



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROZASEALİ HASTALARDA TOPİKAL TEDAVİ YANITI: TEK
MERKEZ DENEYİMİ**

Arş. Gör. Dr. FULYA ÜMİTFER BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. BAHAR SEVİMLİ DİKİCİER

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROZASEALİ HASTALARDA TOPİKAL TEDAVİ YANITI: TEK
MERKEZ DENEYİMİ**

Arş. Gör. Dr. FULYA ÜMİTFER BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. BAHAR SEVİMLİ DİKİCİER

2024-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi / Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıkları
Tez Sahibi : Arş. Gör. Dr. Fulya Ümitfer Bilgen
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Rozasealı Hastalarda Topikal Tedavi Yanıtı: Tek Merkez Deneyimi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .../.../2024 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.../.../2024

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 05/10/2022 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih: .../.../2024

Arş. Gör. Dr. Fulya Ümitfer Bilgen

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Bahar Sevimli Dikicier'e,

Eğitimim sırasında bilgi, emek ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Berna Solak, Doç. Dr. Mahizer Yıldız ve Dr. Öğr. Üyesi Rabia Öztaş Kara'ya,

Tüm asistanlık sürecim boyunca her konuda desteğini gösteren sevgili eşim Samet'e,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve abime,

Sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin uzman, hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Dr. Fulya Ümitfer Bilgen

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyopatogenez	5
2.5. Klinik	9
2.6. Tanı	11
2.7. Ayırıcı Tanı	13
2.8. Tedavi	14
2.8.1. Önlemler	14
2.8.2. Topikal tedavi	15
2.8.3. Sistemik tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19

3.1. Evren ve Örneklem.....	19
3.2. Vizüel Analog Skoru (VAS)	19
3.3. Doktorun Global Değerlendirmesi (Investigator Global Assessment, IGA)	20
3.4. Demodeks Varlığının Değerlendirilmesi.....	20
3.5. İstatistiksel Yöntemler.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1. Demografik Veriler	22
4.2. VAS Bulguları	26
4.3. IGA Bulguları.....	29
4.4. VAS ve IGA Korelasyonları	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
6. KAYNAKLAR	41
7. EKLER.....	47
EK-1. Etik Kurul Kararı	47
ÖZGEÇMİŞ	48

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ANA: Anti-nükleer Antikor

ANOVA: Analysis of Variance

CRH: Corticotropin-releasing Hormone

CRP: C-reaktif Protein

CXCL: Chemokine Ligand

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

EAH: Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ETR: Eritematotelenjektatik Rozasea

FDA: Food and Drug Administration

G6PD: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz

GSTM: Glutasyon S-Transferaz Mu

GSTT: Glutasyon S-Transferaz Theta

GWAS: Genome-Wide Association Studies

HSD: Honestly Significant Difference

IGA: Investigator Global Assessment

IL: İnterlökin

IPL: Intense Pulse Light

KLK-5: Kallikrein-5

KOH: Potasyum Hidroksit

KTP: Potasyum Titanil Fosfat

MH: Morbihan Hastalığı

MMP: Matriks Metalloproteinaz

Nd-YAG: Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet

NO: Nitrik Oksit

PAR-2: Proteaz Aktive Reseptör 2

PPR: Papülopüstüler Rozasea

QQ: Quantile-Quantile

ROS: Reaktive Oxygen Species

SPF: Sun Protection Factor

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

TLR: Toll-like Reseptor

TNF-A: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

UV: Ultraviyole

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

VAS: Visual Analogue Score

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

YDB: Yüzeyel Deri Biyopsisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Tedavi seçenekleri ve VAS/Zaman grafiği.....	28
Şekil 4.2. Tedavilerin IGA ortalamaları.....	31
Şekil 4.3. VAS ve IGA değerleri.....	32
Şekil. 4.4. 8. Hafta VAS ve IGA değerleri.....	33
Şekil. 4.5. 12. Hafta VAS ve IGA değerleri.....	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Tanı kriterleri (Sarıcaoglu vd., 2018'den kullanılmıştır).....	12
Tablo 3.1. Doktorun global değerlendirmesi.....	20
Tablo 4.1. Rozasea hastalarının demografik verileri.....	23
Tablo 4.2. Cinsiyete göre deri tiplerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.3. Yan etki verileri.....	25
Tablo 4.4. VAS için gruplar arası karşılaştırma.....	26

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. Eritematotelenjektatik tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır)	10
Resim 2.2. Papülopüstüler tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).....	10
Resim 2.3. Fimaztöz tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).....	10
Resim 2.4. Oküler tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).....	11

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Rozasea, yüzün kronik ve tekrarlayan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Klasik olarak geçici/kalıcı eritem, telenjektazi, papül/püstül, ödem, fimatöz değişiklikler, oküler semptomlardan oluşan geniş bir klinik spektrum ve kızarma, ağrı, yanma, kuruluk gibi değişken semptomlarla seyreder. Şu an için endike birçok topikal ve sistemik tedavi seçenekleri vardır. Bu çalışmada amaç, topikal tedavi seçeneklerinin etkililik ve klinik çıktılar açısından karşılaştırmalı değerlendirilmesidir.

YÖNTEM: Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde rozasea tanısı almış 99 hastanın kayıtlı dosya bilgilerine dayanarak yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Bu hastalara dapson %7,5 ve permetrin %5 kombine edilerek ayrı ayrı permetrin ve metronidazol olmak üzere 3 farklı topikal tedavi verilmiştir. 0-8-12. haftalarda yapılan değerlendirmelerde IGA, VAS, demodeks varlığı ve yan etki verileri incelenip tedavi seçenekleri karşılaştırılmak üzere değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Her 3 tedavi grubunun VAS verilerine bakıldığında dapson %7,5 + permetrin ve metronidazol grubunda 0-8-12. haftada anlamlı azalma, permetrin grubunda 0-8.haftalarda anlamlı ancak 8-12. hafta arasında anlamlı düzeye ulaşmayan azalma görülmüştür. İlk 8 haftalık VAS yanıtında en hızlı etki dapson %7,5 + permetrin grubunda görüldü. IGA verilerinde ise; dapson %7,5 + permetrin grubunda 0-8-12. haftalar arasında anlamlı düşüş var iken, metronidazol grubunda 0-8.hafta arası istatistiksel olarak anlamsız, 8-12. haftada ise anlamlı fark saptanmıştır. Permetrin grubunda 0-8.haftada istatistiksel olarak anlamlı düşüş var iken 8-12.haftada anlamlı düzeye ulaşmayan fark var idi. IGA skoruna göre en iyi yanıt dapson %7,5 + permetrin grubundan alınmıştır. Yan etki sıklığı en düşük olan grup ise metronidazol kullananlardan oluşan grup idi.

SONUÇ: Rozasea, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. Bu hastaların klinik alt tiplerinin ve hastalık şiddetinin tayini önemli olup uyarıcı ajanlardan kaçınmaları ve doğru tedavi almaları önemlidir. Çalışmamızda verilen 3 tedavi rejiminin de (dapson + permetrin, permetrin ve metronidazol) hastaların VAS ve IGA skorlarını anlamlı derecede düşürdüğü görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Dapson, metronidazol, permetrin, rozasea, topikal.

ABSTRACT

Topical treatment response in rosacea patients: A single center experience

INTRODUCTION AND AIM: Rosacea is a chronic and recurrent inflammatory skin disease of the face. It classically presents with a wide clinical spectrum consisting of transient/permanent erythema, telangiectasia, papule/pustule, edema, phymatous changes, ocular symptoms, and variable symptoms such as flushing, pain, burning, and dryness. There are many topical and systemic treatment options currently indicated. The aim of this study is to comparatively evaluate topical treatment options in terms of effectiveness and clinical outcomes.

