



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİTEMATOTELANJİEKTAZİK ROZASEADA,
TOPIKAL BRİMONİDİN VE TİMOLOL TEDAVİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet DEMİR

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİTEMATOTELANJİEKTAZİK ROZASEADA,
TOPIKAL BRİMONİDİN VE TİMOLOL TEDAVİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet DEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertan Yılmaz

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde her konuda yardımcı olan, bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ertan Yılmaz'a ve eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan Alpsoy, Prof. Dr. Soner Uzun ve Prof. Dr. Ayşe Akman'a sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik ve klinik ekibimize teşekkür ederim.

Desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.4.1. Genetik Faktörler	4
2.4.2. İlişkili Hastalıklar.....	5
2.4.3. Tetikleyici Faktörler.....	6
2.5. Patogenez	10
2.5.1. Nörovasküler Disregülasyon.....	11
2.5.2. Doğal Bağışıklık Sistemi Disregülasyonu	11
2.5.3. Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Disregülasyonu	13
2.6. Klinik Özellikler ve Tanı	13
2.6.1. Tanısal Fenotipler.....	14
2.6.2. Majör Fenotipler.....	15
2.6.3. Sekonder Fenotipler	16
2.6.4. Rozaseanın Diğer Formları	17
2.6.5. Nadir Görülen Rozasea Alt Tipleri	18
2.6.6. Rozasea Benzeri Hastalıklar	19
2.6.7. Rozaseada Klinik Şiddet	23
2.7. Histopatoloji.....	24
2.8. Ayırıcı tanı	25
2.9. Tedavi.....	28

2.9.1. Hasta Eğitimi.....	29
2.9.2. Genel Önlemler, Korunma ve Deri Bakımı	29
2.9.3. Eritem ve Telanjiyektazi Tedavisi	30
2.9.4. Papül ve Püstül Tedavisi	34
2.9.5. Fimatöz Rozasea Tedavisi.....	39
2.10. Rozasea ve Yaşam Kalitesi	40
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışma Tasarımı	41
3.2. Hasta Tanımı	41
3.3. Prosedür	41
3.4. Veri Toplanması.....	42
3.5. Hastalık Şiddetinin ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	42
3.6. İstatistik	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	43
4.2. Hastaların CEA ve PSA Skor Değişimi ve Tedavi Memnuniyet Anketi.....	49
4.3. Hastaların RosaQol Değerlerinin Değişimi	51
4.4. Tedavi Uygulamalarında Karşılaşılan Yan Etkiler	52
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	63
7. ÖZET.....	65
8. ABSTRACT	66
9. KAYNAKLAR	67
10.EKLER.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ETR.....	Eritematotelenjektatik Rozasea
Nd:YAG.....	Neodimyum Katkılı İtiryum Alüminyum Garnet
IPL.....	Yoğun Atımlı Işık
PDL.....	Atımlı Boya Lazeri
KTP.....	Potasyum Titanil Fosfat
HLA.....	İnsan Lökosit Antijeni
ROS.....	Reaktif Oksijen Türleri
GST.....	Glutasyon-S-Transferaz
GSTT1.....	Glutasyon S-Transferaz Teta 1
GSTM1.....	Glutasyon S-Transferaz Mu 1
TLR.....	Toll Benzeri Reseptörler
NF-kB.....	Nükleer Faktör Kappa B
TACR3.....	Taşikinin Reseptör 3
WGS.....	Tüm Genom Dizileme
WES.....	Tüm Ekzon Dizileme
UV.....	Ultraviyole
MMP.....	Metalloproteinaz
FGF.....	Fibroblast Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
NRS.....	Ulusal Rozasea Derneği
TRP.....	Geçici Reseptör Potansiyeli
PPR.....	Papülopüstüler Rozasea
TRPV.....	Geçici Reseptör Potansiyeli Vanilloid
NO	Nitrik Oksit
TRPA1	Geçici Reseptör Potansiyeli Anikrin 1
PRR.....	Patern Tanıma Reseptörü

CAMP.....	Katelisidin Antimikrobiyal Peptidi
KLK5.....	Kallikrein-5
EGFR.....	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
NOD.....	Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı
NLRP3.....	Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanı, Lösin Bakımından Zengin Tekrar Pirin Alanı İçeren Protein 3
CO2.....	Karbondioksit
IFAG.....	İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom
FAST	Kızarıklık Ölçeklendirme Aleti
GFFS.....	Global Kızarıklık Şiddet Skalası
CEA.....	Klinisyen Eritem Ölçeklendirme Skalası
PSA.....	Hastanın Kendini Değerlendirme Skalası
IGA.....	Araştırmacı Global Değerlendirmesi
RASI.....	Rozasea Alan Şiddet Skalası
SPF.....	Güneş Koruma Faktörü
BT.....	Brimonidin Tartarat
DLQI.....	Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi
RosaQoL.....	Rozasea Yaşam Kalitesi Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Tedavi sonrası Klinisyen Eritem Ölçeklendirme skolası (CEA) ve Hastanın Kendini Değerlendirme skolası (PSA) skorlarında en az 1 puan iyileşme gösteren hastaların oranı	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Klinisyen Eritem Ölçeklendirme (CEA) ve Hastanın Kendini Değerlendirme (PSA) skalası.....	23
Çizelge 2.2. Rozaseanın ayırıcı tanısı	25
Çizelge 4.1. Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	43
Çizelge 4.2. Araştırmada değerlendirilen hastalardaki rozasea tetikleyici faktörleri .	45
Çizelge 4.3. Araştırmada değerlendirilen hastalara eşlik eden komorbiditeler	46
Çizelge 4.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların geçmiş tedavi öyküsü ve çeşitleri	48
Çizelge 4.5. Araştırmada değerlendirilen hastalarda Klinisyen Eritem Ölçeklendirme skalası (CEA) ve Hastanın Kendini Değerlendirme skalası (PSA)	49
Çizelge 4.6. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi memnuniyet anketi	50
Çizelge 4.7. Araştırmada değerlendirilen hastaların rozasea yaşam kalitesi ölçeği (RosaQol) değerlerinin değişimi	51
Çizelge 4.8. Araştırmada değerlendirilen hastaların rozasea tedavisi uygulamasında karşılaşılan yan etkileri	52

1. GİRİŞ

Rozasea, genellikle yüzün santral bölgelerinde görülen ve kronik inflamasyonla seyreden bir deri hastalığıdır. Bu durum, kalıcı veya geçici eritem, papüller, püstüller, telanjiektazi ve fimatöz değişiklikler gibi belirtilerle kendini gösterir. Rozasea, dönem dönem alevlenme ve remisyon evreleri ile karakterizedir (1). Deri lezyonlarına ek olarak, kaşıntı, yanma ve batma gibi ikincil semptomlar görülebilir ve bu da yaşam kalitesinin düşmesine ve psikolojinin zarar görmesine neden olabilir (2,3).

Rozasea her yaş grubunu etkileyebilir ancak en sık 30-50 yaş arasındaki kadınları hedef alır (1). Farklı ülkelerde %1 ile %22 arasında değişen prevalans oranlarına sahip olan bu hastalık, Fitzpatrick deri tipi I ve II olan bireylerde daha sık olarak gözlemlenmiştir (4). Ancak, koyu tenli bireylerde eritem ve telanjiektazinin tespit edilmesindeki zorluklar sebebiyle, bu gruptaki prevalansın literatürde bildirilenden daha yüksek olabileceği varsayılmaktadır (5).

Bireyin yüz özellikleri ve diğer insanlarda oluşturduğu etki kişinin sosyal hayatında çok önemli bir rol oynayabilmekte, özel hayatta ve iş hayatında çeşitli kararları etkileyebilmektedir (6,7). Rozasea, çoğunlukla yüzün merkezi bölgelerinde ortaya çıkmakta, bu da hastanın estetik görünümünde değişikliklere yol açarak kişi algısını değiştirmekte ve sosyal, mesleki, aile ilişkilerini etkileyebilmektedir. Sonuç olarak, bu hastalık hastanın yaşam kalitesini ve zihinsel sağlığını olumsuz şekilde etkilemektedir (8). Yüzde renk değişikliğine yol açan dermatozların yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği bir araştırmada, rozasea hastalarının yaşam kalitesinin lentigo ve melazma hastalarına kıyasla daha olumsuz etkilendiği belirlenmiştir (3). Bu bulgular, rozasea hastalığının kontrol altına alınmasındaki önemini göstermektedir.

Rozasea belirli alt tiplere ayrılmıştır, bunlar; tip 1 eritematotelanjiektatik, tip 2 papülopüstüler, tip 3 fimatöz ve tip 4 oküler rozaseadır. Daha sonra, bu alt tiplerin birbiri ile geçişli ve ya devamı olduğu düşünüldüğü için bu tiplendirmeler tanısallık, majör ve sekonder fenotipler olarak güncellenmiştir. Ancak yine de eski tiplendirmeler öğretici ve tedavi gruplandırmasında faydalı olduğu için hala kullanılmaktadır (1). Alt tip I olan eritematotelanjiektatik rozaseaya (ETR) sahip hastalar, yüzün merkezi

kısımında özellikle burun ve yanaklarda, genişlemiş kılcal damarlara bağılı olarak eritematöz maküllere sahiptir. Geçici eritem veya kalıcı eritem atakları yaşanabilir. ETR alevlenmeleri akut vazodilatasyondan ve doğal bağışıklığın sebep olduğı inflamasyondan kaynaklanır. Damar yapısı kronik olarak genişlediğinde, kalıcı yüz eritemi gelişir. Ayrıca, damar geçirgenliğinin artması ve perivasküler iltihaplanma nedeniyle kronik ödem de meydana gelebilir. ETR’de temel tedaviler öncelikli olarak güneşten korunma, oklusif olmayan güneş kremi kullanımı ve tetikleyici faktörlerden kaçınmadır (9,10). Medikal tedaviler arasında topikal brimonidin, timolol ve oksimetazolin; sistemik beta blokörler; neodimyum katkılı itriyum alüminyum garnet (Nd:YAG) lazer, yoğun atımlı ışık (IPL), atımlı boya lazeri (PDL), potasyum titanil fosfat (KTP) gibi enerji bazlı cihazlar bulunmaktadır (9,11,12). Brimonidin %0.33 jel (3 mg/g), vazokonstriktif bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olarak günde bir kez kullanılır ve ETR için FDA tarafından onaylıdır. Brimonidin genellikle açık açılı glokom tedavisinde kullanılsa da son zamanlarda rozasea kaynaklı yüz eritemi tedavisinde kullanılmaktadır (13,14). Timolol de genellikle açık açılı glokom tedavisinde kullanılsa da son zamanlarda ETR tedavisinde kullanılmaktadır (11). Brimonidin ve timolol tedavileri kızarıklık görünümünü azaltmaları, yarım saat içinde etki gösterebilmeleri, evde uygulanabilmeleri ve güvenli yan etki profilleri sebebiyle dermatoloji ofislerinde gün geçtikçe popülerlik kazanmaktadır. Yan etki profilleri benzer olup bunlar yanma hissi, kontakt dermatit, kızarma, rebound eritem, kalıcı eritem olarak sayılabilir (14–17). Literatürde brimonidin ve timolol tedavilerin ayrı ayrı olarak randomize kontrollü çalışmaları vardır(11,14,18). Ancak bu iki tedavinin kombinasyonunun yapıldığı herhangi bir çalışma yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Rozasea, öncelikli olarak yüzün merkezi bölgesini etkileyen, aralıklı veya kalıcı eritem, papül, püstül, telanjiektazi ve fimatöz değişikliklerle kendini gösteren kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (19).

2.2. Tarihçe

Robert Willan, hastalığın ilk tıbbi tanımını yapmış ve patogenezinin, akne vulgaris patogenezi gibi "seboreik" bir temele dayandığını ileri sürmüştür. Sonrasında, Radcliff Crocker ise akne vulgaris patogenezinde temel olarak yer almayan tekrarlayan eritem ataklarının damarlarda genişlemeye ve ciltte inflamatuvar değişikliklere sebep olduğunu ileri sürmüştür (20).

2.3. Epidemiyoloji

Rozasea, dünya genelinde %1 ila %22 arasında değişen prevalans oranlarına sahip bir cilt rahatsızlığıdır. İngiltere'de 1995-2009 yılları arasında yürütülen ve 60.042 rozasea hastasını kapsayan bir çalışmada, rozasea insidansının 1000'de 1.65 olduğu saptanmıştır (4). Kuzey Avrupalılar ve Keltler gibi etnik kökenlere tabi olan açık tenli bireyler (Fitzpatrick deri tipi I-II), Afrika ve Hindistan gibi etnik kökene tabi olan koyu tenli bireylerden (Fitzpatrick deri tipi IV-V) daha sık rozasea geliştirmektedir. Koyu ten rengine sahip bireyler, rozasea belirti ve bulgularına sahip olsalar bile teşhiste zorluk nedeniyle nadiren bu hastalık teşhisini almaktadır (5).

Rozasea, sıklıkla 30 ile 50 yaş arasındaki kadınlarda gözlemlenmekle birlikte, kadınlara oranla erkeklerde daha şiddetli seyreder ve fimatöz fenotipi erkeklerde daha yaygın olarak ortaya çıkar (4). Genellikle 30'lu yaşlarda ortaya çıkan rozasea, çok sık olmasa da çocukluk veya ergenlik döneminde de görülebilir (4,21).

2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Rozasea, toplumda oldukça sık görülmesine karşın, hastalığın patogenezi henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır. Bu durumun, genetik yatkınlık, immün sistem, nörovasküler bozukluklar gibi hasta bağımlı faktörler ve mikroorganizmalar, çevresel etkenler gibi hastadan bağımsız faktörlerin bir araya gelmesiyle oluşan patojenik bir süreçten kaynaklandığı düşünülmektedir (22,23).

2.4.1. Genetik Faktörler

Rozaseayla ilişkilendirilebilecek spesifik bir gen henüz tanımlanmamıştır. Ancak hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında da hastalığın sıkça gözlenmesi ve Kuzey Avrupa gibi bazı etnik kökenlerde insidansın daha fazla olması genetik yatkınlığın hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (24).

Heterozigotik ve monozigotik ikizler üzerinde yapılan araştırmalar, monozigotik ikizlerin klinik semptomlar ve rozasea şiddet düzeyleri açısından heterozigotik ikizlere göre daha fazla benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular hem genetik hem de çevresel faktörlerin rozaseanın gelişiminde önemli ölçüde etkili olduğunu göstermektedir (25).

Chang ve arkadaşları tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, rozasea hastalığı olan Avrupa kökenli hastalarda çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri ve üç farklı insan lökosit antijeni (HLA) alleli (HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1) bulunmuş ve bunların rozasea hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Rozaseada bulunmuş olan bu HLA allelleri, antijen sunumunun hastalığın etiolojisindeki rolünü vurgulamakta; aynı zamanda farklı mikrobiyal ve çevresel faktörlerin hastalık ile ilişkisini göstermektedir (26).

Rozasea hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, antioksidan sistem disregülasyonunun ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasının rozasea patogenezindeki önemi araştırılmıştır. Çalışmada, glutatyon-S-transferaz (GST) gen polimorfizminin rozasea hastalarında anlamlı bir oranda arttığı bulunmuştur. Glutatyon S-Transferaz Teta 1 (GSTT1) ve Glutatyon S-Transferaz Mu 1 (GSTM1) genotiplerine sahip hastalarda, rozasea oluşumu riskinin anlamlı bir oranda arttığı gözlemlenmiştir.

Ayrıca, antioksidan kapasitenin sınırlı olmasının rozasea oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (27).

R702W polimorfizmi, granümatöz hastalıklarla güçlü bir ilişki gösteren NOD2/CARD15 geninde tanımlanmıştır ve granümatöz rozasealı hastalarda da tespit edilmiştir. NOD2/CARD15 geni, N-terminal kaspaz ailesinin bir üyesidir ve toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla nükleer faktör kappa b (NF-kB) aktivasyonunu sağlayarak inflamatuvar kaskadı başlatır (28). Ayrıca, Taşikinin Reseptör 3 (TACR3) geninin rs3733631 polimorfik varyantına sahip rozasealı hastalar bildirilmiştir. Son olarak TAC3R geninin endojen ligandı olarak kabul edilen ve bir peptid sinyal molekülü olan Nörokinin B'nin nörojenik deri inflamasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (29).

Deng ve arkadaşları, üç büyük rozasea ailesindeki bireylere tüm genom dizileme (WGS) ve ayrıca 49 aileye de tüm ekzon dizileme (WES) yaparak rozaseada genetik faktörleri araştırmıştır. Büyük ailelerde, sırasıyla LRRC4, SH3PXD2A ve SLC26A8 genlerinde nadir görülen tekli varyantlar belirlendiler ve SH3PXD2A, SLC26A8 ve LRR genlerinin rozasea yatkınlığındaki önemini, bağımsız ailelerde de ek varyantların bulunmasıyla desteklediler. Ayrıca LRRC4, SH3PXD2A ve SLC26A8 mutasyonlarının insan sinir hücrelerinde vazoaaktif nöropeptid üretimini indüklediğini ve bunun da rozasea benzeri cilt inflamasyonuna sebep olduğunu gösterdiler. Bu bulgular, rozasea gelişiminde ailevi kalıtımın ve nörojenik inflamasyonun rolü olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (30).

2.4.2. İlişkili Hastalıklar

Araştırmalar, rozasea hastalarının normal popülasyona kıyasla daha yüksek oranlarda hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığı geliştirdiğini göstermektedir. Bu durumun hem aterosklerozda hem de rozaseada ortak olarak gözlemlenen katelisin ekspresyonunun artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (31).

Yapılan araştırmalar, rozaseanın Tip 1 diyabet ile ortak bir genetik lokus paylaştığını göstermiştir. Ayrıca rozaseanın glukoz intoleransı ve metabolik sendrom

ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu birliktelik hem rozaseanın hem de metabolik hastalıkların patogeneğinde etkili olan katelisinine, oksidatif strese ve bununla ilişkili olan endoplazmik retikulum stresine dayandırılmıştır (32).

Aynı zamanda migren, depresyon ve kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi nörolojik patolojiler ile Parkinson hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif patolojilerin rozasea hastalarında normal popülasyona göre insidansında artış bildirilmiştir (33).

Ayrıca gastrointestinal sistemde ortaya çıkan inflamasyonun rozasea oluşumuna neden olabileceği bu sebeple bu hastalarda rozasea oluşum riskinde artış olabileceği düşünülmektedir (34). Bu görüşün dayanak noktası ise HLA-DRA gen lokusunun, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve çölyak hastalığının yanı sıra rozasea ile de bağlantılı olmasından kaynaklanmaktadır (35).

2.4.3. Tetikleyici Faktörler

Rozaseayı tetiklediği veya şiddetlendirdiği düşünülen çeşitli çevresel faktörler vardır. Bu faktörlere örnek olarak alkollü içecekler, acı ve baharatlı yiyecekler, çok sıcak içecekler, tütün mamulleri, asetonlar, yüksek sıcaklığa maruziyet, ultraviyole (UV) ışınları ve stres, anksiyete gibi çeşitli duygudurum bozuklukları verilebilir (36).

UV Radyasyon ve Reaktif Oksijen Türleri

UV ışınlarına maruziyet, rozasea hastalığında iyi bilinen bir tetikleyicidir ve semptomların başlamasına veya alevlenmesine yol açabilir (37). UVA ışınları, daha çok matriks metalloproteinazların (MMP) artmasına ve kollajen denatürasyonuna neden olur. Özellikle, MMP9'un rozasea hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir. MMP9 aktivitesi, kolajen üretimini inhibe eden ve IL8 dahil olmak üzere MMP9'u daha da aktive eden proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar, böylece kronik bir inflamatuvar döngü oluşur (38). UVB ışınları fibroblast büyüme faktörü (FGF) 2 ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) 2'nin artmasına neden olur. Bu büyüme faktörleri, rozasea hastalarında gözlemlenen geçici veya kalıcı eritem, telanjiyektazi gibi semptomların oluşmasına katkıda bulunur (22).

ROS, biyomoleküllere doğrudan zarar verebilen son derece reaktif kimyasal bileşiklerdir. Rozasea hastalarında yapılan çalışmalar, bu hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek ROS düzeyleri saptamıştır. UV ışınları ve atomik oksijen arasındaki etkileşim sonucunda oluşan ROS, TLR2 sinyal yollarını aktive edebilir ve MMP2 ekspresyonunu artırarak LL-37 (insanda aktif katelisinini) üretimini ve matriks yıkımını tetikler (39). ROS ayrıca, ekstraselüler matriksin temel bileşenleri olan kollajen ve elastine oksidatif hasar verebilir. Bu bağlamda, ROS'un rozasea patogeneziindeki rolü, güneşten korunmanın önemine dikkat çekmekte ve antioksidan özelliklere sahip rozasea tedavilerinin etkinliğini desteklemektedir (38).

Beslenme ve Diyet

Rozasea ve diyet arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Rozasea ile sıkça ilişkilendirilen tetikleyiciler arasında alkol, acı ve baharatlı yiyecekler, sinnamaldehit içeren gıdalar (örneğin; domates, narenciye, çikolata), sıcak içecekler ve histamin açısından zengin besinler (örneğin; olgunlaşmış peynir, şarap, işlenmiş etler) bulunmaktadır. Amerikan Ulusal Rozasea Derneği (NRS) tarafından 1.066 rozasea hastasının katılımıyla gerçekleştirilen bir ankette, katılımcılar alkol (%52), baharatlı yiyecekler (%45), belirli meyveler (%13), marine edilmiş etler (%10) ve belirli sebzeler (%9) gibi tetikleyicilerin semptomları artırdığını bildirmiştir (40). Kapsaisin ve sinnamaldehit, geçici reseptör potansiyel (TRP) kanallarını aktive ederek vazodilatasyona ve kızarıklığa neden olmaktadır ve bu maddeleri içeren besinler rozasea için önemli bir tetikleyici faktör olabilmektedir. Bazı omega-3 yağ asitlerinin ise rozaseanın göz tutulumuna karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (41–43).

