



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROZASE HASTALARINDA SERUM TWEAK VE TRAIL
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İmge DURMAZ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Dursun TÜRKMEN**

MALATYA-2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ROZASE HASTALARINDA SERUM TWEAK VE TRAIL
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. İmge DURMAZ
ORCID ID: 0000-0001-8971-5712**

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Dursun TÜRKMEN**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rozase	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyopatogenez	3
2.1.3. Klinik Bulgular, Tanı ve Sınıflandırma	6
2.1.4. Tedavi	8
2.1.5. Rozase ile İlişkili Komorbiditeler	12
2.1.6. Rozase ve oksidatif stres ilişkisi.....	12
2.2. TWEAK	13
2.3. TRAIL	14
3. MATERYAL VE METOD.....	16
3.1. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
KAYNAKLAR	33
EKLER.....	43

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimi hazırlamamda büyük bir sabır ve hoşgörü ile bana yol gösteren, birlikte çok severek çalıştığım tez danışmanım Doç. Dr. Dursun Türkmen'e ;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, her türlü sıkıntımızda bizleri destekleyen, sonsuz hoşgörü ve anlayış gösteren anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serpil Şener ve değerli hocam Doç. Dr. Nihal Altunışık'a;

Kliniğimizden bir süre önce ayrılmış olsa da bize her zaman desteğini hissettiren, bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocam Doç. Dr. Gülbahar Saraç'a;

Tezimi hazırlamamda TTU-2021-2421 proje numarasıyla maddi yönden destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, iyi ki tanıdığımı dediğim, benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan kıdemlilerim, çok sevgili arkadaşlarım Dr.Suat Sezer ve Dr İrem Mantar'a;

Birlikte çalışmaktan çok keyif duyduğum, bana her zaman destek olan asistan arkadaşlarım Dr.Selami Arslan, Dr Mücahit Marsak, Dr Ayşegül Özgül, Dr Didem Kısacık, Dr Yağmur Polat, Dr Kübra Özcan, Dr Hacer Vural, Dr Bengisu Ketenci, Dr Fatma Bengisu Baran ve Dr Alperen Bakırcıoğlu'na; kliniğimizde her zaman desteklerini hissettiğim, beraber çalışmaktan keyif duyduğum Sevim Şeker, Meryem Dikenli, Mehtap Kozan, Sevilay Abacı, Gülay Yaman ve diğer personellerimize;

Dermatolojiyi seçmemde büyük etkisi olan ve kendisi de bir hekim olan kuzenim Şahan Durmaz'a; beni her zaman maddi manevi destekleyen ve dualarıyla yanımda olan anne ve babama; her zaman, her koşulda bana en büyük desteği veren, her zaman yanımda hissettiğim canım ablama sonsuz teşekkür ederim.

Dr İmge Durmaz

ÖZET

Rozase Hastalarında Serum TWEAK ve TRAIL Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: Rozase, klinik olarak eritem, papül, püstül ve fimatöz lezyonlar şeklin cilt bulguları ile karakterize kronik enflamatuvar yüz dermatozudur. Genetik, immün faktörler, nörovasküler düzensizlik, mikroorganizmalar ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir ancak rozasenin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. TWEAK ve TRAIL bazı enflamatuvar ve ototimmün hastalıkların patogenezinde rolü olduğu düşünülen iki sitokindir. Çalışmamızda rozase hastalarında TWEAK ve TRAIL düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak rozase tanısı konulan 40 rozase hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların klinik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, daha önceki tedaviler gibi bilgiler içeren anamnez alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde TWEAK, TRAIL ve oksidatif stres belirteçleri çalışıldı. Ayrıca hastaların açlık kan şekeri, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, CRP, troponin I değerleri ölçüldü.

Bulgular: TWEAK ve TRAIL düzeyleri hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. TRAIL düzeyleri istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. Hastalardaki TWEAK ve TRAIL düzeylerinin her ikisi de erkeklerde kadınlardan daha yüksek sonuçlandı.

Sonuç: TRAIL düşüklüğünün artmış KVVH riskine işaret edebileceği araştırılmaktadır. Bu açıdan rozase hastalarında bu ilişkiyi inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Rozase daha çok kadın popülasyonda görülen bir hastalık olduğu için çalışma sonuçlarımız diğer hastalıklara göre bu farklı tutulumdan etkilenmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Rozase, TWEAK, TRAIL, oksidatif stres, kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Investigation of Serum TWEAK and TRAIL Levels in Rosacea Patients

Aim: Rosacea is a chronic inflammatory facial dermatosis clinically characterized by skin manifestations of erythema, papules, pustules and phymatous lesions. Genetics, immune factors, neurovascular irregularity, microorganisms and environmental factors are thought to play a role in the development of the disease, but the pathogenesis of rosacea is not fully understood. TWEAK and TRAIL are two cytokines thought to have a role in the pathogenesis of some inflammatory and autoimmune diseases. In our study, we aimed to examine the levels of TWEAK and TRAIL in patients with rosacea.

Material and Method: 40 rosacea patients who applied to Inonu University Medical Faculty Dermatology outpatient clinic and were diagnosed with rosacea and 40 age- and sex-matched healthy controls were included in the study. Clinical examinations of the patients were performed. An anamnesis containing information such as age, gender, duration of disease, and previous treatments was obtained. TWEAK, TRAIL and oxidative stress markers were studied in serum samples taken from the patient and control groups. In addition, fasting blood sugar, HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride, CRP, troponin I values of the patients were measured.

Results: TWEAK and TRAIL levels did not differ statistically significantly in the patient and control groups. Although TRAIL levels were not statistically significant, they were found to be lower in the patient group compared to the control group. Both TRAIL and TWEAK levels in patients resulted in higher men than women.

Conclusion: It is being researched that low TRAIL may indicate an increased risk of cardiovascular disease. In this respect, more studies are needed to examine this relationship in patients with rosacea. Since rosacea is a disease seen mostly in the female population, our study results may have been affected by this different involvement compared to other diseases.

Keywords: Rosacea, TWEAK, TRAIL, oxidative stress, cardiovascular risk

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMP	: Anti-Mikrobiyal Peptit
Ark.	: Arkadaşları
BMI	: Beden Kitle İndeksi
CCL	: Kemokin (CC Motif) Ligandı
CRP	: C-Reaktif Protein
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
ERK1/2	: Hücre Dışı Düzenlenmiş Kinaz 1/2
ETR	: Eritematotelanjiektatik Rozase
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fn14	: Fibroblast Büyüme Faktörü ile İndüklenebilir 14
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)
HT	: Hipertansiyon
HP	: Helicobacter Pylori
IGA	: Araştırmacının Global Değerlendirmesi
IL	: İnterlökin
IP-10	: İnterferon Gama ile İndüklenen Protein 10
IPL	: Intense pulsed light
JNK	: c-Jun-N-Terminal Kinaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KLK	: Kallikrein
KVH	: Kardivasküler Hastalıklar
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MHC	: Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mRNA	: Haberci Ribonükleik Asit
Nd:YAG	: Neodimiyum Katkılı, İtiryum-Alüminyum-Garnet
NF-κβ	: Nükleer Faktör-κβ
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi (mmol Trolox/mmol H ₂ O ₂)
PDL	: Pulsed Dye Laser
PPR	: Papülopüstüler Rozase
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAS	: Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)
T/D	: Tiyo/Disülfid
Th	: T Helper
TLR	: Toll Like Receptor
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TOS	: Total Oksidan Kapasite (μmol H ₂ O ₂ Equiv/L)
TRAF-	: TNF Reseptörü ile İlişkili Faktör-
TRAIL	: Tümör Nekroz Faktörü ile İlişkili Apoptoz İndükleyici Ligand (Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand)
TRAIL-R	: TRAIL Reseptörü
TRP	: Geçici Reseptör Potansiyeli
TRPA1	: Geçici Reseptör Potansiyeli Ankrin 1
TRPV1	: Geçici Reseptör Potansiyeli Vanilloid 1
TWEAK	: Tümör Nekroz Faktörü ile İlişkili Zayıf Apoptoz İndükleyicisi (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis)
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Rozase hastalarında erkek ve kadınlardaki TRAIL düzeyleri kıyaslaması	21
Şekil 4.2. Rozase hastalarında erkek ve kadınlardaki TWEAK düzeyleri kıyaslaması .	21
Şekil 4.3. Hasta grubunda TWEAK ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki.....	23
Şekil 4.4. TWEAK düzeyi ile total tiyol korelasyonu	24
Şekil 4.5. TWEAK düzeyi ile native tiyol korelasyonu	25



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Rozase Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 2.2. Rozasenin tanısal, majör ve ikincil özellikleri temelinde yeni sınıflandırması.	7
Tablo 2.3. Rozase Tedavi Algoritması.....	9
Tablo 3.1. Araştırmacının global değerlendirmesi (IGA) skoru	16
Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi	18
Tablo 4.2. Rozase hastalarına ilişkin verilerin dağılımları	18
Tablo 4.3. Rozase hastalarının klinik ve laboratuvar verileri	19
Tablo 4.4. Grupların TWEAK ve TRAIL düzeyleri açısından değerlendirilmesi	19
Tablo 4.5. Rozase hastalarında demografik ve klinik durumlara göre TWEAK ve TRAIL düzeyleri ortalaması	20
Tablo 4.6. Hasta grubunda TWEAK ve TRAIL düzeyleri ile demografik ve klinik durumların korelasyonu	22
Tablo 4.7. Grupların oksidan-antioksidan-tiyol düzeyleri açısından değerlendirilmesi	23
Tablo 4.8. Hasta grubunda oksidan –antioksidan-tiyol düzeylerinin TWEAK ve TRAIL ile olan korelasyonları	24
Tablo 4.9. Kontrol grubunda oksidan –antioksidan-tiyol düzeylerinin TWEAK ve TRAIL ile olan korelasyonları	25

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozase, sıklıkla yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olan, yaygın bir kronik enflamatuvar yüz dermatozudur. Rozase, eritem, papül, püstül ve fimatöz lezyonlar şeklinde çok çeşitli cilt bulguları ile karakterizedir. Lezyonlar esas olarak yüzün orta kısmında bulunur. Başlıca semptomları yanma, batma, kaşıntı hissi ve ışığa karşı hassasiyettir (1). Rozase için en büyük riskin açık tenli güneşe duyarlı cilde sahip beyaz ırkta (cilt fototipleri I ve II) olduğu görülmektedir. Açık tenli popülasyonlarda prevalans tahminleri yüzde 2 ila 22 arasında değişmektedir. Kutanöz rozase, fimatöz rozase dışında güçlü bir kadın baskınlığı gösterir ve genellikle 30 yaşından sonra tanı konulur (2). Rozasenin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak genetik, immun faktörler, nörovasküler düzensizlik, mikroorganizmalar ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (3). Keratinositlerde Toll Like Receptor-2 (TLR-2) aktivasyonu üzerine proenflamatuvar sitokinler/kemokinler ve pro-anjiyogenik faktörler salınması eritem, telanjiyektazi gibi rozase semptomları ile ilişkilendirilmiştir (4).

Rozase, primer olarak bir cilt hastalığı olmakla birlikte, rozase ve sistemik komorbiditeler arasında önemli ilişkiler olduğuna dair kanıtlar vardır (5-7). Orta ve şiddetli rozase, hiperlipidemi, hipertansiyon, metabolik, kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir(8).

Tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesinin bir üyesi olan tümör nekroz faktörü ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyicisi (TWEAK), hücreler üzerinde fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14 (Fn14) adlı reseptörüne bağlanarak etki eder. Birleşmeleri, anjiyogeneze, proenflamatuvar sitokin ekspresyonu ve bir dizi hücre içi sinyal iletim basamaklarını aktive eder ve sonuç olarak, hücre ölümüne, çoğalmasına, göçüne veya hayatta kalmasına yol açar (9). TWEAK/Fn14 aktivasyonu enflamatuvar hücreleri toplayarak, sitokin üretimini teşvik ederek psöriyazis, atopik dermatit, kutanöz vaskülit, human papilloma virüs enfeksiyonu, kutanöz otoimmün hastalıklar ve cilt tümörleri gibi çeşitli cilt bozukluklarının patogenezinde çok önemli bir rol oynar. Şiddetli enflamatuvar yanıtları baskılamak, cilt hastalıklarını tedavi etme stratejilerinden biridir. Bu nedenle, TWEAK/Fn14 yolu, enflamatuvar cilt hastalıkları için yeni terapötiklerin geliştirilmesinde potansiyel bir hedef olabilir (10).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) batı ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerindendir. Koroner arter hastalığı, felç, periferik arter hastalığı ve aort anevrizması gibi çeşitli patolojileri içerir ve enflamasyonun önemli bir rol oynadığı patolojik bir vasküler yeniden şekillenme ile karakterizedir. Tümör nekroz faktörü süper ailesinin farklı üyeleri ve onların aynı kökenli reseptörleri arasındaki etkileşim, KVH'nı patogeneze katılabilecek bazı biyolojik süreçleri indükler (11). TWEAK/Fn14 aktivasyonunun, akut ve kronik KVH ile ilişkili damar ve kalp yeniden şekillenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL), apoptozu indükleyen ve deri dahil birçok organda yapısal olarak eksprese edilen tümör nekroz faktörü ailesinin bir üyesidir (12). Birçok kanser hücresinde apoptotik etkisi olduğu gösterilmiş olan TRAIL'in, sağlıklı bazı hücrelerde, örneğin vasküler düz kas hücrelerinde ve vasküler endotel hücrelerde proliferasyonu tetiklediği gözlenmiştir (13). Yapılan bazı çalışmalarda TRAIL'in vasküler ve enflamatuvar hastalıkların gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (14).

Bildiğimiz kadarıyla rozase hastalarında serum TWEAK ve TRAIL düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada rozase hastalarında serum TWEAK ve TRAIL düzeylerini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Rozase

Rozase, kronik, tekrarlayıcı, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sıklıkla yüzün orta kısmında gözlenen geçici veya kalıcı eritem, telanjiyektaziler, papül ve püstüllerle karakterizedir (15).

2.1.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda rozase prevalansı %0,09 ile %22,41 arasında değişmektedir (16). Genellikle 30 ve 50 yaş arası genç erişkinleri etkilemektedir. Kadınlarda ve fitzpatrik deri tipi 1 ve 2 olanlarda daha sık görülmektedir. Ancak erkeklerde seyri daha şiddetli, komplikasyonları daha sık ve fimatöz tipin görülme sıklığı daha fazladır. Oküler tutulum her iki cinsten eşit görülmektedir (17, 18).

2.1.2. Etiyopatogenez

Rozasenin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; ancak genetik, bağışıklık sistemi ile ilgili faktörler, nörovasküler düzensizlik, mikroorganizmalar ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Genetik Yatkınlık

Hastalığın açık tenli kişilerde daha yaygın görülmesi ve etkilenen aile bireylerinde rozase görülme olasılığının artmış olması altta yatan genetik bir zemini düşündürmektedir (15). Yapılan bir genetik analizde glutatyon S-transferaz polimorfizminin rozase ile ilişkisi saptanmıştır. Bu enzim reaktif oksijen bileşiklerini katalizlediği için glutatyon S-transferaz polimorfizmi oksidatif stres artışına yol açarak rozaseyi tetiklemektedir (19). Ayrıca, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II proteinleri olan üç insan lökosit antijeni (HLA) allelinin (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* ve *HLA-DQA1*) rozase ile ilişkili olduğu saptanmıştır(20).

Tetikleyici Faktörler

Ultraviyole

Ultraviyole (UV) radyasyonu rozase için iyi bilinen bir tetikleyicidir. UV radyasyon maruziyeti kızarıklığa ve rozase semptomlarının kötüleşmesine yol açabilir.

UV-A matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyonunu artırıp kollajen denatürasyonuna neden olurken, UV-B fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini indükler. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında rozase hastalarında reaktif oksijen türleri (ROT) daha yüksek seviyelerde izlenmiştir. Keratinositler ve fibroblastlar tarafından enflamatuvar mediyatörlerin salınımını teşvik eden ROT üretimi UV ile artmaktadır (3).

Sıcaklık

Isıya maruz kalmanın rozase ile önemli bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Vazodilatasyon, ısıya maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Tekrarlayan vazodilatasyon, rozase patogeneğinde önemli bir rol oynayan anjiyogeneze yol açar. Post-kapiller venüller, tekrarlanan vazodilatasyon ile aktive edilir. Bu aktivasyon, protein üretimine ve lökositlerin agregasyonuna yol açar, ardından selektin ve hücre adezyon molekülleri salınır ve anjiyogenezi uyarır (21-23). Ayrıca sıcaklık artışı hücrelerde non selektif kalsiyum kanalları olan geçici reseptör potansiyeli vanilloid-1 (TRPV1) ve geçici reseptör potansiyeli ankrin-1 (TRPA1)'i aktive etmektedir. Rozaseli hastalarda artmış TRPV1 gen ekspresyonu kızarıklık atakları ve vazomotor disregülasyondan sorumludur (24, 25).

Mikrobiyal Stimulasyon

Demodex folliculorum ve *Demodex brevis* yüzde foliküler infundubulumlarda bulunan akarlardır ve rozaseli hastalarda normal popülasyondan daha yüksek miktarda saptanmıştır (26). *Demodex* akarlarında bulunan kitin TLR-2 üzerinden enflamatuvar cevabı artırmaktadır (3).

Bacillus oleronius, *demodex* akarları üzerinde yaşayan gram negatif bir bakteridir. *Bacillus oleronius*, TLR-2 ve nötrofil aktivasyonu ile enflamasyonu tetikler, interlökin-6 (IL-6), IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF)- α ekspresyonunu artırır (27-29).

Rozaseli hastalarda *Helicobacter pylori* (HP) prevelansının daha yüksek bulunması, rozaseli hasta serumlarında HP'ye karşı yüksek antikor saptanması, HP'nin rozase patogeneğinde rol oynadığını düşündürmekle birlikte bu ilişki tam olarak kanıtlanmamıştır (30-32). Ayrıca *Staphylococcus epidermidisin* de rozase patogeneğinde etkisinin olabileceği düşünülmektedir (33).

Stres

Psikolojik stresörlerin ve stresle ilişkili moleküllerin (epinefrin, glukokortikoidler ve noradrenalin), dendritik hücreler ve lenfosit immün yanıtları dâhil olmak üzere deri adaptif immün yanıtlarında çeşitli hücre davranışlarını ve immün hücrelerin sitokin profillerini etkilediği gösterilmiştir. Akut psikolojik stres, mast hücre aktivasyonu ve IL-6'nın salınımı ile ilişkili bulunmuştur. IL-6 immün reaksiyonları indükleyebilir. Ayrıca stresin güçlü bir vazodilatör olan kalsitonin geni ile ilişkili peptit salınımı ile fasiyal eriteme yol açtığı düşünülmektedir (34).

Diyet ve Alkol

Ulusal Rozase Derneği tarafından 400'den fazla hasta üzerinde yapılan bir ankette, sıcak içecekler, alkol, kapsaisin içeren bazı baharatlar ve biberler, sinnamealdehit içeren domates, narenciye, tarçın ve çikolata gibi birçok gıda tetikleyici olarak belirtilmiştir (35).

Diyet ve ısı gibi çeşitli uyaranlar geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanallarını aktive edebilir ve kızarma ve yanma semptomlarına yol açan nörojenik vazodilatasyon yoluyla cilt kan akışının artmasına neden olabilir. TRP kanalları, vazoregülasyon, ağrı algısı ile enflamasyonda rol oynar ve rozase hastalarında oranları artmıştır (25, 36).

İmmün Sistem Değişiklikleri

Rozase hastalarında doğuştan gelen bağışıklık sistemi bozulur. Bu, anormal bir enflamatuvar sitokin salınımına ve bir anti-mikrobiyal peptit (AMP) yanıtına yol açar. Normal cilt ile karşılaştırıldığında, rozaseden etkilenen cilt, önemli ölçüde daha fazla katelisidin ekspresyonuna sahiptir. Lökositler ve epitel hücreleri tarafından ifade edilen bir AMP olan katelisidin, önemli bir bakteri savunma molekülüdür. Katelisidin, bir serin proteaz olan kallikrein-5 (KLK-5) tarafından aktif formu LL-37'ye bölünür. Rozase hastalarında hem LL-37 hem de KLK-5 molekülleri normal cilttekilerden farklıdır. Bu farklılıklar, lökosit kemotaksisi, vazodilatasyon, anjiyogenez ve hücre dışı matris birikimi gibi anormal etkilere neden olur (35, 37).

Rozaseli hastalarda epidermal bariyerin bozulması ve alkali pH, proteaz aktivitesinde artmaya yol açarak KLK-5 ve LL-37'nin artması ile ilişkilendirilmiştir (38).

Rozaseli hastaların cildinde, TLR-2 ve MMP'lar daha yüksek oranda saptanmıştır. TLR-2, bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı doğal immun yanıtı aktive eden, zara bağlı bir proteindir. Rozaseden etkilenen deride keratinositler üzerinde bulunan TLR-2, demodex gibi tetikleyici faktörler ile aktive edildiğinde KLK-5, LL-37, IL-8, IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artar. Rozase hastalarında MMP-9 ve MMP-2'nin artmış sentezi KLK-5 ve LL-37 düzeylerinin artmasına neden olabilir (3,39).

Adaptif immun sistemin rolü incelendiğinde rozasede T helper 1 (Th1) ve Th17 artışı görülmüştür. Ayrıca rozaseli ciltte artmış bulunan IL-17, VEGF yolu ile angiogenezi tetiklemekte ve keratinositlerden LL-37 salınımını indüklemektedir (40, 41).

Nörovasküler Düzensizlik

TRP ailesi vanilloid ve ankirin reseptörleri olmak üzere başlıca iki gruptan oluşur. Rozasede ısı, etanol ve kapsaisin gibi tetikleyici faktörlerle aktive olan TRP kanalları substans P, hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptit ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit gibi vazoaktif nöropeptitlerin salınımına yol açar. Bu vazoregülatuvar nöropeptitler, rozasede karakteristik bir bulgu olan kızarıklık ataklarını indükleyen kritik araçlardır (42).

2.1.3. Klinik Bulgular, Tanı ve Sınıflandırma

Rozase tipik olarak, cinsiyete ve yaşa özgü değişebilen lezyon özellikleri ile yüzün santralinde simetrik olarak ortaya çıkar. Geçici veya kalıcı kızarıklık genellikle genç yaşlarda ilk hastalık belirtileridir ve ileri yaşlarda telanjiyektaziler oluşur. Genel rozase bulguları, geçici veya kalıcı eritem, telanjiyektazi, papül, püstül, fimatatöz değişikliklerdir. Ek olarak, hastalar sıklıkla batma, yanma ve çok nadiren kaşıntı hissi tariflerler (42-44).

Rozasenin ilk sınıflandırması ve tanı kriterleri Ulusal Rozase Derneği uzman paneli tarafından 2002'de yayınlandı ve rozase eritemato-telanjiyektatik rozase (ETR), papülopüstüler rozase (PPR), fimatöz ve oküler rozase olarak tanımlanan dört farklı klinik alt tipe ayrıldı. 2016'da daha hasta merkezli bir fenotip yaklaşımını vurgulayan güncellenmiş bir rozase sınıflandırması yayınlandı (42).

Tablo 2.1. Rozase Tanı Kriterleri (Ulusal Rozase Derneği-2002) (45).

Primer özellikler	Sekonder özellikler
Eritem atakları	Yanma, batma hissi
(flushing)	Ciltte kuruluk
Kalıcı eritem	Ödem
Papül ve püstüller	Oküler bulgular
Telanjiyektaziler	Plak oluşumu
	Periferal yerleşim
	Fimatöz değişiklikler

En az 1 primer özellik bulunması tanı koydurur.

Tablo 2.2. Rozasenin tanısal, majör ve ikincil özellikleri temelinde yeni sınıflandırması (42).