METHOD: Our study is a retrospective study based on the recorded file information of 99 patients diagnosed with rosacea at the Dermatology outpatient clinics of Sakarya University Training and Research Hospital. These patients were given three different topical treatments: Dapsone 7,5% + permethrin 5% combined, separately permethrin and metronidazole. With the evaluations made at 0-8-12 weeks, IGA, VAS, presence of demodex and side effect data were examined and evaluated to compare treatment options.

RESULTS: Looking at the VAS data between all 3 treatment groups, there was a significant decrease in the dapsone 7,5% + permethrin and metronidazole groups at 0-8-12 weeks, and a significant decrease was observed in the permethrin group at 0-8 weeks, but did not reach a significant level between 8-12 weeks. The fastest effect in the first 8-week VAS response was seen in the dapsone 7,5% + permethrin group. In the IGA data, while there was a significant decrease between 0-8-12 weeks in the dapsone 7,5% + permethrin group, a statistically insignificant difference was detected between 0-8 weeks in the metronidazole group, and a significant difference was detected in 8-12 weeks. While there was a statistically significant decrease in the permethrin group at 0-8 weeks, there was a difference that did not reach a significant level at 8-12 weeks. According to the IGA score, the best response was obtained from the dapsone 7,5% + permethrin group. The group with the lowest frequency of side effects was the group consisting of metronidazole users.

CONCLUSION: Rosacea disease is a chronic disease that negatively affects the quality of life. It is important to determine the clinical subtypes and disease severity of these patients, and it is important that they avoid stimulant agents and receive the correct treatment. It was observed that all 3 treatment regimens given in our study (dapsone + permethrin, permethrin and metronidazole) significantly reduced the VAS and IGA scores of the patients.

Keywords: Dapsone, metronidazole, permethrin, rosacea, topical.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, yüz bölgesinde kızarıklık, kabarıklık ve görünür damarlarla karakterize kronik bir cilt hastalığıdır. Genellikle orta yaş ve üzeri bireyleri etkileyen, yaygın ancak sıklıkla göz ardı edilen bir cilt problemidir. Rozasea, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle tetiklenebilen bir hastalıktır ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilmektedir. Hastalık belirtileri arasında yüzdeki kızarıklık, özellikle yanaklarda ve burun üzerinde telanjiektaziler, kaşıntı ve yanma hissi bulunur. Bu belirtiler, hastalar üzerinde estetik ve psikososyal etkiler bırakabilir, hayatı tehdit eden durumlara yol açmasa da bunlar tedavi ihtiyacını görece arttırmaktadır.

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanabilen çeşitli skorlamalar mevcuttur. Bunlar rozasea hastalığına spesifik olmayıp birçok hastalık için kullanılmaktadır. Şu anda rozasea şiddetini değerlendirmek için kabul görmüş özel bir kılavuz bulunmamaktadır. Rozaseada tedavi etkilerini değerlendirmek için en yaygın kullanılan araçlardan biri Araştırmacının Global Değerlendirmesidir (Investigator's Global Assessment, IGA). IGA, klinik pratikte kolaylıkla kullanılabilen 0'dan 4'e kadar puanlama sistemi olan bir skorlamadır. Rozasea hastalarının düzenli takibe geldikçe hastalık şiddetini belirlemek için başvurduğumuz ve rutin olarak kayıt altına aldığımız skorlamalardan biridir.

Kullandığımız diğer skorlama sistemi Görsel Analog Skalası (Visual Analog Scale, VAS)'dır. Bu skorlama sisteminde hastalar mevcut durumunu 0'dan 10'a kadar sübjektif olarak değerlendirirler.

Tedavi seçenekleri arasında topikal, sistemik ve lazer sistemleri bulunurken tetikleyici uyarılardan kaçınmak da önemlidir. Bu çalışmada rozasea tedavisinde sıklıkla kullanılan topikal tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilen IGA ve VAS skorları arasında ki ilişkinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

Çalışmamız için polikliniğimize 2021-2022 yılları arasında başvuran ve rozasea tanısı koyularak düzenli takiplere gelen hastaların kayıtlı verileri gözden geçirildi. Topikal tedavi seçenekleri içinde reçete edilen 3 farklı tedavi rejimi belirlendi ve kayıtlı verileri eksiksiz olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. IGA ve VAS gibi

hastalık şiddetini değerlendirmede yardımcı skrlama sistemlerinin seçilen tedavi ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla karşılaştırmalı istatistik hesaplamalar yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Rozasea, halk dilinde gül hastalığı olarak da bilinen, genellikle yüzün orta bölgesini (alın, yanaklar, çene) etkileyen, eritem, telenjektazi, papüller ve püstüller ile karakterize kronik inflamatuvar bir cilt rahatsızlığıdır. Ek olarak yanma veya batma hissi, eritematöz plaklar, yüz kuruluğu ve pullanma, ödem, fimatöz değişiklikler ve oküler tutulumla bağlı bulgular eşlik edebilir.

2.2. Tarihçe

Rozaseayı tıbbi olarak tanımladığı bilinen ilk kişi, 14. yüzyılda yaşayan Fransız cerrah Dr. Guy de Chauliac'tır. Dr. de Chauliac "yüzdeki, özellikle burun ve yanaklardaki kırmızı lezyonlardan" bahsetmiş, bu durumu "goutte-rose" (Fransızca "pembe damlacık" anlamına gelir) veya "couperose" (artık rozasea için yaygın bir Fransızca terim) olarak adlandırdı. Sanat eserlerinde de bu hastalığa dikkat çekilmiş olup Chaucer'ın Canterbury Masalları ve Shakespeare'in Henry V adlı eserleri, kırmızı yüzlü ve geniş burunlu adamların tasvirlerini içerir. Yüzyıllar boyunca sanatçılar da rozaseayı resimlerde tasvir etmişlerdir. Ghirlandiao'nun 1480 yılında resmettiği Louvre'da bulunan "Yaşlı Adam ve Torunu" tablosu bunun iyi bilinen bir örneğidir (Saricaoglu vd., 2018).

2.3. Epidemiyoloji

Rozasea epidemiyolojisi ile ilgili yayınlar kısıtlıdır. Literatürde bildirilen rozasea prevalansı %1-%22 arasında değişmektedir, genellikle çalışmalar deri fototipi 1-3 olan kişileri kapsamaktadır (Tan ve Berg, 2013). Genellikle 30 yaş üstü hastalarda görülür. Açık tenli bireylerde ve kadınlarda daha sık görülmektedir (Geng ve ark., 2023). Rozaseanın en eski kapsamlı toplum temelli prevalans çalışması 1948'de yapılan ve Faroe Adaları'nda yaşayan yaklaşık 11.000 kişinin dermatolojik muayenesini içeriyordu. Bu çalışmada rozasea prevalansı %0,09 idi (Lomholt, 1964). Almanya'da farklı endüstri dallarında faaliyet gösteren 312 şirkette 16 ila 70 yaş arası işçilere yapılan, cilt kanseri taraması kapsamında dermatolojik tüm vücut muayenesi yapılmış ve bu çalışmaya 90.880 kişi dahil edilmiştir. Bu hastaların %2,3'ü rozasea tanısı almıştır (Augustin ve ark., 2011).

İrlanda'da 1000 kişi ile yapılan bir çalışmada papülopüstüler tip rozaseanın (sentrofasiyal dağılımda eritem zemininde çok sayıda küçük kubbe şeklinde eritematöz papüller ve püstüller olarak tanımlanan) prevalansına bakıldığında %2,7 bulunmuş (McAleer ve ark., 2010). Rozasea prevalansı, İsveç'te 809 hasta ile yapılan bir çalışmada %10 (Berg M & Liden S, 1989), Estonya'da 348 hasta ile yapılan bir çalışmada ise %22 olarak bulunmuştur (Abram ve ark., 2010).

