	>8,56	41,6	79,6	18,5	92,5
Albumin (g/dl)	>3,51	58,3	59,2	13,7	92,8
Lenfosit (10^3/µl)	≤2,47	83,3	35,1	12,5	95,0
Trombosit (10^3/µl)	≤255	58,3	66,6	16,3	93,5
TLO	>149	50	68,5	15,0	92,5
LMO	≤5,46	91,6	31,4	11,9	94,4
Monosit (10^3/µl)	>0,77	16,6	94,4	25	91,1

CRP; C reaktif protein, CAO; CRP/albümin oranı, NLO; nötrofil lökosit oranı, LMO; lenfosit/monosit oranı, TLO; trombosit/lenfosit oranı

4.4. Korelasyon Analizleri

Katılımcıların yaşı, olguların tanı yaşları ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analiz edildi. Katılımcıların yaşı ile lenfosit sayısı (p=0,045) ve CAO (p=0,037) arasında istatistiksel olarak pozitif yönde, NLO (p=0,008) ve TLO (p=0,027) ile istatistiksel olarak negatif yönde oldukça zayıf bir ilişki vardı. Olguların tanı yaşı ile CAO arasında (p=0,034) istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf bir ilişki mevcuttu (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Yaş ve tanı yaşı ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

		Tanı yaşı	CRP	Alb	Lök	Nöt	Lenf	Mon	Trom	CAO	NLO	LMO	TLO
Yaş	Rho	0,895	0,079	-0,179	0,017	-0,105	0,183	0,066	-0,063	0,191	-0,240	0,088	-0,202
	p değeri	0,001	0,391	0,050	0,852	0,255	0,045	0,477	0,494	0,037	0,008	0,339	0,027
Tanı yaşı	Rho	-	0,140	-0,180	-0,097	-0,206	0,115	0,037	-0,084	0,274	-0,238	0,074	-0,222
	p değeri	-	0,286	0,169	0,462	0,114	0,382	0,779	0,523	0,034	0,067	0,576	0,088
CRP	Rho		-	0,270	0,083	0,114	-0,056	0,225	-0,028	0,905	0,186	-0,258	0,061
	p değeri		-	0,003	0,368	0,216	0,543	0,014	0,764	0,001	0,042	0,004	0,509
Alb	Rho			-	-0,065	-0,017	-0,117	0,016	0,133	-0,126	0,088	-0,093	0,207
	p değeri			-	0,481	0,853	0,203	0,866	0,147	0,170	0,342	0,312	0,023
Lök	Rho				-	0,922	0,614	0,491	0,171	0,129	0,372	-0,093	-0,380
	p değeri				-	0,001	0,001	0,001	0,062	0,159	0,001	0,315	0,001
Nöt	Rho					-	0,319	0,376	0,175	0,135	0,669	-0,189	-0,134
	p değeri					-	0,001	0,001	0,056	0,143	0,001	0,039	0,146
Lenf	Rho						-	0,326	0,079	0,012	-0,439	0,330	-0,757
	p değeri						-	0,001	0,394	0,899	0,001	0,001	0,001
Mon	Rho							-	0,011	0,244	0,100	-0,720	-0,250
	p değeri							-	0,909	0,007	0,278	0,001	0,006
Trom	Rho								-	-0,046	0,094	0,038	0,537
	p değeri								-	0,618	0,307	0,681	0,001
CAO	Rho									-	0,150	-0,219	-0,022
	p değeri									-	0,102	0,017	0,812
NLO	Rho										-	-0,434	0,436
	p değeri										-	0,001	0,001
LMO	Rho											-	-0,251
	p değeri											-	0,006
TLO	Rho												-
	p değeri												-

5. TARTIŞMA

Başlıca yüz bölgesini etkileyen rozasea gelişiminde psikojenik, enfeksiyöz, immünolojik ve vasküler nedenler suçlanmaktadır. Aynı zamanda hastalığın gelişiminde inflamasyonun önemli rol oynadığı hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır (11,121-123). Hastalık şiddetinin belirlenmesinde cilt tutulumunu, primer ve sekonder özelliklerin varlığını ve derecesini dikkate alan Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması (102) ve Ulusal Rozasea Derneği Standardı (NRSS) derecelendirme yöntemi (124) kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler subjektif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu yöntemlere ek olarak, görüntüleme yöntemleriyle kalitatif değerlendirme yapılabilmektedir (124). Kalitatif yöntemlerde objektif sonuçlar elde edilebilmesine rağmen, pahalı, vakit gerektiren ve tekrarlanabilirliği zor tekniklerdir. Çalışmamızda bu nedenle, hastalığın şiddetinin gösterilmesinde düşük maliyetli olan, hastalığın prognozunu takip etmede poliklinik şartlarında kolayca ulaşılabilen inflamatuvar göstergelerin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı

Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında rozasea hastalarında CRP ve CAO seviyelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi. ROC analizlerinde ise CRP ve CAO rozasea tanısında en belirleyici parametreler olarak tanımlanmasına rağmen, tek başına rozasea için yeterli tanısal performansa sahip değildi. Bulgularımız CRP ve CAO'nun rozasea tanısında klinik öneme sahip olduğu ancak tek başına kullanılmaması gerektiği yönündeydi.