Kafein tüketimi, özellikle kahve içimi, ile rozasea riski arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmamıştır. 14 yılı aşkın süredir devam eden geniş bir kohort çalışmasında (n=82,737), rozasea tanısı konmuş 4,945 hastanın kafein tüketimi incelenmiştir. Bu çalışmada, yüksek kafein alımının daha düşük rozasea riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin sebebi kafeinin, önemli bir vazokonstriktör yanıt oluşturmaması ve bu nedenle rozasea semptomlarını azaltması olabilir (44). Ayrıca rozasea riski ile kafeinli kahve tüketimi arasındaki negatif ilişkiyi açıklamak için göz

önünde bulundurulması gereken bir diğer olasılık, rozasea semptomlarının kötüleşmesinden endişe eden hafif şiddetli rozasea hastalarının kafeinli kahveden kaçınmaları olabilir. Bu çalışmanın sonuçları, daha yüksek kafein alımının rozasea hastaları için yararlı olabileceğini öne sürmektedir. Ancak rozasea hastaları tarafından, kahve tetikleyici bir faktör olarak da belirtilebilmektedir. Bu durumda tetikleyicinin yalnızca kafeinden mi, içeceğin sıcaklığından mı yoksa kahve üretim sürecinde ortaya çıkan diğer yan ürünlerden mi kaynaklandığı dikkate alınmalıdır. Rozasea hastalarında kafein alımının sınırlandırılmasıyla ilgili önerilerde bulunmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca, kahve ve kafein tüketiminin deri sağlığı ve deri mikro çevresi üzerindeki etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların eksikliği söz konusudur (41).

Isı ve Sıcaklık

Isıya maruz kalan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kapiller vazodilatasyon ve kalıcı telanjiektaziler gözlemlenmiştir. Bu çalışma, ısı maruziyeti ve rozasea arasında önemli bir ilişki olabileceğini göstermektedir (45). Isının etkisiyle TRP kanallarında aktivasyon oluşmakta ve bu da vazodilatasyon, nörojenik inflamasyon gibi durumlara yol açmaktadır (46).

Psikolojik Stres

Rozaseanın patofizyolojisinde, psikolojik faktörlerin rolü tam olarak açıklanamamış olsa da stres, anksiyete, depresyon gibi durumların reaktif oksijen metabolitlerini, antimikrobiyal peptidleri ve nöropeptidleri artırabileceği ve bu durumun kemokin ve sitokin salınımını etkileyerek rozaseanın histopatolojik özelliklerini şekillendirebileceği düşünülmektedir (47). Ayrıca, bu durumlarda hipotalamik-hipofizer-adrenal aks aktive olur, bu da direkt olarak veya mast hücrelerinin degranülasyonunu indükleyerek vazodilatasyona sebep olur (46).

Mikroorganizmalar

Rozasealı hastaların deri florasında, normal popölasyonun deri florasında da bulunan *Staphylococcus epidermidis* ve *Demodex folliculorum* gibi mikroorganizmaların sayısında belirgin artış mevcuttur. Bunun yanı sıra, normal deri florasında bulunmayan *Helicobacter pylori* ve *Bacillus oleroni* bakterileri de bu hastalarda gözlemlenmiştir. Ancak bu mikroorganizma farklılıklarının, hastalığın tetikleyici bir faktörü mü olduğu, yoksa hastalığın bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı henüz kesinlik kazanmamıştır (23).

Demodex akarları, insan derisinde pilosebace ünitelerde kolonize olan kommensal mikroorganizmalardır. Bu akarlar, yüz, alın, burun, kaş, kulak ve genital bölge dahil olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde bulunabilirler. *D. folliculorum* genellikle kıl foliküllerinin infundibular bölgesine yerleşirken, *D. brevis* daha çok sebace ve meibomian bezlerine yerleşir. Normalde semptomlara neden olmazlar, ancak sayılarında artış olduğunda deriyi istila ederek inflamasyonu tetikleyebilirler (48). Yüzeysel deri biyopsileri incelendiğinde, sağlıklı bireylerde *D. folliculorum* yoğunluğu genellikle santimetrekare başına beşin altında iken, rozasea hastalarında bu yoğunluk daha yüksek bulunmuştur (49). Normal koşullar altında, bu akarlar bir bağışıklık yanıt oluşturmazlar. Düşük sayılarda *D. folliculorum* akarları, sebositlerdeki TLR2 ifadesini baskılayarak konağın bağışıklık savunmasından kaçmaktadır. Buna karşın yüksek yoğunlukta, *D. folliculorum* akarları TLR2 ifadesini artırmakta ve sebositlerin inflamatuvar mediyatörler salmasını tetiklemektedir. Ayrıca, bu akarların kitin dış iskeleti, TLR2 aktivitesini artırmaktadır. Rozasea hastaları ile yapılan kontrollü kesitsel prospektif bir çalışma, rozasea hastalarının derisinde *D. folliculorum* yoğunluğunun beş kattan fazla arttığını ve IL8, TNF α gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (50).

D. folliculorum akarları, gram-negatif bakteriler olan *Bacillus oleroni*'un konaklarıdır ve akarlar öldüğünde bu bakteriler serbest kalır. *B. oleroni* antijenik proteinler üreterek nötrofil migrasyonunu ve MMP9, katelisin salınımını uyarır. TNF α ve IL8 düzeylerinde artışa sebep olur. Bu inflamatuvar mediyatörlerin özellikle

papülopüstüler rozaseada (PPR) benzer şekilde yüksek olması, *B. oleronius*'un eritem ve inflamasyona katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir.(51,52).

Deri florasında en yaygın kommensal bakterilerden biri olan *Staphylococcus epidermidis*, antimikrobiyal peptitler üreterek *Staphylococcus aureus* gibi patojen mikroorganizmaların deri florasında üremesini engeller. PPR hastalarının püstüler lezyonlarında, lezyonsuz bölgelere kıyasla daha yüksek miktarda *S. epidermidis* kolonizasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların lezyonlarından beta hemolitik *S.epidermidis* izole edilirken, normal deri florasında beta hemolitik olmayan koloniler bulunmuştur (53,54). Beta hemolitik *S. epidermidis* tarafından salgılanan antijenler, TLR2 reseptörleri aracılığıyla immün disregülasyona yol açarak rozasea patogenezinde rol oynar (23).

H. pylori'nin mide epitelindeki enfeksiyonu insanlarda yaygındır ve gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık %80, gelişmiş ülkelerde ise %20 ile %50 arasında bir prevalans oranına sahiptir. İnsanlar *D. folliculorum*'da olduğu gibi *H. pylori* ile doğmazlar, genellikle erken çocukluk döneminde oral yolla bulaş olur. *H. pylori* 'nin gen A (CagA) veya vakuolize edici sitotoksin A pozitif suşlarının, mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu yoluyla histamin ve prostaglandinler gibi vazodilatör maddelerin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. *D. folliculorum*'da olduğu gibi, IL8 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerde de bir artış vardır. Bu, rozaseada gözlemlenen kronik inflamasyon ve vazodilatasyona katkıda bulursa da yapılan çalışmalar çelişkili olup *H. Pylori* 'nin rozaseadaki rolü henüz netlik kazanamamıştır (38).

2.5. Patogenez

Rozaseanın mevcut patogenezi, immün sistem ve nörovasküler düzensizliklerinden kaynaklanan aşırı miktarda inflamasyon ve vazodilatasyona yatkınlıkla açıklanabilmektedir. Hastalığı şiddetlendiren ve tetikleyen faktörler de buna ek olarak patofizyolojik modelin şekillenmesinde rol oynar (55).

2.5.1. Nörovasküler Disregülasyon

Rozaseanın gelişimi, birçok faktörü içermekte olup, nörovasküler disregülasyon bu süreçte kritik bir rol oynamaktadır. Bu disregülasyonun merkezinde, duyuşsal algı ve sinyal iletiminde önemli roller oynayan, selektif olmayan bir kalsiyum kanalı olan TRP kanalları yer alır. Bu kanallar, duyuşsal nöronlar, mast hücreleri, endotelial hücreler ve keratinositler de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde bulunur. TRP iyon kanalları, çoğu rozasea hastası için tipik tetikleyiciler olarak kabul edilen birçok uyaran tarafından aktive edilir. Örneğin, TRP vanilloid (TRPV) kanalı, ısı, emosyonel stres ve kapsaisin gibi uyarılara tepki verir. TRPV1'in aktivasyonu, yoğun yanma hissine neden olabilir. Ayrıca, TRP iyon kanallarının uyarılması, rozaseaya özgü kalıcı ve geçici eritemi açıklayabilecek vazodilatör yanıtları başlatabilir. Özellikle, TRPV4'ün aktivasyonu, nitrik oksit (NO), prostaglandin I2 ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörün salınmasına yol açar (38,56,57).

TRP anikrin 1 (TRPA1) reseptörleri, ağırlıklı olarak duyu nöronlarında bulunur. Bu reseptörler, ısı, baharatlar, tarçın ve hardal yağı gibi uyarılarla uyarıldığında, nörojenik vazodilatasyona ve eritem ataklarına sebep olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada fare derisine, tarçının ana maddesi enjeksiyonu sonrası TRPA1 reseptörlerinin uyarılması ve bunun sonucunda nörojenik vazodilatasyonun oluşması .bu görüşü desteklemektedir (22,57).

2.5.2. Doğal Bağışıklık Sistemi Disregülasyonu

Katolisidin Yolağı

TLR2, insanlarda tanımlanmış on TLR'den biridir. Bir patern tanıma reseptörü (PRR) olarak, mikrobiyal bileşenlerde bulunan moleküler paternleri tanıyarak bunlara karşı bağışıklık tepkilerini başlatır. TLR2 keratinositler, mast hücreleri ve endotelial hücreler gibi derideki çeşitli hücrelerin zarlarında bulunur. TLR2 ekspresyonu rozasea hastalarının derisinde yüksektir. TLR2'nin aktivasyonu, katelisidin ve katelisidin yolundaki proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar (38,58).

İnsanlar da dahil olmak üzere birçok omurgalının derisinde bulunan katelisinler antimikrobiyal bir peptit sınıfıdır. Son bulgular rozasea hastalığında katelisinlerin temel kaynağını mast hücreleri olduğunu göstermektedir. Rozaseanın gelişiminde merkezi bir rol oynayan insan katelisinin antimikrobiyal peptidi (CAMP), hem immünomodülatör hem de anjiyogenik etkilere sahiptir. Keratinositlerdeki CAMP aktivasyonu, D vitamini bağımlı bir mekanizma yoluyla veya endoplazmik retikulumda oluşan stres sonucu uyarılan, D vitamini bağımsız bir mekanizma yoluyla gerçekleşebilir (59,60).

Rozasea hastalarında, CAMP ve kallikrein-5 (KLK5) seviyeleri normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. KLK5, CAMP'yi insandaki tek aktif form olan LL37 katelisininine ayıran bir serin proteazdır ve aktivitesi TLR2 ve TRPV4 ile artar (59,61). KLK5, inaktif bir formda bulunur ve MMP'ler, özellikle de MMP9, tarafından kesilerek aktif hale getirilir. Bu nedenle, rozasea hastalarının derisinde MMP9 seviyelerinin alışılmadık şekilde yüksek bulunması şaşırtıcı değildir (22). LL37'nin artan miktarı, nötrofiller tarafından ROS üretimine, IL8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve keratinositlerden, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolağını uyaran VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin salınımına neden olur. Bu süreçler, rozaseada görülen inflamasyonu ve vasküler değişimleri açıklamada temel rol oynar (62–64).

İnflamazom Yolağı

İnflamazomlar, inflamatuvar yanıtları tetikleyen ve kaspaz 1 aktivasyonu yoluyla bu yanıtları başlatan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin çok proteinli kompleksleridir (65). Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD), lösin bakımından zengin tekrar pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3), hücrel hasar sonucu bağışıklık yanıtını ortaya çıkaran ve bununla ilgili yolları tetikleyen, bağışıklık hücrelerinde ve keratinositlerde eksprese edilen bir sitozolik PRR'dir. NLRP3, inflamazom komplekslerinin aktivasyonunda rol oynar ve inflamazom yolağında proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar (66).

İnflamazomlar, partiküllere, bakterilere ve protozoalara yanıt veren NLRP3 ve diğer PRR'ler tarafından aktive edilir. İnflamazom reseptörlerinin aktivasyonu, kaspaz-1'in artmasına ve aktif formunun oluşmasına neden olur. Ardından kaspaz-1; IL1 β ve IL18 gibi proinflatuar sitokinleri aktif formlarına çevirir. NLRP3, kaspaz 1 ve IL1 β seviyelerinin rozasea hastalarında yükseldiği bilinmekte olup, bu durum inflamazomların rozasea patogenezindeki rolünü göstermektedir (38,65).

Katolisidin ve inflamazom yolaklarının birbirleriyle etkileşimde olduğunun bilinmesi de önemlidir. TLR2, pro-IL1 β 'nın ekspresyonunu artırırken, LL37 inflamazom tarafından proIL-1 β 'nın işlenmesini hızlandırır (66,67). IL1 β 'nın artan aktivitesi, IL8 ve TNF α gibi diğer proinflatuar sitokinlerin salınımının artmasına, anjiyogeneze ve nötrofillerin kemotaksisine yol açar. Bu durum, rozasea hastalarının derisinde artmış olarak gözlemlenen vaskülarizasyonu ve inflamasyonu açıklamaktadır (66). Ayrıca yapılan bir çalışmada NLRP3'e özgü bir inhibitörün kullanımının, LL37 tarafından tetiklenen rozasea semptomlarını azalttığı gösterilmiştir ve bu da NLRP3'ün rozasea patogenezindeki rolünü ortaya koymaktadır (68).

2.5.3. Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Disregülasyonu

Rozasea patogenezinin açıklanmasında nörovasküler hiperaktivite ve doğal bağışıklık sisteminin disregülasyonuna odaklanılsa da kazanılmış bağışıklık sisteminin de bu süreçte rol oynadığına dair kanıtlar literatürde mevcuttur. Bir çalışmada, rozasea deri biyopsilerinde özellikle Th1 ve Th17 alt tipleri olmak üzere CD4⁺ T hücrelerinin yükselmiş seviyeleri gözlemlenmiştir. İlginç bir şekilde, rozaseanın klinik alt tipleri arasında CD4⁺ T hücre seviyelerinde farklılıklar görülmüş ve PPR fenotipinde en yüksek artış tespit edilmiştir (69).

2.6. Klinik Özellikler ve Tanı

Rozasea, genellikle yüzün santral bölgesinde (alın, çene, burun ve yanaklar) yerleşmeye eğilimli olan, eritem, telanjiektazi, papüller ve püstüllerle seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Hastalar, yüzlerinde kızarıklık, hassasiyet, yanma ve batma hissi gibi şikayetlerle dermatoloji ofislerine sıklıkla başvurmaktadır. Bu

bulgular en belirgin olarak yüzün santral bölümünde görülmekle birlikte, nadiren kulaklara, boyuna ve gövdenin üst kısmına doğru da yayılabilir. Eritem atakları genellikle ısı, baharatlı yiyecekler, stres, sıcak banyo veya egzersiz gibi daha önce bahsedilen faktörlerle tetiklenerek ortaya çıkar ve on dakikadan uzun sürer. Ataklara sıklıkla yanma ve batma hissi eşlik eder. Rozasea hastalarında karakteristik olarak periorbital alan korunur ve çevredeki eritemli alanlarla belirgin bir kontrast oluşturur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, glandüler hiperplazi nedeniyle sarı-turuncu plaklar gelişebilir (70).

NRS, 2002 yılında hastalığın tanısını ve gruplandırmasını standart hale getirmek amacıyla bir sınıflama sistemi geliştirmiştir ve rozaseayı daha önce bahsedilen ETR, PPR, fimatöz ve oküler alt tiplerine ayırmıştır. Bu sınıflandırmanın, öğretici olmakla birlikte alt tiplerin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve farklı bozukluklar olarak yorumlanması yaygındır. Bu da birden fazla alt tipin eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğini ve bir alt tipten diğerine geçiş olasılığını göz ardı edebilmektedir. Ayrıca alt tiplere odaklanmak, hastalarda ortaya çıkabilecek potansiyel tüm semptom ve bulguların değerlendirilmesini sınırlama eğilimindeydi ve bu durum, bazı vakalarda hastalığın şiddetinin değerlendirilmesini zorlaştırabilmekteydi. Bunun üzerinde 2016 yılında ROSCO paneli fenotipleri ve tanı kriterlerini güncellemiştir. Rozasea, çok sayıda olası belirti ve semptom kombinasyonunu içerebileceğinden, güncellenmiş sınıflandırma sistemi, genetik ve/veya çevresel etkilerin sonucu olarak ortaya çıkabilecek gözlemlenebilir özelliklere dayalı fenotipler üzerine kurulmuştur. Bu sistemin, rozaseanın değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi için gerekli araçları sağlayacağı düşünülmektedir. Tanı için en az bir tanısal fenotip veya iki majör fenotip gereklidir (1,19,71).

2.6.1. Tanısal Fenotipler

Aşağıdaki tanısal fenotiplerin birinin varlığında rozasea tanısı dikkate alınmalıdır (71).

Periyodik Olarak Şiddetlenen, Karakteristik Bir Paterndeki Fikse Sentrofasiyal Eritem

Yüz derisindeki persistan eritem, Fitzpatrick deri tipi I'den IV'e kadar olan kişilerde rozaseanın en yaygın belirtisidir; ancak, daha koyu deri tiplerinde (V ve VI) eritemi tespit etmek zor olabilir. Tip V veya VI deri tipine sahip hastalarda, papüller ve püstüller rozaseanın ilk bulgusu olabilir. Hastanın öyküsü, ilaç kullanım hikayesi ve fizik muayene; lupus eritematozus, steroid kaynaklı rozasea veya seboreik dermatit gibi diğer olası tanıları dışlamada klinisyenler için faydalıdır. Yüzde geçici eritem veya utanmaya bağlı kızarma öyküsü, deri tipi I-IV olan rozasea hastalarında yaygın olarak görülür (1,72).

Fimatöz Değişiklikler

Bu değişiklikler genişlemiş foliküler açıklıklar, deride kalınlaşma veya fibrozis, glandüler hiperplazi ve irregüler yüzeyel nodülariteyi içerir. Rinofima en yaygın formdur, ancak diğer yerlerde de görülebilir (1,71).

2.6.2. Majör Fenotipler

Majör deri belirtileri genellikle bir veya daha fazla tanısal fenotipleri ile ortaya çıkar, ancak bazıları bağımsız olarak da görülebilir. Tanısal bir fenotip olmaksızın, iki veya daha fazla majör fenotipin varlığı tanısal kabul edilebilir (1,71). Majör fenotipler aşağıdakileri içerir.

Papül ve Püstüller

Genellikle küme halinde ve yüzün santral bölgesinde, püstüllerle birlikte veya püstüller olmaksızın kubbe şeklinde kırmızı renkte papüller ile karakterize olan fenotiptir. Nodüller de bulgulara eşlik edebilir. Eşzamanlı olarak aknesi bulunan hastalarda komedonlar akne sürecinin bir parçası olarak değerlendirilmeli ve rozasea ile ilişkilendirilmemelidir. Bu durum, akne ve rozasea üzerindeki son transkriptom analizleriyle desteklenmiştir (69,72–74).

Geçici Eritem

Sık aralıklarla ve genellikle uzun süreli olarak yüzde kızarma yaygındır, ancak koyu tenli bireylerde yüzde kızarma belirgin eritem olmaksızın öznel olarak hissedilebilir. Diğer eritematöz değişikliklerin aksine, rozaseada kızarma, tetikleyici faktörler ve nörovasküler uyarılma sonucunda saniyeler veya dakikalar içinde meydana gelebilir (57,72,73,75).

Telanjiektazi

Telanjiektaziler, rozaseanın yaygın belirtileri olup, deri tipi I'den IV'e kadar olan bireylerde ağırlıklı olarak yüzün merkezi bölgesinde görülürken, daha koyu deri tiplerinde (V ve VI) nadiren görülür. Dermatoskop kullanımı, koyu tenli hastalarda telanjiektazilerin tespit edilmesine olanak sağlayabilir (1).

Göz Bulguları

Göz bulguları, oküler rozasea bölümünde detaylı olarak bahsedilmiştir.

2.6.3. Sekonder Fenotipler

Sekonder belirtiler ve semptomlar, bir veya daha fazla tanısal veya majör fenotip ile ortaya çıkabilir ve aşağıdakileri içerebilir (71).

Yanma ve Batma Hissi

Yanma veya batma hissi genellikle kepeklenme olmaksızın eritematöz deride meydana gelir; ancak özellikle malar bölgede kepeklenme da görülebilir. Kaşıntı rozaseanın tipik bir özelliği değildir, ancak zaman zaman ortaya çıkabilir (1).

Ödem

Yüz ödemi, inflamasyon sırasında postkapiller ekstrasvazasyon sonucu oluşur. Uzun süreli eritemi veya geçici eritemi takip edebilir veya bunlara eşlik edebilir. Yumuşak doku ödemi bazen günlerce sürebilir veya inflamatuvar değişikliklerle daha

da kötüleşebilir. Fikse yüz ödemi (kalıcı sert, gode bırakmayan ödem) rozasea hastalığında ortaya çıkabilir, genellikle papül ve püstüllerin bir sonucu olarak gelişebilir. Ayrıca kızarıklık, papüller, püstüller veya fimatöz değişikliklerden bağımsız olarak da görülebilir. Genellikle, kan ve lenf damarlarının ödemi birlikte ortaya çıkar, ancak baskınlık duruma göre değişebilir (72).