Rozasea ile ilgili prevalans çalışmalarının bir kısmında rozaseanın alt tipleri belirtilmemiştir ancak rozasea alt tipi oranlarını bildiren çalışmalarda en sık eritematotenjektatik, daha sonra papülopüstüler tipin görüldüğü bildirilmektedir (Moustafa ve ark., 2015; Tan ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda rozaseanın 30 yaşından sonra geliştiği ve 50'li yaşlarda prevalansının tepe noktasına ulaştığı bildirilmektedir. Ancak toplumda yapılan bu çalışmaların çoğu çalışan erişkin yaşta kişilerde yapılmıştır (Chosidow ve Cribier, 2011; Moustafa ve ark., 2015; Tan ve ark., 2016; Tan ve Berg, 2013). Çalışmaların çoğunda kadınlarda rozaseanın daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Abram ve ark., 2010; Spoenlin ve ark., 2012). İngiltere'de genel tıp araştırma veri tabanına dayalı bir çalışmada 60.000 rozasea hastasının %62'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (Spoendlin ve ark., 2012).

Rozasea hastalarının, rozasea olmayan kontrol deneklerle karşılaştırıldığında pozitif aile öyküsü ihtimalinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tan ve Berg, 2013). Rozaseanın açık tenlilerde (deri fototipi 1-3) daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Chosidow ve Cribier, 2011; Moustafa ve ark., 2015). Ancak koyu ten rengi olan toplumlarda bu konuda geniş, toplum bazlı çalışmalar yapılmamıştır (Chosidow ve Cribier, 2011; Tan ve Berg, 2013). Sıcak hava ve güneşe maruz kalma hastalık ataklarını tetiklediği bildirilen en sık nedenlerdir (Rueda ve ark., 2017).

Kore'de 168 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da güneşe maruz kalma ve sıcak banyo/egzersizin en sık tetikleyici faktör olduğu belirtilmiştir. Tetikleyicilerden alkol alımına bakıldığında erkeklerde hızlandırıcı bir faktör olduğu gösterilirken, güneş ışığının neden olduğu şiddetlenme kadınlarda daha sık belgelenmiştir (Bae ve ark., 2009). Literatürde Türkiye'de rozasea prevalansı ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

2.4. Etyopatogenez

Rozasea'nın patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır; genetik yatkınlıkla birlikte multifaktöriyel bir etiyolojinin olması muhtemeldir. Doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sisteminin disregülasyonu, nöroinflamatuvar mekanizmalar, ultraviyole (UV) maruziyeti, kutanöz mikroorganizmalara lokal inflamatuvar yanıtların yanı sıra vasküler ve lenfoid damarların regülasyonunda ki değişiklikler gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı görülmektedir (Reinholz ve ark., 2016). Hem doğal hem adaptif sistemle birlikte sinir sistemindeki disregülasyonun patogeneze katkıda bulunduğu ve UV, sıcak ve soğuk yiyecekler, baharatlı ve acı yiyecekler, alkollü içecekler gibi çevresel tetikleyicilerinde katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Genetik: Rozasealı hastalarda kontrollere göre aile öyküsü sıklığının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. İkizlerde yapılan son çalışmalar, genetiğin hastalığa olan katkının yaklaşık yarısını oluşturduğunu göstermiştir (Reinholz ve ark., 2016). Yakın zamanda 22.952 kişide yapılan genom çapında bir ilişkilendirme çalışmasında, rozasea ile ilişkili iki SNP (tek nükleotid polimorfizmi) tanımlandı (Chang ve ark., 2015). Bu genetik çalışmalar, rozasea gelişimine zemin hazırlayan bir genetik bileşenin hipotezini desteklemektedir.

Deride UV kaynaklı oksidatif stres ürünlerinin detoksifikasyonunu katalize eden Glutasyon-S-Transferaz enziminin GSTT1 ve GSTM1 genotipleriyle Türkiye'den yapılan bir çalışmada rozasealı hastalarda bu enzimde polimorfizm gösterilmiş, bunun da oksidatif strese artışa yol açarak rozaseanın patojenik mekanizmalarını tetikleyebileceği belirtilmiştir (Yazıcı ve ark., 2006). 2015 yılında 2618 rozasealı hasta ve 20334 kontrol grubu olmak üzere toplam 22952 kişi ile yapılan “genome-wide association study (GWAS)” çalışmasında rozasea ile ilişkili iki “tek-nükleotid polimorfizmi”, rs763035 ve rs111314066, tanımlanmıştır (Chang ve ark., 2015). Bu çalışmalar, rozaseanın gelişiminde genetik bir komponentin olduğu hipotezini desteklemektedir.

Komorbiditeler: Popülasyona dayalı eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışmasında rozasea, tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), çölyak hastalığı, multipl skleroz ve romatoid artrit ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (Egeberg ve ark., 2016). Dislipidemi, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon rozasea ile anlamlı derecede ilişkili

bulunmuştur. Rozasealı erkek hastaların tüm komorbiditeler açısından risklerinin, rozasealı kadın hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Hua ve ark., 2015). Migren, depresyon, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve glioma gibi nörolojik hastalıkların riskinin arttığı da gösterilmiştir (Spoendlin ve ark., 2013).

Ultraviyole ışığı: UV ışığı deride inflamasyon, neoanjiogenez, telenjektazi ve fibrozis gibi rozaseanın tüm bileşenlerinde önemli bir role sahiptir. Kronik UVA maruziyeti dermal kollajen dejenerasyonu ile ilişkili bir metaloproteinaz olan MMP-1'in aşırı ekspresyonunu indükleyebilir (Woo ve ark., 2016). UV, serum peroksit artışı ve doku süperoksit dismutazın azalması gibi oksidan ve anti-oksidan yollar arasında dengesizliğe sebep olabilir (Tisma ve ark., 2009). UV radyasyonu, fibroblastlar ve keratinositler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını tetikleyebilen reaktif oksijen türlerini (ROS) üretir. Rozasealı hastalarda ROS seviyeleri kontrollere göre daha yüksektir ve ROS bu bireylerde inflamatuvar yanıtı artırabilir (Woo ve ark., 2016).

Mikroorganizma: Patogenezde rol oynadığı düşünülen mikroorganizmaların kesin rolleri net değildir. Çeşitli çalışmalar, derinin saprofit mikrobiyomunda bulunan Demodeks folliculorum ve Staphylococcus epidermidis gibi mikroorganizmalar ile normal sağlıklı deride bulunmayan Helicobacter pylori ve Bacillus oleronius gibi mikroorganizmaların sağlıklı deri ile rozasealı deride farklı konsantrasyonlarda bulundukları belirtilmiştir. Ancak, oluşan disbiyozisin rozaseayı mı tetiklediği yoksa rozaseanın altta yatan patofizyolojisinin bir sonucu olarak mı disbiyozisin olduğu konusu halen tartışmalıdır (Lacey ve ark., 2007; Steinhoff ve ark., 2013; Two ve ark., 2015). Bugüne kadar rozasea gelişimiyle kesin olarak bağlantılı spesifik bir mikrobiyal suş bulunmamakla birlikte, demodeks folliculorum, Staphylococcus epidermidis ve Cutibacterium acnes dahil olmak üzere birçok mikroorganizmanın, rozasea hastalarında sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında farklı paternlerine dayanarak patogenezde potansiyel sebepler olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2023). Demodeks akarları pilosebace ünitede yaşayan, iğsi görünümlü parazitlerdir. Memelilerde 140'tan fazla türü keşfedilen demodekslerin insanlarda pilosebace ünitesinde yaşayan demodeks folliculorum ve demodeks brevis olmak üzere iki formu mevcuttur. Demodeks yoğunluğunun artması inflamatuvar kaskadın önemli bir tetikleyicisi ve rozaseanın bir belirtisi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bu hipotez

rozaseanın papülopüstüllerinin anti-akarisidal ajanlar ile tedavi edilmesiyle desteklenmiştir (F. M. N. Forton, 2020).