CRP seviyelerinin rozasea hastalarında sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak yüksek olduğu daha önce çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (125-128). Rozasea hastalarında CRP ve hsCRP (Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein) seviyesinin istatistiksel yüksek olması nedeniyle, inflamasyonun hastalık patogenezinde etkili olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da rozeasea hastalarında CRP seviyelerinin kontrollerden istatistiksel daha yüksek olduğu izlendi. Ancak az sayıda çalışmada farklı sonuçlar da ifade edilmiştir. Sinikumpu ve arkadaşlarının (129) çalışmasında 292 rozasea hastasında hs-CRP seviyesinin kontrollerle benzer seviyede olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmaya, çalışmamızdan farklı olarak sadece kadın olgular dahil edilmiş ve çalışma rozasea hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi

için dizayn edilmişti. Rozasea gelişiminde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Tetikleyicilerin etkisiyle aktive olan toll-like reseptörler katelisidinleri uyararak inflamatuar süreci başlatmaktadır. İnflamatuar süreç ise matriks metalloproteinazlar gibi çeşitli proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (130). Çalışmamızda rozasea patofizyolojisinde inflamasyonun önemli olması nedeniyle, sistematik inflamatuvar belirteçlerin prognostik bir biomarkır olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

CAO ile CRP farklı özelliklere sahiptir. Karaciğerden sentezlenen albümin aynı zamanda negatif bir akut faz reaktanıdır ve bu nedenle akut inflamasyonda albümin seviyesi azalmaktadır. CAO daha önce çeşitli inflamatuar hastalıklarda incelenmiş, bu hastalıklarda kontrollere göre daha yüksek seviyede izlenmiştir, ayrıca bu çalışmaların bir kısmında CAO'nun CRP'den daha iyi bir prognostik belirteç olduğu ifade edilmiştir (131-134).Çalışmamızda ise CRP' nin CAO'ından daha iyi bir prognostik belirteç oldugu tespit edildi. Dermatolojik hastalıklar içerisinde inflamasyonla karakterize olan psöriazis hastalarında değerlendirilmiş, kontrollere kıyasla daha yüksek seviyede olduğu, hastalığın şiddetiyle korele olduğu ve tedavi yanıtında kullanılabileceği düşünülmüştür (106,135). Kim ve arkadaşlarının (136) çalışmasında ise Behçet ilişkili üveit olgularında CAO seviyeleri değerlendirilmiş, üveit varlığında CAO seviyelerinin yükseldiği, üveit için yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği ifade edilmiştir. Enginar ve arkadaşlarının (109) yakın zaman önce yaptığı çalışmada da Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla CAO seviyelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yavuz (137) tarafından yapılan çalışmada ise akne vulgaris hastalarında CAO seviyelerinin izotretinoin tedavisiyle birlikte azaldığı ifade edilmiştir. Birçok inflamatuvar hastalıkta CAO bakılmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla rozasea hastalarında CAO seviyelerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda rozasea hastalarında CAO'ı ilk defa değerlendirildi ve kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi. CAO seviyesinin 0,98'in üzerinde olması rozasea tanısında %31,6 sensitivite, %88,3 spesifiteye sahipti. Spesifitesinin yüksek olması, CAO'nun rozaseanın fasial bölgeyi tutan inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında daha kullanışlı olabileceğine işaret etmekteydi.

Hastalık şiddeti ile CRP ve CAO ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ağır şiddetli rozasea grubunda sadece 12 olgunun olması sonuçlarımızı sınırlandırmış olabilir. Çalışmamızda ayrıca, CAO seviyesinin hastalık süresi 5 yılın altında olan olgularda, 5 yılın üzerinde olanlardan yüksek olduğu izlendi. Hastalık süresi 5 yılın altında olanların kısmen yeni tanı olduğu dikkate alındığında, yeni tanı almış rozasea hastalarının incelendiği çalışmalarla CAO seviyelerinin önemi daha kapsamlı şekilde gösterilebilir. Diğer taraftan, çalışmamızda eritematelenjiektazik tipte CRP ve CAO oranları diğer tiplerden daha yüksek izlenmişti. Bu durum hastalık şiddetiyle dolaylı olarak ilişkili olabilir. Daha önce rozasea alt tiplerini değerlendiren çalışmalarda eritematelenjiektazik tipin papülopüstüler tipten daha kötü prognoza sahip olduğu ifade edilmiştir (138).

Çalışmamızda farklı rozasea şiddetleri arasında albümin seviyelerinin benzer olduğu izlendi. Albümin negatif bir akut faz reaktanı olmasının yanı sıra aynı zamanda nutrisyonel bir göstergedir. Prognostik Nutrisyonel İndeks veya mini Nutrisyonel Değerlendirme Ölçeği gibi çok sayıda nutrisyon tarama yönteminde albümin seviyeleri dikkate alınmaktadır (139). Rozasea hastalarında ise nutrisyonel açıdan değil, negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle albümin seviyelerinin azalacağı söylenebilir. Ancak hem inflamasyon hem de nutrisyonel faktörlerin önemli olduğu hastalıklarda CAO'nun iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (140). Diğer taraftan CRP ve albümin sentezinde karaciğer önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle, karaciğeri etkileyen durumlarda CAO seviyesinin daha fazla etkileneceği düşünülebilir. Siroz hastalarında bu nedenle CAO'nun yüksek olması hastalık şiddeti ve mortaliteyle çok yakın ilişkili olduğu ifade edilmiştir (141). Rozaseanın albümin seviyelerini bu hastalıklar kadar etkilememesi nedeniyle çalışmamızda hastalık şiddetinde CAO arasında bir ilişki bulunamamış olabilir.

Periferal kandan nötrofillerin lenfositlere oranıyla elde edilen NLO çok sayıda inflamatuar hastalıkta (sepsis, pnömoni, kanser, obezite, inme, akut miyokardiyal enfarktüs vb) prognostik bir gösterge olarak kullanılmaktadır (142). Cilt hastalıklarından ise psöriazis (143), eritema nodozum leprosum (144), atopik dermatit (118) ve akne vulgaris (111) hastalarında tanısal önemi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte sınırlı sayıda çalışmada rozasea hastalarında NLO'nun önemi