Kuru Görünüm

Yüzün santral bölgesi, kuru deri gibi kaba ve pullu görünebilir ve dermatiti andırabilir. Rozaseada sıklıkla seboreik dermatit ile birliktelik de görülür. Aynı zamanda kuru görünüm, yanma veya batma hissi ile ilişkili olabilir ve hastalık sürecinden ziyade tahrişten kaynaklanabilir (1).

2.6.4. Rozaseanın Diğer Formları

Oküler Rozasea

Oküler rozasea, tanısal fenotiplerle birlikte ortaya çıkabileceği gibi, tanısal fenotipler olmaksızın da ortaya çıkabilir. Oküler rozaseayı güçlü bir şekilde düşündüren göz bulguları; göz kapağı kenarlarında telanjiektaziler, interpalpebral konjonktival enjeksiyon, korneada kürek şeklinde infiltratlar ve sklerit, sklerokeratit şeklinde sıralanabilir. Oküler rozaseada yanma, batma, ışığa duyarlılık ve yabancı cisim hissi yaygın olarak görülür ancak bu semptomlar hastalığa özgü değildir (1).

Rozaseada sıkça görülen, ancak bu hastalığa özgü olmayan göz bulguları posterior blefarit olarak bilinen meibomian bezlerinin tıkanıklığı ve iltihaplanması (şalazyon), konjonktivit; kirpik diplerinde bal peteği kabuklanması, silindirik kolaret birikimi, göz kapağı kenarlarının yapısında düzensizlik ve buharlaşan gözyaşı disfonksiyonu şeklinde sıralanabilir (1,76). Dermatologlar tarafından yapılan muayene ile göz kapağı kenarındaki telanjiektazilerin ve interpalpebral konjonktival telanjiektazilerin karakteristik görünümü, Meibomian bezlerinin tıkanıklığı ve

şalazyon belirtileri kolayca fark edilebilir iken diğer bulgular için bir oftalmologa ihtiyaç vardır (1).

Oküler rozaseada şiddet sınıflandırması ise; hafif (blefarit), hafif-orta (blefarit ve konjonktival enjeksiyon), orta-şiddetli (korneanın punktat keratiti, infiltratlar ve vaskülarizasyon) ve şiddetli (sklerit veya keratit) olarak kategorize edilmiştir (1).

Lupoid / Granülomatöz Rozasea

Rozaseanın bu formu, alt göz kapaklarını sıklıkla etkileyen nadir bir varyant olup, kırmızı, kalınlaşmış bir deri zemininde çok sayıda 1-3 mm çaplarında, kubbe şeklinde kırmızı-kahverengi papül veya az sayıda nodülün varlığı ile karakterizedir. Bu varyantta diğer rozasea formlarına göre yüzde eritem daha az görülür, yüzün konveks bölgeleri yerine daha çok periorbital alanları tutar, asimetrik dağılım gözlemlenir ve yüz dışı tutulum daha sık görülür. Dermatoskopide, lupoid bir infiltrat izlenebilir. Kronik seyir gösteren bu formda, Demodex akarları patogeneizde rol oynamaz. Bu varyant hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülür ve bulgular ortaya çıktıktan birkaç yıl sonra kendiliğinden düzeliş tekrarlamayabilir. Histopatolojik incelemede, dev hücre içeren non-kazeifiye epitelooid yabancı cisim tipi granülomlar görülür. Ayrıca, takrolimus ve topikal kortikosteroidlerin neden olduğu granülomatöz rozasea vakaları da tanımlanmıştır (77).

2.6.5. Nadir Görülen Rozasea Alt Tipleri

Rozasea Konglobata

Nadir olarak, şiddetli rozasea vakalarında, belirgin eritemli bir zemin üzerinde endüre plaklar hemorajik nodüler ve apselerle akne konglobatayı andıran bir reaksiyon şeklinde prezente olur. Rozasea konglobata, kronik bir seyir izler ve akne konglobataya kıyasla daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (78).

Rozasea Fulminans

Rozasea fulminans, genellikle kadınlarda ergenlik sonrası ortaya çıkan ve etiyolojisi hala anlaşılamamış olan bir formdur ve bu yönüyle akne fulminanstan farklılık gösterir. Hastaların çoğunda kalıcı veya geçici eritem ve rozasea geçmişi bulunur. Etiyolojide, bir yakını kaybetme veya ebeveynlerin boşanması gibi ciddi emosyonel stresin yanı sıra, hastaların üçte birinin aynı zamanda gebe olması nedeniyle hormonal değişikliklerin de rol oynayabileceği varsayılmaktadır (78).

Rozasea fulminans, birkaç gün ile birkaç hafta içinde şiddetli rozasea ataklarıyla seyreder. Bu lezyonlar genellikle hassas olup, yüzün büyük bir kısmını kaplar, kurşuni rengindedir ve büyük nodüller şeklinde görülür. Ayrıca, seröz, seropürülan veya mukoid akıntıya sahip kötü kokulu konfluent sinüs oluşumları da yaygındır. Çoğunlukla çene, yanaklar, alın ve burun bölgelerinde ortaya çıkmakla birlikte, bazen yalnızca tek bir bölgeyi etkileyebilir. Sebore, rozasea fulminansın belirgin bir özelliğidir ve hastalar, ataklardan hemen önce yüzlerinde belirgin bir yağlanma fark ettiklerini belirtmektedir (78).

Akne fulminansta gözlenen halsizlik, miyalji, ateş, lökositoz ve akut faz reaktanlarında artış gibi sistemik belirtiler rozasea fulminansta gözlenmez. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra tekrarlaması beklenmemektedir (78).

2.6.6. Rozasea Benzeri Hastalıklar

Steroid Rozasea

Bu rozasea klinik alt tipini, steroid tedavisi ile alevlenen rozasea ve steroid kullanımına bağlı olarak gelişen rozasea benzeri dermatit şeklinde ikiye ayırabiliriz. Rozasea hastaları, yanlış bir şekilde uzun süre kortikosteroidlerle tedavi edilirse, başlangıçta tedaviden fayda görse de zamanla deride atrofi ve telanjiektazilerde artış meydana gelir. Derin papül ve püstüller, sert nodüller ve sekonder komedonlar deride oluşmaya başlar. Lezyonlar, rozaseanın tipik tutulum alanlarının dışına çıkarak saç çizgisine kadar yayılabilir. Rozasea öyküsü olmayan bir hastada herhangi bir yüz egzaması nedeniyle uzun süre kortikosteroidlerin kullanımı sonucu ortaya çıkan

rozasea benzeri dermatit ise diğerk alt tipi oluşturur. Etkilenen hastaların çoğunda Demodex akarlarının sayısında belirgin bir artış gözlenir ve bu durum, uzun süreli kortikosteroid kullanımının bir sonucu olarak ortaya çıkar (78).

Halojen Rozasea

İyodür veya bromür gibi halojenlerin sistemik olarak verilmesinin ardından, bazı bireylerde rozaseaya benzer bir reaksiyon gelişebilir. Bu hastalarda komedonların bulunmaması ve lezyonların akne konglobata gibi tipik olarak yüzde yer alması nedeniyle, bu durum halojen rozasea olarak adlandırılmıştır. Klinik görünüm, rozaseanın konglobata ve fulminans alt tipleri ile benzerlik gösterir. Halojenler, bazı iyotlu radyoopak kontrast maddelerde, tiroid hormonu ile ilişkili ilaçlarda, çocukluk çağı epilepsi tedavisinde (potasyum bromür), dekstrometorfan hidrobromür (öksürük şurubu) gibi bromür içeren ilaçlarda, vitamin ve mineral preparatlarında, deniz ürünlerinde ve bromür içeren alkolsüz içeceklerde bulunabilir. Klinik tablo, halojenlere olan maruziyetin sona ermesinden 4-6 hafta sonra geriler, ancak sonrasında sikatris ve post inflamatuvar hiperpigmentasyon oluşabilir (78).

Gram Negatif Rozasea

Gram negatif rozasea, çok sayıda küçük sarı püstül ya da rozasea konglobata benzeri nodüllerin gelişmesi ile karakterizedir. Topikal antibiyotikler ve metronidazol tedavide yetersiz kalır. Tanı, püstüllerin içeriğinden alınan kültürde gram negatif organizmaların üremesi ile konulur. Uzun süre topikal veya sistemik antibiyotik kullanımının derideki gram pozitif bakterilerin sayısında azalmaya yol açması, gram negatif patojen bakterilerin (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella vb.*) çoğalması ve baskın olması, hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (78).

Morbihan Hastalığı

Özellikle alın, burun veya malar bölgede meydana gelen, fikse ve gode bırakmayan eritemli ödem ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık yavaş seyirlidir ve

ağrı, kaşıntı gibi belirtiler beklenmez. Rozaseanın tanısall ve majör fenotipleriyle beraberlik gösterebilir. Bu hastalar erizipel olarak yanlış tanı alabilir ve bu da tanıda gecikmelere yol açabilir. Hastalık göz kapağı kenarlarında ortaya çıktığında görme sorunlarına neden olabilir. Hastalık genellikle kroniktir ve yıllar boyunca tekrarlayan alevlenmeler ve kısmi remisyonlarla seyreder. Morbihan hastalığında lenfödem, lenfatik damar duvarı bütünlüğünün kaybı ve buna bağılı olarak ekstrasvazyon sonucu ortaya çıkar. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı olası sebepler üzerinde durulmaktadır. Bu sebepler arasında, lenfatik damarların düzensizliği; granülomlar ve histiyositler tarafından lenf dolaşımının tıkanması; kronik inflamasyon nedeniyle dermal lenf damarlarının çevresindeki bağ dokunun tahrip olması yer alır (79,80). Tedavi kapsamında talidomid, tetrasiklin, kortikosteroidler, izotretinoin ve ketotifen gibi ilaçlar, tek başına veya kombine olarak denenmiştir. Morbihan hastalığı genellikle tedaviye dirençlidir. İnflamatuvar komponenti için metronidazol ve minosiklin, doksisisiklin gibi tetrasiklin türevi antibiyotikler etkilidir. İzotretinoin ve ketotifen diğler tedavi seçenekleridir. Talidomid, klofazimin ve sistemik kortikosteroidler genellikle etkili değildir. Tam iyileşme için ödemli sert dokunun cerrahi olarak çıkarılması, karbondioksit (CO2) lazer ablasyonu veya radyoterapi gerekebilir (81,82).

Perioral Dermatit

Genellikle 20-45 yaş arasındaki kadınlarda görülen, simetrik, pembemsi papül ve püstüllerle karakterize bir deri hastalığıdır. İnhaler ve topikal steroidler, florlu dış macunları, parafin bazlı nemlendiriciler ve kozmetik ürünler bu hastalığın oluşumunda suçlanmaktadır. Güneş ışığı, UV maruziyeti ve ısı artışı gibi faktörler, alevlenmelere neden olabilmektedir. Tedavide tetrasiklin ve makrolid grubu sistemik antibiyotikler kullanılmaktadır; ayrıca topikal metronidazol, eritromisin, pimekrolimus ve azelaik asit gibi ajanların da etkinliği gösterilmiştir (83).

Rozasea Benzeri Dermatit

Rozasea benzeri dermatit, klinik olarak rozaseaya benzer bir deri reaksiyonunu tanımlamak için sıkça kullanılan bir terimdir. Bu durum, genellikle topikal veya

sistemik kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımından kaynaklanır ve yüzeysel eritem, minik papüller ve çok sayıda püstülle kendini gösterir. Yüzdeki dağılım genellikle yaygın olsa da bazı istisnalar da mevcuttur. Bazı hastaların yüz derisinde bol miktarda Demodex akarları tespit edilmiştir, bu durum muhtemelen kortikosteroidlerin ve kalsinörin inhibitörlerinin immünmodülatör etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bazı klinisyenler, rozasea ve yüz dermatiti özelliklerine sahip hastaları tanımlamak için de bu terimi kullanmaktadır (84).

Pitriyazis Folikülorum

Pitriyazis folikülorum, genellikle yüz temizliğine yeterince dikkat etmeyen ve aşırı miktarda kozmetik ürün kullanan genç ve orta yaşlı kadınlarda görülür. Bu hastalık, hafif kızarıklık ve foliküler pullanma nedeniyle derinin zımpara kâğıdı benzeri bir dokuya sahip olduğu bir tür dijital keratozudur. Hastalardan alınan örneklerden yapılan incelemelerde yoğun Demodex paraziti tespit edilmiştir ki hastalık Demodex folikülorum olarak da bilinir. İritasyona ve yanma hissine neden olabilir. Tedavide düzenli yüz temizliği, sülfür, ivermektin veya %5 permetrin içeren kremler etkili ajanlar olarak kullanılabilir (48,85).

Haber Sendromu

Haber sendromu, genellikle ergenliğin erken dönemlerinde başlayan, fotosensitivite ve rozasea benzeri yüz bulguları ile karakterize bir genodermatozudur. Daha sonra bu lezyonları gövde, proksimal ekstremiteler ve aksillalarda görülen retiküler hiperpigmentasyon izler. Ek olarak, keratotik papüller, komedon benzeri yapılar veya verrüköz papüller ve atrofik skarlar da bu duruma eşlik eder (86). Literatürde haber sendromu vakaları çok nadir raporlanmıştır (87).

İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom

İdiyopatik fasiyal aseptik granülom (IFAG) genellikle pediatrik dönemde malar alanında ortaya çıkan tek bir eritemli nodül olarak kendini gösterir. Bu nodül birkaç ay

boyunca devam eder ve ardından kendiliğinden kaybolur. Bu hastalığın, çocukluk çağı granümatöz rozaseanın bir formu olduğu öne sürülmektedir (88).

2.6.7. Rozaseada Klinik Şiddet

Rozasea hastalığında hem standart fenotiplerin değerlendirilmesinde hem de rozaseanın genel değerlendirmesinde çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Kızarıklık için kızarıklık ölçeklendirme aleti (FAST) (89) ve global kızarıklık şiddet skalası (GFFS) (90), kalıcı eritem için Klinisyen Eritem Ölçeklendirme skalası (CEA) (91) ve Hastanın Kendini Değerlendirme skalası (PSA) (92), papül ve püstüller için lezyon sayımı ve araştırmacı global değerlendirme (IGA) skalası (93) yaygın olarak kullanılmaktadır. 2004 yılında NRS uzman komitesi, rozasea için birincil ve ikincil özelliklerin yok, hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirildiği ve aynı ölçekte genel bir değerlendirme sağlayan standart bir derecelendirme sistemi yayınladı (19). Daha sonra 2022 yılında psoriasis ve egzama alan şiddet skalasından ilham alınarak, rozasea alan şiddet skalası (RASI) oluşturuldu (94).

Çizelge 2.1. Klinisyen Eritem Ölçeklendirme (CEA) ve Hastanın Kendini Değerlendirme (PSA) skalası

Skor	CEA	PSA
0 = Temiz	Eritem bulgusu yok, temiz	İstenmeyen kızarıklık yok
1 = Temize yakın	Temize yakın; hafif kızarıklık	Nerdeyse olmayan kızarıklık
2 = Hafif	Hafif; hafif kızarıklık	Tercih ettiğimden daha kızarık
3 = Orta	Orta şiddette eritem; göze çarpan kızarıklık	Tercih ettiğimden belirgin daha kızarık
4 = Şiddetli	Şiddetli eritem; yoğun kızarıklık	Tamamen kabul edilemez kızarıklık

2.7. Histopatoloji

Rozaseada görülen histopatolojik değişiklikler, hastalığın evresi ve alt tipine göre çeşitlilik gösterebilir. Bu değişiklikler, genellikle tanı koydurucu nitelikte değildir çünkü diğer kronik hastalıklardaki bulgularla benzerlik gösterir. Akne vulgarisin aksine, rozasea yalnızca pilosebace ünite ile sınırlı kalmaz; aynı zamanda vasküler yapıları da etkileyen bir bozukluktur (95).

ETR'nin histopatolojik incelemesinde venüller ve lenfatiklerde genişleme, lenfositlerin baskın olduğu perivasküler infiltrasyon, dermiste ödem ve solar elastoz gibi bulgular öne çıkar. *Demodex folliculorum* akarları, rozaseanın tüm tiplerinde foliküler infundibulumda, sebace bezlerin kanallarında ve bazen folikül dışı apseler içinde yaygın olarak tespit edilir (95).

PPR'nin histopatolojik incelemesinde perivasküler ve perifoliküler lenfosit infiltrasyonu, folikül içi nötrofil koleksiyonları, dermal ödem, genişlemiş damarlar ve solar elastoz belirgin şekilde gözlemlenir. ETR'ye kıyasla, akantoz ve ekzositoz gibi epidermal değişiklikler daha belirgindir (95).

Fimatöz fenotipte bağ dokusunda, belirgin düzensizlik gösteren büyük sebace asiniler, uzun foliküler kanallar ve sebace hiperplazinin eşlik ettiği yaygın genişleme izlenir. Elastotik değişiklikler dikkat çekici olup, genellikle dejenere elastik dokudan oluşan amorf kitleler şeklinde gözlemlenir (95). Granülomatöz rozaseada ise diğer alt tiplerden farklı olarak dermiste non-kazeifiye epiteloid granülomlar mevcuttur. Granülomatöz rozaseayı diğer granülomatöz hastalıklardan ayıran patoloji ise, papiller dermisteki kapiller ve lenfatik damarlarda belirgin vazodilatasyonun granülomlara eşlik etmesidir (77).

Rozasea fulminansta, perivasküler ve perifoliküler alanlarda yoğunlaşan, ayrıca diğer deri eklerini de içeren ve subkutan dokulara kadar uzanan geniş bir inflamatuvar birikim mevcuttur. Bu süreç, kıl foliküllerinin ve sebace bezlerin dejenerasyonuna yol açan yaygın bağ dokusu nekrozunu da beraberinde getirir (95).

2.8. Ayırıcı tanı

Rozasea hastalığında ayırıcı tanı, klinik alt tiplerine göre farklılık göstermektedir. Akne vulgaris, demodikozis, seboreik dermatit, lupus eritematozus, sifiliz, sarkoidoz, dermatomyozit, polimorf ışık erüpsiyonu ve folikülit gibi birçok hastalık ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Çizelge 2.8.1’de, rozaseanın fenotiplere göre ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken hastalıklar özetlenmiştir (96).

Çizelge 2.2. Rozaseanın ayırıcı tanısı

Rozasea fenotipi ve ayırıcı tanısı	Rozaseadan ayrılan özellikler
Eritem ve telanjiyektazi ya da önceki sınıflamaya göre eritematotelanjiyektazik rozasea	
Aktinik fotohasar	Bu hastalık da telanjiyektaziler ve eritem ile karakterizedir, ancak eritem daha çok yüzün merkezi bölümü yerine lateral bölümündedir. Geçici eritem daha az görülme eğilimindedir. Bazı hastalarda her iki durum bir arada bulunabilir.
Seboreik dermatit	Eritem, kaşlarda, nazolabial kıvrımlarda, işitme kanalında, retroauriküler sulkusta ve saçlı deride yağlı pullanma ile görülür. Göz kapağı kıvrımlarının da etkilenmesi söz konusudur. Hastalarda genellikle her iki hastalık bir arada bulunur.
Keratozis pilaris rubra	Genellikle ergenlik döneminde başlar. Yanağın lateral alanlarında eritemli zeminde üst üste binmiş küçük foliküler papüller ile karakterizedir.

Çizelge 2.2. Devam Rozaseanın ayırıcı tanısı

Akut kutanöz lupus eritematozus	İnflamatuvar papüller, püstüller ve oküler değişiklikler yoktur. Hastaların en az %75-80'inde sistemik belirti ve bulgular mevcuttur. Genellikle nazolabial sulkusun korunduğu, daha iyi sınırlanmış eritemli ödemli plaklar görülür.
Dermatomiyozit	Göz kapakları ve nazolabial kıvrımlar da dahil olmak üzere yüzün merkezi bölgelerinde belirgin olan morumsu eritem görülür. Göz kapağı ödemi dikkat çeker
Kızarma	İntermitan eritem ve sıcaklık hissi ile karakterizedir. Rozasealı hastalarda kızarma genellikle yüzle sınırlıdır ancak ek anatomik bölgeler etkilenmişse veya taşikardi, terleme gibi ek semptomlar mevcutsa, diğer yaygın etiyolojiler (menopoz, anksiyete bozukluğu, alkol kullanımı gibi) veya neoplaziler (karsinoid sendrom, feokromositoma, mastositoz gibi) göz önünde bulundurulmalıdır.
Papül ve püstüller ya da papülopüstüler rozasea	
Akne	Daha genç yaşta başlar. Farklı olarak açık ve kapalı komedonlar ile kistler görülür. Gövdenin üst bölümünün de genellikle etkilenmesi söz konusudur.
Perioral dermatit	Ayrı bir başlıkta ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Çizelge 2.2. Devam Rozaseanın ayırıcı tanısı

Steroid rozasea	Bu spektrum, pitriyazis folikülorumu da (metne bakınız) içerir. İmmunsupresif (AIDS, lösemi gibi) hastalarda da sık gözlenir. Yüz, özellikle burun, ve gövde üstünü etkiler. Yüz bölgesinde daha çok asimetrik tutulum şeklinde seyreder. Topikal ivermektin, permetrin veya metronidazol ile tedaviye yanıt verir
Tinea inkognito, kandidiazis	Her ikisi de özellikle topikal kortikosteroidler kullanılmışsa, rozaseayı taklit edebilir. Mikroskopta KOH incelemesi yapıldığında hifler veya tomurcuklanan maya hücreleri gözlenir.
EGFR inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik tedavilere (MEK inhibitörleri, HER2 inhibitörleri gibi) bağlı oluşan akneiform (papülopüstüller) döküntüler	Bu yan etkiler, ilaçları kullanan hastaların %90'ına kadar görülebilmektedir. Ani başlangıçlıdır. Ayrıca saçlı deri, boyun ve gövdeyi de etkileyebilir
Foliküler müsinöz	Çok sayıda papül görülür, ancak püstüller bu hastalıkta gözlenmez. Ayrıca eritemli plaklar ve alopesi de foliküler müsinözde görülebilen bulgulardır.
Oküler rozasea	
Seboreik dermatit	Seboreik dermatit göz kapağı sınırını aşır yayılım gösterebilir; göz kapağı kıvrımlarında daha belirgin olabilir.