Isı: Hem sıcak hem soğuk maruziyeti ve rüzgarın rozaseayı tetiklediği bilinmektedir. Türkiye’de tandır kullanan ve kullanmayan hastalar ile yapılmış bir çalışmada tandır kullanımı olan hasta grubunda rozasea hastalığının anlamlı derecede yüksek bulunduğu ve geçici/kalıcı eritem ve telenjektazininde yine tandır kullanan grupta yüksek görüldüğü bildirilmiştir (Ozkol ve ark., 2015).

Stres: Yaşanılan emosyonel stresin derinin sempatik sinir aktivitesinde artışa yol açtığı bildirilmiş ve bunun da vazodilatör etki ile rozasea semptomlarını arttırdığı belirtilmiştir. Ana stres hormonu olarak bilinen kortizol salgılayan hormon (CRH), mast hücrelerinin degranülasyonunu indükleyebilir, histamin ve NO gibi birçok vazodilatör aracıyı serbest bırakabilir. CRH ayrıca IL-6, IL-8 ve IL-18 dahil olmak üzere proinflamatuar sitokinlerin üretimine aracılık edebilir ve yüzde eriteme yol açar (Woo ve ark., 2016).

Doğal immün sistemde disregülasyon: Rozasea, atopik dermatit ve psöriazis gibi çeşitli kronik inflammatuar kutanöz hastalıklarda, epidermal bariyerdeki bozuklukların patogeneizde en önemli katkı sağlayan faktörü temsil ettiği düşünülmektedir. Epidermal bariyerin bozulmasının önemli bir sebebi rozasea hastalarının cildinde transepidermal su kaybının artmasıdır (Dirschka ve ark., 2004). Papülopüstüler tip rozaseada epidermal hidrasyon düzeylerinde azalma gözlenmiştir ve hastaların sentrofasiyal epidermisinin sağlıklı kontrollere göre daha alkali olduğu bulunmuştur (Ní Raghallaigh ve Powell, 2014). Hassas ciltlerde, sabun, sıcak su, retinoik asit ve laktik asit gibi yaygın olarak kullanılan topikal ajanlara karşı tolerans azalır ve bu da rozaseada yanma, batma hissinin kötüleşmesine katkıda bulunabilir (Misery ve ark., 2016). Demodeksin epitel hücrelerinden beslendiği bilindiğinden doğrudan ciltte çatlaklara ve cilt bariyerinin bozulmasına neden olabilir. Demodeks tarafından derinin bu şekilde kalıcı mikro aşınması, rozaseada aşırı duyarlılığa yol açabilir (Forton, 2012). Akne ve rozasea gibi inflammatuar cilt bozukluklarında artan TLR-2 ekspresyonu keratinositlerden proinflamatuar sitokin ve kemokin üretimini uyarır. Rozasealı hastalardan alınan deri numuneleri, IL-8, IL-1 β ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinler için artan gen ekspresyonu sergiler (Casas ve ark., 2012). Rosacea

hastalarının lezyonlu derisinin, sağlıklı kontrollerin derisinden daha fazla kallikrein-5 (KLK-5) eksprese ettiği gösterilmiştir. TLR-2 ligandının kalsiyum akışını tetiklediği ve bununla KLK-5 salınımını uyardığı gösterilmiştir (Yamasaki ve ark., 2011). Başka bir çalışmada, LL-37 ile proteazla aktiveleşen reseptör-2 (PAR-2) arasında bir ilişki gözlemlenmiş ve rozasealı hastalarda hem katelisidin hem de PAR-2 ekspresyonunun daha yüksek seviyelerini göstermiştir (Kim ve ark., 2014). Antimikrobiyal bir peptid olan LL-37, bağışıklık modülasyonu, nötrofil kemotaksisi ve mast hücrelerinden sitokin ve kemokin salınımında rol oynar (Yamasaki ve Gallo, 2011). Bu peptidin farelere enjeksiyonu ile yapılan bir deneyde rozaseada inflamatuvar yanıtları arttırdığı bilinen IL-1, IL-6 ve MMP-9'un ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Muto ve ark., 2014). D vitaminin de LL-37'nin güçlü bir indükleyicisi olduğu bilinmektedir (Schauber ve ark., 2006).

Adaptif immün sistemde disregülasyon: Rozasea hastalarından alınan yüz biyopsilerinde, farklı rozasea tiplerinde T ve B hücrelerinin aktivasyonları gözlenmiştir. Eritematotelenjektatik rozaseanın erken evrelerinde bile proinflamatuvar T hücrelerinin göçü söz konusudur. T-hücre yanıtı tip 1 ve tip 17 T-helper hücreleri tarafından yönetilir bu da TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa), interferon- γ veya interlökin-17 gibi majör proinflamatuvar sitokinlerin önemli ölçüde up-regülasyonu ile sonuçlanır. Papülopüstüler tip rozaseada IL-8 (CXCL8), CXCL-1-2-6 kemokinlerinin artmış ekspresyonu mevcuttur. Sonuç olarak rozaseanın tüm tiplerinde inflamatuvar yanıtın başlangıcında bile, baskın bir Th1 yanıtı ile edinsel bağışıklık sisteminde bir aktivasyon gösterdiği özetlenebilir (Reinholz ve ark., 2016).

Nörovasküler disregülasyon: Rozaseanın ana klinik özelliği olan kızarma ve yanma ataklarının esas olarak nörovasküler düzensizlikten kaynaklandığı kabul edilir. Rozasea hastalarında, prekapiller arteriyol dilatasyonu kızarma ve eriteme yol açarken, postkapiller venül dilatasyonu protein sızıntısı ve lökositlerin toplanmasından kaynaklanan ödeme neden olur (Steinhoff ve ark., 2013). Aktive edilmiş vasküler endotel hücreleri, rozaseadaki inflamasyonu şiddetlendiren adezyon moleküllerini ve sitokin reseptörlerini eksprese eder (Addor, 2016). Nörovasküler bozukluğun oluşumu iki farklı mekanizma ile oluşmaktadır. Vasküler hiperreaktivite, ya fizyolojik (örneğin; UV maruziyeti, acı, baharatlı yiyecekler) ya da non-fizyolojik (örneğin; ısı, kırmızı

şarap gibi bazı alkollü içecekler) uyarılara bağlıdır (Yamasaki ve Gallo, 2009). Rozaseada lezyonlu deride damar geçirgenliğinin düzenlenmesi açısından önemli olan VEGF ekspresyonu artar. VEGF, eritem ve anjiyogeneze yol açar (Gomaa ve ark., 2007).

2.5. Klinik

Rozasea, klinik olarak ortaya çıkan özelliklere göre 4 alt tipe sınıflandırılmıştır (Geng ve ark., 2023). Eritematotelenjiektatik rozasea (ETR), ani gelişen kızarıklık atakları ve kalıcı sentrofasiyal eritem ile karakterizedir; ETR'li inflamatuvar papül ve püstüllerin varlığı ile papülopüstüler rozasea (PPR); en sık burnu etkileyen, belirgin cilt kalınlaşması ve yüzey nodülariteleri ile fimatöz rozasea ve sıklıkla diğer kutanöz özelliklerle birlikte ortaya çıkan ve ciddi vakalarda görme bozukluğuna yol açabilen blefarit ve konjonktivite sebep olabilir (Asai ve ark., 2016).