*Tanısal özellikler	**Majör özellikler	Sekonder özellikler
Tetikleyici faktörler tarafından	Geçici sentrofasiyal eritem	Yanma, batma hissi
alevlenme ile ilişkili kalıcı	İltihaplı papüller / püstüller	Ciltte kuruluk
sentro-fasiyal eritem	Telanjiyektazi	Ödem
Fimatöz değişiklikler	Oküler belirtiler	

*Bu özellikler tek başına rozase için tanı koydurucudur.

**Tipik olarak bir sentrofasiyal dağılımda bulunan iki veya daha fazla ana özellik tanısal olarak kabul edilebilir.

Eritemato-telanjiyektatik rozase

Kızarıklık atakları ve kalıcı santral yüz eritemi ile karakterizedir. Kızarıklık ayrıca periferal bölgeyi de (yüz, kulaklar, boyun ve göğsün üst kısmı) içerebilir. Ancak perioküler bölge tipik olarak korunur. Telanjiyektazlar ETR'de yaygındır, ancak tanı için zorunlu değildir (36).

Papülopüstüler rozase

ETR'de görülen özelliklere ek olarak, PPR'li hastalarda yine santral yerleşimli papül ve püstüller bulunmaktadır. Şiddetli vakalarda, bu enflamasyon atakları kronik yüz ödemine yol açar (36).

Fimatöz rozase

Deride belirgin kalınlaşma, deri yüzeyinde düzensiz nodüller ile karakterizedir. Bu değişiklikler sebace bezden zengin herhangi bir bölgede ortaya çıkabilir. Ancak burun en çok etkilenen alandır. Diğer alt türlerinden farklı olarak erkeklerde daha yaygındır (36).

Oküler Rozase

Ulusal Rozase Uzman Komitesi tarafından tanımlanan semptom ve bulgulardan en az bir tanesine bulunması oküler rozase tanısı koydurur. Bu belirtiler; sulu veya kanlı görünüm, yabancı cisim hissi, yanma, batma, kuruluk, kaşıntı, ışığa duyarlılık, bulanık görme, konjonktivada telanjiektaziler ve perioküler bölge ile göz kapaklarında eritem olarak sıralanabilir (36).

2.1.4. Tedavi

Güneş maruziyeti, duygusal stres, sıcak hava, soğuk hava, rüzgar, ağır egzersiz, alkol tüketimi, sıcak banyolar, baharatlı yiyecekler, nem, iç mekan sıcaklığı, belirli cilt bakım ürünleri, ısıtılmış içecekler gibi tetikleyici faktörlerden uzak durulmalıdır. Güneşe maruz kalma, kızarma ve eritem gelişiminde önde gelen bir etki olabileceğinden, hastalara her zaman güneşten koruyucular, tercihen çinko oksit veya titanyum dioksit içeren mineral inorganik ürünler kullanmaları tavsiye edilir, çünkü bunlar bir yan ürün olarak ısı üretmezler ve daha çok fiziksel koruma sağlarlar. Hastalara cildini tahriş etmeyen temizleyiciler ve ciltte tıkalıcı olmayan nemlendiriciler seçmeleri önerilebilir. Hastalar, bir sindet (sentetik deterjan) veya tahriş edici olmayan bir temizleyici kullanarak yüzü nazıkçe yıkamalı ve topikal tedavi veya diğer ürünleri uygulamadan önce yüzün tamamen kurummasını beklemeli çünkü cilt ıslakken batma olasılığı daha yüksektir. Kozmetikler, özellikle yeşil veya sarı tonlarında olanlar, kızarıklık görünümünü azaltmada etkili olabilirler (46).

Brimonidin ve oksimetazolin

Brimonidin jel, hastaların çoğunda kalıcı yüz eriteminde azalmaya yol açan vazokonstriktif özellikte ve seçici bir α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir. Brimonidin %0,33 jel, 2013 yılında rozase tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Topikal brimonidin tartrat jel genellikle iyi tolere edilir, en yaygın yan etkiler; yanma hissi, kontakt dermatit ve artan eritemdir. Bununla birlikte,

eşlik eden depresyon, KVH, raynaud fenomeni ve ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Oksimetazolin, güçlü α -1 ve kısmi α -2 adrenerjik reseptör antagonistidir. Derideki küçük damarlara brimonidin jelden daha az afinitesi vardır (2, 47).

Tablo 2.3. Rozase Tedavi Algoritması (48)

Geçici Eritem	Adrenerjikler (topikal) Beta blokerler(oral)
Kalıcı Eritem	Brimonidin (topikal) Lazer ve ışık sistemleri
Telanjiyektazi	Elektrodesikasyon Lazer ve ışık sistemleri
İnflamatuvar papül püstüller	
Hafif-Orta	Azeleik asit (topikal) İvermektin (topikal) Metronidazol (topikal) Doksisiklin (oral)
Şiddetli	İvermektin (topikal) Doksisiklin, izotretinoin (oral)
Fimatöz değişiklikler	
İnflamatuvar	Doksisiklin, izotretinin(oral)
Non-enflamatuvar	Fiziksel yöntemler

β -blokerler

Seçici olmayan β -blokerler, kutanöz kan damarlarındaki β -reseptörlerini bloke ederek kızarmayı azaltabilir. Ancak hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkileri nedeniyle rozase kaynaklı yüzde kızarma tedavisinde çok kullanılmamaktadır. Seçici olmayan β -bloker, nadolol kullanan 15 hastadan oluşan bir vaka serisinde, kızarma reaksiyonlarında net bir fayda saptanmamıştır. Bir α ₁-, β ₁- ve β ₂-antagonisti olan karvedilol bazı hastalarda etkili olmuştur (49).

Lazer ve ışık tedavileri

Lazer tedavisi eritem ve telanjiyektazileri azaltabilir. Pulsed dye laser (PDL) ve intense pulsed light (IPL) eritemato-telanjiyektatik rozasede benzer etkinliklik gösterir. Farklı klinik çalışmalarda, neodimiyum katkılı, itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazerin ETR ve PPR'de etkili olduğu gösterilmiştir. Karbondioksit lazer fimatöz rozasede faydalı olabilir (47).

İntradermal botulinum toksin-A

Nörojenik vasküler disfonksiyon, rozasede çok önemli bir patojenik mekanizma olabilir. Asetilkolinin kutanöz vazodilatasyon üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Botulinum toksin-A, presinaptik asetilkolin salınımını ve ardından kutanöz kan dolaşımı kontrolünü bloke ederek eritemin azaltılmasında etkili olabilmektedir (47).

Topikal metronidazol ve azeleik asit

Metronidazol bir nitroimidazol antibiyotiktir. Topikal metronidazolün oksidatif stresi azaltarak eritem ve enflamasyonu azalttığı düşünülmektedir. Jel, krem, losyon formları mevcuttur. Benzer etkinlikte olan iki farklı konsantrasyonu (%0,75 ve %1) bulunmaktadır (49, 50).

Azelaik asit doymuş bir dikarboksilik asittir. Azelaik asit, reaktif oksijen türlerini ve IL-1, IL-6 ve TNF- α olarak proenflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek eritem ve enflamasyonu azaltır. Her iki topikal ajanın irritasyon, kuruluk, yanma, kaşıntı gibi lokal yan etkileri görülebilir (49, 50).

İvermektin

Topikal ivermektin, antiparaziter ve antienflamatuvar özellikler gösteren yeni bir terapötik seçenektir. Papülopüstüler rozase tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan bir klinik çalışmada etkinliği topikal metronidazolden bir miktar daha yüksek bulunmuştur (50).

Sodyum sülfasetamid

Sodyum sülfasetamid %10, %5 kükürtlü veya sülfürsüz formülasyonlar şeklinde uzun süredir papülopüstüler rozase tedavisinde kullanılmaktadır (2).

Diğerleri

Makrolidler ve makrolid analogları, permetrin, retinoidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, dapson, benzoil peroksit, transamin rozasede off label (endikasyon dışı) tedaviler olarak kullanılır, ancak genellikle anekdotal kanıtlara dayalıdır (2).

Sistemik tedaviler

Rozase tedavisi için çeşitli doz rejimlerinde oral tetrasiklin ve doksisisiklin yaygın olarak kullanılmaktadır ancak FDA tarafından enflamatuvar rozase lezyonlarının

tedavisinde onaylanan (2006) tek sistemik tedavi, modifiye salınımlı doksisisiklinin günde bir kez 40 mg kullanımıdır. Doksisisiklinin günde bir kez 40 mg'lık dozajı anti-enflamatuar etkiye sahip olup antimikrobiyal özelliği yoktur. Tetrasiklin kullanamayan enflamatuvar rozase hastalarında, etkinlik ve güvenlik verileri sınırlı olsa da oral azitromisin bir alternatif gibi görünmektedir (2).

Daha şiddetli veya kalıcı papülopüstüler ve erken fimatöz rozase vakalarında, oral izotretinoin tedavisi kullanılabilir. Düşük doz izotretinoinin (günlük 0,3 mg/kg), dirençli papülopüstüler rozase için etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, akne vulgaristeki izotretinoinin aksine, tedavinin kesilmesinden sonra nüks yaygındır (2).

Sistemik otoimmün hastalıkları olan hastalarda kullanılan hidroksiklorokin, rozase hastaları için de yeni bir tedavi seçeneğidir. Rozase benzeri bir fare modelinde, hidroksiklorokin, muhtemelen mast hücrelerinin immün yanıtını düzenleyerek, rozase benzeri dermatiti iyileştirdiği gösterilmiştir (51).

Oküler rozase tedavisi

Rozase hastalarının %50'den fazlasında oküler tutulum görülebilir. Oküler rozase için, kapak hijyeni, meibomian bezlerinin blokajını kaldırmak için ılık kompresler, lipid içeren suni gözyaşı solüsyonları ve ayrıca topikal siklosporin, sistemik azitromisin ve tetrasiklinler kullanılmaktadır. Hafif oküler rozaseali hastalar genellikle gözlerde kuru, kumlu bir his ile başvururlar; genellikle kapak hijyeni ve kayganlaştırıcı göz damlaları ile tedavi edilebilirler. Daha şiddetli oküler rozaseli hastalar, gözlerde yanma veya batma, kapak kenarlarında kabuklanma, şalazyon ve hordeolum oluşumu ile başvurur. Bu hastalarda topikal veya sistemik antibiyotikler (tetrasiklin) ya da siklosporin kullanılabilir (2, 52).

Fimatöz rozase tedavisi

Hafif rinofima izotretinoin ile sistemik tedaviye yanıt verebilir. İzotretinoin yağ bezlerini küçültür, ancak ilaç kesildiğinde fimatöz değişikliklerdeki remisyon uzun süre devam etmez. Deformiteli daha şiddetli hastalık en iyi cerrahi eksizyon, elektrocerrahi ve karbondioksit lazer tedavisine yanıt verir. Bununla birlikte, fimatöz rozasenin tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmalar yeterli değildir (2).

2.1.5. Rozase ile İlişkili Komorbiditeler

Rozase hastalarında eşlik edebilecek sistemik bozuklukları tanımak ve taramak bu hastalıkların erken tanı ve tedavisinde faydalı olabilir. Rozase bir dizi KVH, gastrointestinal bozukluklar, nörolojik bozukluklar, metabolik-endokrin ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (52). Bir çalışmada en sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon, dislipidemi, KVH, diyabet, migren, depresyon ve anksiyete olarak saptanmıştır (53).

Rozase hastalarında kronik enflamasyon sistemik olabilir ve bu enflamasyon rozase ile kardiyometabolik hastalıklar arasındaki ilişkide anahtar rol oynayabilir (54). Ayrıca deri mikrobiyotası rozase ve komorbiditeleri arasında bir bağlantı görevi görebilir (55).

2.1.6. Rozase ve oksidatif stres ilişkisi

Oksidatif stres antioksidanlar ve reaktif oksijen radikallerinin arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar ve çeşitli sistemik hastalıklara neden olabilir (56).