değerlendirilmiş, ancak çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (113,119,125). Çalışmaların bir kısmında rozasea ile kontrol grubu arasında NLO'nun benzer seviyede olduğu ifade edilirken, bir kısmında, rozasea hastalarında NLO seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (113,119,125).Altunisik ve arkadaşlarının (113) 2020 yılında yaptığı çalışmada bulgularımıza benzer şekilde, rozasea ve sağlıklı kontrol grubu arasında NLO seviyelerinin benzer olduğu ifade edilmiştir. Caf ve arkadaşlarının (119) çalışmasında ise hastalık şiddeti düşük olanlarla olmayanlar arasında NLO'nun farklılık gösterdiği, hastalık şiddeti orta veya ağır olanlarda NLO'nun daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada ağır ve orta hastalık aktivitesi birlikte değerlendirilmiştir. Belli ve arkadaşlarının (125) 2017 yılında ülkemizde yaptığı çalışmada 61 rozasea hastası ile kontrol grubu hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmış, rozasea hastalarında NLO seviyesinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Hastalık aktivitesine göre değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda ise rozasea ve kontrol grubu arasında NLO seviyeleri benzerdi.NLO ve TLO'nın ROC analizlerinde LMO'nın ROC analizinden daha iyi bir tanısal performans göstermesine rağmen, hastalığın tanısında tek başına kullanılabilecek performansta olmadığı izlendi. .

NLO'da olduğu gibi TLO'da tam kan sayımından elde edilebilen inflamasyon ve mortalitenin tahmininde çeşitli hastalıklarda kullanılan belirteçler arasındadır (120). Daha önce TLO cilt hastalıklarından psöriazis (115,145), atopik dermatit (146) ve kronik spontan ürtiker (147) hastalarında tanı veya tedaviye yanıtta kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada ise rozasea hastalarında incelenmiştir (113,125). Çalışmamızda rozasea ve kontrol grubu arasında TLO seviyeleri benzerdi. Benzer sonuçlar Altunisik ve arkadaşları (113), Belli ve arkadaşlarının (125) çalışmasında da bildirilmiştir.

Farklı fonksiyonları olan monositler klasik, klasik olmayan ve ara monositler şeklinde gruplandırılmaktadır. Klasik monositler inflamatuar bölgede toplanmakta ve inflamasyonu düzenleyici rol üstlenmektedir. Sistemik lupus eritematozis, akne vulgaris ve rozasea hastalarında monosit alt tip seviyeleri sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermektedir (148-150). Bu nedenle çalışmamızda rozasea tanısında ve şiddetinin gösterilmesinde monosit alt tiplerinden daha kolay elde edilebilen

LMO'nun değeri araştırılmıştır. Ancak, çalışmamızda rozasea ve kontrol grubu arasında LMO seviyelerinin benzer olduğu izlendi. Benzer şekilde ağır şiddetli hastalarda LMO'nun tanısal öneminin düşük olduğu görüldü. Bu nedenle, rozasea tanısında ve hastalık şiddetinin gösterilmesinde LMO'nun tek başına kullanılamayacağı düşünüldü. Benzer sonuçlar Altuniisk ve arkadaşlarının (113) çalışmasında da bildirilmiştir.

Rozasea hakkındaki epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın sıklıkla 30-50 yaşlarında görüldüğü bildirilmiştir (151).Caf ve arkadaşlarının çalışmasında ise 73 rozasea hastasında ortalama tanı yaşı 32,5 ± 10,2 yıl bildirilmiştir. Gether ve arkadaşları (152) tarafından yapılan meta-analizde 32 çalışma değerlendirilmiş ve rozasea hastalarının yaklaşık %99'unun 30 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir. Spoendlin ve arkadaşlarının (153) İngiltere'de yaptığı toplum tabanlı çalışmada ise rozaea insidansının 40-49 yaşları arasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın rozasea insidansı için dizayn edilmiş olması, daha açık cilt tipine sahip bir toplulukta yapılması rozasea insidansının daha yaşlı bir grupta fazla izlenmesine neden olmuş olabilir.Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 41,6 ± 11,7 yıl idi. Rozasea hastaları için benzer yaş aralıkları bildiren çalışmalar olmasına rağmen (113,126), hastaların tanı yaşı daha önemli bir bulguydu. Çalışmamızda tanı yaşı çoğu hastada 3-4.dekadlar arasındaydı (36,5 ± 11,9 yıl).

Çoğu cilt hastalığında olduğu gibi rozasea da kadınlarda fazla izlenmektedir (151). Kadın/erkek oranı Altunisik ve arkadaşlarının(113) çalışmasında 5,9/1, Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında 5,6/1 (154), Belli ve arkadaşlarının (126) çalışmasında 2,9/1 bildirilmiştir.Kadın/erkek oranı çalışmamızda 5,6/1 idi. Bulgularımız rozaseanın kadınları daha fazla etkilediğine işaret etmekteydi. Bu sonuçlar bulgularımızı desteklemekteydi.

Çalışmamızda, rozaseanın her iki cinsiyeti farklı etkilemesine ek olarak cinsiyetler arasında laboratuvar parametrelerinin farklılık gösterdiği izlendi. Erkeklerde lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı daha yüksek, trombosit ve TLO daha düşüktü. Ancak CRP ve CAO seviyeleri benzerdi. Çalışmamızda izlenen farklılığın cinsiyetler arasında hastalık aktivitesinin farklı olmasından ziyade, rozaseadan

bağımsız şekilde cinsiyetlere göre kan parametrelerinin farklılık göstermesinden kaynaklandığı düşünüldü. Daha önce kan parametrelerinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği çok sayıda çalışma ifade edilmiştir (155-156).