Flushing (ani kızarıklık atakları), eritem, papüller, püstüller ve dilate kan damarları ana klinik semptomlardır. Göz tutulumu hastalığa sıklıkla eşlik eder, bazı hastalarda çene, burun ve yanaklarda fimatöz değişiklikler görülebilir. Kaşıntı genellikle yoktur. Hastaların çoğunda flushing atakları sırasında yanma ve batma şikayeti vardır. Yanma ve batmanın yanı sıra, deri kuruluğu, sınırlı veya yaygın eritem bazı hastalarda ek bulgular olarak görülebilir (Reinholz ve ark., 2016). Rozasea'nın başka bölgelerde de görüldüğü rapor edilmiştir, ancak bunun sıklığı ve ortaya çıkışı tam olarak tanımlanmamıştır. Periferik bölgelerdeki rozaseaya yüz bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir (Jansen ve Plewig, 1997). Hastaların yüzünde ki kalıcı eritem ve rinofima toplum tarafından damgalaması için muhtemel bir sorundur. Rozasea'nın semptom ve bulguları yüz bölgesinde olduğu için kişinin fiziksel görünümü üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Rozasea hastalarında sıklıkla depresyon, anksiyete, sosyal fobiler ve özgüven kaybı gibi eşlik eden psikolojik durumlar görülür (Geng ve ark., 2023).

Eritematotelenjiektatik rozasea: Yüzün orta kısmında flushing ve/ veya sabit eritemle karakterize perioküler alan hariç kliniğin başlangıç aşaması veya papülopüstüler tip ile birlikte görülen klinik tablodur (Resim 2.1.). Yüzde eritem yüksek sıcaklığa, alkole veya duygusal strese tepki olarak yaşanabilmesine rağmen, rozasea hastalarında başlangıçta daha yavaş fakat daha uzun süreli eritem görülür (Geng ve ark., 2023).



Resim 2.1. Eritematotelenjektatik tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).

Papülopüstüler rozasea: Yüzün merkezî bölgesinde kalıcı eritem ve eritematöz papüller ve püstüller ile karakterize edilir (Resim 2.2.). Akne vulgarise benzer görünür ancak komedonlar içermez. Eritematik alt tipe benzer şekilde, eritem perioküler cildi kapsamaz; bazı hastalar ayrıca yanma veya batma hissinden de şikayetçidir (Geng ve ark., 2023). Bunlar haftalarca devam edebilir. Nadiren göğüs, boyun, dekolte veya saçlı deriyi etkileyen ekstrasfasiyal tutulum da vardır (Reinholz ve ark., 2016).

Fimatöz rozasea: 40 yaşından önce nadiren gelişen, lokalize cilt kalınlaşması (lenfödem benzeri) ve yüzey nodüleritesi ile karakterizedir (Resim 2.3.). Diğer alt tiplerden farklı olarak fimatöz rosacea erkeklerde kadınlara göre 5:1 ile 30:1 arasında daha sık görülür. En sık etkilenen bölge burundur (rinoforma) ancak alın (metoforma), göz kapakları (blefarofima), kulaklar (otofima) ve çene (gnatofima) dahil olmak üzere diğer yüz bölgeleri de etkilenebilir (Reinholz ve ark., 2016).

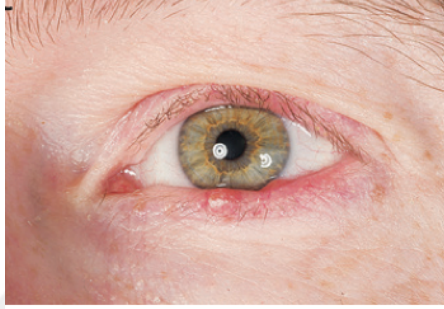


Resim 2.2. Papülopüstüler tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).



Resim 2.3. Fimatöz tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).

Oküler rozasea: Oküler rozasea vakalarının çoğu, blefarit, konjonktivit ve/veya şalazyon oluşumu ile karakterize edilir (Resim 2.4.). Ancak oküler telenjiektazi, fotofobi, yanma, batma, kuruluk, kaşıntı, bulanık görme ve perioküler eritem de ortaya çıkabilir. Rozasea hastalarında oküler belirtilerin prevalansı %10 ile %50'nin üzerinde değişir. Ciddi vakalarda, korneal skarlaşma ve vaskülarizasyon körlüğe neden olabilir (Geng ve ark., 2023).



Resim 2.4. Oküler tip rozasea (van Zuuren, 2017'den kullanılmıştır).

Rozaseanın nadir bir komplikasyonu olan Morbihan hastalığı (MH), en sık göz kapaklarını, yanakları ve alını etkiler; çukurlaşmayan, eritematöz ödem veya ödemli plak şeklinde kendini gösteren streptokokkal sellülitten ayırt edilmesi gereken bir durumdur. Biyopside dermal ödem, sebase hiperplazi, perivasküler ve periadnksial inflamatuvar infiltrasyon ve granülomatöz reaksiyon gibi patolojik özellikler sıklıkla rapor edilir (Mayur ve ark., 2023).

2.6. Tanı

Rozasea'ya özgü tanısal testlerin bulunmaması nedeniyle tanı klinik gözlemlere dayanır. Rozasea sınıflandırma standardı ilk olarak 2002 yılında Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi tarafından belirlendi, ancak süre gelen zamanda 2016'da Kanadalı bir rozasea uzman paneli ve 2017'de Global Rozasea Konsensus paneli tarafından güncellendi. 2018 yılında Türkiye'de Akne ve Rozasea Tanı ve Tedavi kitabı yayınlandı.

Amerikan Rozasea Derneğinin 2017 yılındaki güncellemesinde tanı kriterleri; Tanısal, majör ve sekonder olarak ayrılmıştır. “Tanısal” bulgular tek başına yeterli iken, “Majör” kriterlerden 2 ve daha fazlası tanı için gerekli görülmüştür. Bir veya daha fazla “Sekonder” bulgular eşlik edebilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Tanı kriterleri (Sarıcaoglu vd., 2018’den kullanılmıştır)

Tansal	Periyodik olarak şiddetlenen karakteristik şekilli sabit sentrofasiyal eritem Fimatöz değişiklikler
Majör	Flushing (geçici eritem) Papüller ve püstüller Telenjektaziler Oküler bulgular i. Göz kapaklarında telenjektaziler ii. İnterpalpebral konjunktival injeksiyon iii. Korneada kıvrık şekilli infiltratlar iv. Sklerit ve sklerokeratit
Sekonder	Yanma Batma Ödem Kuruluk Oküler bulgular i. Bal rengi krutlar ve kirpik diplerinde kollaret birikimler ii. Gözkapığı kenarlarında düzensizlik iii. Gözyaşı disfonksiyonu (kırılma süresinde kısalma)

Hem klinik bulguların şiddetini hem de hastaların etkilenme derecelerini değerlendirmek için kullanılan pek çok skorum sistemi bulunmaktadır. Hastalığın şiddetini belirlemeye yardımcı olmak için Amerikan Rozasea Derneği tarafından 2004 yılında oluşturulan skorum yöntemi mevcuttur. Bunun yanında flushing için “flushing değerlendirme gereci” ve “global eritem değerlendirmesi”; kalıcı eritem için “klinikisyenin eritem şiddet indeksi” papül ve püstüller için “lezyon sayımı” ve “araştırmacının global değerlendirmesi”; psikososyal etkilenmenin değerlendirilmesi için ise “rozasea yaşam kalitesi indeksi” gibi çeşitli seçenekler bulunmaktadır (Sarıcaoglu vd., 2018).