ROT, enflamasyon, ışığa duyarlılık, yaşlanma ve tümör gelişimine neden olarak birçok dermatolojik rahatsızlıkta rol oynayabilir. ROT aşırı üretimi, proteinlerde ve lipidlerde hasara neden olur. Serum ve doku proteinlerinde oksidatif hasar geri dönüşümsüzdür ve proteinlerin ve biyomoleküllerin yapı ve aktivitelerinde önemli değişiklikler meydana gelir. Organizmaları oksidatif stresten korumak için bazı doğuştan gelen savunma (antioksidan) mekanizmaları vardır (56, 57). ROT'tan gelen aşırı oksidan stres doğal savunmaların devre dışı bırakılmasına yol açabilir. ROT'un rozasedeki diğer bir etki mekanizması sitokin ve diğer enflamatuvar mediyatörler aracılığı ile olur. Keratinositlerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin ROT aracılı hasara uğraması, lökositlerin kandan dokulara alınmasında güçlü modülatörler olan IL-1 ve TNF- α gibi araçların salınımını artırır. ROT ayrıca VEGF'yi doğrudan indükler (58). Rozasede oksidatif stresin etkili olduğunu ve antioksidan kapasitenin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (57, 59-62,).

Oksidatif stres durumunu değerlendirmek için reaktif oksijen türleri, enzimatik olmayan moleküller ve antioksidan enzimler ölçülebilir. Ancak bu ölçümler, oksidatif stresin küresel değerlendirmesini yansıtmazlar. Oksidatif stres durumu, yeni geliştirilen

bir yöntemle toplam oksidan durum (TOS) ve toplam antioksidan durum (TAS) ölçülerek global olarak değerlendirilebilir (63, 64).

Sülfhidril grubu içeren organik bileşikler tiyol olarak adlandırılır. Tiyoller organizmada protein metabolizmasının anahtar molekülleri arasındadır ve oksidatif stres durumunda ilk tüketilen antioksidanlardır. Plazma tiyol havuzunun çoğunluğu albümin tarafından oluşturulur, ancak küçük miktarlarda protein sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamilsistein tarafından da oluşturulabilir. Yüksek oksidatif stres durumunda, tiyol grupları oksijen aktivasyon işlemlerinin toksik etkilerini en aza indirir. Serumda tiyol seviyeleri düştüğünde antioksidan mekanizmaların etkileri de azalır. Oksidatif stres koşulları altında, azalan tiyol seviyelerine tepki olarak disülfid seviyelerinin artması beklenir. Tiyol/disülfid (T/D) homeostazı, lokal ve sistemik oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılır. Önceki çalışmalar, T/D homeostazındaki bir dengesizliğin diyabet, KVH, romatoid artrit dâhil olmak üzere çeşitli sistemik patolojilere yol açabileceğini göstermiştir (65, 66).

2.2. TWEAK

TNF süper ailesi üyelerinin ligand ve reseptörleri, hücre ölümü, hayatta kalma, proliferasyon ve farklılaşmanın önemli düzenleyicileridir. Birçok organ sisteminin organogenez ve homeostazına katılırlar ve farklı patolojilerdeki enflamatuvar yanıtları düzenlerler. TWEAK, orijinal olarak Chicheportiche ve ark. tarafından keşfedilen TNF ligand süper ailesinin nispeten yeni bir üyesidir (67). TWEAK başlangıçta 249 amino asitlik tip II transmembran proteinleri olarak sentezlenir ve furin endoproteaz tarafından çözünür bir TWEAK varyantı dahil olmak üzere daha küçük formlara dönüştürülebilir. Çözünür TWEAK, ana aktif form olarak kabul edilir. Yapısal olarak TWEAK, bir C-terminali hücre dışı alanı, bir transmembran alanı ve bir N-terminali hücre içi alanından oluşur (68). TWEAK, monositler, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler tarafından eksprese edilir. Makrofajlar/monositler enflamatuvar dokularda çözünür TWEAK'in ana kaynağıdır (10). TWEAK'in etkinliği, hücre dışı düzenlenmiş kinaz 1/2 (ERK1/2), c-Jun-N-terminal kinaz (JNK), p38 mitojen gibi çoklu sinyal yollarını düzenleyerek farklı hastalıkların patogenezinde gösterilmiştir (68). TWEAK bu sinyal yollarının aracılık ettiği proliferasyon, farklılaşma, enflamasyon, doku onarımı, apoptoz ve anjiyogenez gibi çoklu biyolojik süreçte rol almaktadır (69).

TWEAK, TNF reseptörü süper ailesinin en küçük üyesi olan Fn14 reseptörüne bağlanarak etki eder (70). Fn14, tip I transmembran proteinidir. TWEAK bağlanması için gerekli olan hücre dışı bölge, sisteinden zengin bir alana ve TNF reseptörü ile ilişkili faktör- (TRAF-) bağlanma bölgesi olan kısa bir sitoplazmik kuyruğa sahiptir. Fn14 deri, kalp, beyin, böbrek, kolon, ince bağırsak, iskelet kası ve pankreas dâhil olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak eksprese edilir (10).

Enflamasyon, cilt bozukluklarının, özellikle kronik enflamatuvar hastalıkların temel özelliklerinden biridir. Enflamatuvar yanıtlardaki lokal anormallikler sadece cilt dokusunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda ekstrakutanöz ve sistemik komplikasyonlar geliştirebilir. Enflamatuvar cilt hastalıklarında, proenflamatuvar sitokinlerin yanı sıra kemokinler sürekli olarak salınır ve bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu sebep olur. TWEAK/Fn14 etkileşimi, TNF- α , IL-1, IL-6 ve interferon- γ gibi sitokinlerin proenflamatuvar aktivitelerini artırır. TWEAK, makrofajların göçünü destekleyen IL-6, IL-8, kemokin (CC motif) ligandı 5 (CCL5), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör, interferon gama ile indüklenen protein 10 (IP-10), CCL17 ve CCL22 gibi proenflamatuvar sitokinleri eksprese etmek için keratinositleri indükler. TWEAK ayrıca dermal fibroblastlarda IL-6, IL-8, CCL5, IP-10 ve prostoglandin 2'nin yanı sıra mikrovasküler endotelial hücrelerde E-selektin ve hücre içi adhezyon molekülü-1 üretimini indükler (10).

TWEAK Fn14 reseptörüne bağlandığında, nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), protein kinazları içeren çeşitli sinyal transdüksiyon işlemlerini aktive eder. Özellikle NF- $\kappa\beta$, çeşitli sitokinlerin ve MMP'ların oluşumunu indükler. Chicheportiche ve ark. TWEAK'ın TNF ve IL-1 β 'nin proenflamatuvar yanıtlarını güçlendirdiğini ve anjiyogenezi hızlandırdığını belirtmişlerdir (71).

2.3. TRAIL

TRAIL, TNF süper ailesine ait bir tip II transmembran proteinidir. TRAIL, etkisini TNF reseptör süper ailesinin üyeleri olan tip I transmembran proteinleri TRAIL reseptörü-1 (TRAIL-R1) ve TRAIL Reseptör-2 (TRAIL-R2) ölüm reseptörleri aracılığıyla gösterir. TRAIL'in hücre yüzeyinde TRAIL-R1 ve TRAIL-R2' ye bağlanması, hücre ölümünü indükleyen sinyal kompleksini oluşturur. Bu kompleks trimerize reseptör, adaptör Fas proteini ile ilişkili ölüm alanı ve kaspaz-8'den oluşur (72, 73).

TRAIL, beş farklı reseptöre bağlanır. TRAIL, ölüm reseptörleri TRAIL-R1 ve TRAIL-R2' ye bağlandıktan sonra apoptozu indükleyebilir. Ancak zara bağlı tuzak reseptörler olan TRAIL-R3 ve TRAIL-R4, apoptozu indükleyemez. Osteoprotegerin, TRAIL' i inhibe eden çözünür bir reseptördür (73).

Son çalışmalar, TRAIL'in transforme hücrelerin öldürülmesiyle sınırlı olmayan farklı fizyolojik fonksiyonlara da sahip olduğunu göstermektedir. TRAIL'in bir dizi hayvan modelinde otoimmün hastalığı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, TRAIL'in sitokin ve antikor üretimini inhibe etmekten, enflamasyonu, hücre döngüsünün ilerlemesini ve otoreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmeye kadar çeşitli etkileri olduğu belirtilmiştir. TRAIL' in, monositler, doğal öldürücü hücreler ve CD4+ T lenfositleri dâhil olmak üzere bağışıklık sisteminin farklı hücreleri tarafından üretildiği bilinmektedir. Ayrıca nötrofiller de uygun uyarıcı koşullar altında TRAIL üretebilmektedir (74).

TRAIL başlangıçta kanser öldürücü bir sitokin olarak tanımlanmıştır ancak son 10 yılda TRAIL' in öldürmenin ötesinde çoğalma, farklılaşma, angiogenez, göç gibi çoklu hücrel süreçleri modüle edebildiği netleşmiştir. TRAIL negatif makrofajların TRAIL pozitif makrofajlardan önemli ölçüde daha yüksek TNF- α , IL-1 β ve IL-6 eksprese ettiği ve TRAIL pozitif monosit ve makrofajların enflamasyonu azaltmada daha etkili olduğu belirtilmiştir. TRAIL konsantrasyonlarının, endotel kaynaklı nitrik oksit sentazın fosforilasyonunu uyardığı ve insan endotel hücrelerinde hücre içi nitrik oksit konsantrasyonlarını artırdığı saptanmıştır (75). TRAIL'in TRAIL-R4'e bağlanması NF- κ B 'yı aktive eder ve bu IL-8, monosit kemoatraktan protein 1 ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla sonuçlanır (76).

TRAIL'in kanser ve otoimmün hastalıklar dışında KVH gelişiminde de etkisi araştırılmıştır. KVH'ı olanların dolaşımında TRAIL seviyeleri azalmıştır. İnsanlarda, düşük plazma TRAIL seviyeleri, KVH'ın ve mortalite artışının işareti olabilir (75).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.12.2020 tarihli ve 2020/177 sayılı kararı ile onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-2421 numaralı proje kodu ile desteklenmiştir.

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak rozase tanısı konulan 18 yaş üstü 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 katılımcı dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen kişilerden çalışma hakkında yazılı onam alındı. 18 yaşın altındakiler, gebe veya laktasyonda olanlar, eşlik eden kronik enflamatuvar veya otoimmün sistemik ya da cilt hastalığı olanlar, son 1 ay içinde sistemik tedavi ya da son 2 hafta içerisinde topikal tedavi almış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Rozase hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi, daha önce rozase için hangi tedavileri aldıkları, aile öyküsü olup olmadığı not edildi. Dermatolojik muayene ile rozase klinik alt tipi belirlendi. Hastalık şiddeti araştırmacının global değerlendirmesi (IGA) skoruna göre belirlendi. IGA skorlaması 5 puanlık bir ölçekten oluşmaktadır (77).

Tablo 3.1. Araştırmacının global değerlendirmesi (IGA) skoru

Rozase kliniği	IGA skoru
Temiz; hiçbir belirti veya semptom yok	0
Minimal; bir veya iki papül	1
Hafif; az miktarda (3-10) papül ve püstül	2
Orta; orta düzeyde (11–19) papül ve püstül	3
Şiddetli; çok sayıda (≥ 20) papül, püstül ve nodül	4

IGA : Araştırmacının global değerlendirmesi

Ayrıca alkol-sigara kullanımı, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları, ailesel hipertansiyon, KVH öykülerini içeren klinik anamnezleri alındı. Hastaların boy, kilo, beden kitle indeksi (BMI) ve bel çevresi ölçümleri yapıldı.

Hastalardan iki adet biyokimya tüpüne 6-8 cc kan alındı. Ek olarak bir biyokimya tüpünde hastaların açlık kan  ekeri, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), total kolesterol, trigliserid (TG), C-reaktif protein (CRP), troponin I değerleri bakıldı.

Alınan diğer kan örnekleri 4000 devirde 7 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örnekler saklama tüplerine konarak  alı ılıncaya kadar -80 C derin dondurucuda muhafaza edildi.

Örneklerde TWEAK ve TRAIL düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ticari kit kullanılarak belirlendi. Kit prosedürüne uygun olacak şekilde çalışma sonunda numuneler ELISA okuyucuda (BioTek Synergy H1, BioTek Instruments) okundu. Veri analiz programı kullanılarak (Gen5, BioTek Instruments) absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla çizilen standart e riden örneklerle ait konsantrasyon değerleri belirlendi.