Rozasea tanısı sonrasında, klinik seyrinin ve tedavi yanıtın farklı olması nedeniyle hastalık alt tipinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (157). . Caf ve arkadaşlarının (119) 2023 yılındaki çalışmasında olguların %50,7'sinin eritematelenjiektazik, %45,2'si papülopüstüler, %4,1'inin fimatöz tipte oldukları ifade edilmiştir. Eritematelenjiektazik ve papülopüstüler tipin daha sık görüldüğü ifade edilmesine rağmen, bu çalışmaya oküler tipteki olguların dahil edilmemesi oranların farklı dağılmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca rozasea hastalarında ateroskleroz gelişimi araştırılan bu çalışmada hastaların ortalama yaşının oldukça ileri olması (73 yaş) sonuçları etkilemiş olabileceği düşnülmüştür. Belli ve arkadaşlarının (126) çalışmasında 47 olgunun %51,1'i eritematelenjiektazik, %46,8'i papülopüstüler, %2,1'i ise fimatöz tipte olduğu ifade edilmiştir. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle oküler tip hiç bildirilmemiştir. Ayrıca rozasea tipleri ortak bulgular gösterebilmekte ve alt tipler arasında transformasyon izlenebilmektedir. Rainer ve arkadaşlarının (158) çalışmasında 65 rozasea hastasında eritematelenjiektazik bulguların %95,4'ünde, papülopüstüler bulguların %36,9'unda, fimatöz bulguların %15,4'ünde, oküler bulguların ise %46,2'sinde izlendiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda olguların 25 hasta (%41,7) eritematelenjiektazik tip, 15 hasta (%25,0) eritematelenjiektazik ve papülopüstüler tip, 6 hasta (%10,0) papülopüstüler tip, 5 hasta (%8,3) eritematelenjiektazik ve oküler tip, 3 hasta (%5) eritematelenjiektazik, papülopüstüler ve oküler tip, 2 hasta (%3,3) eritematelenjiektazik, papülopüstüler ve rinofima tip, 2 hasta (%3,3) papülopüstüler ve rinofima tip, 1 hasta (%1,7) rinofima tipi, 1 hasta (%1,7) eritematelenjiektazik, papülopüstüler, oküler ve rinofima şeklindeydi. Diğer taraftan çalışmamız kesitsel dizaynda olmadığı için rozasea alt tiplerinin gerçek frekanslarının değerlendirilebileceği bir çalışma dizaynına sahip değildi.

Caf ve arkadaşlarının (119) çalışmasında olguların %16,4'ünde, Karaosmanoğlu ve arkadaşlarının (10) çalışmasında ise %19,7'sinde hastalık şiddetinin ağır olduğu bildirilmiştir. Ancak bu oranlar tedavi altındaki olguların

hastalık şiddetini yansıtmaktadır.Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde Rozasea Klinik Şiddet Skorlaması tercih edilen çalışmamızda, olguların sadece %20'sinde hastalık şiddetinin ağır olduğu izlendi. Benzer sonuçlar daha önce bildirilmişti.

Rozaseanın başlıca yüzün orta hattını etkilediği iyi bilinmektedir (68). Caf ve arkadaşlarının (119) çalışmasında 73 rozasea hastasında lezyon lokalizasyonu sırasıyla malar bölge (%98,6), yüz orta hat (%80,8), alın (%35,6) ve yanaklar (%23,3) şeklinde bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise en sık etkilenen bölgelerin malar bölge (%76,6), tüm yüz (%14,9), yanaklar (%6,4) ve çene (%2,1) olduğu bildirilmiştir (126).Çalışmamızda rozaseanın en sık malar bölgeyi etkilediği (%100), olguların yaklaşık yarısında ise alın (%55), burun (%51,7) ve çeneyi (%48,3) etkilediği görüldü.

Lezyon lokalizasyonuna göre analiz edildiğinde çalışmamızda alın, burun ve çene tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında CRP ve CAO seviyeleri açısından belirgin farklılık olmadığı izlendi.Bununla birlikte çene bölgesinde tutulum olan olguların trombosit sayısı , TLO ve NLO seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bildiğimiz kadarıyla rozaseada lezyon lokalizasyonuna göre inflamatuar belirteçlerin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Hasta sayısının kısmen az olması hastalık şiddeti ile inflamatuar belirteçler arasındaki analizleri sınırlandırmıştı. . Daha fazla hasta ile tanı anında hastaları değerlendirecek çalışmalarla rozasea ile CAO ilişkisi daha iyi aydınlatılabilir.Daha fazla hasta sayısı ve çok merkezli yapılacak çalışmalarla rozasea ile CAO ilişkisi daha iyi aydınlatılabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Birçok inflamatuar hastalıkta olduğu gibi, patogenezinde inflamasyonun önemli yeri olan rozaseada hastalığın şiddetini ve prognozunu takip etmek için çeşitli prognostik biomarkırlara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda rozasea hastalarında inflamatuvar göstergeler arasından CRP ve CAO'nun kontrollerden daha yüksek olduğu izlendi. Bununla birlikte NLO, LMO ve TLO seviyeleri kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermedi.Çene bölgesinde tutulum olan olgularda trombosit sayısı , TLO ve NLO seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Daha önce CRP, NLO, LMO ve TLO rozasea hastalarında incelenmiş olmasına rağmen, çalışmamızda ilk defa rozasea hastalarında CAO değerlendirilmiş ve klinik açıdan önemli olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda CRP' nin CAO'nına göre daha önemli prognostik biomarkır olarak bulunmasına rağmen rozasea hastalarında CAO' nında prognostik bir biomarkır olarak kullanılabileceğini tespit ettik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre CRP ve CAO seviyelerinin rozasea hastalarında poliklinik şartlarında kolay ulaşılabilen, ucuz ve pratik olarak bakılabilen prognostik bir biomarkır olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Bu bulgulardan yola çıkarak CRP ve CAO'nın rozasea hastalarında yeni yapılacak çalışmalarla desteklenerek başlanacak tedavinin seçiminde de faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

.

.