Demodeks folliculorum ’un rozasea patogeneğinde sebep mi yoksa sonuç mu olduğu halen netlik kazanmamıştır. Rozasealı hastalar ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada rozasealı hastaların cildinde demodeks folliculorum yoğunluğu anlamlı olarak artmış bulunmuştur (F. Forton ve Seys, 1993). Demodeks folliculorum’un deride tespit edilmesi için selofan bant, yüzeysel deri biyopsisi ve deri kazıntısı ile

folikül içeriğinin potasyum hidroksit (KOH) ile direkt incelenmesi gibi çeşitli seçenekler mevcuttur. Yüzeysel deri biyopsi tekniğinde cetvel ile lam üzerinde 1 cm²'lik bir alan çizilip, lamin çizilmemiş diğer yüzü artefaktları temizlemek için eterle ve demodeks yoğunluğunun inceleneceği deri bölgesi camın yapışmasını engelleyecek düzeyde yağlı ise alkolle silinmelidir. Lamin eterle silinen yüzeyinde işaretli alana 1 damla siyanoakrilat damlatılır ve lam istenen deri bölgesine yapıştırılır. Yaklaşık bir dakika sonra lam yavaşça kaldırılır. Alınan materyal 1 saat içerisinde incelenmelidir. Lamin materyal alınan bölgeye 2-3 damla immersiyon yağı ya da gliserin damlatıp lamel ile kapatılır. Mikroskopun sırayla x4, x10 ve x40 büyütmesi ile alan taraması yapılır. İşaretlenen alan içerisindeki parazit sayısı ile demodeks yoğunluğunu tespit edilir. (Sarıcaoglu vd., 2018)

2.7. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris, rozasea ile en sık karıştırılan hastalıklardandır. Aknede telenjiyektazi ve eritemin olmaması, komedonların eşlik etmesi rozaseadan ayırımında ipuçlarıdır. İyileşme döneminde aknede skar kalma olasılığı varken rozaseada böyle bir risk söz konusu değildir (Jansen ve Plewig, 1997). Kortikosteroid ve bazı ilaçların kullanımı monomorfik papüler lezyonlara sebep olabilmektedir. Bu durumda rozaseanın püstüler formu ile karışıklık olabilmektedir. Akneiform ilaç erüpsiyonunda en önemli ipucu steroid veya başka bir ilaç kullanımı sonrası aniden lezyonların ortaya çıkmasıdır (Sarıcaoglu vd., 2018). Seboreik dermatit de sarı yağlı kepeklenme, saçlı deri, kaşlar, kulak arkası, nazolabial oluk, burun çevresi ve göğüs ön yüzü gibi predileksiyon bölge tutulumu seboreik dermatit lehinedir (Jansen ve Plewig, 1997). Perioral dermatit, ağız çevresinde papül püstül, mikrovezikülasyonlar ile kendini gösterir (Wilkin ve ark., 2002). Alerjik ve iritan kontakt dermatit de alerjen ile temas öyküsü iyi araştırılmalıdır. Alerjik kontakt dermatit de eritemli, ödemli, papüloveziküler lezyonlar ve kaşıntı mevcuttur. İritan kontakt dermatit de ise lezyonlar yalnızca alerjenle temasın olduğu bölgeye sınırlıdır (Sarıcaoglu vd., 2018). Sistemik lupus eritematozusta bilateral malar bölgede eritem, ödem gibi bulgular mevcut olabilir. Rozaseada olan flushing, püstül ve telenjiyektaziler görülmez. ANA ve anti-dsDNA pozitifliği, eritrosit sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği de rozaseada görülmez (Scheinfeld ve Berk, 2010). Subakut kutanöz lupus rozaseadan farklı olarak boyun V bölgesi, kol ekstansör yüzü ve omuz gibi güneş gören yerlerde eritemli

maküller ve papüller lezyonlar ile kendini gösterir. Yüz bölgesinde ise genellikle lateralleri tutup, orta kısım korunmaktadır. Kronik diskoid lupus eritematozusta yapışık skuamalar, pigment değişiklikleri, atrofi ve skarların eşlik etmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir (Sarıcaoglu vd., 2018). Dermatomiyozit, malar bölge ve alında viyolese renkli, eritemli özelliği ile rozasea ile karışabilir. Gottron papülleri, heliotrop kızarıklığı gibi deri belirtileri ve kas bulguları gibi sistemik tutulum olması ile ayırıcı tanı yapılabilir. Klinik bulgular dışında, laboratuvar ve histopatolojik inceleme tanıyı kolaylaştırır (Sarıcaoglu vd., 2018). Lupus miliaris disseminatus fasiyei, göz kapağı, çene ve yüzün orta kısmını simetrik tutma eğiliminde olan çok sayıda düzgün yüzeyle kahverengi papüler lezyonlar ile karakterize granümatöz bir hastalıktır. Flushing, persistan eritem ve telenjektazi bulunmamaktadır (Sarıcaoglu vd., 2018). Sarkoidoz, non-kazeifiye granülomla karakterize multisistemik bir hastalıktır. Eşlik eden deri bulgularının çok çeşitli olması sebebiyle taklitçi hastalıklardan biridir. Yüzde sık görülen kırmızı kahverengi papüler lezyonlar olabilir ancak flushing, persistan eritem ve telenjektazi eşlik etmez (Sarıcaoglu vd., 2018).

2.8. Tedavi

2.8.1. Önlemler

Hasta eğitimi, tetikleyicilerden kaçınma, güneşten korunma ve uygun cilt bakımı önemlidir. Rozasea'nın çeşitli tetikleyici faktörleri vardır: Sıcaklık, duygular (stres ve kaygı), yiyecek ve içecek, hava durumu, ağır egzersiz, vb. Bu alevlendirici faktörlerinden biri olan sıcaklık doğrudan vazodilatasyonu tetiklerken, diğer faktörler farklı mekanizmalar yoluyla cilt inflamasyonunu arttırabilir. Bu nedenle, alevlenmelerin önlenmesinde hastanın eğitimi önemlidir. Diyet kısıtlaması da önleyici faktörler arasında büyük rol oynamaktadır. Uyaran türüne göre diyet faktörleri dört alt kategoriye ayrılabilir: Isı ile ilgili (sıcak çay ve kahve gibi etkenler); alkol ile ilgili (şarap, likör, vb); kapsaisin ile ilgili (bazı baharatlarda, acı biber ve kırmızı biberde); sinnamaldehit ile ilgili (domates, narenciye, tarçın, çikolata, vb) (Paiva-Santos ve ark., 2023). Güneş maruziyeti hem rozasea semptomlarını tetikleyen hem de eritem oluşumuna katkıda bulunan önemli faktörlerdendir. Tütünde bulunan nikotin anjiyojenik özelliği ile sigaranın da rozasea gelişme riskini arttırabileceği bilinmektedir. Bu sebeple rozasealı hastalarda alkollü içecek tüketiminin ve sigara içiminin kısıtlanması önemlidir (Paiva-Santos ve ark., 2023).

Hastaların cilt bariyer hasarının artmaması için lipit içermeyen yumuşak temizleme ürünleri kullanmaları önerilmektedir. Sentetik deterjan olarak da bilinen sindetler cilt kuruluğunu en aza indirip, nötr veya hafif asidik pH (5,5-7) yapıda oldukları için cildi tahriş etmeden temizlerler (Paiva-Santos ve ark., 2023). Parfümsüz, iyi nem sağlayan ayrıca anti-inflamatuvar olan kolloidal yulaf, niasinamid, meyan kökü, aloe vera, zerdeçal, papatya gibi nemlendirici ürünler kullanılabilir (Sarıcaoglu vd., 2018). Güneş ışınları önemli bir tetikleyici olduğundan güneş koruyucu kullanımı mutlaka olmalıdır. UVA ve UVB filtreleri içeren SPF ≥ 30 kullanılmalıdır ve bu kremlerin gün içerisinde sık sık yeniden uygulanması tavsiye edilmektedir (Paiva-Santos ve ark., 2023). Son yıllarda yapılan çalışmalarda intradermal Botulinum toksin uygulamasının yüzdeki eritem ve aniden gelişen kızarıklık şikayetlerini azalttığı gösterilmiştir (Bloom ve ark., 2015).