Ayrıca serum örneklerinde TAS, TOS, total tiyol ve native tiyol düzeyleri de ticari kitler ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve ShapiroWilks testleri ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, minimum, maksimum, medyan, frekans) yanısıra nicel verilerin kar ıla tırılmasında ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin kar ıla tırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki grup arası normal dağılım gösteren parametrelerin kar ıla tırılmasında Student T test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin kar ıla tırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin kar ıla tırılmasında Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman'srho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma “Hasta” (n=40) ve “Kontrol” (n=40) olmak üzere toplam 80 olgu ile yapılmıştır. Katılımcıların, yaşları 18 ile 69 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $39,6 \pm 10,4$ yıldır. Katılımcıların 62’si (%77,5) kadın ve 18’i (%22,5) erkek idi.

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
Yaş $_{Ort \pm SS}$	40,35 $\pm$ 10,99	38,85 $\pm$ 9,85	0,522 ¹
Cinsiyet $_n$ (%)			
Erkek	8 (%20)	10 (%25)	0,789 ²
Kadın	32 (%80)	30 (%75)	

¹Student t test

²Continuity (yates) düzeltmesi

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Rozase hastalarına ilişkin verilerin dağılımları

		n (%)
Klinik alt tip	ETR	22 (55)
	PPR	16 (40)
	Fimatöz	2 (5)
Daha önceki tedaviler	Topikal	12 (30)
	Lazer	1 (2,5)
	Topikal+sistemik	12 (30)
	Topikal+lazer	2 (5)
	Tedavi almamış	13 (32,5)
Rozase aile öyküsü	Yok	33 (82,5)
	Var	7 (17,5)
Sigara alkol kullanımı	Hiç kullanmamış	31 (77,5)
	Sigara kullanıyor	8 (20)
	Sigarayı bırakmış	1 (2,5)
Ailesel KVH-HT öyküsü	Yok	23 (57,5)
	HT var	7 (17,5)
	KAH var	4 (10)
	HT+KAH var	6 (15)

HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner arter hastalığı, ETR:Eritematotelanjyektatik rozase, PPR:Papülopüstüler rozase

Rozase hastalarının %55'i eritematelenjiye tatik, %40'ı papülopüstüler ve %5'i fimatöz tipteydi, Hastaların %32,5'i daha önceden tedavi almamışken, %30'u topikal, %30'u topikal+sistemik, %5'i topikal+lazer ve %2,5'i lazer tedavisi almıştır. Rozase hastalarının %17,5'inde aile öyküsü mevcuttu. Hastaların %17,5'inin ailesinde hipertansiyon, %10'unun KAH, %15'inde ise hem hipertansiyon hem de KAH öyküsü vardı.

Tablo 4.3. Rozase hastalarının klinik ve laboratuvar verileri

	Minimum- Maksimum	Ort±SS
Hastalık şiddeti	0-4	2,03±0,95
Hastalık süresi (yıl)	0-20	4,69±4,19
BMI	18-52	28,83±5,89
Bel çevresi	62-129	87,38±14,12
Troponin-I	0,7-29,1	2,46±4,42
HDL	34-76	52,63±10,98
LDL	59-202	106,98±33,09
Total kolesterol	111-450	193,05±56,68
Trigliserid	41-307	127,68±71,39
Glukoz	61-162	96,58±19,09
CRP	0,35-2,74	0,89±0,70

BMI: Beden kitle indeksi, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP :C-reaktif protein

Hastalık şiddeti ortalaması $2,03 \pm 0,95$ ve hastalık süresi ortalaması $4,69 \pm 4,19$ idi. BMI ortalaması $28,83 \pm 5,89$ ve bel çevresi ortalaması $87,38 \pm 14,12$ idi. Troponin-I düzeyleri ortalaması $2,46 \pm 4,42$ idi. HDL ortalaması $52,63 \pm 10,98$ iken LDL düzeyleri ortalaması $106,98 \pm 33,09$ idi. Total kolesterol düzeyleri ortalaması $193,05 \pm 56,68$ iken trigliserit düzeyleri ortalaması $127,68 \pm 71,39$ ve glukoz ortalaması $96,58 \pm 19,09$ idi. Rozase hastalarının %72,5'inde CRP düzeyi 0,3'ün altında iken, %27,5'sinde 0,3'ün üzerindeydi.

Tablo 4.4. Grupların TWEAK ve TRAIL düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
TRAIL	195,6±116,4 (158,9)	214,76±135,35 (183,4)	0,070
TWEAK	916,59±879,11 (600,7)	989,17±1029,79 (645,8)	0,424

Mann Whitney U test . TRAIL: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand, TWEAK: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyicisi

Gruplar arasında TWEAK ve TRAIL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Rozase hastalarında demografik ve klinik durumlara göre TWEAK ve TRAIL düzeyleri ortalaması

		TRAIL	TWEAK
		Ort±SS	Ort±SS
Cinsiyet	Erkek	241,4±103,2	1661,1±1503,8
	Kadın	184,1±118,1	730,4±531,7
	p ¹	0,020*	0,014*
Klinik alt tip	ETR	197,9±113,4	871,0±834,2
	PPR	195,5±130,4	829,4±700,0
	p ¹	0,723	0,496
Önceki tedaviler	Topikal	166,8±44,9	659,31±135,42
	Topikal+sistemik	218,4±145,1	738,4±413,2
	Tedavi almamış	204,2±145,9	1144,2±1232,1
	p ²	0,584	0,737
Rozase aile öyküsü	Yok	189,4±116,3	746,4±520,0
	Var	224,5±121,4	1718,7±1634,3
	p ¹	0,294	0,247
Sigara/alkol kull.	Hiç kullanmamış	195,0±117,4	877,0±834,4
	Sigara kullanıyor	195,7±127,6	1083,6±1131,9
	p ¹	0,626	0,945
Ailede KVVH-HT öyküsü	Yok	196,5±125,2	835,0±722,3
	HT var	254,9±143,0	1677,4±1477,2
	KAH var	150,7±64,2	558,6±214,6
	HT+KAH var	152,6±28,4	580,0±80,4
	p ²	0,130	0,136

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

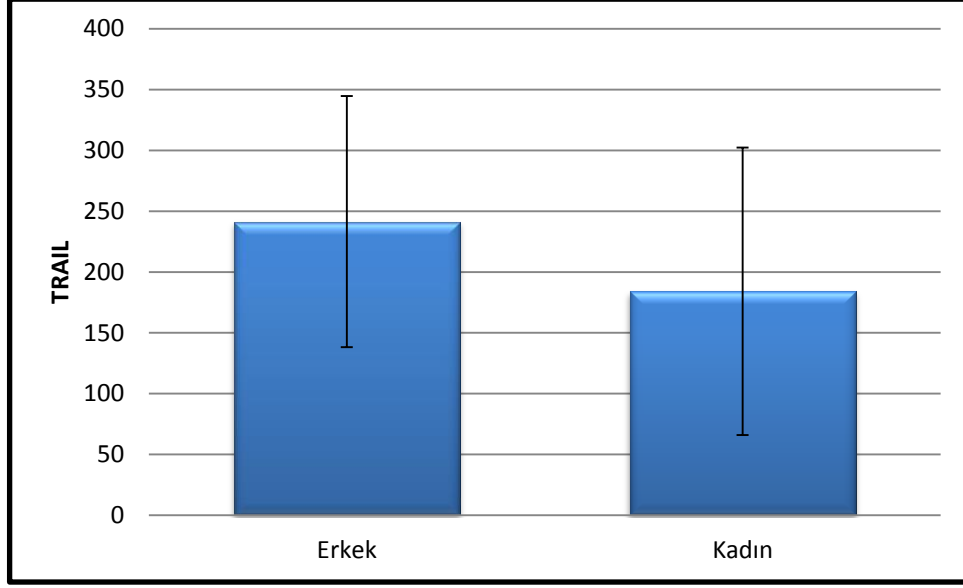
* $p<0,05$

NOT 1: Fimatöz tip sadece 2 hasta olduğundan karşılaştırma dışında bırakılmıştır,

NOT 2: Lazer tedavi alan sadece 1 hasta, Topikal+lazer alan 2 hasta olduğundan karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

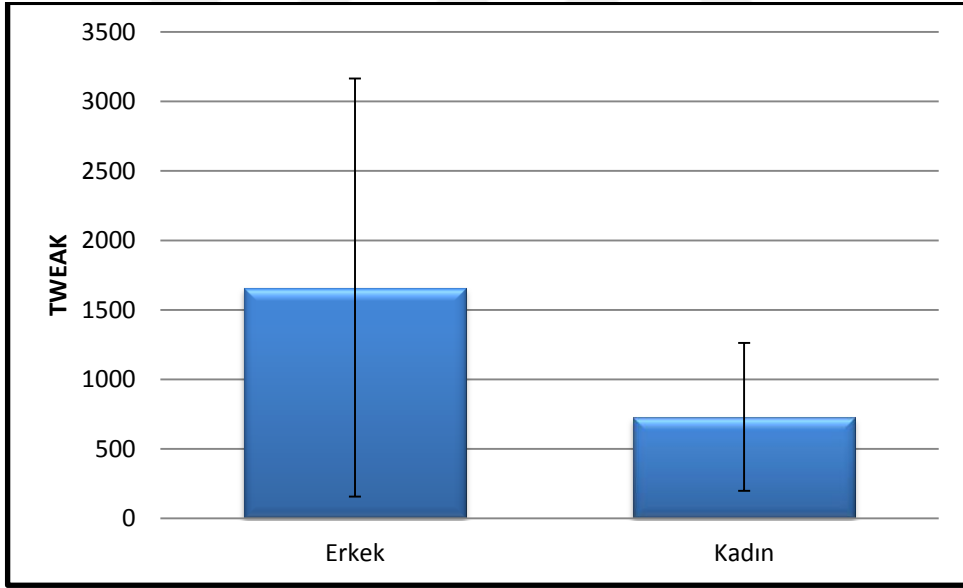
NOT 3: Sigarayı bırakan sadece 1 olduğundan karşılaştırma dışında bırakılmıştır. TRAIL: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand, TWEAK: tümör nekroz faktörü ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyicisi, HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner arter hastalığı, KVVH:Kardiyovasküler hastalık, ETR:Eritematotelanjyektatik rozase, PPR:Papülopüstüler rozase

Erkeklerin TRAIL düzeyleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p:0,020$; $p<0,05$).



Şekil 4.1. Rozase hastalarında erkek ve kadınlardaki TRAIL düzeyleri kıyaslaması

Erkeklerin TWEAK düzeyleri, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p:0,014$; $p<0,05$).