KAYNAKLAR

1. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. Int J Mol Sci. 2016;17(9):1562
2. Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):15-26.
3. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013 Dec;69(6 Suppl 1):S27-35.
4. Farshchian M, Daveluy S. Rosacea. [Updated 2022 Sep 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557574/.
5. van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017;377(18):1754-1764.
6. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Dermatol Clin. 2018;36(2):81-86.
7. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol. 2017;9(1):e1361574.
8. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSACEA CONSENSUS 2019 panel. Br J Dermatol. 2020;182(5):1269-1276.
9. Kılıc S, Mermutlu SI, Şehitoğlu H, Ekinci A. Elevated Serum Endocan Levels in Patients with Rosacea: A New Therapeutic Target? Indian J Dermatol. 2021;66(5):520-524.
10. Karaosmanoglu N, Karaaslan E, Ozdemir Cetinkaya P. Evaluation of serum uric acid levels in patients with rosacea. Arch Dermatol Res. 2020;312(6):447-451.
11. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, et al. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. . J Drugs Dermatol. 2012;11(6):694-700.
12. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? Clin Dermatol. 2019;37(6):629-635.
13. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, et al . Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021;22(4):457-465.
14. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46:584.
15. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018; 78:148.
16. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSACEA CONSENSUS (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017;176(2):431-438.

17. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need fortreatment in a cohort of 90,880 workers. Br J Dermatol. 2011;165:865-73.
18. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. J Am Acad Dermatol 2010;63:33-9.
19. 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.
20. Romanowicz M, Stephenson JJ, Del Rosso JQ, Lenhart G. Healthcare utilization and costs of patients with rosacea in an insured population. J Drugs Dermatol 2008;7:41-9.
21. Öztürk G, Ozay O, Arslantaş D, et al. Assessment of Acne Rosacea Prevalence and Quality of Life between Individuals Aged 18 Years and Over in Mahmudiye District Center, Eskisehir, Turkey (A Population-Based Study). Turk Dermatoloji Derg. 2020; 14(2): 48-5.
22. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. J Dermatol Case Rep. 2013;7(4):108-12.
23. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs ofchildhood rosacea. Arch Dermatol. 2008; 144:167.
24. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. Dermatol Ther. 2006; 19:196.
25. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. J Am Acad Dermatol 2019; 80:1722.
26. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, et al. Histopathological analysis of 226 patients with rosacea according to rosacea subtype and severity. Am J Dermatopathol 2016;38:347–52.
27. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2015;72:749–58.
28. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24:565.
29. Chang ALS, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J Invest Dermatol. 2015; 135:1548.
30. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. J Am Acad Dermatol. 2019; 81:348.
31. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med. 2007;13:975– 80.
32. Jang YH, Sim JH, Kang HY, et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the nongranulomatous rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:544–8.

33. Margalit A, Kowalczyk MJ, Zaba R, et al. The role of _ altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. J Dermatol Sci. 2016;82: 3–8.

34. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. J Invest Dermatol. 2014; 134:2728–36.

35. Steinhoff M, Schmelz M, Schauber J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. Acta Derm Venereol. 2016;96(5):579-86.

36. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. J Invest Dermatol. 2012;132(4):1253-62.

37. Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol. 2007;57:800–5.

38. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. J Am Acad Dermatol 2011;64:49–52.

39. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50:266–72.

40. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. Clin Dermatol. 2017;35(2):195-200.

41. Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. Exp Dermatol 2012;21:906–10.

42. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18(4):440-4.

43. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol. 2007;157:474–81.

44. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, et al. Demodex- associated bacterial proteins induce neutrophil activation. Br J Dermatol. 2012;166(4):753-60.

45. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. F1000Res. 2018;7:1885.

46. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Alcohol intake and risk of rosacea in US women.J Am Acad Dermatol. 2017; 76:1061.

47. Kulkarni NN, Takahashi T, Sanford JA, et al. Innate Immune Dysfunction in Rosacea Promotes Photosensitivity and Vascular Adhesion Molecule Expression. J Invest Dermatol. 2020; 140:645.

48. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, et al. Clinical evaluation of 168 korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. Ann Dermatol. 2009; 21:243.

49. Li S, Chen ML, Drucker AM, et al. Association of Caffeine Intake and Caffeinated Coffee Consumption With Risk of Incident Rosacea in Women. JAMA Dermatol. 2018; 154:1394.

50. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosaceain Women. Am J Epidemiol. 2017; 186:38.

51. Johnson SM, Berg A, Barr C. Recognizing Rosacea: Tips on Differential Diagnosis. J Drugs Dermatol. 2019;18(9):888-894.

52. Holmes AD, Spoendlin J, Chien AL, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. J Am Acad Dermatol. 2018; 78:156.

53. Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, et al. Rosacea in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Population-based Case-control Study. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22:680.

54. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2015; 73:249.

55. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Obesity and risk for incident rosacea in US women.J Am Acad Dermatol. 2017; 77:1083.

56. 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.

57. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Association of Rosacea With Risk for Glioma in a Danish Nationwide Cohort Study. JAMA Dermatol. 2016; 152:541.

58. Li WQ, Zhang M, Danby FW, et al. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. Br J Cancer. 2015;113(3):520-3.

59. Egeberg A, Fowler JF Jr, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and risk of cancer inDenmark. Cancer Epidemiol. 2017;47:76-80.

60. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2016; 74:667.

61. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. J Am Acad Dermatol. 2014;71(5):973-80.

62. Jensen P, Ahlehoff O, Egeberg A, et al: Psoriasis and new-onset depression: a Danish nationwide cohort study. Acta Derm Venereol.2016;96:39–42.

63. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. Dermatology. 2016;232(2):208-13.

64. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, et al. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:454.

65. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. Ann Neurol. 2016; 79:921.

66. Kang CN, Shah M, Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. Skin Therapy Lett. 2021;26(4):1-8.

67. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. J EurAcad Dermatol Venereol. 2013;27(11):1336-43.

68. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, et al. Rosacea: a Clinical Review. Dermatol Reports. 2016;8(1):6387.

69. Hopkinson D, Moradi Tuchayi S, Alinia H, Feldman SR. Assessment of rosacea severity: A review of evaluation methods used in clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2015;73(1):138-143.

70. Li G, Wang B, Zhao Z, et al. Excessive cleansing: an underestimating risk factor of rosacea in Chinese population. Arch DermatolRes. 2021;313(4):225-234.