Çizelge 2.2. Devam Rozaseanın ayırıcı tanısı

İlacı bağlı oluşan oküler rozasea	Glokom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan göz damlaları oküler rozasea benzeri bulgular ortaya çıkarabilir.
Fimatöz değişiklikler	
Lupus pernio (sarkoidoz)	Burun distalinde endüre, menekşe renginde plak ile karakterizedir.
Diskoid lupus eritematozus	Eritem, kepeklenme, foliküler tıkanıklık, atrofi ve sikatrize eğilim gözlenir.
Lupus vulgaris (kutanöz tüberküloz)	Genellikle tek ya da birkaç adet papül, nodül ve plaklarla karakterizedir. Histopatolojisinde granülom yapıları gözlenir. Kuantiferon testi pozitifdir.
Neoplaziler	Bazal hücreli karsinom, lenfoma, anjiyosarkom, kutanöz metastaz; hastalık semptomlarını taklit edebilir.

2.9. Tedavi

Rozaseayı tetikleyen faktörlerden kaçınılması, güneş kremleri ve nemlendirici ajanların kullanılması, uygun deri bakımı yapılması, rozaseanın tedavisi ve önlenmesi için önemli olan ilk adımlardır. Her bir hastanın semptomlarına ve şiddetine göre, topikal ve/veya sistemik medikal tedaviler, lazer ve ışık bazlı tedaviler arasından kişiye uygun olanlar seçilmeli ve kişiye özgü tedavi modalitesi uygulanmalıdır (2).

2.9.1. Hasta Eğitimi

Hastadan detaylı bir anamnez almak ve hastalara mevcut deri hastalığının benign karakterde olduğunu güven verici bir şekilde açıklamak, hastaların psikolojik olarak iyi hissetmeleri için oldukça faydalıdır. Tetikleyici faktörler veya hastalığı kötüleştiren durumlar tespit edilebilirse, bunlardan kaçınmak semptomların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Yaygın tetikleyiciler arasında rüzgâr, sıcak ve soğuk hava koşulları, egzersiz, baharatlı yiyecekler, alkol, sıcak içecekler ve fiziksel ya da psikolojik stres bulunur. İlaçların gözden geçirilmesi de rozasea tedavisinde kritik bir öneme sahiptir, çünkü niasin gibi ilaçlar ya da yüze uygulanan topikal steroidler kızarıklığı şiddetlendirebilir. Son olarak, her hastanın hastalık sürecinde rozaseanın kendisine en çok rahatsızlık veren özelliğine odaklanmak ve tedavi sürecinde gerçekçi hedefler belirlemek, hasta-hekim iletişimini ve hastaların yaşam kalitesini artırabilir (97).

2.9.2. Genel Önlemler, Korunma ve Deri Bakımı

Rozasea tedavisinde doğru deri bakımı, remisyonun sürdürülmesi ve semptomların hafifletilmesinde kritik bir rol oynar. Araştırmalar, rozasealı deride transepidermal su kaybının arttığını ve bozulmuş bir deri bariyerini göstermiştir. Bu nedenle, nemlendiriciler bu bariyerin onarılmasında ve rozasea ataklarının remisyonla girmesinde önemli bir rol oynar (98). Bir çalışmada, metronidazol %0.75 jel ve nazik, tahriş etmeyen bir nemlendirici krem (Cetaphil; Galderma, Uppsala, İsveç) kombinasyonunun, yalnızca metronidazol kullanımına kıyasla deri kuruluğu, deskuamasyon ve deri hassasiyetinde daha iyi sonuçlar sağladığı bulunmuştur (99). Bu bulgular; nazik temizleme, düzenli nemlendirme ve güneş koruması içeren kapsamlı bir deri bakımının deri hidrasyonunu artırmada, deri hassasiyetini azaltmada ve genel deri sağlığını iyileştirmede önemli olduğunu işaret etmektedir (98,100).

Akut UV ışınlarına maruz kalma, rozasea semptomlarını tetikleyebilir çünkü bu durum LL37 üretimini uyarır, derideki antioksidan rezervleri azaltır ve ROS üretimini artırır (38,64). Bu nedenle, günlük güneş koruması, rozasealı hastalar için deri bakımının vazgeçilmez bir parçasıdır. Ancak, birçok topikal güneş koruyucu ürün,

hassas rozasealı deride tahrişe neden olabileceğinden, uygun bir ürün bulmak zor olabilir. Rozasealı hastalar için özellikle faydalı olduğu kanıtlanmış belirli bir güneş kremi olmamakla birlikte, en az 30 güneş koruma faktörüne (SPF) sahip bir ürün önerilmektedir. Bu hastalar için en uygun tolere edilebilen deri bakım rejimini bulmak, semptomların iyileştirilmesi ve nükslerin önlenmesi açısından çok önemlidir (98,101)

2.9.3. Eritem ve Telanjiyektazi Tedavisi

Bu tanısal fenotipe sahip veya daha önce ETR olarak bahsedilen hastalar için deri hassasiyetini azaltmayı ve epidermal bariyer fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlayan bir deri bakım rutini önemlidir. Buna ek olarak, dermal matriks ve damar hasarını artırabileceği için UV maruziyetine karşı sıkı fotokorunma önerilir (98,101).

Brimonidin yaygın olarak açık açılı glokom tedavisinde kullanılan oldukça selektif bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir ve potent bir vazokonstriktördür. Son dekada rozasea kaynaklı eritem tedavisinde de ön plana çıkmıştır (102). 2013 yılında %0.33'lük jel formu FDA tarafından onay almıştır. İki randomize, plasebo kontrollü faz II çalışmasında (n = 122, n = 269) %0,07, %0,18 ve %0,5 dozlarında brimonidin tartarat (BT) kullanılarak, orta veya şiddetli eritemin tedavisinde doz bağımlı etkiler gözlemlenmiştir (14). Orta dereceli eritemi için yapılan iki faz III, randomize, çok merkezli, kontrollü çalışma (n = 260, n = 293), brimonidin ile 1 ve 2 derece iyileşme göstermiştir. Benzer bir başka çalışma da neredeyse aynı sonuçlara ulaşmıştır (18). Brimonidin eritemi azaltma yeteneği açısından %15 azelaik asit jelinden üstün olduğu bulunmuştur (103). İlk yanıtlar 30 dakika gibi kısa bir süre içerisinde görülebilir. Ancak, telanjiyektaziler üzerinde belirgin bir etkisi yoktur (104). Yan etkiler arasında yanma hissi, kontakt dermatit, kızarma ve rebound eritem yer alır (14). Brimonidin ile yüzdeki eritemin tedavisinde uzun süreli veriler mevcut değildir. Brimonidin'in iki randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışması, iyi bir güvenlik profili ortaya koymuştur (14). Ancak bazı klinisyen deneyimlerine göre, birçok hastada eritemin homojen olarak azalması sağlanamamış ve hastalar tedaviyi bırakma eğiliminde olmuştur. Ayrıca, papül ve püstüller mevcut olduğunda, bunlar daha belirgin hale gelebileceğinden eritem tedavisi bu fenotipe sahip hastalar için faydalı olmayabilir (9).

Timolol, hemanjiyom ve açık açılı glokom tedavisinde kullanılan selektif olmayan bir beta blokördür. Timolol, kan damarlarını çevreleyen düz kaslardaki beta adrenerjik reseptörleri inhibe ederek vazokonstriksiyona neden olur, apoptozu indükler ve rozaseada eritemi ve kızarmayı iyileştirmeye yardımcı olur. VEGF gibi anjiyogenezi uyaran faktörleri ve MMP2, MMP9 ve IL6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını inhibe eder (16,17,105). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalarda önemli miktarda iyileşme görülmüş olup ayrıca yanma ve batma hissinde de azalmalar kaydedilmiştir (17). Yan etkiler arasında yanma ve batma hissi, kontakt dermatit, eritem yer alır ve hastalar tarafından rahatça tolere edilebilir (16,17).

Oksimetazolin, 2017 yılında FDA tarafından randomize kontrollü klinik çalışmalara dayanarak, rozaseada kalıcı eritemin topikal tedavisi olarak onaylanmıştır. Oksimetazolin, sempatomimetik bir ilaç olup, selektif bir alfa-1A adrenerjik reseptör agonistidir ve vazokonstriktif ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (106–109). Günde bir kez %1 oksimetazolin hidroklorür kreminin kullanımı CEA ölçeğinde eritemin iki seviye azalmasını ($p > 0,001$) sağlamıştır (108). Ancak oksimetazolin tedavisinin uzun süreli veya standart tedavilerle karşılaştırmalı çalışmaları henüz yapılmamıştır.

Lazer tedavisi, eritem ve telanjiektazileri azaltabilir. Rozaseanın vasküler belirtilerinin tedavisinde çeşitli lazer cihazlarının ve ışık tabanlı cihazların faydalı olduğu gösterilmiştir. Genellikle, iyi sonuçlar elde etmek için 1-4 seans gereklidir. Nd:YAG lazer, PDL, IPL cihazları yüz eritemi ve telanjiektaziler için fiziksel enerji bazlı tedavi seçenekleridir (110).

Nd:YAG lazer, hemoglobin yıkımına neden olarak rozaseanın eritem ve telanjiektazi komponentinin tedavisinde kullanılmaktadır (110). Mevcut Nd:YAG lazerler, 1.064 nm ile kızılötesine yakın bir dalga boyuna sahiptir. Bu uzun dalga boyu ile Nd-YAG lazer, 4–6 mm derinliğe kadar nüfuz eder ve özellikle subkutan dokudaki derin yerleşmiş damarlar için kullanışlıdır (111). PDL ile Nd:YAG lazerin etkinliğinin karşılaştırıldığı 16 hastayı içeren randomize kontrollü çift kör bir çalışmada, açık tenli hastalar için PDL'nin biraz daha etkili olduğu, ancak Nd:YAG lazerin daha az ağrıya neden olduğu gösterilmiştir (112).

PDL, 595 nm dalga boyunu kullanır ve hemoglobini hedef alarak kan damarlarının termolizisine yol açar (110). Bu dalga boylarında PDL maksimum 1,5 mm derinliğe ulaşan sarı ışık üretir. Bu nedenle, uygulama alanı özellikle yüzeysel ve orta derinlikteki damarlar için belirlenmiştir (111). Birçok çalışma, PDL'nin yüz eritemi ve/veya telanjiektazilerin tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek olduğunu ortaya koymuştur (9). En büyük çalışma 40 hasta ile yapılmış olup PDL'nin etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (113). Bu çalışmaların hepsi prospektif olarak yapılmış olup, bazıları randomize ve kontrollü olmasına rağmen hiçbir körleme yöntemiyle yapılmamıştır (9). PDL'nin uygulanabilirliğini önemli ölçüde sınırlayan durum lazer sonrası purpura oluşumudur. Bu purpura, çok hızlı bir şekilde iletilen atımların telanjiektatik veya normal damarları tahrip etmesi sonucu eritrositlerin damar dışına çıkması nedeniyle oluşur. Bu durum üç haftaya kadar sürebilir ve sonrasında dört aya kadar devam edebilen hiperpigmentasyon ile iyileşir (111).

KTP lazeri 532 nm dalga boyunda, yeşil ışık yayan, frekansı iki katına çıkarılmış ve böylece yarı dalga boyuna sahip bir tür Nd-YAG lazeridir. Kısa dalga boyları nedeniyle iletilen enerji, deri yüzeyine nüfuz eder ve derinin iki ana kromoforu olan hemoglobin ve melanin tarafından emilir. Lazer atışları, küçük damarlar üzerinde yavaş ve nazik bir ısıtma, koagülasyon ve termoliz oluşturur. Bu nedenle, KTP lazeri özellikle yüzeysel, ince telanjiektaziler ve eritem için etkilidir. Ancak deri tipi $\geq$ III olan kişilerde ve daha derin damarlar üzerinde kullanımı sınırlıdır. Daha derin ve kalın damarlar üzerine daha yüksek enerji dozları uygulanırsa, sikatris, bül ve depigmentasyon gibi ciddi riskler ortaya çıkabilir. Ancak bu potansiyel yan etkiler, enerji yoğunluğunu azaltarak veya atım süresini artırarak en aza indirilebilir. Aynı şekilde, KTP daha koyu deri üzerine uygulandığında, yüksek melanin emilimi nedeniyle epidermal hasara ve postinflatuar hiperpigmentasyona yol açabilir. PDL'den farklı olarak, KTP lazerinin daha uzun olan atım süresi purpura oluşum riskinin çok düşük olmasını sağlar (111). Karşılaştırmalı bir çalışmada, 532 nm KTP lazeri ile 595 nm PDL, telanjiektazilerin tamamen temizlenmesi açısından benzer sonuçlar göstermiştir, ancak KTP lazeri, daha fazla ödem, şişlik ve lazer sonrası eritem ile ilişkilendirilmiştir (12).

IPL seçici fototermoliz kullanan lazerlerin aksine, band geçiş filtrelerine bağlı olarak 500 ile 1300 nm arasındaki dalga boylarında koherent olmayan, yüksek yoğunluklu ışık yayar. Absorpsiyon spektrumlarına bağlı olarak, filtreler seçici doku hasarına izin verir. Örneğin, daha uzun dalga boyları daha derin damarları hedef alırken, daha kısa dalga boyları yüzeysel damarları hedef alır. Ayrıca, belirli bir dalga boyunun enerjisi, atım süresi ve atım aralıklarının kombinasyonu ile birçok kromofor ve deri yapısını hedef almayı mümkün kılar. Bu da pigment lezyonlar, fotoyaşlanma, epilasyon ve deri rejuvenasyonu gibi geniş bir yelpazedeki deri rahatsızlıklarının tedavisini sağlar. KTP lazerde olduğu gibi kısa dalga boyları melanin ile etkileşime girebilir bu nedenle koyu tene sahip bireylerde IPL uygulamasından kaçınılmalıdır. IPL, PDL ile birlikte rozasea ile ilişkili yüz eritemi ve telanjiektazilerin tedavisinde kullanılan en yaygın lazer ve ışık bazlı tedavilerdendir. Bu hastalar üzerinde yapılan çeşitli prospektif çalışmalarda, hafif yan etkilerle uzun süreli olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle bu çalışmalarda, IPL farklı ayarlarda seçilmiş olmasına rağmen, oldukça benzer nihai sonuçlar elde edilmiştir (110,111,113–115).

577 nm dalga boyunda ışık yayan sarı lazer de eritem ve telanjiektazi tedavisi için kullanılmaktadır. Standart yeşil dalga boyu (532 nm) ile karşılaştırıldığında, sarı dalga boyu hemoglobin tarafından %40 daha yüksek emilim sağlayabilir. Bu cihazın ilk ön sonuçlarında eritem ve telanjiektaziler için başarılı sonuçlar gözlenmiştir. Ancak yüzdeki telanjiektaziler için daha fazla seans gerekmiştir. Yan etkiler ise minimal derecede gözlenmiş ve önemsiz olarak değerlendirilmiştir (116).

Selektif olmayan beta blokörler, deride bulunan kan damarlarındaki beta reseptörleri bloke ederek eritemi azaltabilir (117). Propranolol 78 hastayı içeren plasebo kontrollü ve randomize olmayan bir kohort çalışmasında klinik faydalar göstermiştir (118). Ancak, hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkileri nedeniyle rozasea tedavisinde neredeyse hiç kullanılmamaktadır (106). Alfa-1, beta-1 ve beta-2 antagonisti olan karvedilol ise bazı hastalarda etkili olabilmektedir. Altı ay boyunca günde iki kez 12.5 mg'a kadar kademeli olarak artırılan karvedilolün, yüzdeki kalıcı eritemi ve atakları azalttığı gösterilmiştir (117).

Topikal metronidazol ve azelaik asidin randomize, çift kör çalışmalarında eritemi azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmalara dahil edilen hastaların tamamı PPR fenotipine sahip olduğundan, yalnızca eritem ve telanjiektazi semptomlarına sahip hastalarda etkinliğinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

Botulinum toksini, nörotoksik bir proteindir. Botulinum toksininin intradermal enjeksiyonu, ETR kaynaklı yüz eritemi yaşayan 25 hasta üzerinde yapılan randomize ve kontrollü olmayan ve körleme yapılmamış bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada, yüz eriteminde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmayı sadece 15 hasta tamamlamış, diğerleri ise istatistiksel analizden çıkarılmıştır, bu da sonuçlarda sapma oluşturmuş olabilir. (119).

2.9.4. Papül ve Püstül Tedavisi

Topikal Tedaviler

Metronidazol, nitroimidazol grubu bir antibiyotiktir. Rozasea papül ve püstül fenotipinin tedavisinde en yaygın kullanılan formu, %0.75–1 oranında krem veya jeldir ve bu ürünlerin günde iki kez uygulanması önerilir. Ancak bir çalışma, %0.75 ile %1 metronidazol arasında etkinlik açısından bir fark olmadığını göstermiştir. Daha yüksek dozun daha iyi bir etki sağlayıp sağlamadığı belirsizliğini korumaktadır. Metronidazolun etkinliği, birçok çift kör çalışma ile doğrulanmıştır. Metronidazol, azelaik asit ile karşılaştırıldığında, yüzdeki eritemin azalmasında benzer veya daha üstün sonuçlar elde etmiştir. Metronidazol, azelaik aside kıyasla daha iyi tolere edilmektedir. Pimekrolimus %1 ile yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada, her iki ajan da eritemi eşit derecede azaltmıştır, ancak telanjiektazilerde bir iyileşme gözlenmemiştir. Lezyon sayısındaki en belirgin azalma klinik olarak genellikle 6 hafta civarında gözlemlenir (9,97,120).

Azelaik asit, doymuş bir dikarboksilik asittir, %15 jel veya %20 krem formlarında bulunur ve genellikle günde bir ya da iki kez uygulanır (97). Azelaik asit, ROS üretimini ve IL1, IL6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar. Ayrıca, ERK1/2 ve p38'in fosforilasyonu ile UV kaynaklı NF- κ B aktivasyonu

da baskılanır. Azelaik asit, inflamatuvar yanıtları baskılayan PPAR γ 'yı indükler (121). Keratinosit kültürlerinde ve fare derisinde yapılan çalışmalarda, azelaik asidin KLK5, TLR2 ve CAMP'ın gen ekspresyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (122). Birçok randomize, çift kör ve çok merkezli çalışma, azelaik asidin PPR üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir. Hem eritem hem de inflamatuvar lezyonlar, azelaik aside iyi yanıt vermiştir (9). Tedavinin ilk zamanlarında deride iritasyon, yanma ve batma hissi görülebilir. Gebelikte güvenle kullanılabilir (123).

İvermektin, avermektin sınıfından bir makrosiklik lakton olup, antiparaziter etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar özellikler de sergileyen geniş spektrumlu bir ajan olarak bilinir. Ivermektin, LL37 ve IL8 ekspresyonunu azaltarak, keratinositlerde CAMP ve KLK5 gen ekspresyonunu inhibe eder ve Demodex akarlarına antiparazitik etki gösterir (124). Randomize, paralel gruplu ve karşılaştırmalı tek körleme bir faz üç çalışmasında, %1 ivermektin krem, %0,75 metronidazol kreme üstünlük göstermiştir (125).

Takrolimus, CD4+ T yardımcı hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu engelleyen, bir immün modülatör ajandır. %0,1 takrolimus merhem tedavisinin, ETR ve PPR alt tiplerine sahip 24 hastada eritemde belirgin bir iyileşme sağladığı, ancak papülopüstüler lezyonlarda gerileme görülmediği rapor edilmiştir. Steroid kaynaklı rozaseada topikal takrolimus genellikle iyi bir yanıt verir ve bir olgu serisinde, günde iki kez uygulanan %0,075 takrolimus merhem ile 10 günlük tedavi sonucunda önemli bir iyileşme kaydedilmiştir (126).

Yapılan bir çalışmada, monoterapi olarak günde iki kez uygulanan topikal pimekrolimusun, 12-18 hafta süresince tedavi edilen ETR ve PPR'li 12 hastada olumlu etkiler gösterdiği bulunmuştur. On hastada belirgin iyileşme gözlemlenirken, PPR'si olan beş hastada lezyon sayısında %80'in üzerinde azalma elde edilmiştir. Pimekrolimusun kullanıldığı birkaç küçük vaka serisinde ise kortikosteroid kaynaklı rozasea hastalarına uygulanan 4 haftadan kısa süren tedavi sonrası etkili sonuçlar bildirilmiştir. Ancak hem takrolimusun hem de pimekrolimusun uzun süreli kullanımında rozasea benzeri dermatite yol açabileceği de gösterilmiştir (9,126,127).

Topikal retinoidlerin rozaseada etkili olmasının, UV ışınlarının deri üzerindeki olumsuz etkilerini antagonize etme yeteneğinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, tretinoinin insan monositlerinde TLR2 ekspresyonunu azaltabildiği gösterilmiştir. Tretinoinin, tek başına veya diğer tedavi ajanlarıyla kombine kullanımında; eritem, papüller, püstüller ve telanjiektazilerin azalmasında etkili olduğu çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (123). Ancak, topikal retinoidler deride kolayca irritasyona neden olabileceğinden, tedaviye yavaş yavaş başlanmalı ve nemlendiricilerle desteklenmelidir (2). Retinoidler, rozasea tedavisinde potansiyel olarak faydalı olsa da, retinoid dermatiti gelişirse bu tedavi tolere edilemeyebilir. İyi tolere edilemeyen hastalarda rozasea ataklarını şiddetlendirebileceğinden kullanımında dikkatli olunmalıdır (120).