Şekil 4.2. Rozase hastalarında erkek ve kadınlardaki TWEAK düzeyleri kıyaslaması

Rozase hastalarında klinik alt tipler, daha önce tedavi almış olma durumu, ailede rozase hastalığı öyküsü, sigara kullanımı, ailesel KVH ve hipertansiyon öyküsü olup olmamasına göre TWEAK ve TRAIL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

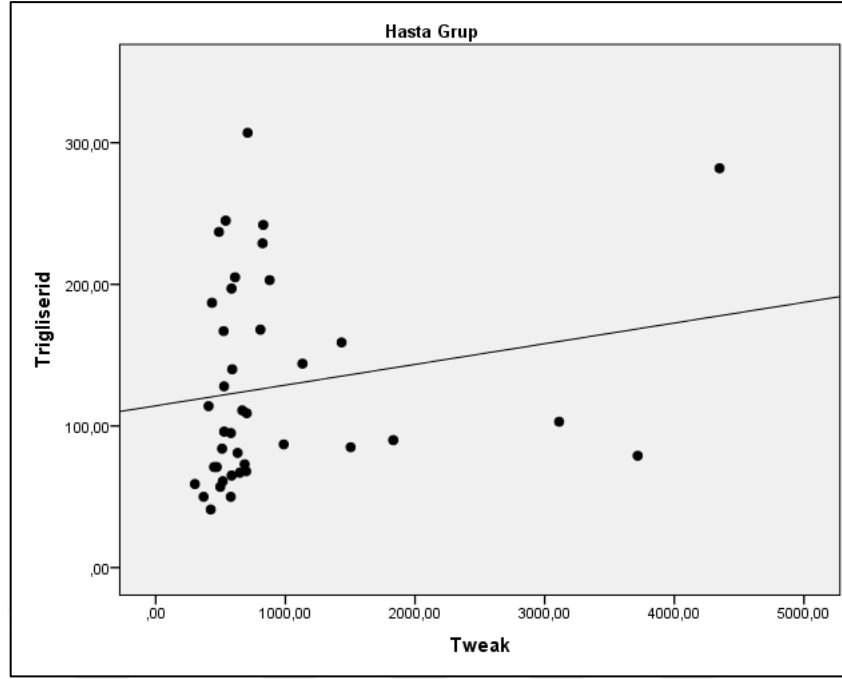
Tablo 4.6. Hasta grubunda TWEAK ve TRAIL düzeyleri ile demografik ve klinik durumların korelasyonu

Hasta Grup		TRAIL	TWEAK
Yaş	r	-0,203	-0,228
	p	0,210	0,157
BMI	r	-0,082	-0,131
	p	0,613	0,421
Bel çevresi	r	-0,012	-0,050
	p	0,941	0,758
HDL	r	-0,263	-0,308
	p	0,101	0,054
LDL	r	-0,012	-0,132
	p	0,940	0,417
Total kolesterol	r	-0,097	-0,161
	p	0,553	0,322
Glukoz	r	0,176	-0,088
	p	0,277	0,588
Troponin-I ⁺	r	-0,266	-0,289
	p	0,097	0,071
Trigliserid ⁺	r	0,254	0,360
	p	0,113	0,023*
CRP ⁺	r	-0,165	-0,458
	p	0,628	0,157
Hastalık şiddeti ⁺	r	0,209	0,281
	p	0,195	0,079
Hastalık süresi (yıl) ⁺	r	-0,296	-0,275
	p	0,064	0,086

Pearson korelasyon analizi, ⁺Spearman'srho korelasyon analizi, *p<0,05, BMI: Beden kitle indeksi, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein

TWEAK düzeyi ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%36) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,023; p<0,05). TWEAK ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

TRAIL düzeyi ile tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 4.3. Hasta grubunda TWEAK ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki

Tablo 4.7. Grupların oksidan-antioksidan-tiyol düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	
	Ort±SS	Ort±SS	p
TOS	3,64±0,45	3,59±0,52	0,667
TAS	1,23±0,13	1,18±0,16	0,155
OSİ	3,01±0,55	3,1±0,63	0,498
Total tiyol	443,67±47,06	448,37±42,18	0,639
Native tiyol	314,82±30,14	310,71±37,57	0,591
Disülfit	64,42±19,51	68,83±15,58	0,268

Student t test, TOS : Total oksidan kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L), TAS : Total antioksidan kapasite (mmol Trolox Equiv/L), OSİ :Oksidatif stres indeksi (mmol Trolox/mmol H_2O_2); Total tiyol, Nativ tiyol, disülfit ($\mu\text{mol/L}$)

Gruplar arasında TOS, TAS, OSİ, total tiyol, native tiyol ve disülfit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p>0,05$).

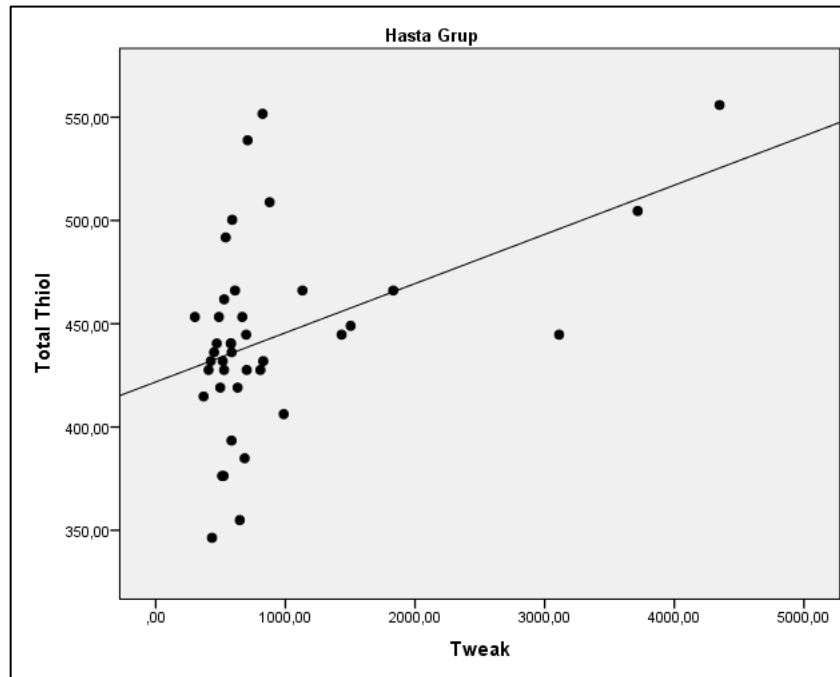
Tablo 4.8. Hasta grubunda oksidan –antioksidan-tiyol düzeylerinin TWEAK ve TRAIL ile olan korelasyonları

Hasta		TRAIL	TWEAK
TOS	r	-0,076	-0,051
	p	0,642	0,754
TAS	r	-0,082	-0,062
	p	0,617	0,702
OSİ	r	0,021	-0,004
	p	0,895	0,981
Total tiyol	r	0,208	0,445
	p	0,198	0,004*
Native tiyol	r	0,119	0,359
	p	0,466	0,023*
Disülfid	r	0,159	0,259
	p	0,328	0,106

Pearson korelasyon testi * $p < 0,05$. TOS : Total oksidan kapasite, TAS : Total antioksidan kapasite, OSİ :Oksidatif stres indeksi

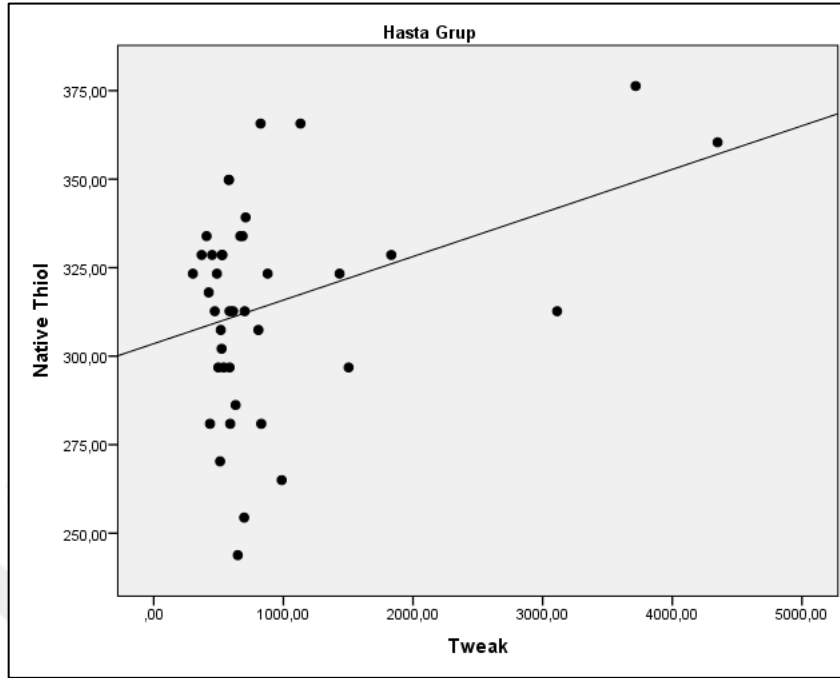
Hasta grubunda;

TRAIL düzeyi ile TOS, TAS, OSİ, total tiyol , native tiyol ve disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). TWEAK düzeyi ile total tiyol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%44,5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p:0,004$; $p < 0,05$).



Şekil 4.4. TWEAK düzeyi ile total tiyol korelasyonu

TWEAK düzeyi ile native tiyol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%35,9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p:0,023$; $p<0,05$).



Şekil 4.5. TWEAK düzeyi ile native tiyol korelasyonu

TWEAK düzeyi ile TOS, TAS, OSİ ve disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Kontrol grubunda oksidan –antioksidan-tiyol düzeylerinin TWEAK ve TRAIL ile olan korelasyonları

Kontrol		TRAIL	TWEAK
TOS	r	-0,200	-0,277
	p	0,215	0,083
TAS	r	0,187	0,148
	p	0,249	0,363
OSİ	r	-0,260	-0,258
	p	0,105	0,108
Total tiyol	r	0,029	-0,124
	p	0,857	0,447
Native tiyol	r	0,036	-0,179
	p	0,828	0,270
Disülfid	r	-0,003	0,048
	p	0,985	0,769

Pearson korelasyon testi, TOS : Total oksidan kapasite, TAS : Total antioksidan kapasite, OSİ :Oksidatif stres indeksi, TRAIL: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand, TWEAK: Tümör nekroz faktörü ile ilişkili zayıf apoptoz indükleyicisi

Kontrol Grubunda;

TRAIL ve TWEAK düzeyleri ile TOS, TAS, OSİ, total tiyol, native tiyol ve disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Rozasenin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber genetik ve bazı çevresel faktörlerin etkisiyle proenflamatuvar sitokinler/kemokinler ve pro-anjiyogenik faktörlerin rozase kliniğine yol açtığı bilinmektedir (3, 4). Biz çalışmamızda hastalığın etiyopatogenezini daha iyi aydınlatabilmek için TWEAK ve TRAIL sitokinlerinin rozasedeki rolünü araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda yer alan rozase hastalarının %80'ini kadınlar oluştururken yaş ortalaması 40 idi. Bu bulgular literatürdeki rozase epidemiyolojisi ile uyumluydu (17, 18). Rozase hastalarının klinik tiplerine baktığımızda % 55 ETR, % 40 PPR tipinde idi. Çalışmamızda sadece iki erkek hastada fimatoz tip rozase vardı. Literatürde de, çalışmamıza benzer olarak, fimatoz tip oldukça nadir ve erkek hastalarda görülmektedir (36).

TNF süper ailesinin üyeleri olan TWEAK ve TRAIL çeşitli enflamatuvar süreçlerde rol oynamaktadır (10, 14). Nada ve ark. yaptıkları vaka kontrol çalışmasında psöriyazis ve atopik dermatit hastalarından alınan deri biyopsi örneklerinde TWEAK düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır (78). Başka bir çalışmada psöriyazis hastalarında serum TWEAK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (79). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda akne vulgaris, vitiligo, büllöz pemfigoid, alopesi areata ve behçet hastalığında kontrol grubuna kıyasla serum TWEAK düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (80-84).

Yapılan bir çalışmada psöriyazis hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden alınan deri örnekleri kontrol grubu deri örnekleri ile histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada TRAIL düzeylerinin psöriyazis hastalarında hem lezyonlu hem de lezyonsuz deri örneklerinde kontrol grubu deri örneklerine göre önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (85). Öte yandan psöriyazis hastalarında subklinik ateroskleroza gösteren biyolojik belirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada KVH'ı olan psöriyazis hastalarında serum TRAIL seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (86). Başka bir çalışmada sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan periferik kan mononükleer hücrelerindeki TRAIL mRNA ekspresyon seviyeleri değerlendirilmiş ve SLE hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (87).