71. Diczig B, Németh I, Sárdy M, Pónyai G. Contact hypersensitivity in rosacea - a report on 143 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(9):e347-e349.

72. Johnson SM, Berg A, Barr C. Managing Rosacea in the clinic: from pathophysiology to treatment—a review of the literature. J Clin Aesth Dermatol. 2020;13(4):17–S22.

73. Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W, et al. Dermocosmetics for use in Rosacea: guideline of the Society for Dermopharmacy. Skin Pharmacol Physiol. 2018;31(3):147–154.

74. Guertler A, Jøntvedt NM, Clanner-Engelshofen BM, et al. Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. J Cosmet Dermatol. 2020;19(10):2627-2633.

75. Baldwin H, Santoro F, Lachmann N, Teissedre S. A novel moisturizer with high sun protection factor improves cutaneous barrier function and the visible appearance of rosacea-prone skin. J Cosmetic Dermatol. 2019;18(6):1686–1692.

76. Santoro F, Lachmann N. An open-label, intra-individual study to evaluate a regimen of three cosmetic products combined with medical treatment of Rosacea: cutaneous tolerability and effect on hydration. Dermatol Ther. 2019;9(4):775–784.

77. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol. 2019;181(1):65–79.

78. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular rosacea: a systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther. 2020;33(1):e13203.

79. Trave I, Merlo G, Cozzani E, Parodi A. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. Dermatol Ther. 2019;32(6):e13093.

80. Shemer A, Shiri J, Mashiah J, et al. Topical minocycline foam for moderate to severe acne vulgaris: phase 2 randomized double-blind, vehicle- controlled study results. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1251–52.

81. Webster G, Draelos ZD, Graber E, et al. A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea. Br J Dermatol. 2020 Sep;183(3):471-479.

82. Jacob S, VanDaele MA, Brown JN. Treatment of Demodex-associated inflammatory skin conditions: a systematic review. Dermatol Ther. 2019;32(6):e13103.

83. Forton FMN, De Maertelaer V. Treatment of rosacea and demodicosis with benzyl benzoate: effects of different doses on Demodex density and clinical symptoms.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(2):365–369.

84. Forton FMN, De Maertelaer V. Effectiveness of benzyl benzoate treatment on clinical symptoms and Demodex density over time in patients with rosacea and demodicosis: a real life retrospective follow-up study comparing low- and high-dose regimens. . J Dermatolog Treat. 2022 Feb;33(1):456-465.

85. Sheu SL. Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next. Cutis. 2018;101(2):E7–8.

86. Li Y, Xie H, Deng Z, et al. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. Int Immunopharmacol. 2019;67:326–334.

87. Kim MS, Chang SE, Haw S, et al. Tranexamic acid solution soaking is an excellent approach for rosacea patients: a preliminary observation in six patients. J Dermatol. 2013;40(1):70–71.

88. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. J Cosmetic Dermatol. 2019;18(2):563–567.

89. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(11):1775–1791.

90. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, et al. Standard management options for Rosacea: the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. JAm Acad Dermatol. 2020;82(6):1501–10.

91. Chen L, Tsai TF. The role of β-blockers in dermatological treatment: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(3):363–371.

92. Logger JGM, Olydam JI, Driessen RJB. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action. J Am Acad Dermatol. 2020;83(4):1088-1097.

93. Li J, Yuan X, Tang Y, et al. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. Int Immunopharmacol. 2020;79:106178.

94. Wang B, Yuan X, Huang X, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study. J Am Acad Dermatol. 2021;84(2):543-545.

95. Kim BY, Moon HR, Ryu HJ. Comparative efficacy of short-pulsed intense pulsed light and pulsed dye laser to treat rosacea. J Cosmetic Laser Ther. 2019;21(5):291–296.

96. Kapicioglu Y, Sarac G, Cenk H. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series. Lasers Med Sci. 2019;34(1):93–98.

97. Suggs AK, Macri A, Richmond H, et al. Treatment of erythematotelangiectatic Rosacea with pulsed-dye laser and oxymetazoline 1.0% cream: a retrospective study. Lasers Surg Med. 2020;52(1):38–43.

98. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol. 2023 Jun;88(6):e295-e296..

99. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. Dermatol Ther. 2020;33(6):e13976.

100. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The role of IL-17 in papulopustular Rosacea and future directions. J Cutan Med Surg. 2019;23(6):635–641.

101. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, et al. An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate- to-severe papulopustular rosacea. Br J Dermatol. 2020;183(5):942-943.

102. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50(6):907-12.

103. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis. 2022;7(8):186.

104. Kocatürk M, Kocatürk Ö. Akut iskemik inmeli hastalarda C-reaktif protein/albümin oranı ile 90 günlük mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Neurol Neurochir Pol. 2019; 53 :205–11.

105. Seringeç Akkececi N, Yıldırım Çetin G, Gögebakan H, Acıpayam C. Takayasu arteriti olan hastalarda hastalık aktivitesinin göstergesi olarak C-reaktif protein/albümin oranı ve tam kan sayımı parametreleri. Med Sci Monit. 2019; 25: 1401–1409.

106. Kemeriz F, Tuğrul B, Tuncer SÇ. C-reactive protein to albumin ratio: Is a new parameter for the disease severity in patients with psoriasis vulgaris?. Dermatol Sin. 2020; 38(4): 199-204.

107. Kalaycı BN, Balta İ. Evaluation of the serum C-reactive protein-albumin ratio and its relationship with disease severity IN alopecia areata: A prospective case-control study. J Cosmet Dermatol. 2022;21(12):7194-7199.

108. Balta I, Balta S. The Relation Between C-Reactive Protein-Albumin Ratio and Carotid Intima-Media Thickness in Psoriasis. Angiology. 2022;73(8):772-780.

109. Enginar AÜ. C-reactive protein to albumin ratio in Behçet's disease. The European Research Journal. 2022;8(6):777-782.

110. Iacono D, Basile D, Gerratana L, et al. Prognostic role of disease extent and lymphocyte-monocyte ratio in advanced melanoma. Melanoma Res. 2019;29(5):510-515.