Permetrin, skabiyes ve pedikülozis tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antiparaziter ilaçtır. Bu tedavinin rozasea hastalığındaki yeri, demodex akarlarının rozasea patogeneziindeki rolüne dayanmaktadır. Yapılan randomize, çift kör kontrollü bir çalışmada, %5 permetrin krem ile %0,75 metronidazol jel karşılaştırılmıştır. Her iki ilaç daa eritem ve papül sayısında benzer düzeyde azalma sağlamıştır; ancak permetrin grubunda telanjiektazi, rinofima ve püstül sayısında bir değişiklik gözlenmemiştir (128). Yine yapılan randomize çift kör kontrollü bir çalışmada %2,5 permetrin ve çay ağacı yağı kombinasyonu, plasebo grup ile karşılaştırılmıştır. 35 hastanın 12 haftalık tedaviyi aldığı çalışmada kombinasyon tedavisinin papül, püstül ve geçici eritemde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca yanma, batma ve kuru görünümde de plasebo gruba göre üstünlük gösterilmiştir (129).

Rozasea tedavisinde, topikal antibiyotikler de kullanılmaktadır. Bir vaka serisinde, püstüllerin tedavisi için günde iki kez kullanılan topikal klindamisin, oral tetrasikline kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır (130). Yapılan çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada ise, %5 benzoil peroksit ve %1 klindamisin jel kombinasyonu, orta-şiddetli rozasea vakalarında 12 hafta boyunca günde bir kez uygulanmış ve bu tedavinin papül ve püstüllerde belirgin bir azalmaya yol açtığı saptanmıştır (131). Ayrıca, %1,5 minosiklin köpük formunun, orta ve şiddetli PPR tedavisinde hem güvenli hem de etkili olduğu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (132). Ancak, %1

klindamisin ve %2 eritromisin, antiinflamatuvar etkiler sunmalarına rağmen, bakteriyel direnç riskini artırabileceğinden monoterapi olarak önerilmemektedir (126).

Dapson, sülfon grubu bir antibiyotik olup, antibakteriyel etkisinin yanı sıra antiinflamatuvar özellikler de taşır. Ayrıca dapson, VEGF oluşumu gibi bazı moleküler mekanizmaları inhibe ederek anjiyogenezi de engeller (133). Çift kör, randomize bir çalışmada (n = 56), %5 dapson jel, %0,75 metronidazol jel kadar etkili bulunmuştur (134).

Sistemik Tedaviler

Tetrasiklinler 50 yılı aşkın süredir rozasea tedavisinde kullanılsa da PPR için ilk sistemik ilacın FDA onayı, 2006 yılında antiinflamatuvar dozlarda doksisisiklinin onaylanmasıyla gerçekleşmiştir. Tetrasiklin (250-1000 mg/gün), doksisisiklin (100-200 mg/gün veya 40 mg/gün modifiye salım) ve minosiklin (100-200 mg/gün); tetrasiklin grubu antibiyotiklerin PPR tedavisindeki kullanım seçenekleridir. Minosiklin ve doksisisiklin, birinci nesil moleküllerle karşılaştırıldığında, daha yüksek biyoyararlanım, daha uzun yarı ömür ve minimal gastrointestinal yan etkiler gibi avantajlara sahiptir (97,126).

Doksisisiklinin antimikrobiyal dozlarının PPR'deki inflamatuvar lezyonları azalttığı gösterilmiş olsa da rozaseada bakteriyel patojenin tanımlanmamış olması bu tedavinin gerekliliğini sorgulamaktadır. Bu hipotezden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, doksisisiklinin antiinflamatuvar dozlarda PPR semptomlarını iyileştirmede klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Doksisisiklinin antiinflamatuvar dozlarda, KLK5'in aktif formuna dönüşmesini sağlayan MMP'leri azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük doz doksisisiklinin, nötrofil infiltrasyonuna sebep olan inflamatuvar sitokinleri baskıladığı, ROS seviyelerini düşürdüğü ve vazodilatasyona sebep olan NO'yu inhibe ettiği gösterilmiştir(97,126).

Akne vulgaris tedavisi için kullanılan izotretinoin, rozasea tedavisi için onaylanmamış olmasına rağmen, çeşitli çalışmalar oral izotretinoinin şiddetli ve dirençli PPR tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Dirençli rozasea için önerilen günlük doz 0.5 ile 1.0 mg/kg arasında değişmekle birlikte, daha düşük dozlarda

izotretinoinin (10 mg/gün) de dirençli rozasea tedavisinde etkili olduğu ve daha az yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir (97,135). 573 hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise düşük doz izotretinoin (günlük 0.1, 0.3 veya 0.5 mg/kg) ile doksisisiklin ve plasebo karşılaştırılmıştır. On iki hafta sonunda, izotretinoinin 0.3 mg/kg'lık dozu en etkili günlük doz olarak belirlenmiştir. Bu dozun doksisisiklin grubuna kıyasla üstün olduğu, inflamatuvar lezyonlarda %90 oranında azalma sağladığı saptanmıştır. Doksisisiklin grubunda ise %83 oranında azalma görüldüğü bildirilmiştir. İzotretinoinin güvenlik profili, akne tedavisindeki profil ile benzer olduğu için rutin yan etki ve laboratuvar takibi gereklidir. En yaygın yan etki deri kuruluğu ve keilittir, ancak daha nadir olarak saç dökülmesi, duyu durum değişiklikleri, kas ağrıları ve tırnak kırılması gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Teratojenik etkiler nedeniyle, doğurganlık çağındaki kadınlarda dikkatli kullanılmalı, ve henüz bilinmeyen gebelikler açısından taranmalıdır (136). In vitro çalışmalar izotretinoinin kültürlenmiş keratinositlerde KLR5 ve KLR7 ekspresyonunu artırabileceğini göstermiş olsa da (137), in vivo çalışmalarda izotretinoinin monositlerdeki TLR2 ekspresyonunu belirgin şekilde azalttığı saptanmıştır (138). Bu nedenle izotretinoinin rozasea tedavisindeki etkinliğinin, TLR2 ekspresyonunun baskılanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (97,138).

Eritromisin, azitromisin ve klaritromisin gibi makrolidler, daha çok tetrasiklinlerin uygun olmadığı hastalarda ikinci seçenek olarak PPR tedavisinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Azitromisin ve klaritromisin, klasik makrolidlere kıyasla daha hızlı etki gösterir ve daha az gastrointestinal yan etkiye sahiptir. PPR tedavisinde azitromisin ve klaritromisinin etkinliği ve güvenliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır (126). 18 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca kademeli olarak azaltılarak verilen oral azitromisin, toplam skorları %75'e, inflamatuvar lezyon skorlarını ise %89'a kadar azaltmıştır (139). Klaritromisinin 200 mg doksisisiklin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, doksisisikline kıyasla daha hızlı ve daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (140). Azitromisin, özellikle tetrasikline alerjisi veya intoleransı olan rozasea hastalarında yararlı bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (126).

Oral metronidazolün, özellikle PPR'deki inflamatuvar lezyonların sayısını azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Günde iki kez 200 mg metronidazol kullanımı, tedavinin 6. haftasından itibaren ve 12 haftalık tedavi sonrasında, günde iki kez 250 mg oksitetrasiklin ile aynı derecede etkili bulunmuştur (141).

Çinko sülfat; kutanöz layşmanyazis, dirençli viral siğiller, perifolikülit kapitis absedens et suffodiens, akne vulgaris gibi birçok deri hastalığının tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenek olarak kullanılabilir. 25 kişi üzerinde gerçekleştirilen randomize, kontrollü ve çift kör bir çalışmada, çinko sülfatın (100 mg/gün) plaseboya kıyasla belirgin üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Bu hasta grubunda %12 oranında hafif gastrointestinal intolerans dışında önemli bir yan etki bildirilmemiştir (142).

2.9.5. Fimatöz Rozasea Tedavisi

Fimatöz rozasea tedavisinde, ablatif lazer tedavileri ve klasik cerrahi yöntemler kullanılabilir. Genellikle, cerrahi müdahalelerle birlikte günde 0.3 mg/kg/gün izotretinoin veya düşük doz doksisisiklin ile sistemik tedavi tercih edilmektedir. Yapılan cerrahi müdahaleler ve sistemik tedavilerle hastalar kontrol altına alınıp başarılı sonuçlar alınmasına karşın, %38'e varan oranlarda nüks olabilmektedir (136,143).

2.9.6. Oküler Rozasea Tedavisi

Oküler rozasea tedavisinde; göz kapağı hijyeni ve masajı, meibomian bezlerinin açılması için sıcak ve nemli bezlerin uygulanması, lipid içeren gözyaşı damlaları, topikal siklosporin, azitromisin, tetrasiklinler veya düşük potensli steroidler önerilmektedir. Ancak, topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımından, glokom veya katarakt gibi olası yan etkiler nedeniyle kaçınılmalıdır. Orta ila şiddetli oküler rozaseada, günde bir veya iki kez 100 mg doksisisiklin gibi oral antibiyotikler 6-12 hafta boyunca kullanılabilir. Oral azitromisin de etkili bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Çok ciddi vakalarda, blefaroplasti gerekebilir. Bu tedavi seçeneklerinin kanıt düzeyi düşük olup oküler rozaseayı özel olarak ele alan kaliteli çalışmaların eksikliği, sistematik tedavi önerilerini sınırlamaktadır (9).

2.10. Rozasea ve Yaşam Kalitesi

Rozasea, yüz bölgesindeki yerleşimi ve görünümü nedeniyle hastaların sosyal yaşamlarını, duygusal durumlarını ve boş zaman aktivitelerini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın dışarıdan kolaylıkla fark edilmesi ve birçok tedaviye direnç göstermesi nedeniyle hastalar, utanç, mahcubiyet ve kaygı gibi duygularla karşı karşıya kalabilir ve bu durum özgüven eksikliği, düşük özsaygı, olumsuz beden imajı ve depresyon gibi sorunlara yol açabilir. Ayrıca yanma, batma ve kaşıntı gibi fiziksel semptomlar hastalarda rahatsızlık hissine neden olur. Klinik değerlendirme, hastaların yaşadığı duygusal zorlukları tam olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle, yaşam kalite ölçekleri hastaların duygusal durumlarını ve hastalığın, yaşamın çeşitli alanlarına olan etkilerini daha derinlemesine anlamak için değerli bir araç olarak kullanılabilir.

Bu yaşam kalite ölçekleri ile rozasea şiddeti arasında orantılı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Rozasealı hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörler belirlenebilirse, sağlık uzmanları bu durumu iyileştirmek için uygun stratejiler geliştirebilir ve tedavi sürecini iyileştirebilirler. Psikososyal etkenlere dikkat edilmesi, tedavi sürecinde büyük önem taşır, çünkü yüksek yaşam kalitesine sahip bireylerin tıbbi tedaviye uyumu genellikle daha yüksektir (144,145).

1994 yılında Finlay ve ekibi tarafından geliştirilen Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI), dermatolojik hastalıklar için ilk olarak geliştirilen ve oldukça yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (146). Günümüzde ise hastalığın yaşam kalitesine etkisini daha iyi anlamak için hastalığa özgü çeşitli spesifik yaşam kalites ölçekleri geliştirilmiştir (147). Bu doğrultuda, Rozasea Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQoL), 2007 yılında Nicholson ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olup, rozaseaya spesifik bir yaşam kalitesi değerlendirme aracıdır. Bu ölçek, 21 sorudan oluşur ve bu sorular; duygulanım, semptomlar ve fonksiyon olmak üzere üç ayrı gruba ayrılmıştır. Her soru, 1 ile 5 arasında puanlanır; 'hiçbir zaman' cevabı 1 puan alırken, 'her zaman' cevabı 5 puan alır. RosaQoL anketindeki toplam puan, 21 maddenin yanıtlarının ortalaması alınarak hesaplanır. Puanın artması, hastanın yaşam kalitesinin daha da kötüleştiğini gösterir (148).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı'nda rozasea tedavisi olarak %0,13 brimonidine eşdeğer %0,2 BT ve %0,5 timolole eşdeğer %0,68 timolol maleat içeren oftalmik solüsyon (Combigan, Allergan, İrlanda) alan hastaların retrospektif değerlendirilmesi planlandı. Araştırma protokolü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik ve Araştırma Kurulunun 25.04.2024 tarih ve TBAEK/258 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Hasta Tanımı

Şubat 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında en az bir ay topikal brimonidin ve timolol tedavisi alan ETR hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, aile hikayesi, klinik değerlendirmesi, tetikleyici faktörler, ek hastalık, sigara, alkol kullanımı, RosaQol skoru, CEA skoru, PSA skoru, tedavi memnuniyet anketi, yan etkiler ve kayıtlara alınmış hasta fotoğrafları gibi verilere retrospektif olarak kayıt programından ulaşıldı. Topikal brimonidin ve timolol tedavisi almış olan hastalar, önceki altı ay içerisinde rozasea sebebiyle lazer tedavisi veya sistemik tedavi almış olanlar; önceki bir ay içerisinde diğer topikal tedavileri almış olanlar; papülopüstüler veya fimatöz fenotipe sahip olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.3. Prosedür

Topikal brimonidin ve timolol (Combigan, Allergan, İrlanda) tedavisi günde bir kez nazık bir yüz temizleme jeli ile temizlenmiş kuru cilde 4-6 damla şeklinde uygulanması şeklinde önerildi. Tedavi uygulandıktan sonra en az 4 saat yüzün yıkanmaması önerildi. Hastaların hepsine uygun güneş kremi ve nemlendirici önerildi.

3.4. Veri Toplanması

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, aile hikayesi, klinik değerlendirmesi, ek hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, tedavi öncesi ve bir ay sonraki kontrol muayenesindeki CEA skoru, PSA skoru, RosaQol skoru, yan etki ve hasta fotoğrafları gibi verilere retrospektif olarak kayıt programından ulaşıldı.

Tedavi başlangıcında ve bir ay sonrasında hastaların, iPhone 14 Pro tarafından aynı ayarlar ve gün ışığı kullanılarak yüzün sağ, sol ve ön görünümünün fotoğraflı dokümantasyonu gerçekleştirilmiş ve kayıt programına eklenmişti. Tüm bu tedavi ve takip verilerine rutin elektronik hasta kayıt verilerinden ulaşıldı.

3.5. Hastalık Şiddetinin ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda klinik yanıtın değerlendirilmesi için birçok parametre ele alındı. Bunlardan en önemlisi CEA ve PSA skor değişimidir. Tedavi öncesi ve tedaviden bir ay sonra hasta ve hekim tarafından değerlendirilen skorlar hasta kayıt programından alındı.

Tedavi başlangıcı ve tedaviden bir ay sonra hastaya uygulanan RosaQol anket verileri çalışmada yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanıldı.

3.6. İstatistik

Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için IBM-SPSS Statistics (version 23) programı kullanıldı. Örneklemi tanımlamak için sürekli değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Bağımlı değişkenlerin farkının analizi için Wilcoxon signed-rank Test kullanıldı. Bağımsız iki grup farkı Mann Whitney U Testi ile incelendi. Alfa anlamlılık derecesi olarak 0.05 alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çizelge 4.1. Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş, <i>medyan(Q1-Q3)</i>	41 (35- 43)
Cinsiyet, <i>n (%)</i>	
Kadın	18 (85,7)
Erkek	3 (14,3)
Meslek, <i>n (%)</i>	
Ev Hanımı	5 (23,8)
Memur	10 (47,6)
Özel Sektör	5 (23,8)
Emekli	1 (4,8)
Sigara Kullanımı, <i>n (%)</i>	
Hayır	20 (95,2)
Evet	1 (4,8)
Alkol Kullanımı, <i>n (%)</i>	
Hayır	20 (95,2)
Evet	1 (4,8)
Rozasea süresi, <i>n (%)</i>	
<1yıl	0 (0,0)
1-5 yıl	5 (23,8)
>5 yıl	16 (76,2)
Fitzpatrick deri tipi	
1	1 (4,8)
2	7 (33,3)
3	13 (61,9)

Araştırmada değerlendirilen hastaların yaş medyanı 41 (35-43) olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı, %85,7'si kadın (n=18) ve %14,3'ü erkek (n=3) şeklinde olmuştur. Meslek dağılımı incelendiğinde, hastaların %23,8'i ev hanımı (n=5), %47,6'sı memur (n=10), %23,8'i özel sektör çalışanı (n=5), %4,8'i emekli (n=1) olarak belirlenmiştir.

Hastaların sigara kullanım alışkanlığına bakıldığında, hastaların %95,2'si sigara kullanmazken (n=20), %4,8'i (n=1) sigara içmektedir. Alkol kullanımı da benzer bir dağılım göstermiş olup; %95,2'si alkol kullanmazken (n=20), %4,8'i (n=1) alkol kullanmaktadır.

Araştırmada değerlendirilen hastaların %76,2'si beş yıldan uzun süredir rozasea hastası iken (n=16), %23,8'i ise beş yıldan kısa ancak bir yıldan uzun süredir rozasea hastasıdır (n=5). Çalışmaya katılan hastalarda, bir yıldan kısa süre rozasea öyküsü olan hasta bulunmamaktadır.

Bu bulgular, çalışmanın büyük çoğunluğunun uzun süreli rozasea öyküsüne sahip olduğunu, sigara ve alkol kullanımının ise oldukça düşük seviyelerde olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, çalışmada kadın hastaların belirgin fazla olduğu gözlenmektedir.

Araştırmada değerlendirilen hastaların Fitzpatrick deri tipine göre dağılımları incelendiğinde, hastaların çoğunluğunun Tip III deri tipine sahip olduğu görülmektedir (%61,9, n=13). Tip II deri tipine sahip hastalar %33,3 oranında (n=7) ve Tip I deri tipine sahip hastalar ise %4,8 oranında (n=1) bulunmuştur. Çalışmada Tip IV, V ve VI deri tipine sahip hasta bulunmamaktadır. Bu sonuçlar, araştırmaya katılan hastaların büyük bir kısmının açık tenli deri tipleri olan Tip II ve Tip III'e sahip olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.2. Araştırmada değerlendirilen hastalardaki rozasea tetikleyici faktörleri

Güneş, UV maruziyeti, <i>n</i> (%)	
Evet	21 (100)
Hayır	0 (0)
Acı ve baharatlı yiyecekler, <i>n</i> (%)	
Evet	21 (100)
Hayır	0 (0)
Sinnamaldehit içeren gıdalar, <i>n</i> (%)	
Evet	8 (38,1)
Hayır	13 (61,9)
Histaminerjik gıdalar, <i>n</i> (%)	
Evet	7 (33.3)
Hayır	14 (66.7)
Emosyonel stres, <i>n</i> (%)	
Evet	21 (100)
Hayır	0 (0)
Sıcak ortam, <i>n</i> (%)	
Evet	21 (100)
Hayır	0 (0)
Terleme ve Egzersiz, <i>n</i> (%)	
Evet	20 (95,2)
Hayır	1 (4,8)

Araştırmada değerlendirilen hastalardaki rozasea tetikleyici faktörler incelendiğinde, güneş ve UV maruziyeti ve acı, baharatlı yiyecekler tüm katılımcılar tarafından (%100) tetikleyici faktörler olarak bildirilmiştir. Emosyonel stres ve sıcak ortam da aynı şekilde %100 oranında tetikleyici olarak rapor edilmiştir. Bu da bu faktörlerin hastalığın tetiklenmesinde yaygın olduğunu göstermektedir.

Sinnamaldehit içeren gıdalar ise hastaların %38,1'inde tetikleyici bir faktör olarak belirtilmiştir (n=13), buna karşılık %61,9'u bu gıdalardan etkilenmediğini belirtmiştir (n=8). Benzer şekilde, histaminerjik gıdalar %33,3 oranında tetikleyici olarak kabul edilmiş (n=7), hastaların %66,7'si ise bu gıdalardan etkilenmemiştir (n=14). Terleme ve egzersiz ise %95,2 oranında tetikleyici olarak rapor edilmiştir (n=20), %16,7'lik kısım bu faktörden etkilenmediğini belirtmiştir (n=1).

Bu veriler, emosyonel stres, sıcak ortam, güneş maruziyeti, terleme, egzersiz, acı ve baharatlı yiyecekler gibi çevresel faktörlerin rozasea tetikleyicileri arasında en yaygın olanları olduğunu, bazı besin gruplarının ise daha az etkili olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.3. Araştırmada değerlendirilen hastalara eşlik eden komorbiditeler

Ailede rozasea varlığı, <i>n</i> (%)	
Hayır	17 (81,0)
Evet	4 (19,0)
Seboreik dermatit, <i>n</i> (%)	
Hayır	17 (81,0)
Evet	4 (19,0)
Ek rahatsızlıklar, <i>n</i> (%)	
Metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, diabet, obezite	3 (14,3)
Gastrointestinal rahatsızlıklar (ulseratif kolit, crohn hastalığı, çölyak hastalığı)	1 (4,8)
Nöropsikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, migren, bölgesel ağrı sendromu)	2 (9,5)
Diğer*	3 (14,3)
Yok	12 (57,1)

*Diğer: Hipotiroidi, Psoriasis, Romatoid Artrit

Araştırmada değerlendirilen hastaların %19'unda ailede rozasea varlığı tespit edilmiştir (n=4), diğer hastaların %81'inde aile öyküsünde rozasea olmadığı bulunmuştur (n=17). Seboreik dermatit ise benzer bir dağılım göstermekte; hastaların %19'unda seboreik dermatit bulunurken (n=4), hastaların %81'i bu durumu bildirmemiştir (n=17).