2.8.2. Topikal tedavi

Hafif ve orta şiddetli rozaseada topikal tedavi seçenekleri ilk basamakta tercih edilebilir. Bu tedavilerin sonuçlarını görebilmek için krem veya jellerin en az 6-8 hafta kullanılması gerekmektedir. Topikal tedavi ajanları ile birlikte sistemik tedavi ajanları kombine edilebilir veya sistemik ilaç kesildikten sonra idamede topikaller ile devam edilebilir.

Azelaik asit: Rozaseada %15 jel veya %20 krem formu ile FDA onaylı bir dikarboksilik asittir. Antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerin yanı sıra hafif antikeratinizasyon etkileri sunar. Teratojen olmaması sebebiyle hamilelerde kullanılabilir. Rozasea üzerindeki farmakolojik etkisi, katelisin ve kallikrein ekspresyonunun azaltıp karşılığında inflamasyonun da azalmasına dayanmaktadır. Yan etki olarak hastalarda yanma/batma hissi olabilir. Azelaik asit aynı zamanda postinflamatuvar hiperpigmentasyonun iyileştirilmesine de yardımcı olabilir (Paiva-Santos ve ark., 2023).

Metronidazol: Anti-bakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir nitroimidazol türevidir. Etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak etkilerinin reaktif oksijen radikallerini azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Günde bir kez %1 krem formu veya günde iki kez %0,75 jel formu önerilmektedir. Orta ila şiddetli rozasea tedavisinde önerilmektedir çünkü eritem, papüller ve püstülleri azaltıp tedavi

kesildiğinde bile remisyonun devam edebildiği gösterilmiştir. Yan etki olarak sıklıkla ciltte irritasyona bağlı tahriş ve egzema olabilir (Paiva-Santos ve ark., 2023).

Brimonidin: Küçük arter ve venler üzerinde vazokonstriktör etkisi olan, rozasea ilişkili eritemde FDA tarafından 2013 yılında onaylanan seçici bir α -2 agonistidir. Başta mast hücreleri olmak üzere inflamatuvar hücreleri azaltır (Paiva-Santos ve ark., 2023). Ülkemizde göz damlası formu bulunmakta olup topikal formu bulunmamaktadır.

Oksimetazolin: α 1-adrenerjik reseptöre yüksek, α 2-adrenerjik reseptöre kısmi seçiciliğe sahip bir α -adrenerjik reseptör agonistidir. %1'lik topikal formu rozasea eritemini azaltmada FDA tarafından onaylıdır. Vazokonstriktör etkisi ile eritemi ve görülebilen telenjektazileri azaltmada etkilidir. Ayrıca nötrofil fagositozunu ve oksidatif stresi inhibe ederek inflamasyonu azaltmaya yardımcı olur (Paiva-Santos ve ark., 2023). Ülkemizde topikal formu bulunmamakta yalnızca dekonjestan burun spreyi bulunmaktadır.

Timolol: Vazokonstriksiyon, apoptoz indüksiyonu, VEGF gibi anjiyojenik faktör inhibisyonu, MMP-2, MMP-9 ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin inhibisyonunu yapabilen bir non-selektif β -blokördür. (Paiva-Santos ve ark., 2023). Ülkemizde göz preparatı mevcuttur.

İvermektin: Topikal %1'lik krem 2014 yılında FDA tarafından papülopüstüler tip rozasea için onay almıştır. Hem anti-inflamatuvar hem de anti-paraziter olup yapılan bir çalışmada topikal metronidazolden daha etkili bulunmuştur (Saricaoglu vd., 2018).

Kalsinörin inhibitörleri: Pimekrolimus ve takrolimus, T hücrelerinin aktivasyonunu azaltarak anti-inflamatuvar özellik gösterirler. Hem eritematotelenjektatik hem de papülopüstüler tip rozaseada kullanılmaktadırlar. İmmünsüpresif etkileri sebebiyle demodeks akarlarının gelişimlerini kolaylaştırabilirler. Bu sebeplerle rutin rozasea tedavisinde yerleri net değildir (Paiva-Santos ve ark., 2023).

Retinoidler: Foto hasarlı cildin onarımını destekler ve Toll2 reseptörünü negatif olarak düzenlerler. Aynı zamanda antiinflamatuvar, serbest radikal temizleyici ve keratolitik etkilere de sahiptirler. Retinoidlerle topikal tedavi, eritemi, telenjektazileri, papül ve

püstül sayısını azaltır ancak iyileşmelerin görülmesi iki veya daha fazla ay sürebilir. Yan etki olarak genellikle ciltte irritasyona yaparlar (Paiva-Santos ve ark., 2023).

Permetrin: %5 topikal krem formunda antiparazitik bir ilaçtır. Papülopüstüler rozaseası olanlarda eritem ve papülleri azalttığı ancak telenjektazi, püstül ve fimatöz değişiklikler üzerine etkisi gösterilmemiştir. Ayrıca demodeks folliculorum'un ciltte kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Paiva-Santos ve ark., 2023).

Makrolid grubu antibiyotikler: Klindamisin ve eritromisinin topikal kullanım ile papül ve püstüllerin tedavisinde etkili olduğunu gösterilmiş olup her ikisinin de gelişebilecek antibiyotik rezistansı sebebiyle benzoil peroksit ile kombine kullanılması önerilmektedir (Geng ve ark., 2023).

Dapson: Antiinflamatuvar ve antimikrobiyal bir ilaçtır. Ülkemizde %5 ve %7,5 olarak 2 formu bulunmaktadır.

2.8.3. Sistemik tedavi

Makrolid ve tetrasiklin grubu antibiyotikler, β -blokörler, izotretinoin, dapson, ivermektin, permetrin rozasea tedavisinde kullanılan sistemik tedavi seçeneklerindendir. Genellikle sistemik ve topikal tedaviler bir arada kullanılır ve nüks ihtimali azalır.

Tetrasiklin: 1950'li yıllardan beri dermatolojide kullanılan ve rozasea tedavisinde kullanılan ilk sistemik ilaçlardır. Ancak ciltte hiperpigmentasyon, fotosensitivite, kandidal vulvovajinit gibi çok sayıda yan etkisi mevcuttur (Schaller ve ark., 2016).

Doksisiklin: Antiinflamatuvar özelliğine ek olarak reaktif oksijen radikallerini azaltıp nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu inhibe eder. Papülopüstüler, oküler ve rozasea fulminansta etkili bulunmuştur. 100-200 mg/gün dozlarının tek veya kombine kullanımda rozaseanın inflamatuvar lezyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Şu anda papülopüstüler rozaseada FDA tarafından tek onaylı tedavi seçeneği 40 mg modifiye salımlı doksisiklin formülasyonudur. Bu doz antimikrobiyal değil antiinflamatuvar bir dozdur ve yan etki skalası sınırlıdır (Schaller ve ark., 2016).

Makrolidler: Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin dahil olmak üzere oral makrolidler dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Özellikle tetrasiklin intoleransı, alerjisi veya gebelik gibi tetrasiklinlerin kontraendike olduğu durumlarda makrolidler alternatif bir sistemik tedavi seçeneği sunmaktadır. Özellikle azitromisin, IL-1-6-8 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek etki gösterir (Schaller ve ark., 2016).

İzotretinoin: Retinolden türetilen sentetik bir retinoiddir ve özellikle şiddetli akne vulgaris tedavisinde oral olarak kullanılan en önemli ilaçtır. İzotretinoinin rozasea tedavisindeki etkinliğinin, Toll benzeri reseptör (TLR) 2 sinyalinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca oral izotretinoinin rinofimadaki nazal hacmi azalttığı da gösterilmiştir (Schaller ve ark., 2016).

Karvedilol: Beta-blokörler, kutanöz kan damarlarının düz kaslarındaki beta-adrenerjik reseptörleri bloke ederek eritem ve kızarma reaksiyonları üzerinde etkili olup aynı zamanda flushinge sebep olabilen anksiyete ve taşikardiye de iyi gelmektedir. Karvedilol, alfa-1 blokördür aynı zamanda diğer beta blokörlere göre güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliğe sahiptir. (Schaller ve ark., 2016).