111. Turkmen D, Altunisik N, Sener S. Investigation of monocyte HDL ratio as an indicator of inflammation and complete blood count parameters in patients with acne vulgaris. Int J Clin Pract. 2020;74(12):e13639.

112. Gambichler T, Hessam S, Cramer P, et al. Complete blood collection-based systemic inflammation biomarkers for patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1593-1596.

113. Altunisik N, Turkmen D, Sener S. Investigation of the relationship between inflammatory blood parameters and rosacea and demodex infestation. J Cosmet Dermatol. 2020;19(8):2105-2108.

114. Robinson AV, Keeble C, Lo MCI, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and locoregional melanoma: a multicentre cohort study. Cancer Immunol Immunother. 2020;69(4):559-568.

115. Wang WM, Wu C, Gao YM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients. BMC Immunol. 2021;22(1):64.

116. Wang Q, Lan YP, Qi B, et al. Neutrophil : lymphocyte ratio is associated with disease severity and mortality in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. J Dermatol. 2021;48(9):1394-1400.

117. Dundar ZD, Daye M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor in emergency department patients with cutaneous adverse drug reaction. Am J Emerg Med. 2021;47:279-283.

118. Dogru M, Citli R. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study. Clin Ter. 2017;168(4):262-265.

119. Caf N, Özkök Akbulut T, Can MM, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis in rosacea patients by flow-mediated dilatation method. J Cosmet Dermatol. 2023; 22(3), 1001–1010 .

120. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapidprognostic marker for cardiovascular events. Platelets. 2015;26(7):680-1.

121. Ertam İ, Güler N. Etiopathogenesis of rosacea. Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics. 2018;11:1-8.

122. Bakar Ö, Demirçay Z. The etiopathogenesis and the new classification system ofrosacea. Türkderm. 2007;41:77-80.

123. Tan J, Jackson JM. Treating Inflammation in Rosacea: Current Options andUnmet Needs. J Drugs Dermatol. 2020;19(6):585-591.

124. Kim J, Ahn JW, Ha S, et al. Clinical assessment of rosacea severity: oriental score vs. quantitative assessment method with imaging and biomedical tools. Skin ResTechnol. 2017;23(2):186-193.

125. Akin Belli A, Kara A, Ozbas Gok S. Can Hematologic Parameters be an Indicator of Metabolic Disorders Accompanying Rosacea? Acta Dermatovenerol Croat. 2017;25(2):145-150.

126. Akin Belli A, Ozbas Gok S, Akbaba G, et al. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. Eur J Dermatol. 2016;26(3):260-4.

127. Irimie M. Rosacea and cardiovascular risk factors. DermatoVenerol. 2019; 64(2):7-14.

128. Li Y, Guo L, Hao D, et al. Association between Rosacea and Cardiovascular Diseases and Related Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2020 Jun 17;2020:7015249.

129. Sinikumpu SP, Jokelainen J, Auvinen J, et al. Increased Risk of Cardiovascular Diseases in Female Rosacea Patients: A Nested Case-control Study. Acta Derm Venereol. 2019;99(7):705-706.

130. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Exp Dermatol. 2017;26(8):659-667.

131. Kayabasi S, Hizli O, Cayir S. A novel predictor parameter for active recurrent aphthous stomatitis: C-reactive protein to albumin ratio. Cureus 2019;11:e5965.

132. Saito H, Kono Y, Murakami Y, et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin and neutrophil-lymphocyte ratio in gastric cancer patients. World J Surg. 2018;42:1819-25.

133. Wu M, Guo J, Guo L, Zuo Q. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer. Tumour Biol. 2016;37:12525-33.

134. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Serum C-reactive protein-to-albumin ratio is a potential risk indicator for pneumonia: Findings from a prospective cohort study. Respir Med. 2022;199:106894.

135. Tamer F, Avcı E. Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study. Croat Med J. 2020;61(4):333-337.

136. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021;259(7):1985-92.

137. Yavuz. C. Sistemik İsotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgaris Hastalarında NötrofilLenfosit Oranı ve C-Reaktif Protein Düzeyleri. J Contemp Med. 2021;11(6):774-7.

138. Lee WJ, Lee YJ, Lee MH, et al. Prognosis of 234 rosacea patients according to clinical subtype: The significance of central facial erythema in the prognosis of rosacea. J Dermatol. 2016;43(5):526-31.

139. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. J Clin Med. 2019;8(6):775.

140. Cheng L, Meng Z, Wang Q, et al. The Usefulness of C-Reactive Protein to Albumin Ratio in the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Coronary Chronic Total Occlusion Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Front Cardiovasc Med. 2021;8:731261.

141. Oikonomou T, Goulis I, Kiapidou S, et al. The significance of C-reactive protein to albumin ratio in patients with decompensated cirrhosis. Ann Gastroenterol. 2020;33(6):667-74.

142. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636.

143. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. Cutan Ocul Toxicol. 2014;33(3):223-7.

144. Tanojo N, Damayanti, Utomo B, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Erythema Nodosum Leprosum: A Retrospective Study. Trop Med Infect Dis. 2022;7(3):39.

145. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2017;26(4):97-100.

146. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to- Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. Med Sci Monit. 2017;23:1340-1346.

147. Ertaş R, Özyurt K, Karakükçü Ç, et al. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. Turk J Med Sci. 2018;48(6):1255-1262.

148. Yang J, Zhang L, Yu C, et al. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. Biomark Res. 2014;2(1):1.

149. Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AAJ, Hedrick CC. Nonclassical monocytes in health and disease. Annu Rev Immunol. 2019;37:439–456.

150. Gao C, Ge L, Chen D, et al. Increased Frequency of Circulating Classical Monocytes in Patients with Rosacea. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021;14:1629-36.

151. Schmutz JL. Signs and symptoms of rosacea. Ann Dermatol Venereol. 2014;141(2):151-7.

152. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018;179(2):282-9.

153. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. Br J Dermatol. 2012;167(3):598-605.

154. Şahin T, Öztekin A, Cevher S. Does Rosacea, a localized skin disease, affect thechoroidal thickness? J Cosmet Dermatol. 2022;21(1):387-391.

155. Sumera A, Sundram ER, Kwa SK, et al. Full blood count values in adolescents and its comparison by gender and ethnicity in Seremban district, Malaysia. Med J Malaysia. 2022;77(4):433-9.

156. Abdullah M, Chai PS, Chong MY, et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. Cell Immunol. 2012;272(2):214-9.

157. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):327-41.

158. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, et al. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2015;73(4):604-8.

EK-2. BENZERLİK RAPORU

AKNE ROZASEADA HASTALIK ŞİDDETİ İLE CRP/ALBUMİN ORANI VE DİĞER İNFLAMATUAR KAN PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIGINALITY REPORT

11%
SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	231 words — 2%
2	acikerisim.nku.edu.tr Internet	180 words — 1%
3	ŞENER, Ümit, YANIK, Mehmet Emin, ERBOĞA, Mustafa, ALBAYRAK, Hülya, ERFAN, Gamze and GÜREL, Ahmet. "Alopesi Areatalı hastaların hematolojik parametrelerinin normal populasyon ile karşılaştırılması", Konya Tabip Odası, 2016. Publications	154 words — 1%
4	abis-files.atauni.edu.tr Internet	137 words — 1%
5	www.diclemedj.org Internet	110 words — 1%
6	acikerisim.uludag.edu.tr Internet	91 words — 1%
7	Binoz, H. Sedef. "Postmenopozal Meme Kanserli Hastalarda Tamoxifenin Endometrium,	73 words — < 1%

Hipotalamo-Hipofizer Aks Ve Lipid Profili uzerindeki Etkileri", Marmara Universitesi (Turkey), 2021
ProQuest

8	ÖRÜN, Utku Arman, DOĞAN, Vehbi, KARADEMİR, Selmin, ÖCAL, Burhan and TANIR, Gönül. "Kawasaki hastalığı olgularımızın değerlendirilmesi", TUBITAK, 2011. Publications	60 words — < 1%
9	docplayer.biz.tr Internet	53 words — < 1%
10	dergipark.org.tr Internet	52 words — < 1%
11	pillintrip.com Internet	45 words — < 1%
12	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	41 words — < 1%
13	www.researchgate.net Internet	29 words — < 1%
14	avesis.atauni.edu.tr Internet	26 words — < 1%
15	www.ubaksymposium.org Internet	22 words — < 1%
16	jsurgmed.com Internet	21 words — < 1%
17	doczz.biz.tr Internet	18 words — < 1%

18	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	16 words — < 1%
19	atuder.org.tr Internet	14 words — < 1%
20	d5d9044a-7b4a-4f75-852f-4646c3028d44.filesusr.com Internet	14 words — < 1%
21	Özlem Abakay, Hadice Selimoğlu Şen, Mahşuk Taylan, Halide Kaya et al. "Relationships between enuresis and sleep parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome", Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2013 Crossref	14 words — < 1%
22	dspace.gazi.edu.tr Internet	13 words — < 1%
23	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	13 words — < 1%
24	ÜNAL, Mehmet. "Psoriasiste ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2015. Publications	13 words — < 1%
25	Özel, Cemal Önal. "Telefon Üzerinden Mikrodenetleyici Ile Ev Kontrol ve Güvenlik Sistemi Tasarımı", Sakarya Universitesi (Turkey), 2022 ProQuest	12 words — < 1%
26	BALAT UYANIK, Gülden, ŞİMŞEK, Zeynep and AKMAN, Berrin. "Okul Öncesi Eğitim Alan Çocukların Davranış Problemlerinin Anne ve Öğretmen	11 words — < 1%

	Değerlendirmeleri Açısından Karşılaştırılması", Hacettepe Üniversitesi, 2008. Publications	
27	jag.journalagent.com Internet	11 words — < 1%
28	studylibtr.com Internet	11 words — < 1%
29	acikarsiv.ankara.edu.tr Internet	10 words — < 1%
30	orbi.uliege.be Internet	10 words — < 1%
31	www.scilit.net Internet	10 words — < 1%
32	www.slideshare.net Internet	10 words — < 1%
33	Togan, Muge. "Alt Graflarin Zagreb Indeksleri", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 ProQuest	9 words — < 1%
34	avrasyagunleri.org Internet	9 words — < 1%
35	noroloji.org.tr Internet	9 words — < 1%
36	tez.yok.gov.tr Internet	9 words — < 1%
37	www.perinataldergi.com Internet	9 words — < 1%

38	"Dermatology in Public Health Environments", Springer Nature, 2018 Crossref	8 words — < 1%
39	Kaya, Ceren. "Bazi Piperidin Turevi Bilesiklerin Sentezi ve Olasi Antidepresan Etkilerinin Incelenmesi", Anadolu University (Turkey), 2021 ProQuest	8 words — < 1%
40	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 Internet	8 words — < 1%
41	www.utsakcongress.com Internet	8 words — < 1%
42	Wei Feng, Qian-Yu Yang, Xu-Feng Zhao, Miao-Miao Li, Hua-Lei Cui. "The use of the ratio of C-reactive protein to albumin for the diagnosis of complicated appendicitis in children", Research Square, 2019 Crossref	7 words — < 1%
43	DİRİCAN, Nigar, ANAR, Ceyda, ATALAY, Şule, ÖZTÜRK, Önder, BİRCAN, H. Ahmet, ÇAKIR, Münire and AKKAYA, Ahmet. "Hematolojik parametrelerin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine etkileri", Çukurova Üniversitesi, 2016. Publications	6 words — < 1%
44	core.ac.uk Internet	4 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES	ON	EXCLUDE SOURCES	OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY	ON	EXCLUDE MATCHES	OFF