Ek rahatsızlıklar incelendiğinde, hastaların %14,3'ünde metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, diyabet, obezite hastalık grubundan en az biri tespit edilmiştir (n=3). Gastrointestinal rahatsızlıklar (ülseratif kolit, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı) sadece 1 hastada mevcuttu ve bu hasta ülseratif kolit hastasıydı (%4,8). Nöropsikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, migren, bölgesel ağrı sendromu) %9,5 oranında bulunmuştur (n=2). Bu hastaların tamamı migren hastasıydı. Diğer rahatsızlıklar (%14,3, n=3) arasında hipotiroidi, psoriasis ve romatoid artrit bulunmaktadır. Hastaların %57,1'i ise ek bir rahatsızlık bildirmemiştir (n=12). Bu bulgular, çalışmaya katılan hastaların bir kısmında metabolik, nöropsikiyatrik veya gastrointestinal ek rahatsızlıkların bulunduğunu ve bunların rozasea ile görülebildiğini göstermektedir.

Araştırmada değerlendirilen hastaların daha önce uygulanan tedavi yöntemleri incelendiğinde, KTP lazer tedavisinin %28,6'sında (n=6) uygulandığı, %71,4'ünde (n=15) ise uygulanmadığı görülmektedir. IPL tedavisi %14,3 (n=3) oranında uygulanmışken, hastaların %85,7'si (n=18) bu tedaviyi almamıştır. PDL tedavisini ise hastaların hiçbirisi (%100, n=21) almamıştır.

Topikal azaleik asit tedavisi %90,5 (n=19) oranında kullanılmış, hastaların %9,5'lik bir kısmında ise (n=2) ise kullanılmamıştır. Topikal metranidazol tedavisi tüm hastalarda (%100, n=21) kullanılmıştır. Topikal oksimetazolin tedavisi ise %14,3 (n=3) oranında kullanılmış, hastaların %85,7'si (n=18) bu tedaviyi almamıştır.

Botulinum toksin enjeksiyonu hastaların %9,5'inde (n=2) uygulanmış, %90,5'ine (n=19) ise uygulanmamıştır. Sistemik beta blokör tedavisi ise hiçbir hastada (%100, n=21) kullanılmamıştır.

Çizelge 4.4. Araştırmada değerlendirilen hastaların geçmiş tedavi öyküsü ve çeşitleri

KTP lazer, <i>n</i> (%)	
Hayır	15 (71,4)
Evet	6 (28,6)
IPL, <i>n</i> (%)	
Hayır	18 (85,7)
Evet	3 (14,3)
PDL, <i>n</i> (%)	
Hayır	21 (100,0)
Topikal azaleik asit, <i>n</i> (%)	
Hayır	2 (9,5)
Evet	19 (90,5)
Topikal metranidazol, <i>n</i> (%)	
Evet	21 (100,0)
Topikal oksimetazolin, <i>n</i> (%)	
Hayır	18 (85,7)
Evet	3 (14,3)
Botulinum toksin enjeksiyonu, <i>n</i> (%)	
Hayır	19 (90,5)
Evet	2 (9,5)
Sistemik beta blokör, <i>n</i> (%)	
Hayır	21 (100,0)

Bu sonuçlar, ETR tedavisinde en sık kullanılan tedavilerden birinin topikal metranidazol ve azaleik asit olduğunu göstermektedir. Ayrıca, IPL ve KTP lazer tedavilerinin de belirli bir oranda kullanıldığı görülmektedir. Sistemik beta blokör ve PDL tedavilerinin ise bu hasta grubunda daha önce tercih edilmediği anlaşılmaktadır.

4.2. Hastaların CEA ve PSA Skor Değişimi ve Tedavi Memnuniyet Anketi

Çizelge 4.5. Araştırmada değerlendirilen hastalarda Klinisyen Eritem Ölçeklendirme skalası (CEA) ve Hastanın Kendini Değerlendirme skalası (PSA)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri*
CEA, <i>medyan(Q1-Q3)</i>	3 (3 – 3)	2 (1 – 3)	0,001
PSA, <i>medyan(Q1-Q3)</i>	3 (3 – 4)	3 (2 – 3)	0,005

*Wilcoxon signed-rank test

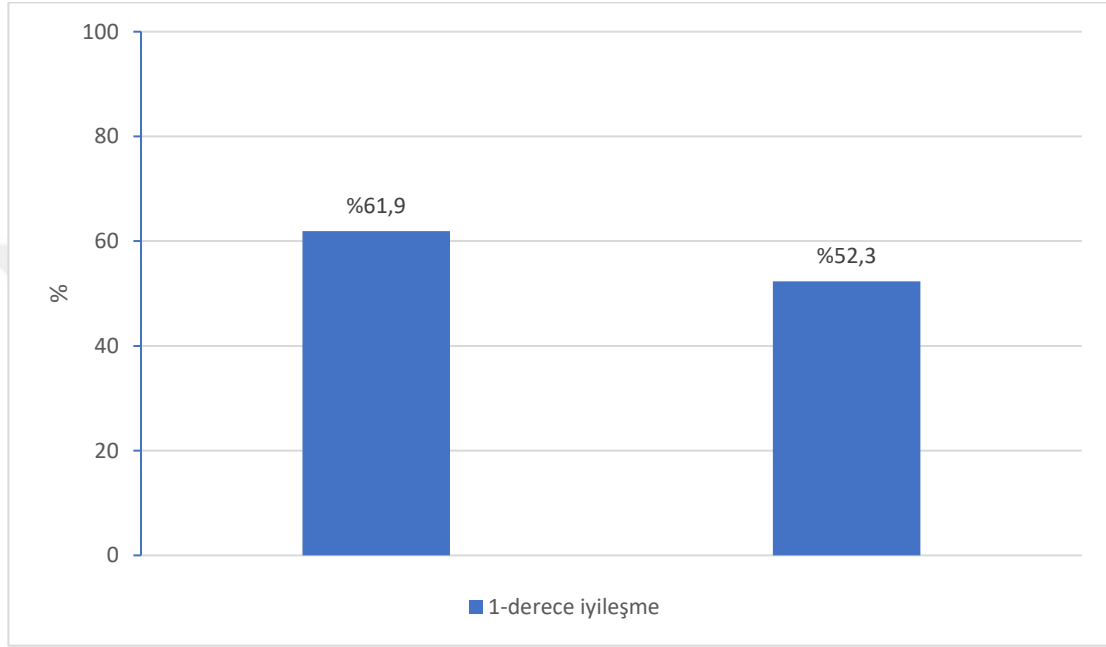
CEA skorlarına bakıldığında, tedavi öncesi hastaların çoğunluğu medyan olarak 3 (orta şiddetli) derecesine sahipti. Tedavi sonrası bu değer 2'ye düşerek, iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p=0,001).

PSA skorları da tedavi öncesi medyan olarak 3 (orta şiddetli) olarak belirlenmiştir. Tedavi sonrası medyan 3 kalmış olsa da alt çeyrek aralığında (Q1) azalma görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Bu durum, tedavi sonrası hastaların kendilerini daha iyi hissettiğini ve semptomlarda iyileşme olduğunu göstermektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası farkın değerlendirildiği bu analize göre hem CEA hem de PSA skorları tedavi sonrası anlamlı bir iyileşme göstermiştir. CEA skorları semptomların objektif bir şekilde azaldığını gösterirken, PSA skorları hastaların kendi değerlendirmelerine göre tedavi sonrası iyileşme yaşandığını ortaya koymaktadır.

Hastaların %61,9 'u tedavi sonrasında CEA skorlarında en az 1 derecelik bir iyileşme göstermiştir. Bu, hastaların çoğunluğunda tedavi sonrası eritem şiddetinin azaldığını göstermektedir. Hastaların %52,3'ü tedavi sonrası PSA skorlarında en az 1 derecelik bir iyileşme yaşamıştır. Bu da hastaların kendi değerlendirmelerine göre eritemin azaldığını göstermektedir. Tedavi sonrası her iki ölçütte de hastaların yarısından fazlası en az 1 derecelik bir iyileşme göstermiştir, bu da tedavinin genel olarak etkili olduğunu işaret eder.

Şekil 4.1. Tedavi sonrası Klinisyen Eritem Ölçeklendirme skalası (CEA) ve Hastanın Kendini Değerlendirme skalası (PSA) skorlarında en az 1 derece iyileşme gösteren hastaların oranı



Çizelge 4.6. Araştırmada değerlendirilen hastaların tedavi memnuniyet anketi

	<i>n (%)</i>
Memnun Değilim	7 (33,3)
Biraz Memnunum	6 (28,6)
Memnunum	5 (23,8)
Çok Memnunum	3 (14,3)

Hastaların tedavi memnuniyeti anketi sonuçlarına göre, katılımcıların memnuniyet düzeyleri dört kategoriye ayrılmıştır. Hastaların yaklaşık üçte biri tedavi sonuçlarından memnun olmadığını belirtmiştir. Bu, tedavinin etkisiz olduğunu düşünen önemli bir grup olduğunu gösterir. Yaklaşık %28,6'lık (n=6) bir grup, tedaviden kısmen memnun olduğunu ifade etmiştir. Hastaların %23,8'i (n=5) tedavi sonuçlarından memnun kalmıştır. Hastaların %14,3'ü ise (n=3) tedaviden çok memnun olduğunu belirtmiştir. Tedavi memnuniyeti açısından hastaların büyük bir kısmının (%61,9) ya tedaviden memnun olmadığını ya da sadece biraz memnun olduğunu

belirtmesi, tedavinin etkili olmasına rağmen bazı hastalar üzerinde yeterli tatmin sağlamadığını gösterebilir. Bununla birlikte, hastaların %38,1'i tedaviden memnun kalmıştır. Bu sonuçlar, tedavi memnuniyetinin hastalar arasında farklılık gösterdiğini ve bazı hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

4.3. Hastaların RosaQol Değerlerinin Değişimi

Çizelge 4.7. Araştırmada değerlendirilen hastaların rozasea yaşam kalitesi ölçeği (RosaQol) değerlerinin değişimi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri*
RosaQol, <i>medyan(Q1-Q3)</i>	3 (2,67-3,86)	2,81 (2,10-3,19)	0,003
RosaQol duygulanım alt skoru, <i>medyan (Q1-Q3)</i>	3,09 (2,36 – 3,45)	2,64 (2– 3,27)	0,001
RosaQol semptom alt skoru, <i>medyan (Q1-Q3)</i>	3,43 (2,57 – 4)	2,71 (2,29 – 3,29)	0,002
RosaQol fonksiyon alt skoru, <i>medyan (Q1-Q3)</i>	3 (2-3,67)	3 (2-3,67)	0,165

* Wilcoxon signed-rank test

RosaQol duygulanım alt skoru, tedavi öncesinde medyan skoru 3,09 olup; tedavi sonrası bu skor 2,64'e düşmüş ve hastaların duygusal etkilenmelerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (p=0,001). RosaQol semptom alt skorlarına baktığımızda, tedavi öncesinde semptomların hastaların yaşam kalitesine etkisinin daha fazla olduğu (medyan 3,43) görülmektedir. Tedavi sonrası bu skor 2,71'e düşmüş ve anlamlı olarak azalmıştır (p=0,002). Fonksiyon alt skoru, tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark göstermemektedir (p = 0,165). Bu, tedavinin hastaların yaşam kalitesindeki eylemler üzerinde belirgin bir iyileşme yaratmadığını gösterebilir.

RosaQol genel skoruna baktığımızda, tedavi öncesinde medyan değerin 3 olduğu, yani hastaların yaşam kalitelerinin sık sık etkilendiği görülmektedir. Tedavi sonrası bu skor 2,81'e düşmüş ve hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (p=0,003).

4.4. Tedavi Uygulamalarında Karşılaşılan Yan Etkiler

Çizelge 4.8. Araştırmada değerlendirilen hastaların rozasea tedavisi uygulamasında karşılaşılan yan etkileri

Kızarıklık, <i>n</i> (%)	
Hayır	17 (81)
Evet	4 (19)
Yanma ve batma hissi, <i>n</i> (%)	
Hayır	17 (81)
Evet	4 (19)
Kaşıntı, <i>n</i> (%)	
Hayır	21 (100,0)
Kabuklanma, <i>n</i> (%)	
Hayır	21 (100,0)
Sistemik yan etkiler, <i>n</i> (%)	
Hayır	21 (100,0)

Rozasea tedavi uygulamalarında en sık karşılaşılan yan etki eritem ve yanma, batma hissi olmuştur (n=7). Hastaların %19'u bu yan etkiyi yaşamış (n=4), ancak %81'i yaşamamıştır (n=17). Kaşıntı ve kabuklanma gibi yan etkiler hiçbir hastada gözlemlenmemiştir. Ayrıca hiçbir hasta sistemik yan etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, tedavi sürecinde yan etkilerin hafif düzeyde olduğunu ve tedavinin genellikle iyi tolere edildiğini göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Rozasea, genellikle sentrofasial tutulum gösteren, ancak saçlı deri, kulak arkası, boyun, göğüs, sırt ve ekstremiteler gibi farklı bölgeleri de nadiren etkileyebilen, ataklar ve iyileşme dönemleri ile seyreden kronik seyirli bir deri hastalığıdır (1). Türkiye'de rozasea ile ilgili yapılmış bir epidemiyolojik araştırma bulunmamaktadır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ise hastalığın yaygınlığı %1 ile %22 arasında değişiklik göstermektedir (4,5).

Rozasea, 30-50 yaş aralığındaki kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kadın hastaların sayısının erkek hastalardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Rozasea tanısı konulan bireylerin yaş medyanı 41 (35-43) olarak hesaplanmış ve bu grubun %85,7 sini (n=18) kadınlar oluşturmuştur. Ancak Gether ve arkadaşlarının 2018'de yayımladığı bir çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak, rozasea görülme oranlarının cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Kadınların kliniklere daha çok başvurmasının açıklaması olarak da kadınların erkeklere kıyasla güzellik ve estetik kaygılarının daha yüksek olması öne sürülmüştür (149).

Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların %58,3'ünün hastalık süresi iki yıldan fazla idi, hastaların %11,6'sında ise aile öyküsüne rastlanmıştı (150). Araştırmamızda ise hastalığı bir yıldan daha kısa süren hasta grubuna rastlanmamıştı. Hastaların %23,8'i (n=5) 1-5 yıl hastalık süresine sahipti. Katılımcıların %76,2 'si (n=16) ise beş yıldan uzun süredir bu hastalığa sahipti. Ailede rozasea hastalığı öyküsü, araştırmamızda %19 (n=4) oranında bulunmuştur. Bu sonuç, literatürde hastalığın genellikle 30-50 yaş aralığındaki kadınlarda daha sık görüldüğü bilgisi ve aile öyküsü oranı ile uyum göstermektedir (4,150).

Açık tenli bireylerin (Kuzey Avrupalılar ve Keltler gibi etnik grupların) (Fitzpatrick deri tipi I,II), koyu tenli bireylere (Fitzpatrick deri tipi IV,V) kıyasla rozasea hastalığını daha sık yaşadığı bilinmektedir (5). Rozasea hastalarının, normal popülasyona göre, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, daha açık tenli bireylerden oluştuğu birçok çalışmayla tespit edilmiştir (151,152). Estonya'da yürütülmüş olan bir

araştırmada, rozasea vakalarının %55'inin Fitzpatrick deri tipi I ve II, %38'inin deri tipi III ve %7'sinin deri tipi IV olduğu saptanmıştır (151). Buna benzer Kolombiya'daki başka bir epidemiyolojik çalışmada da rozasea prevalansı %3 olarak bulunmuş, ancak bu hastaların sadece %12'sinde Fitzpatrick deri tipi IV veya V olan hastalara rastlanmıştır (152). Çalışmamızda, rozasea hastalarının %4,8'inin deri tipi I, %23,8'inin deri tipi II, %76,2'sinin deri tipi III olduğu bulunmuştur. Deri tipi IV, V ve VI olan hasta grubunun olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, çalışmamızdaki epidemiyolojik verilerin literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Almanya ve Fransa'da gerçekleştirilen bir araştırmada, hastaların %66,9'unun aktif olarak çalıştığı, %6,7'sinin işsiz olduğu, %9,7'sinin emekli olduğu ve %6,5'inin öğrenci olduğu saptanmıştır (8). Çalışmamızda ise meslek dağılımı incelendiğinde, hastaların %23,8'inin ev hanımı olduğu (n=5), %47,6'sının memur olduğu (n=10), %23,8'inin özel sektör çalışanı olduğu (n=5), %4,8'inin emekli olduğu (n=1) gözlenmiştir.

Rozasea patogeneğinde tetikleyici faktörlerin rolü büyüktür. Birçok çevresel faktör hastalığın oluşum mekanizmasında ve şiddetlenmesinde kritik rol oynamaktadır. UV ışınlarının, derideki inflamatuvar süreçleri başlatması ve vazodilatasyona sebep olması ile rozasea semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir (37). Çalışmamızda, güneş ve UV maruziyeti tüm hastalar tarafından (%100) tetikleyici faktör olarak bildirilmiştir. Bu bulgu, literatürde birçok çalışma tarafından desteklenmektedir (152,153). Tunus'ta yapılan 244 hastadan oluşan bir vaka serisinde, rozasea hastalığının en yaygın tetikleyicilerinden ikisinin güneş maruziyeti ve termal etkenler olduğunu ortaya koymuştur (153). Kolombiya'da gerçekleştirilen benzer bir çalışmada da sıcak hava ve güneş maruziyeti, rozaseayı en sık tetikleyen faktörler arasında gösterilmiştir. Araştırmacılar, bu durumu, Kolombiya'nın ekvatora yakınlığı nedeniyle yıl boyunca sıcaklıkların yüksek olmasına ve ülkenin kendine özgü coğrafi yapısına bağlamışlardır (152).

Sigaranın, kollajen ile elastik liflerin parçalanmasına yol açarak rozasea açısından önemli bir tetikleyici faktör olabileceği varsayılmıştır. Ayrıca nikotinin anjiyogenik etkileri mevcuttur. Ancak, sigara kullanımı ile rozasea arasındaki ilişki

hala tartışmalıdır (36). Fransa'da gerçekleştirilen bir çalışmada, rozasea hastalığı olan katılımcılar ile kontrol grubu arasında sigara kullanma oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (154). Birleşik Krallık'ta yapılan başka bir araştırma ise, rozasea hastalarının genel popülasyona kıyasla daha az sigara kullanıldığı gösterilmiştir (155). Araştırmamızda sigara kullanma oranı %4,8'di (n=1). Bu bulgular doğrultusunda çalışmamızda sigara kullanımı ve rozasea arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Ayrıca Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya benzer olarak hastaların, normal popülasyona göre daha az sigara kullanıldığı saptanmıştır (155).

Alkol tüketimi, gelişmiş ülkelerde oldukça yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin %52'si düzenli olarak alkol tüketmektedir. Alkol, proinflamatuvar ve vazodilatör etkileri nedeniyle rozasea ile ilişkilendirilebilir ve geçici eritemin patogenezinde rol oynayabilir. Ancak, alkol tüketimi ile rozasea gelişimi arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır (36,156). Alinia ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, günlük alkol tüketimi ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (36). Li ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, 4945 rozasea hastası 14 yıl boyunca takip edilmiş ve günde 30 gramdan fazla alkol tüketenlerde, 1-4 gram arasında alkol tüketenlere kıyasla rozasea insidansında artış saptanmıştır (157). Araştırmamızda düzenli alkol tüketimi oranı %4,8'di (n=1). Bu bulgular doğrultusunda çalışmamızdaki alkol tüketim oranı normal popülasyona göre oldukça düşüktür ve rozasea arasında pozitif bir ilişki gözlenmemiştir.

Isı ve sıcak ortam da rozasea hastalarında iyi bilinen bir tetikleyici faktördür. Isının etkisi ile kapiller vazodilatasyon ve kalıcı telanjiektaziler oluşabileceği gözlenmiş (45) ve patogenezin TRP kanallarındaki aktivasyon sonucu oluşan vazodilatasyon ve nörojenik inflamasyon olduğu öne sürülmüştür (46,64). Del Rosso ve ekibinin araştırmasında, ETR hastalarının %73,3'ü klinik semptomlarının alevlenmesini önlemek amacıyla sauna ve hamam gibi sıcak ortamlardan kaçındıklarını belirtmişlerdir (158). Çalışmamızda da literatürdeki bulgularla uyumlu olarak, hastaların %95,2'si sıcak ortamları ve yüksek ısıyı tetikleyici bir faktör olarak tanımlamıştır.

Acı ve baharatlı yiyecekler rozaseanın tetikleyici faktörlerinden biridir. Yuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, baharatlı yiyeceklerle rozasea arasında nedensel bir bağ bulunamamış, ancak bu tür yiyeceklerin eritem, batma ve yanma gibi semptomları kötüleştirebileceği öne sürülmüştür. NRS tarafından 400 hastada yapılan bir ankette, hastaların %78'i rozaseayı kontrol altına almak için diyetlerini değiştirdiklerini bildirmiştir. Bu grubun %75'i, diyet değişikliği sonrası rozasea alevlenmelerinde azalma yaşamıştır. Baharatlar, acı sos, kırmızı biber ve kajun biberi tetikleyiciler olarak belirtilmiştir (159). Bu tetikleyicilerin mekanizmasıyla ilgili olarak, TRPV1 reseptörünün baharatlı yiyeceklerde bulunan kapsaisin tarafından aktive edilerek vazodilatasyona ve kızarmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (24,43,75). Başka bir NRS anketinde, rozasea hastalarının sıcak veya baharatlı içeriklerle ilişkilendirilen yiyeceklerden kaçındığı bulunmuştur (n=516). Ankete katılanların %49'u Meksika'ya özgü yemeklerden, %33'ü Hindistan'a özgü yemeklerden, %27'si Tayland'a özgü yemeklerden ve %25'i İtalya'ya özgü yemeklerden kaçındıklarını belirtmiştir (160). Çalışmamızda da hastaların tamamı acı ve baharatlı yiyecekleri tetikleyici bir faktör olarak tanımlamıştır ve bu literatür ile korelasyon sağlamaktadır.