Literatür incelendiğinde yukarıda da belirttiğimiz gibi birçok enflamatuvar ve otoimmün dermatolojik hastalıkta TWEAK ve TRAIL düzeyleri yüksek saptandığı halde bizim çalışmamızda rozase hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hemodiyaliz hastalarında serum TWEAK seviyelerinin KVH riski için bir marker olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada TWEAK düzeyleri ile karotis ateroskleroza ve koroner arter kalsifikasyonu arasında korelasyon bulunmuştur (88). İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda TWEAK düzeyleri ateroskleroza bir belirteci olan karotis intima-media kalınlığı ile korele bulunmuş (89). Bir başka çalışmada behçet hastalarında serum TWEAK düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı korele bulunmuş (83). TRAIL'in kalp yetmezliği, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon ve inme dâhil çeşitli KVH'ın patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir (90). TRAIL'in ateroskleroza karşı koruyucu olduğu, KVH'ı olan veya buna yatkın kişilerde TRAIL'in serum düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı öne sürülmektedir (91). Kakareko ve ark. KVH'ın gelişimi ve prognozunda TRAIL'in rolüne ilişkin makaleleri inceledikleri bir derlemede düşük TRAIL konsantrasyonunun KVH'ı olanlarda kötü prognozun bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir (90).

Rozaseye eşlik eden bazı komorbiditeler olduğu bilinmektedir ve KVH en sık görülen komorbiditeler arasındadır (52). Rozasenin patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte kronik enflamasyon ve vasküler hiper-reaktivitenin başlıca etkili faktörler olduğu düşünülmektedir (23, 37, 92). Kronik enflamasyon ayrıca ateroskleroza patogeneğinde önemli bir rol oynar. Rozase hastalarında kronik enflamasyon sistemik olabilir ve enflamasyon rozase ile kardiyometabolik hastalık arasında bağlantı kurabilir (54, 93). Antimikrobiyal peptitlerin önemli bir grubu olan katelisidinler (insanlarda LL-37), konak savunmasını ve bağışıklığı düzenlemede önemli bir rol oynarlar. Deri yüzeyindeki LL-37'nin rozasenin önemli bir başlatıcısı olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, bazı çalışmalar, insan antimikrobiyal peptidi LL-37'nin ateroskleroz patofizyolojisine katıldığını göstermektedir (94). Rozasede KVH riskini araştıran çalışmalarda kan basıncı, lipid profili, açlık kan şekeri seviyeleri, C-reaktif protein seviyeleri, karotis intima medya kalınlığı, epikardiyal yağ kalınlığı, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabet KVH için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (93). Rozase hastalarında kardiyovasküler risk ve komorbiditeleri inceleyen bir meta-analiz çalışmasında rozase hastalarında

hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, epikardiyal yağ kalınlığı gibi risk faktörlerine artmış yatkınlık tespit edilirken myokardiyal enfarktüs ve stroke gibi komorbid hastalıkların insidansında artma olmadığı saptanmıştır (93). Başka bir meta-analizde, rozase ve KVH'ler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte rozasenin birkaç KVH risk faktörü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Rozase ile kardiyometabolik hastalık ilişkisinin incelendiği bir derlemede rozasenin hipertansiyon ve dislipidemi ile bir korelasyon gösterdiği, ancak iskemik kalp hastalığı, felç veya diyabet ile ilişki göstermediği saptanmıştır (54). Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre troponin I, CRP, kan glukoz düzeyi, HDL, LDL, total kolesterol, BMI, bel çevresi ile TWEAK ve TRAIL düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. TRAIL düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük sonuçlandı. Bu durum çalışmamızda şiddetli hastaların az olmasından kaynaklanmış olabilir. Yapılan bir çalışmada, orta ila şiddetli rozasenin KVH riskinin hafif rozaseden anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (8).

Rozase tedavisinde yaygın olarak kullanılan tetrasiklinler, sadece antimikrobiyal etkilere değil, aynı zamanda antienflamatuvar özelliklere de sahiptir ve potansiyel olarak hem kutanöz hem de sistemik enflamasyonu tedavi etmek için kullanılabilirler (96). Tetrasiklinler, hem rozasenin hem de aterosklerozun vasküler patofizyolojisinde önemli enzimler olan matriks metalloproteinazlarını inhibe ederler (93). Geniş bir kohort çalışması, değişken doz ve sürede tetrasiklin alan rozase hastalarının vasküler hastalık geliştirme riskinin azaldığını göstermiştir (97). Axisa ve ark. yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, doksisisiklin kullanımının (2-8 hafta boyunca günde 200 mg) aterosklerotik karotis plaklarında MMP-1 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (98). Bizim çalışmamızda son bir ay içinde sistemik tedavi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı ancak hastaların %30 'u daha önce (son bir ay hariç) sistemik tedavi kullanmıştı. Çoğunluğunu doksisisiklinin oluşturduğu bu sistemik tedavi antienflamatuvar etki ile TWEAK ve TRAIL düzeylerini etkilemiş olabilir.

Rozasedeki kronik enflamasyonun sistemik mi lokal mi etkili olduğu araştırma konusudur. Sistemik enflamasyon varlığında serumda enflamatuvar sitokin düzeyleri etkilendir. Rozase hastalarından alınan deri örneklerinde, TNF α , IL-1 β ve IL-8 sitokinlerini kodlayan genlerin ekspresyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Rozase hastalarından alınan serumların, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük proenflamatuvar IL-6 ve IL-18 sitokin

seviyeleri içerdiği bulunmuştur. Bu durum doku seviyelerindeki sitokinlerin artmasına bağlı olarak hücre dışı boşluktaki konsantrasyonun azalmasıyla açıklanmıştır (99). Diğer bazı çalışmalarda olduğu gibi TWEAK ve TRAIL düzeylerine deri örneklerinde bakılmasının daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

TWEAK ve TRAIL ile kardiyovasküler risk ilişkisini inceleyen çalışmalarda subklinik aterosklerozun derecesini ölçmek için ultrasonografi ile karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü, koroner arter kalsiyum skoru hesaplaması, F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi ile vasküler enflamasyon değerlendirmesi gibi yöntemler kullanılmıştır (83, 86, 88, 89). Bu yöntemlerle rozase hastalarında da kardiyovasküler risk ölçülebilir.

Çalışmamızda rozase hastalarındaki TWEAK ve TRAIL düzeylerinin her ikisi de erkeklerde, kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Rozasenin daha çok kadınlarda görülmesi dolayısıyla çalışmamızdaki hastaların %80'inin kadın hastalardan oluşması, TWEAK ve TRAIL düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanan diğer enflamatuvar hastalıkların aksine, bizim çalışmamızda anlamlı değişiklik görülmemesine yol açmış olabilir.

Rozase etiyopatogenezinde oksidatif stresi araştıran çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada rozasea hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum bilirubin ve ürik asit düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmış ve bu sonuçların rozase patogenezinde antioksidan durum ve oksidatif stresin önemli olduğu hipotezini desteklediği belirtilmiştir (61). Süperoksit dismutaz aktivitesi ve malondialdehit seviyesi ile rozaseanın klinik belirtileri arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir vaka-kontrol çalışmasında hafif şiddette rozasesi olan hastalarda, süperoksit dismutaz aktivitesinin kontrol grubundan daha yüksek, malondialdehit seviyelerinin kontrolden farklı olmadığı bulunmuş. Şiddetli rozasesi olan hastalarda ise, süperoksit dismutaz aktivitesi kontrol grubundan daha düşük ve malondialdehit düzeyi yüksek bulunmuş. Yazarlar, rozase hastalarının hafif tutulum evresinde, deriyi ROT'a karşı korumak için süperoksit dismutaz aktivitesinin uyarıldığını ve böylece malondialdehit seviyelerinin korunduğunu; buna karşılık, daha şiddetli hastalıkta, antioksidan savunma sisteminin kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak malondialdehit seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir (57). Oksidatif stres ve rozaseye genetik yatkınlığın araştırıldığı bir çalışmada, glutatyon-S-transferaz gen polimorfizminin ROT düzeylerini artırarak ve antioksidan potansiyeli azaltarak rozasea patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir

(62). Paraoksonaz-1 HDL ilişkili antioksidan bir enzim olup üç enzim aktivitesine sahiptir (paraoksonaz, arilesteraz ve dyazoksonaz). Lipid hidroperoksit, oksidatif stresi gösteren bir lipid peroksidasyon belirteçidir. Takçı ve ark. yaptıkları çalışmada, rozase hastalarında kontrollere göre serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin daha düşük ve serum lipid hidroperoksit seviyesinin ise daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (60).

Erdogan ve ark.'nın yaptığı çalışmada rozase hastalarında oksidatif stresi değerlendiren bir çalışmada 70 rozase hastası ve 30 sağlıklı kontrolde serum TAS, TOS, oksidatif stres indeksi ve ileri oksidasyon protein ürünleri ölçülmüş ve rozase hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (59). Buna karşılık bizim çalışmamızda gruplar arasında TAS, TOS, OSİ, total tiyol, native tiyol ve disülfid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Erdogan ve ark.'nın yaptığı çalışmada %68'i papülopüstüler tip rozaseli 70 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama hastalık süresi 8 yıl olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki daha düşük hasta sayısı, hastalarda eritemotelanjiyektatik alt tip baskınlığının olması, daha düşük hastalık süresi sonuçlardaki farklılığı açıklayabilir. Ayrıca antioksidan savunma sisteminin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (57). Bunun da çalışmamızdaki klinik sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Rozase hastalarında oksidatif stres araştıran başka bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde rozase grubu ve kontrol grubu arasında TAS, TOS ve OSİ seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmediği saptanmış. Sonuçların negatif olduğu bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi hasta sayılarının, hastalık süresinin düşük ve eritemotelanjiyektatik tipin baskın olduğu görülmektedir (100).

Rozase hastalarında oksidatif stresin etkilerini belirlemek için tiyol/disülfid homeostazını araştıran bir çalışmada, tiyol/disülfid dengesinin rozase hastalarında disülfidlere doğru kaydığı ve bunun oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (101). Biz ise çalışmamızda total tiyol, native tiyol ve disülfid düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını bulduk. Bu durumun hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği kanaatindeyiz. Kontrol grubundan farklı olarak hasta grupta total tiyol ve native tiyol ile TWEAK düzeyleri arasında korelasyon tespit ettik. Bu ilişkilerin daha iyi açıklanabilmesi için daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kronik enflamatuvar bir cilt hastalığı olan rozase hastalarında TWEAK ve TRAIL serum düzeylerini araştırdık. Bu çalışmayı 40 rozase hastası ve 40 sağlıklı kontrol üzerinde yürüttük. Hastalardaki kardiyovasküler risk faktörlerini sorgulayıp gerekli ölçümleri yaptık. Bu risk faktörlerinin TWEAK ve TRAIL ile korole olup olmadığını inceledik. Ayrıca TWEAK ve TRAIL düzeylerinin rozase etiyopatogenezinde etkili olabileceğini düşündüğümüz oksidatif stres belirteçleri ile de ilişkisini araştırdık.

Elde ettiğimiz verilere göre hasta ve kontrol grubu arasında TWEAK ve TRAIL düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. TRAIL düzeyleri istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı. TRAIL düşüklüğünün kardiyovasküler riski gösterebilecek bir belirteç olduğuna dair yayınlar olduğundan bahsettik.

Hastalardaki TWEAK ve TRAIL düzeylerinin her ikisi de erkeklerde kadınlardan daha yüksek tespit edildi. Rozase daha çok kadın popülasyonda görülen bir hastalık olduğundan çalışma sonuçlarımızın anlamlı çıkmamasının bundan kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda hasta sayımızın düşük olması ve kontrol grubunda kardiyovasküler risk faktörlerine bakılmamış olması çalışmamızın temel kısıtlılıkları olarak vurgulanabilir.

Literatürde rozase hastalarında TWEAK ve TRAIL düzeylerini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu anlamda çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Huldt-Nystrøm T, Danielsen K, Li X, Stangeland KZ. [Rosacea]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2017;137(18).
2. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermato-endocrinology. 2017;9(1):e1361574.
3. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Dermatologic clinics. 2018;36(2):81-6.
4. Yuan X, Li J, Li Y, Deng Z, Zhou L, Long J, et al. Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2019;117:109181.
5. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008;6(7):759-64.
6. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;28(9):1165-9.
7. Spoendlin J, Bichsel F, Voegel J, Jick S, Meier C. The association between psychiatric diseases, psychotropic drugs and the risk of incident rosacea. British Journal of Dermatology. 2014;170(4):878-83.
8. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;73(4):604-8.
9. Hu G, Zeng W, Xia Y. TWEAK/Fn14 signaling in tumors. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2017;39(6):1010428317714624.
10. Liu Q, Xiao S. TWEAK/Fn14 Activation Participates in Skin Inflammation. 2017;2017:6746870.

11. Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blázquez-Serra R, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM. Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK)/Fibroblast Growth Factor-Inducible 14 (Fn14) Axis in Cardiovascular Diseases: Progress and Challenges. *Cells*. 2020;9(2).
12. Ständer S, Schwarz T. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is expressed in normal skin and cutaneous inflammatory diseases, but not in chronically UV-exposed skin and non-melanoma skin cancer. *The American Journal of dermatopathology*. 2005;27(2):116-21.
13. Dirice SK. Trail'in pankreatik beta hücreleri üzerindeki proliferatif etkisinin araştırılması. 2014.
14. KARAVELİ GY, ÖLMEZ ÜTD. Behçet hastalığında osteoprotegerin ve TRAIL seviyeleri ve önemi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji
15. Bakar Ö, Demirçay Z. Rozase etyopatogenezi ve yeni sınıflaması. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*.41(3):77-80.
16. Parisi R, Yiu ZZN. The worldwide epidemiology of rosacea. 2018;179(2):239-40.
17. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2005;210(2):100-8.
18. Vulgaris A, Rozase A. Acne Vulgaris and Acne Rosacea: An Update in Etiopathogenesis.
19. 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. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2006;22(4):208-10.
20. 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;135(6):1548-55.
21. Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *Journal of cutaneous pathology*. 2007;34(10):748-53.

22. Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N, Baskan E, Ozkol H. Rosacea and exposure to tandoor heat: Is there an association? *International journal of dermatology*. 2015;54(12):1429-34.
23. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(6 Suppl 1):S15-26.
24. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2001;91(4):1619-26.
25. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2012;132(4):1253-62.
26. Türkmen D, Türkoğlu G. *Demodex* Infestation in Patients with Rosacea. *Turkiye Parazitoloj Dergisi* 2019;43(4):194-197.
27. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *The British journal of dermatology*. 2007;157(3):474-81.
28. McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, et al. Activation of Neutrophils via IP3 Pathway Following Exposure to *Demodex*-Associated Bacterial Proteins. *Inflammation*. 2016;39(1):425-33.
29. O'Reilly N, Gallagher C, Reddy Katikireddy K, Clynes M, O'Sullivan F, Kavanagh K. *Demodex*-associated *Bacillus* proteins induce an aberrant wound healing response in a corneal epithelial cell line: possible implications for corneal ulcer formation in ocular rosacea. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(6):3250-9.
30. Diamantis S, Waldorf HA. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2006;5(1):8-12.
31. Gravina A, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European gastroenterology journal*. 2015;3(1):17-24.

32. Tüzün Y, Keskin S, Kote E. The role of *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(5):478-82.
33. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):49-52.
34. Hall JM, Cruser D, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Dermatology research and practice*. 2012;2012:403908.
35. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatology practical & conceptual*. 2017;7(4):31-7.
36. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(5):749-58; quiz 59-60.
37. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nature medicine*. 2007;13(8):975-80.
38. Del Rosso JQ, Gallo RL, Kircik L, Thiboutot D, Baldwin HE, Cohen D. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea-prone skin. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2012;11(6):694-700.
39. 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. *Experimental dermatology*. 2012;21(12):906-10.
40. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(9):2198-208.
41. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings*. 2011;15(1):40-7.

42. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Research*. 2018;7.
43. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(4):584-7.
44. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *The New England journal of medicine*. 2005;352(8):793-803.
45. Tan J, Berg M, Gallo RL, Del Rosso JQ. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *The British journal of dermatology*. 2018;179(3):741-6.
46. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(6):1501-10.
47. Dursun R, Daye M. Acne and rosacea: What's new for treatment? 2019;32(5):e13020.
48. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *The British journal of dermatology*. 2017;176(2):465-71.
49. 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 : JEADV*. 2017;31(11):1775-91.
50. Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. *American family physician*. 2015;92(3):187-96.
51. Li J, Yuan X, Tang Y, Wang B, Deng Z, Huang Y, et al. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. *International immunopharmacology*. 2020;79:106178.
52. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. 2021;11(1):13-24.

53. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(4):786-92.e8.
54. Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie HF, Shi W, et al. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(5):1331-40.
55. Thompson KG, Rainer BM. The skin microbiota as a link between rosacea and its systemic comorbidities. 2020;59(4):513-4.
56. Solakhan M, Cicek H, Orhan N, Yildirim M. Role of native Thiol, total Thiol and dynamic Disulphide in diagnosis of patient with prostate cancer and prostatitis. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2019;45(3):495-502.
57. Oztas MO, Balk M, Ogüs E, Bozkurt M, Ogüs IH, Ozer N. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clinical and experimental dermatology*. 2003;28(2):188-92.
58. Jones DA. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic Acid. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2009;2(1):26-30.
59. Erdogan HK, Bulur I, Kocaturk E, Saracoglu ZN, Alatas O, Bilgin M. Advanced oxidation protein products and serum total oxidant/antioxidant status levels in rosacea. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2018;35(3):304-8.
60. 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 : JEADV*. 2015;29(2):367-70.
61. Turkmen D. Serum bilirubin and uric acid antioxidant levels in rosacea patients. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020;19(10):2717-20.
62. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22(4):208-10.
63. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.

64. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
65. Balbaba M, Ulaş F, Yıldırım H, Soydan A, Dal A, Aydın S. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ocular-active and ocular-inactive Behçet disease. *International ophthalmology*. 2020;40(10):2643-50.
66. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. 2020;50(Si-2):1728-38.
67. Peternel S, Manestar-Blažić T, Brajac I, Prpić-Massari L, Kaštelan M. Expression of TWEAK in normal human skin, dermatitis and epidermal neoplasms: association with proliferation and differentiation of keratinocytes. *Journal of cutaneous pathology*. 2011;38(10):780-9.
68. Wang M, Xie Z, Xu J, Feng Z. TWEAK/Fn14 axis in respiratory diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;509:139-48.
69. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine*. 2007;40(1):1-16.
70. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(5):411-25.
71. Hwang IY, Youm YS, Cho SD, Choi SW, Bae MH, Park SJ, et al. Synovial fluid levels of TWEAK and matrix metalloproteinase 1 in patients with osteoarthritis, and associations with disease severity. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2018;26(1):2309499018760112.
72. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in rheumatoid arthritis: what's new? *Clinical and experimental medicine*. 2014;14(2):115-20.
73. de Vries EG, Gietema JA, de Jong S. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand pathway and its therapeutic implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(8):2390-3.

74. Cassatella MA. On the production of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils. *Journal of leukocyte biology*. 2006;79(6):1140-9.
75. Cartland SP, Genner SW, Martínez GJ, Robertson S, Kockx M, Lin RC, et al. TRAIL-Expressing Monocyte/Macrophages Are Critical for Reducing Inflammation and Atherosclerosis. *iScience*. 2019;12:41-52.
76. Beyer K, Baukloh AK, Stoyanova A, Kamphues C, Sattler A, Kotsch K. Interactions of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) with the Immune System: Implications for Inflammation and Cancer. *Cancers*. 2019;11(8).
77. Bribeche MR, Fedotov VP, Gladichev VV, Pukhalskaya DM, Kolitcheva NL. Clinical and experimental assessment of the effects of a new topical treatment with praziquantel in the management of rosacea. *International journal of dermatology*. 2015;54(4):481-7.
78. Nada HR, Rashed LA, Mohamed AM, Abdelkader HA. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in psoriasis and atopic dermatitis: A case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(6):1707-8.
79. Bilgiç Ö, Sivrikaya A, Toker A, Ünlü A, Altınyazar C. Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine*. 2016;77:10-3.
80. Liu Y, Peng L, Li L, Liu C, Hu X, Xiao S, et al. TWEAK/Fn14 Activation Contributes to the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(7):1512-22.
81. El-Taweel AEI, Abdelrahman AMN, Sabry S, Salem RM. Serum TWEAK: A cutoff between segmental and nonsegmental vitiligo. 2021;20(3):1017-21.
82. El-Taweel AEI, Salem RM. Serum TWEAK in acne vulgaris: An unknown soldier. 2020;19(2):514-8.
83. Icli A, Cure MC, Cure E, Arslan S, Unal M, Sakiz D, et al. Soluble Tumor Necrosis Factor (TNF)-Like Weak Inducer of Apoptosis (Tweak) Independently Predicts Subclinical Atherosclerosis in Behcet's Disease. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2018;61(3):86-92.

84. Sayed K, Mohammed F, Abdel Hay R. Elevated serum tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in alopecia areata: a possible marker of disease severity. 2020;45(4):426-31.
85. Peternel S, Prpić-Massari L, Manestar-Blažić T, Brajac I, Kaštelan M. Increased expression of TRAIL and its death receptors DR4 and DR5 in plaque psoriasis. Archives of dermatological research. 2011;303(6):389-97.
86. Kaiser H, Wang X, Kvist-Hansen A, Krakauer M, Gørtz PM, McCauley BD, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. Scientific reports. 2021;11(1):21438.
87. El-Karaksy SM, Kholoussi NM, Shahin RM, El-Ghar MM, Gheith Rel S. TRAIL mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of Egyptian SLE patients. Gene. 2013;527(1):211-4.
88. Gungor O, Kircelli F, Asci G, Carrero JJ, Tatar E, Demirci MS, et al. Soluble TWEAK level: is it a marker for cardiovascular disease in long-term hemodialysis patients? Journal of nephrology. 2013;26(1):136-43.
89. Dirajlal-Fargo S, Sattar A, Kulkarni M, Funderburg N, McComsey GA. Soluble TWEAK may predict carotid atherosclerosis in treated HIV infection. HIV clinical trials. 2017;18(4):156-63.
90. Kakareko K, Rydzewska-Rosołowska A. TRAIL and Cardiovascular Disease-A Risk Factor or Risk Marker: A Systematic Review. 2021;10(6).
91. Bernardi S, Bossi F, Toffoli B. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease. 2016;2016:1752854.
92. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. Journal of dermatological science. 2009;55(2):77-81.
93. Tsai TY, Chiang YY, Huang YC. Cardiovascular Risk and Comorbidities in Patients with Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta dermato-venereologica. 2020;100(17):adv00300.
94. Zhang J, Yan Y, Jiang P, Liu Z, Liu Y, Liu Y, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Journal of cosmetic dermatology. 2021;20(9):2715-22.

95. Li Y, Guo L. Association between Rosacea and Cardiovascular Diseases and Related Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020;2020:7015249.
96. Alikhan A, Kurek L, Feldman SR. The role of tetracyclines in rosacea. *American journal of clinical dermatology*. 2010;11(2):79-87.
97. Dosal JR, Rodriguez GL, Pezon CF, Li H, Keri JE. Effect of tetracyclines on the development of vascular disease in veterans with acne or rosacea: a retrospective cohort study. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(8):2267-9.
98. Axisa B, Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Jones L, Bell PR, et al. Prospective, randomized, double-blind trial investigating the effect of doxycycline on matrix metalloproteinase expression within atherosclerotic carotid plaques. *Stroke*. 2002;33(12):2858-64.
99. Salamon M, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, Lukamowicz M, Swiatkowska E, Wozniacka A. [Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea]. *Przegląd lekarski*. 2008;65(9):371-4.
100. Karabay EA, Demirel Ö U. Evaluation of demodicosis, nailfold capillaroscopy, and oxidative stress in rosacea: a case-control study. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2021;38(4):590-6.
101. Sener S, Akbas A. Thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. 2019;38(1):55-8.

EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında serum TWEAK ve TRAIL düzeylerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/177

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Dursun TÜRKMEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında serum TWEAK ve TRAIL düzeylerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/177

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2020	3.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.03.2018	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/177	Tarih: 09.12.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

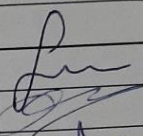
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında serum TWEAK ve TRAIL düzeylerinin değerlendirilmesi									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/177									
Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji Reanim.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Mehmet KODAL	Sivil Üye	Apartman Görevlisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.