NRS tarafından yapılan ankette, domates, narenciye ve çikolata gibi sinnamaldehit içeren yiyecekler tetikleyici olarak tanımlanmıştır (159). Dermisteki duyu sinirlerinde bulunan TRPA1'in, sinnamaldehit tarafından aktive edilerek vazodilatasyona neden olabileceği, bu durumun da ödemi ve kızarıklığı artırarak eritem ve telanjiektaziye yol açabileceği öne sürülmüştür (161,162). Bir vaka raporunda, kan şekerini düşürmek amacıyla sinnamaldehit içeren tarçın yağı tüketen 68 yaşındaki bir kadında rozaseanın şiddetli şekilde alevlendiği bildirilmiştir (163). Çalışmamızda da hastaların % 38,1'i sinnamaldehit içeren gıdaları tetikleyici faktör tanımlamıştır. Histaminerjik gıdalar rozasealı hastalar tarafından bazı anketlerde tetikleyici faktör olarak gösterilmiş olsa da rozasea ile ilişkisi tartışmalıdır (40,41). Araştırmamızda ise hastaların %33,3'ü histaminerjik gıdaları tetikleyici faktör olarak belirtmiştir.

Emosyonel stres ve duygu değişimi rozasea hastaları tarafından sıkça belirtilen tetikleyici faktörlerdendir. Kore'de yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada,

rozaseada en yaygın tetikleyici faktörün duygusal değişimler ve stres olduğu saptanmış, bunu sırasıyla sıcak hava, sıcak banyo ve baharatlı yiyeceklerin takip ettiği görülmüştür (164). Çalışmamızda da hastaların tamamı emosyonel stresi tetikleyici bir faktör olarak tanımlamıştır ve bu literatür ile korelasyon sağlamaktadır.

Araştırmalar, rozasea hastalarının normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda metabolik sendrom riski taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu durumun, her iki hastalıkta da artan katelisin ekspresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de 293 katılımcı ile gerçekleştirilen iki vaka kontrol çalışmasında, metabolik sendrom ile rozasea arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış, ancak her iki çalışmada da insülin direnci, hipertansiyon ve dislipideminin rozasea ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (32,165). Araştırmamızda ise hastaların %14,3'ünde diabetes mellitus, %4,8'inde ise hipertansiyon ve dislipidemi mevcuttu.

Nörolojik hastalıklar grubuna baktığımızda migren, depresyon ve kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi patolojilerin yanı sıra Parkinson hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif hastalıkların rozasea ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır (33). Wenholtz ve arkadaşlarının çalışmasında, rozasea hastalarında migren prevalansı %54 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, rozaseanın semptomlarından olan eritem, oküler tutulum ve yanma hissinin de önemli ölçüde migrenle ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde, rozasealı kadın hastalarda migren insidansı ve prevalansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (167). Araştırmamızda ise hastaların %9,5'inde migren hastalığı mevcuttu ve diğer nörolojik hastalıklardan her hangi birisine sahip hastaya rastlanmamıştı.

Gastrointestinal rahatsızlıklarla rozasea arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Gastrointestinal sistemde meydana gelen inflamasyonun rozasea oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (34). Danimarka'da yapılan ulusal bir kohort çalışmasında rozasea hastalarında çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal rahatsızlıkların prevalansının genel nüfusa kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Rozasea ile bu hastalıklar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, *H. pylori* enfeksiyonu ve ince bağırsakta aşırı bakteri büyümesi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (168). Araştırmamızda ise

gastrointestinal rahatsızlığı bulunan hasta sayısı sadece birdi (%4,8) ve bu hasta ülseratif kolit hastasıydı.

Topikal olarak uygulanan alfa adrenoreseptör agonisti olan brimonidin rozaseaya bağlı yüz kızarıklığının tedavisi için kullanılan tedavilerden biridir ve günde bir kez %0,33 jel şeklinde önerilmektedir (14,18,104,169). Bu ajanın terapötik hedefi, yüzeysel kutanöz kan damarlarının duvarındaki düz kas kılıfında bulunan alfa adrenoreseptörlerdir. Özellikle, yüzeysel ve derin pleksuslardaki horizontal damarlarda olduğu gibi damar duvarı tonusunu düzenleyebilen damarlar hedef alınmaktadır. Bununla birlikte, daha küçük papiller damarlar (örneğin kılcal damarlar) ve telanjiektaziler gelişmiş bir düz kas tabakası içermediğinden, bu damarlar alfa adrenoreseptör stimülasyonuna yanıt vermezler (14,18,170–172).

Yapılan faz II çalışmasında, çeşitli konsantrasyonlardaki brimonidin jel uygulaması, araştırmacı değerlendirmeleri, hasta değerlendirmeleri ve kromametre kullanılarak yapılan objektif testlere göre, plasebo ile karşılaştırıldığında 12 saat boyunca doz bağımlı olarak yüzdeki eritemi azalttığı gösterilmiştir. Hem araştırmacı hem de hasta değerlendirmelerine göre iki derecelik iyileşmede ve kromametre değerlerindeki medyan değişiminde plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağlamıştır ($p < 0.001$). BT %0.5 jel, eritemi azaltma etkisini 30 dakika içinde başlatarak, 4 ila 6 saat süren bir zirve etki ve uygulamadan sonraki 2-8 saat boyunca eritemde azalma sağlamıştır. Zirve etkinin azalmasıyla, eritem kademeli olarak geri döner. Ancak, hastaların son değerlendirme zamanında (uygulamadan 12 saat sonra), eritemin yoğunluğu başlangıç düzeyine dönmemiş olup daha az olduğu bulunmuştur (169).

Diğer bir faz II çalışmasında ($N = 269$), rozasea tanısı konan ve yüzünde orta, şiddetli kızarıklık ve 2 veya daha az inflamatuvar lezyon bulunan yetişkin hastalarda, BT %0.5 jelinin günde bir kez 4 hafta boyunca uygulanması ve ardından 4 haftalık bir tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Çalışmanın etkililik sonuçları, tek uygulamayla elde edilen sonuçlarla tutarlılık göstermiştir. BT %0.5 jelinin günlük kullanımıyla, 28 gün sonraki değerlendirmede eritem, çalışmanın ilk günündeki sonuçlarla aynı veya daha iyi olarak gözlendi. Bu sonuçlar, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı üstünlük

sağlamıştır ($p < .001$). 28 günlük kullanım süresince taşifilaksi gözlenmemiştir, inflamatuvar lezyon sayısında veya telanjiektazi şiddetinde artış olmamıştır ve eritemde klinik olarak anlamlı bir kötüleşme (ribound) gözlenmemiştir. Yapılan bu çalışmalarda BT %0,5 jel formunun BT %0,18 jel formuna göre üstün olduğu saptanmış olsa da her iki tedavi de CEA ve PSA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir ($p < .001$, $p < .05$) (169). Araştırmamızda ise BT'nin sadece %0,2 oranındaki oftalmik solüsyonu ülkemizde bulunduğu için bu form araştırmamızda kullanılmıştır.

İki faz III, çift kör, randomize klinik çalışmada, 4 hafta süren aktif tedavi ve 4 haftalık tedavi sonrası fazda, BT %0.5 jel ($n = 277$) ile plasebo jel ($n = 276$) günde bir kez uygulanarak karşılaştırıldı. Sonuçlar, faz II klinik çalışmasında bildirilenlerle tutarlılık gösterdi. Faz III çalışmaları, BT %0.5 jelinin 1, 15 ve 29. günlerde plaseboya kıyasla üstün olduğunu ortaya koydu ($p < .001$). 29. günde, BT jel %0.5 grubundaki hastaların sırasıyla %70.9'u, %69.3'ü, %63.8'i ve %56.7'si 3., 6., 9. ve 12. saatlerde hem CEA hem de PSA skorlarında 1 derece iyileşme gösterdi. Eritemdeki azalma, uygulamadan 30 dakika sonra fark edilebilir hale geldi ve maksimum etki genellikle uygulamadan 3-6 saat sonra gözlemlendi. Etkinin zirve yapmasından sonra, eritem kademeli olarak 12 saat içinde başlangıç seviyesine geri döndü. BT %0.5 jelinin günlük tekrarlanan kullanımında taşifilaksi gözlenmedi ve tedavi sonrası dönemde eritemde klinik olarak anlamlı bir kötüleşme yaşanmadı. Araştırmacılar, değerlendirme günlerinin bazılarında, %5'ten az hastada eritem skorlarında hafif bir artış bildirdi; ancak, aktif tedavi sürdürüldü ve ek bir kötüleşme veya taşifilaksi gözlenmedi (14).

Timolol göz damlaları, glokom ve oküler hipertansiyon gibi durumlarda göz içi basıncını düşürmek için 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (17). Non-selektif bir beta blokör olan timolol, yüzeysel infantil hemanjiyom tedavisinde de başarılı sonuçlar göstermiştir. Terapötik etkileri ise vazokonstriksiyon, kapiler endotelial hücrelerde apoptozun indüksiyonu, VEGF ve FGF gibi anjiyogenik faktörlerin inhibisyonu ve MMP2, MMP9 ve IL6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımında azalma olarak açıklanabilir (105). Timolol, tavşanlara uygulanan topikal glukokortikoidlerin sebep olduğu telanjiektazi modelinde LL37'nin mRNA ekspresyonunu inhibe etmiştir (173).

Bu sebeple, rozasea hastalarında artan LL37 üretimini (64,68) kontrol altına alabileceği varsayılabilir.

Sahar ve arkadaşları, %0.5 timolol maleatın rozasea hastalarında kalıcı eritem ve eritem ataklarını azaltmada etkili olduğunu bulmuşlardır(16). Tsai ve arkadaşları, 8 hastada 16 hafta boyunca günde iki kez, yüzün bir yarısına %0.5 timolol jel diğer yarısına plasebo kullanılan bir araştırma yapmış ve ilk 8 hafta boyunca tedavi edilen ve edilmeyen taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Ancak, her iki yüze de timolol uygulandıktan sonraki 12. haftada daha uzun süre tedavi edilen tarafta önemli bir iyileşme görülmüştür. Tedavi kesildikten dört hafta sonra eritemin tedavi öncesindeki haline geri döndüğü gözlemlenmiştir (11). Wei ve arkadaşlarının yaptığı randomize, kontrollü, çift kör çalışmada ise 16 hastaya günde bir kez yüzün bir yarısına timolol maleat %0,5 diğer yarısına ise serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bez 30 dakika boyunca bekletilmiştir, hastaların 28 gün sonraki PSA ve CEA skorlarında en az bir puan iyileşme sırasıyla %87,5 ve %75 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu bulgular plaseboya (serum fizyolojik) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstün olarak saptanmıştır (17). Çalışmamızda ise PSA ve CEA skorlarında en az bir puan iyileşme sırasıyla %61,9 ve %52,3 olarak bulunmuştur. Wei ve arkadaşlarının tedaviyi emdirilmiş gazlı bez ile 30 dakika bekleterek uygulaması, skorlardaki iyileşme oranlarının çalışmamızdan daha yüksek olmasının bir açıklaması olabilir. Ayrıca araştırmamıza şiddetli hastalar dahilken bu çalışmada sadece hafif ve orta şiddetli vakalar dahil edilmişti.

Literatürde rozaseada kombine topikal timolol ve brominidin tedavisi verilen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, BT %0,5 jel formuyla yapılan faz 2 ve faz 3 çalışmaları ve timolol %0,5 formuyla yapılan çalışmalarla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde PSA ve CEA skorlarına iyileşme gözlenmiştir (11,14,16,17,169). Ancak araştırmamızda uygulanan kombinasyon tedavisinin, brimonidin ve timololün tek başına olarak uygulandığı çalışmalardan daha yüksek oranlarda iyileşme gözlenmemiştir.

Layton ve arkadaşlarının randomize, kontrollü, çift kör, çok merkezli, 92 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların brimonidin %0,33 jel tedavisinden memnuniyetleri

sekizinci günde sonra sorulmuştur. Hastaların %4,3'ü çok memnun, %32,6'sı memnun, %17,4'ü nötr, %26,1'i memnun değil ve %19,6'sı hiç memnun değil şeklinde anketi cevapladığı bulunmuştur. Araştırmamızda ise hastaların %14,3'ü çok memnun, %23,8'i memnun, %28,6'sı biraz memnun ve %33,3'ü hiç memnun değil olarak raporlanmıştır. Tedavi memnuniyet sonuçları literatür ile benzer olarak bulunmuş olup araştırmamızda verilen kombinasyon tedavisinin, brimonidin monoterapisinden daha fazla memnuniyet yaratmadığı görülmüştür (18).

RosaQol skoru tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalar için hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p=0,003$). Bu bulgular çalışmada verilen tedavinin hastalık yaşam kalitesinde olumlu etkiler sağladığını göstermektedir. RosaQol'un alt skorlamalarına bakıldığında duygulanım ve semptom skorunda da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,002$). Ancak fonksiyon alt skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunamamıştır ($p = 0,165$). Fonksiyon bölümü rozasea tetikleyici faktörlerden kaçınma ve hastalığı gizleme konusundaki anket sorularını içermekte olup çalışmaya katılan hastaların bu davranışlar üzerinde bir farklılık göstermediği görülmektedir.

Brimonidin tedavisi genellikle iyi tolere edilen güvenli bir tedavidir. En sık karşılaşılan yan etki bazı hastalarda yüzdeki eritemi ribaund veya parodoksal olarak kötüleştirmesidir (174). Holmes ve arkadaşları, yan etkilere ilişkin bir analiz gerçekleştirmiş ve faz 3 çalışmasındaki hastaların %3.6'sının kalıcı eritem, %1.8'inin ise epizodik eritem bildirdiğini belirtmiştir. Uzun vadeli çalışmada ise hastaların %9.1'inde geçici eritem ve %6.5'inde kalıcı eritem gözlenmiştir (175). Tanghetti ve arkadaşları, hastaların %10-20'sinin eritemin kötüleşme riski altında olduğunu tahmin etmiştir (176). Jackson ve arkadaşları ise kliniklerinde hastaların yaklaşık %4-15'inin kalıcı veya geçici eritem şikayetinde bulunduğunu, bu durumun bazı hastalarda tedavinin kesilmesine yol açabildiğini ancak birçok hastanın tedaviyi başarıyla sürdürebildiğini eklemiştir. Ayrıca hastalar, "kızarıklığın kötüleşmesi genellikle geçici olup günlük bir sorun değildi" diye belirtmişlerdir. Bunun yanında, eritemin genellikle tedavinin başlangıcında meydana geldiğini ve düzenli kullanım ile azaldığını gözlemlemişlerdir (177). Timolol tedavisi de genellikle iyi tolere edilen güvenli bir

tedavidir (16,17). İnfantil hemanjiyom tedavisi gören hastaların serumunda belirli düzeyde timolol tespit edilmesine rağmen, bu değerler düşük seviyelerdeydi. Bu çalışmada 9 hastaya (n=40) ülserleşmiş bölgelere tedavi uygulanmış ve herhangi bir sistemik yan etki rapor edilmemişti (178). Wei ve arkadaşları ise sadece bir hastada eritemde kötüleşme bildirmişlerdir.

Araştırmamızda eritemde kötüleşme bildiren 4 hasta (%19), yanma ve batma hissi oluşumu bildiren yine 4 hasta (%19) mevcuttu. Bu bulgular literatürde brimonidinde bildirilen yan etkilerin profili ve sıklığı ile benzerdi. Timololde bildirilen yan etkilerin profili ile araştırmamızdaki bulgular benzer iken yan etki görülme oranları araştırmamızda daha fazlaydı. Çalışmamızda literatürdeki bulgularla benzer şekilde sistemik yan etki görülmedi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları arasında hasta sayısının az olması, tek merkezli ve retrospektif bir yapıya sahip olması, kontrol grubunun olmaması ve tedavi sonrası takibin yapılmaması nedeniyle etkinliğin kalıcılığının belirlenememesi yer almaktadır.

6. SONUÇLAR

- Araştırmaya 21 hasta katılmış olup %85,7'si kadın (n=18) ve %14,3'ü erkektir(n=3).
- Araştırmada değerlendirilen hastaların yaş medyanı 41 (35-43) olarak bulunmuştur.
- Araştırmada değerlendirilen hastaların %76,2'si beş yıldan uzun süredir rozasea hastası iken (n=16), %23,8'i ise beş yıldan kısa ancak bir yıldan uzun süredir rozasea hastasıdır (n=5).
- Hastaların % 61,9'unun (n=13) Fitzpatrick deri tipi III'e, %33,3'ünün Fitzpatrick deri tipi II'ye, %4,8'inin Fitzpatrick deri tipi I'e sahip olduğu bulundu.
- Hastaların tamamı güneş ve UV maruziyetini, acı ve baharatlı yiyecekleri, stresi, sıcak havayı tetikleyici faktör olarak belirtmiştir. Terleme ve egzersiz hastaların %95,2'sinde bir tetikleyici faktör iken sinnamaldehit içeren gıdalar ve histaminerjik gıdalar sırasıyla %38,1 ve %33,3 oranında tetikleyici faktör olarak belirtilmiştir.
- Tedavi öncesi CEA skorları medyanı 3 (3-3) olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası bu değer 2'ye (1-3) düşerek, iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir (p=0,001).
- PSA skorları da tedavi öncesi medyan olarak 3 (3-4) bulunmuştur. Tedavi sonrası medyan 3 (2-3) olarak kalmış olsa da alt çeyrek aralığında azalma görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).
- Hastaların %61,9 'u tedavi sonrasında CEA skorlarında en az 1 derecelik bir iyileşme göstermiştir. Hastaların %52,3'ü tedavi sonrası PSA skorlarında en az 1 derecelik bir iyileşme yaşamıştır.
- Araştırmamızda hastalar tedavi memnuniyetini; %14,3'ü çok memnun, %23,8'i memnun, %28,6'sı biraz memnun ve %33,3'ü hiç memnun değil şeklinde belirtmişlerdir.

- RosaQol tedavi sonrası skoru, tedavi öncesi skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir ($p=0,003$). RosaQol'ün alt skorlamalarına bakıldığında duygulanım ve semptom skorunda da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuşken ($p<0,001$, $p<0,002$), fonksiyon alt skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunamamıştır ($p = 0,165$).
- Rozasea tedavi uygulamalarında en sık karşılaşılan yan etki %19 ($n=4$) oranında eritem ve yanma, batma hissi olmuştur. Kaşıntı ve kabuklanma gibi yan etkiler hiçbir hastada gözlemlenmemiştir. Hastaların hiçbirinde sistemik yan etki gözlenmemiştir.
- Timolol ve brimonidin kombinasyon tedavisi eritematotelanjiektatik rozaseada etkili ve güvenli bulunmuş olup tedavi seçeneklerinden biri olabilir.

7. ÖZET

Periyodik olarak şiddetlenebilen, karakteristik paterndeki sentrofasiyal eritem rozaseanın en yaygın majör fenotipi olup eritematotelanjiektatik rozasea (ETR) olarak da bilinir. Ancak bu semptomların başarılı bir şekilde yönetilmesi hala zorluk teşkil etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, ETR tedavisinde topikal brimonidin tartarat (BT) %0,2 ve timolol maleat (TM) %0.5 göz damlasının etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

Bu retrospektif çalışmada Şubat 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında bir ay topikal olarak BT ve TM alan 21 ETR hastası çalışmaya dahil edildi. Topikal BT ve TM tedavisi günde bir kez 4-6 damla şeklinde planlandı. Hastaların tedavi öncesinde ve bir ay sonraki takibinde Klinisyen Eritem Ölçeklendirme Skalası (CEA), Hastanın Kendini Değerlendirme Skalası (PSA), Rozasea Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQoL) değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi memnuniyetleri ve görülen yan etkiler değerlendirmeye alınmıştır.

BT ve TM kombinasyon tedavisi ile CEA, PSA ve RosaQol skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme elde edilmiştir. CEA ve PSA skorlarında en az bir puan iyileşme sırasıyla %61,9 ve %52,3 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmayla BT ve TM'nin kombine tedavisinin rozasea hastalarında etkili ve güvenli bir seçenek olarak tercih edilebileceği görülmektedir.

Anahtar sözcükler: rozasea, brimonidin, timolol, eritem,telanjiktazi

8.ABSTRACT

Periodic exacerbations of centrofacial erythema in a characteristic pattern represent the most common major phenotype of rosacea, also known as erythematotelangiectatic rosacea (ETR). However, the successful management of these symptoms remains challenging.

The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of topical brimonidine tartrate (BT) 0.2%, and timolol maleate (TM) 0.5% eye drops in the treatment of ETR.

In this retrospective study, 21 ETR patients who received topical BT and TM for one month between February 2023 and January 2024 were included. The topical BT and TM treatment was administered once daily, with 4-6 drops on entire face. The Clinician Erythema Assessment (CEA), Patient Self-Assessment (PSA), and the Rosacea Quality of Life Scale (RosaQoL) were evaluated before treatment and at the one-month follow-up. Patients' satisfaction with the treatment and side effects were also assessed.

A statistically significant improvement in CEA, PSA, and RosaQoL scores was achieved with the BT and TM combination therapy. An improvement of at least one grade in the CEA and PSA was observed in 61.9% and 52.3% of patients, respectively.

In conclusion, this study suggests that the combination therapy of BT and TM can be considered an effective and safe option for rosacea patients.

Key words: rosacea, brimonidine, timolol, erythema, telangiectasia

9. KAYNAKLAR

1. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. Vol. 78, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2018. p. 148–55.
2. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):13–24.
3. Yang T, Lan CE. Impacts of skin disorders associated with facial discoloration on quality of life: Novel insights explaining discordance between life quality scores and willingness to pay. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jul 27;21(7):3053–8.
4. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2012 Sep;167(3):598–605.
5. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1722-1729.e7.
6. Zebrowitz LA, Montepare JM. Social Psychological Face Perception: Why Appearance Matters. *Soc Personal Psychol Compass*. 2008 May 17;2(3):1497–517.
7. Little AC, Jones BC, DeBruine LM. Facial attractiveness: evolutionary based research. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011 Jun 12;366(1571):1638–59.
8. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Jan 21;31(1):163–8.
9. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Nov 1;31(11):1775–91.

10. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Nov 4;20(11):3415–21.
11. Tsai J, Chien AL, Kim N, Rachidi S, Connolly BM, Lim H, et al. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for erythema in rosacea: A quantitative, split-face, randomized, and rater-masked pilot clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct 1;85(4):1044–6.
12. Uebelhoer NS, Bogle MA, Stewart B, Arndt KA, Dover JS. A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema. *Dermatol Surg*. 2007 Apr;33(4):441–8.
13. El-Domyati M, Rezk AF, Nasif G, Abdelhameed SS, Medhat W. Topical brimonidine for the management of facial erythema in rosacea: a histological, histometric, and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2023 Jul 1;62(7):888–94.
14. Fowler J, Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jun 1;12(6):650–6.
15. Okwundu N, Cline A, Feldman SR. Difference in vasoconstrictors: oxymetazoline vs. brimonidine. Vol. 32, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 137–43.
16. Al Mokadem SM, Ibrahim ASM, El Sayed AM. Efficacy of Topical Timolol 0.5% in the Treatment of Acne and Rosacea: A Multicentric Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Mar;13(3):22–7.
17. Wei D, Hamblin MR, Wen X. A randomized, controlled, split-face study of topical timolol maleate 0.5% eye drops for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec;20(12):3968–73.

18. Layton AM, Schaller M, Homey B, Hofmann MA, Bewley AP, Lehmann P, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Dec;29(12):2405–10.
19. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr;46(4):584–7.
20. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6):S2–14.
21. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther*. 2006 Jul;19(4):196–201.
22. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):749–58; quiz 759–60.
23. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Vol. 36, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018. p. 81–6.
24. Abram K, Silm H, Maarros H, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010 May 9;24(5):565–71.
25. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov 1;151(11):1213.
26. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the Genetic Basis of Rosacea by Genome-Wide Association Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015 Jun;135(6):1548–55.
27. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006 Aug 17;22(4):208–10.

28. Van Steensel MAM, Badeloe S, Winnepeninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, Van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol*. 2008 Dec 11;17(12):1057–8.
29. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E, Kourmouli N, Veletza S. Assessment of Tachykinin Receptor 3' Gene Polymorphism rs3733631 in Rosacea. *Int Sch Res Notices*. 2015 Sep 30;2015:1–6.
30. Deng Z, Chen M, Zhao Z, Xiao W, Liu T, Peng Q, et al. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with neurogenic inflammation in rosacea. *Nat Commun*. 2023 Dec 1;14(1).
31. Takci Z, Bilgili SG, Karadag AS, Kucukoglu ME, Selek S, Aslan M. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Feb 22;29(2):367–70.
32. Akin Belli A, Ozbas Gok S, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *European Journal of Dermatology*. 2016 May;26(3):260–4.
33. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):399–406.
34. Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Mar;22(3):680–7.
35. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: Prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):875–6.
36. Alinia H, Tuchayi SM, Patel NU, Patel N, Awosika O, Bahrami N, et al. Rosacea Triggers: Alcohol and Smoking. *Dermatol Clin*. 2018 Apr;36(2):123–6.

37. Alia E, Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol*. 2022 Mar 1;40(2):122–7.
38. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A, Sibbald RG. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. Vol. 28, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. SAGE Publications Inc.; 2024. p. 178–89.
39. Suhng E, Kim BH, Choi YW, Choi HY, Cho H, Byun JY. Increased expression of IL-33 in rosacea skin and UVB-irradiated and LL-37-treated HaCaT cells. *Exp Dermatol*. 2018 Sep;27(9):1023–9.
40. Drake L, editor. National Rosacea Society. New survey pinpoints leading factors that trigger symptoms. <http://www.rosacea.org/rosacea-review/2002/summer/new-survey-pinpoints-leading-factors-that-trigger-symptoms> Rosacea Review. Summer 2002. Accessed 17 Sep 2024.
41. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Dec;14(12):49–54.
42. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*. 2017 Oct;7(4):31–7.
43. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997 [cited 2024 Sep 17];389(6653):816–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9349813/>
44. Li S, Chen ML, Drucker AM, Cho E, Geng H, Qureshi AA, et al. Association of Caffeine Intake and Caffeinated Coffee Consumption With Risk of Incident Rosacea in Women. *JAMA Dermatol*. 2018 Dec 1;154(12):1394–400.
45. Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N, Baskan E, Ozkol H. Rosacea and exposure to tandoor heat: Is there an association? *Int J Dermatol*. 2015 Dec;54(12):1429–34.
46. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 15;17(9).

47. Orion E, Wolf R. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. *Clin Dermatol*. 2014 Nov;32(6):763–6.
48. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017 Mar;35(2):195–200.
49. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):441-447.e6.
50. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012 Dec;21(12):906–10.
51. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*. 2007 Sep;157(3):474–81.
52. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):753–60.
53. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):49–52.
54. Dahl M V, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Feb;50(2):266–72.
55. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. Vol. 59, *International Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e175–82.
56. Baylie RL, Brayden JE. TRPV channels and vascular function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011 Sep;203(1):99–116.
57. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2012 Apr;132(4):1253–62.

58. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):688–97.
59. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016 Dec 21;14(S6):4–15.
60. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014 Nov;134(11):2728–36.
61. Meyer-Hoffert U, Schröder JM. Epidermal Proteases in the Pathogenesis of Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2011 Dec;15(1):16–23.
62. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007 Aug;13(8):975–80.
63. Alalwani SM, Sierigk J, Herr C, Pinkenburg O, Gallo R, Vogelmeier C, et al. The antimicrobial peptide LL-37 modulates the inflammatory and host defense response of human neutrophils. *Eur J Immunol*. 2010 Apr 14;40(4):1118–26.
64. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2009 Aug;55(2):77–81.
65. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jul 13;16(7):407–20.
66. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017 Aug;26(8):659–67.
67. Salzer S, Kresse S, Hirai Y, Koglin S, Reinholz M, Ruzicka T, et al. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea. *J Dermatol Sci*. 2014 Dec;76(3):173–9.

68. Yoon SH, Hwang I, Lee E, Cho HJ, Ryu JH, Kim TG, et al. Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Dec;141(12):2885-2894.e5.
69. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol*. 2015 Sep;135(9):2198–208.
70. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Sep;51(3):327–41; quiz 342–4.
71. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *British Journal of Dermatology*. 2017 Feb 1;176(2):431–8.
72. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):53–62.
73. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2011 Dec;15(1):2–11.
74. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol*. 2006 May;126(5):1071–9.
75. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):33–9.

76. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DTS, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Sep;46(9):3089–94.
77. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous Rosacea and Periorificial Dermatitis: Controversies and Review of Management and Treatment. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):447–55.
78. Lehmann P. [Rosacea: Clinical features and classification]. *Hautarzt*. 2013 Jul;64(7):489–93.
79. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, Chen KR. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):764–7.
80. Hu SW, Robinson M, Meehan SA, Cohen DE. Morbihan disease. *Dermatol Online J*. 2012 Dec 15;18(12):27.
81. Kutlay S, Ozdemir EC, Pala Z, Ozen S, Sanli H. Complete Decongestive Therapy Is an Option for the Treatment of Rosacea Lymphedema (Morbihan Disease): Two Cases. *Phys Ther*. 2019 Apr 1;99(4):406–10.
82. Guimarães MJ, Lopes AG, Vieira AP. Morbihan Disease: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Acta Med Port*. 2024 Feb 1;37(2):145–6.
83. Tempark T, Shwayder TA. Perioral dermatitis: a review of the condition with special attention to treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Apr;15(2):101–13.
84. Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol*. 2004 Apr;140(4):457–60.
85. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):187–93.
86. McCormack CJ, Cowen P. Haber's syndrome. *Australas J Dermatol*. 1997 May;38(2):82–4.

87. Aljouadi SB, Tallab M, Al Hawsawi K. Haber's Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2023 Feb;15(2):e34906.
88. Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S, Barbarot S, Mazereeuw-Hautier J, Eschard C, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: a multicentre prospective study of 30 cases. *Br J Dermatol*. 2007 Apr;156(4):705–8.
89. Kawata AK, Revicki DA, Thakkar R, Jiang P, Krause S, Davidson MH, et al. Flushing ASsessment Tool (FAST): psychometric properties of a new measure assessing flushing symptoms and clinical impact of niacin therapy. *Clin Drug Investig*. 2009;29(4):215–29.
90. Norquist JM, Watson DJ, Yu Q, Paolini JF, McQuarrie K, Santanello NC. Validation of a questionnaire to assess niacin-induced cutaneous flushing. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jul;23(7):1549–60.
91. Tan J, Liu H, Leyden JJ, Leoni MJ. Reliability of Clinician Erythema Assessment grading scale. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):760–3.
92. Tan J, Leoni M. Erythema of Rosacea: Validation of Patient's Self-Assessment Grading Scale. *J Drugs Dermatol*. 2015 Aug;14(8):841–4.
93. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *British Journal of Dermatology*. 2020 May 1;182(5):1269–76.
94. Wienholtz NKF, Thyssen JP, Christensen CE, Thomsen SF, Karmisholt KE, Jemec GBE, et al. Validity and reliability of the Rosacea Area and Severity Index: A novel scoring system for clinical assessment of rosacea severity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023 Mar 1;37(3):573–80.
95. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Histopathological Analysis of 226 Patients With Rosacea According to Rosacea Subtype and Severity. *Am J Dermatopathol*. 2016 May;38(5):347–52.
96. Johnson SM, Berg A, Barr C. Recognizing Rosacea: Tips on Differential Diagnosis. *J Drugs Dermatol*. 2019 Sep 1;18(9):888–94.

97. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):761–70; quiz 771–2.
98. Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers, and photoprotectants. *Cutis*. 2005 Mar;75(3 Suppl):17–21; discussion 33–6.
99. Laquieze S, Czernielewski J, Baltas E. Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(3):158–62.
100. Hawkins SS, Subramanyan K, Liu D, Bryk M. Cleansing, moisturizing, and sun-protection regimens for normal skin, self-perceived sensitive skin, and dermatologist-assessed sensitive skin. *Dermatol Ther*. 2004;17 Suppl 1:63–8.
101. Goh CL, Wu Y, Welsh B, Abad-Casintahan MF, Tseng CJ, Sharad J, et al. Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. Vol. 22, *Journal of Cosmetic Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 45–54.
102. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6 Suppl 1):S44–56.
103. Kendall J, Winkelman W. A comparison of 3 assessments in the treatment of rosacea in the context of a comparative effectiveness study. *Value in Health*. 2014 May;17(3):A181–2.
104. Jackson JM, Fowler J, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2014 Jun;13(6):699–704.
105. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol* 2010 May [cited 2024 Sep 18];146(5):564–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20479314/>

106. Gold LM, Draelos ZD. New and Emerging Treatments for Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Dec;16(6):457–61.
107. Patel NU, Shukla S, Zaki J, Feldman SR. Oxymetazoline hydrochloride cream for facial erythema associated with rosacea. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Oct;10(10):1049–54.
108. Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA, Baumann L, Grekin SK, Robinson DM, et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1156–63.
109. Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD, Werschler P, Grande K, Cook-Bolden FE, et al. Pivotal Trial of the Efficacy and Safety of Oxymetazoline Cream 1.0% for the Treatment of Persistent Facial Erythema Associated With Rosacea: Findings from the First REVEAL Trial. *J Drugs Dermatol*. 2018 Jan 1;17(1):97–105.
110. Butterwick KJ, Butterwick LS, Han A. Laser and light therapies for acne rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2006 Jan;5(1):35–9.
111. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Laser and light-based therapies in the management of rosacea: an updated systematic review. *Lasers Med Sci*. 2021 Aug;36(6):1151–60.
112. Alam M, Voravutinon N, Warycha M, Whiting D, Nodzenski M, Yoo S, et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):438–43.
113. Tan ST, Bialostocki A, Armstrong JR. Pulsed dye laser therapy for rosacea. *Br J Plast Surg*. 2004 Jun;57(4):303–10.
114. Kim BY, Moon HR, Ryu HJ. Comparative efficacy of short-pulsed intense pulsed light and pulsed dye laser to treat rosacea. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2019 Jul 4;21(5):291–6.

115. Chang HC, Chang YS. Pulsed dye laser versus intense pulsed light for facial erythema of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 2394–6.
116. 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 Feb;34(1):93–8.
117. 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 Oct 1;83(4):1088–97.
118. Park JM, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, et al. Propranolol, doxycycline and combination therapy for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2015 Jan;42(1):64–9.
119. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015 Jan;41 Suppl 1:S9-16.
120. Almeida LMC, Ianhez M, Dal’Forno T, Picosse FR, Ravelli F, Kamamoto C, et al. Long-term maintenance treatment of rosacea: experts’ opinion. *Int J Dermatol*. 2024 Jan 1;63(1):94–101.
121. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, Cardinali G, Izzo E, Graupe K, et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol*. 2010 Sep;19(9):813–20.
122. Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2006 Aug;142(8):1047–52.
123. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):499–512; quiz 513–4.
124. Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical Ivermectin in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Systematic Review of Evidence and Clinical Guideline Recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Sep;8(3):379–87.

125. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):1103–10.
126. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, Goren A, Grabbe S, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2022 May;21(5):1895–904.
127. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol*. 2005 Feb;152(2):396–9.
128. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(3):265–70.
129. Ebneyamin E, Mansouri P, Rajabi M, Qomi M, Asgharian R, Azizian Z. The efficacy and safety of permethrin 2.5% with tea tree oil gel on rosacea treatment: A double-blind, controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Jun 1;19(6):1426–31.
130. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol*. 1993 Jan;32(1):65–7.
131. Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol*. 2004 May;43(5):381–7.
132. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May 1;82(5):1166–73.
133. Kanwar B, Khattak A, Kast RE. Dapsone Lowers Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the ICU. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24).

134. Faghihi G, Khosravani P, Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Assaf F, Zeinali N, et al. Dapsone Gel in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Drugs Dermatol*. 2015 Jun;14(6):602–6.
135. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Sep;4(9):54–61.
136. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Jul;8(7):505–15.
137. Morizane S, Yamasaki K, Kabigting FD, Gallo RL. Kallikrein Expression and Cathelicidin Processing Are Independently Controlled in Keratinocytes by Calcium, Vitamin D3, and Retinoic Acid. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 May;130(5):1297–306.
138. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic Isotretinoin Therapy Normalizes Exaggerated TLR-2-Mediated Innate Immune Responses in Acne Patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012 Sep;132(9):2198–205.
139. Bakar O, Demirçay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol*. 2004 Feb;43(2):151–4.
140. Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 1997 Dec;36(12):942–6.
141. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol*. 1980 Apr;102(4):443–5.
142. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol*. 2006 Jul;45(7):857–61.
143. Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American acne & rosacea society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices. *Cutis*. 2014 Feb;93(2):71–6.

144. Chernyshov P V. The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology. *Dermatology*. 2019;235(3):167–74.
145. Bewley A, Fowler J, Schöfer H, Kerrouche N, Rives V. Erythema of Rosacea Impairs Health-Related Quality of Life: Results of a Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Jun;6(2):237–47.
146. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210–6.
147. Chen SC. Health-related quality of life in dermatology: introduction and overview. *Dermatol Clin*. 2012 Apr;30(2):205–8, xiii.
148. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):213–21.
149. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Aug;179(2):282–9.
150. Huang Y, Yan S, Xie H, Wang B, Zhao Z, Huang Y, et al. Health Related Quality of Life of Rosacea Patients in China Assessed by Dermatology Life Quality Index and Willingness to Pay. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:659–70.
151. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. 2010 May;90(3):269–73.
152. Rueda LJ, Motta A, Pabón JG, Barona MI, Meléndez E, Orozco B, et al. Epidemiology of rosacea in Colombia. *Int J Dermatol*. 2017 May;56(5):510–3.
153. Khaled A, Hammami H, Zeglaoui F, Tounsi J, Zermani R, Kamoun MR, et al. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med*. 2010 Aug;88(8):597–601.
154. Breton AL, Truchetet F, Vérant Y, Doumat-Batch F, Baumann C, Barbaud A, et al. Prevalence analysis of smoking in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Sep;25(9):1112–3.

155. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. *Am J Epidemiol* 2017 Jul 7;186(1):38.
156. Drago F, Ciccarese G, Herzum A, Rebora A, Parodi A. Rosacea and alcohol intake. *J Am Acad Dermatol* 2018 Jan 1;78(1):e25.
157. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol* 2017 Jun 1;76(6):1061-1067.e2.
158. Del Rosso JQ, Tanghetti EA, Baldwin HE, Rodriguez DA, Ferrusi IL. The Burden of Illness of Erythematotelangiectatic Rosacea and Papulopustular Rosacea: Findings From a Web-based Survey. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017 Jun;10(6):17.
159. Drake L, editor. National Rosacea Society. Hot Sauce, Wine And Tomatoes Cause Flare-Ups, Survey Finds. *Rosacea Review*. Fall. 2002.
160. Drake L, editor. National Rosacea Society. Survey: Avoiding Dietary Triggers May Reduce Rosacea Flare-Ups. *Rosacea Review*. Spring 2018.
161. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol*. 2012;166(2):510–21.
162. Maarouf M, Platto JF, Shi VY. The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol* 2019 May 1;60(2):e90–8.
163. Campbell TM, Neems R, Moore J. Severe exacerbation of rosacea induced by cinnamon supplements. *J Drugs Dermatol*. 2008 Jun;7(6):586–7.
164. Lee JB, Moon J, Moon KR, Yang JH, Kye YC, Kim KJ, et al. Epidemiological and clinical features of rosacea in Korea: A multicenter cross-sectional study. *J Dermatol* 2018 May 1;45(5):546–53.
165. Ozbagcivan O, Akarsu S, Fetil E. Evaluation of metabolic syndrome and its components in patients with rosacea: a cross-sectional, case-control study. *Hong Kong J Dermatol Venereol*. 2020;28:55–62.
166. Wienholtz NKF, Christensen CE, Zhang DG, Rechnagel ASA, Byrnel HVS, Haugaard JH, et al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 20;9:1026447.

167. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH, Thyssen JP. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017 Mar 1;76(3):454–8.
168. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2017 Jan 1;176(1):100–6.
169. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):633–41.
170. Civantos Calzada B, Aleixandre de Artiñano A. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res*. 2001 Sep;44(3):195–208.
171. Leech CJ, Faber JE. Different alpha-adrenoceptor subtypes mediate constriction of arterioles and venules. *Am J Physiol*. 1996 Feb;270(2 Pt 2):H710–22.
172. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 2001 Jun;53(2):319–56.
173. Li YF, Chen XY, Lei TC. Inhibitory effect of timolol on topical glucocorticoid-induced skin telangiectasia. *Mol Med Rep* 2018 Sep 1;18(3):2823–31.
174. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, Detmar M, Schäfer G, Holmes A, et al. Multidisciplinary Consideration of Potential Pathophysiologic Mechanisms of Paradoxical Erythema with Topical Brimonidine Therapy. *Adv Ther*. 2016 Nov;33(11):1885–95.
175. Holmes AD, Waite KA, Chen MC, Palaniswamy K, Wiser TH, Draelos ZD, et al. Dermatological Adverse Events Associated with Topical Brimonidine Gel 0.33% in Subjects with Erythema of Rosacea: A Retrospective Review of Clinical Studies. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015 Aug 1;8(8):29.

176. Tanghetti EA, Jackson JM, Belasco KT, Friedrichs A, Hougier F, Johnson SM, et al. Optimizing the use of topical brimonidine in rosacea management: panel recommendations. *J Drugs Dermatol*. 2015 Jan;14(1):33–40.
177. Jackson JM, Knuckles M, Minni JP, Johnson SM, Belasco KT. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:529–38.
178. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, Königs I, Neuhaus K, Schiestl C, et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):184–90.

10. EKLER

EK 1. Rozasea Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQol)

1. Rozasea hastalığının ciddi olabileceğinden endişelenirim (kaygı duyarım).	Duygulanım
2. Rozasea hastalığım batma veya yanma hissettirir.	Semptom
3. Rozasea hastalığımdan kaynaklanan izlerden dolayı endişelenirim (kaygı duyarım).	Duygulanım
4. Rozasea hastalığının daha kötü olabileceğinden endişelenirim (kaygı duyarım).	Duygulanım
5. Rozasea tedavisinden kaynaklanan yan etkilerden endişelenirim (kaygı duyarım).	Duygulanım
6. Rozasea lezyonlarım beni tedirgin (rahatsız) eder.	Semptom
7. Rozasea hastalığımdan dolayı utanırım.	Duygulanım
8. Rozasea hastalığımdan dolayı hayal kırıklığına uğrarım.	Duygulanım
9. Rozasea hastalığım cildimi hassas yapar.	Semptom
10. Rozasea hastalığımdan dolayı sinirlenirim.	Duygulanım
11. Cildimin görünüşünden (kızarıklık, leke) dolayı sıkılırım.	Duygulanım
12. Rozasea hastalığım beni utangaç yapar.	Duygulanım
13. Rozasea lezyonlarımı makyaj ile örtmeye (gizlemeye) çalışırım.	Fonksiyon
14. Rozasea hastalığının sürekli olmasından veya tekrarlamasından dolayı sıkıldım.	Duygulanım
15. Rozasea hastalığıma neden olan bazı yiyecek veya içeceklerden uzak dururum.	Fonksiyon
16. Cildimi pürüzlü hissedirim (düzensiz, eşitsiz, pürüzlü).	Semptom
17. Cildim kızarır.	Semptom
18. Cildim kolayca tahriş olur (kozmetikler, temizleyiciler, tıraş losyonu).	Semptom
19. Gözlerim beni rahatsız eder (kuru veya pütürlü).	Semptom
20. Rozasea hastalığım ile ilgili düşünürüm.	Duygulanım
21. Rozasea hastalığıma neden olan belirli çevresel etkenlerden (nem, sıcak, soğuk) kaçınırım.	Fonksiyon