Metronidazol: Papülopüstüler tip rozaseada endikasyon dışı kullanımı olsada yapılan çalışmalar sınırlıdır. Beraberinde alkol tüketimi olursa disülfiram benzeri reaksiyon gelişimi açısından hasta bilgilendirilmelidir (Sarıcaoglu vd., 2018).

İvermektin: Yoğun demodeks akarlarının tedavisinde tek doz 12 mg ivermektin ile dramatik bir iyileşme bildirilmiştir (Sarıcaoglu vd., 2018).

Dapson: Dirençli fulminan rozaseada ve granüloamatöz rozaseada kullanılan olgu çalışmaları mevcuttur. Bu ilacın en önemli yan etkileri methemoglobinemi ve hemolizdir (Sarıcaoglu vd., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Evren ve Örneklem

Çalışmamız Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi cildiye polikliniğine başvuran rozasea tanılı hastaları içeren retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışma protokolü Sağlık Bakanlığı Sakarya EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulurak 05/10/22 tarih ve E-71522473-050.01.04-171399-264 karar numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmaya 02/01/21-15/09/22 tarihleri arasında poliklinikte rozasea tanısı konularak topikal dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu, topikal permetrin ve topikal metronidazol tedavisi başlanıp takip edilen ve dosya bilgileri tam olan hastalar alınmıştır. Çalışmamıza topikal tedavi takibini yapabilecek mental sağlığa sahip olmayan, 18 yaşından küçük olan, sistemik veya uzun süredir topikal kortikosteroid tedavisi alıyor olan, eşlik eden kollajen doku hastalığı tanısı olan ve tirozinaz inhibitörleri grubundan kemoterapötik ilaç kullanıyor olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların Fitzpatrick deri tipi eritematotelanjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler klinik tutulumların hangisine sahip olduğu, tedavi başlangıcında, tedavinin 8. haftası ve 12. haftası kontrollerindeki demodeks varlığı, VAS ve IGA skoru, tedavi başlangıcındaki ve 12.haftadaki yanma/batma şikayetleri gibi dosyada rutin olarak kaydedilen bilgiler derlendi. Hasta dosyalarından elde edilen bir diğer parametre de tedavi sırasında hastaların yaşadığı yan etkiler idi.

3.2. Vizüel Analog Skoru (VAS)

Visual analog skalası (VAS) subjektif bazı değerleri sayısal verilere dönüştürmek için kullanılmaktadır. Düz bir hattın iki ucuna değerlendirilmesi planlanan subjektif değerlerin iki karşıt tanımı yazılır ve hastadan bu hat üzerinde kendi durumunun nereye denk geldiğini belirtmesi istenir. Zıt tanımlar olarak belirlenen noktaların arasındaki konumuna bakarak hastanın VAS ile değerlendirilen durumu hakkında sayısal veri elde edilir. Çalışmamızda bu skala 0 (çok iyi) ile 10 (çok kötü) arasında hastanın sahip olduğu hastalıkla ilgili stresini değerlendirmek için kullanıldı. Bu testin bir dili olmaması önemli bir uygulama kolaylığı sağlamaktadır.

3.3. Doktorun Global Değerlendirmesi (Investigator Global Assessment, IGA)

Doktorun global değerlendirmesi rozasea şiddetini doktorun değerlendirdiği bir yöntem olup hastanın sahip olduğu eritem, telenjektazi ve papül/püstül sayısı ile klinik bulgulara göre 0 ile 4 arasında puan verilerek değerlendirilmektedir. Sıfır ve bir tam ve tama yakın iyileşmeyi tanımlar (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Doktorun global değerlendirmesi

Şiddet	Skor	Klinik Bulgular
Temiz	0	Enflamatuvar lezyon ve eritem yok.
Neredeyse Temiz	1	Çok az sayıda küçük papül/püstül, çok hafif şiddette eritem
Hafif	2	Az sayıda küçük papül/püstül, hafif şiddette eritem
Orta	3	Birkaç küçük ya da büyük papül/püstül, orta şiddette eritem
Şiddetli	4	Birçok küçük ve/veya büyük papül/püstül, şiddetli eritem

3.4. Demodeks Varlığının Değerlendirilmesi

Yüzeyel deri biyopsisi (YDB) ile demodeks akarlarının tanısını invaziv olmayan bir şekilde koymak mümkündür. Lamın üzerinde 1 cm²'lik bir alan çizilir ve lamın öbür yüzüne 1 damla siyanoakrilat damlatılır. Dermatolojik muayene sonucunda incelemek istenilen bölgeye bu lam yapıştırılır ve yaklaşık 1 dakika beklenir. Daha sonra lam yavaşça kaldırılır ve üstüne immersiyon yağı veya gliserin damlatılıp lamel ile kapatılır. Bu yüzeyel biyopsi materyali mikroskop altında incelenir. 1 cm²'lik alanda 5'den fazla canlı, yani hareketli akar görülmesi pozitif olarak kabul edilir.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi tanımlayıcı istatistik yöntemleriyle yapıldı. Sürekli değişkenlerin verileri ortalama $\pm$ standart sapma olarak; kategorik değişkenlerin verileri sayı (%)

olarak verildi. Analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chi, IL) programı versiyon 27.0 istatistik yazılımı ile yapıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını kontrol etmek için Skewness ve Kurtosis değerlerine bakıldı ve görsel olarak QQ-grafiği ve histogram değerlendirildi. Normallik sınırı Skewness ve kurtosis değerlerin için $+2.0 - 2.0$ olarak alındı.

Tedavi grupları arasında yaş karşılaştırılmasında ANOVA testi yapıldı, homojenlik varsayımının sağlanmadığı için Welch's test sonucu dikkate alındı. Tedavi grupları arasında nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Post-hoc çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tedavi grupları içinde ve gruplar arasında tedavi öncesi, 8. Hafta ve 12. Hafta VAS ve IGA değerlerinin karşılaştırılması karışık desenli ANOVA ile yapıldı. Posthoc değerlendirmelerde Tukey HSD ve Bonferroni testleri kullanıldı. VAS skorları karşılaştırmasında Mauchly's Sphericity Test sonucunda Epsilon'un Greenhouse-Geisser değeri 0,75'ten büyük olduğu için ($p=0.791$) Huynh-Feldt'in F ve p değerleri kullanıldı. IGA skorları karşılaştırmasında Mauchly's Sphericity Test sonucunda Epsilon'un Greenhouse-Geisser değeri 0,75'ten büyük olduğu için ($p=0,913$) Huynh-Feldt'in F ve p değerleri kullanıldı.

Korelasyonları değerlendirmek için Pearson korelasyon testi ve nokta çift serili korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyonlar saçılım grafiği ile gösterildi.

Grafikler SPSS paket programda yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya toplamda 99 rozasea tanılı hasta dahil edilmiş olup bu hastaların %81,8'i kadın (n=81), %18,2'u erkek (n=18) hasta idi. Hastaların yaş aralığı 18-78 olup ortalama yaş $46,22 \pm 13,75$ 'di. Hastaların %56,56'sı (n=56) topikal metronidazol tedavisi, %22,22'si (n=22) topikal dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu, %21,21'si (n=21) topikal permetrin tedavisi almaktaydı (Tablo.4.1.).

Toplamda 99 hastanın tümünde eritematotelenjiyektatik tip rozasea mevcut iken, bu hastaların %54,55'i (n=54) sadece ETR, %13,13'ü (n=13) ETR+PPR, %1,01'i (n=1) ETR+Fimatöz, %15,15'i (n=15) ETR+Oküler, %10,10'u (n=10) ETR+PPR+Oküler, %5,05'i (n=5) ETR+PPR+Fimatöz ve %1,01'i (n=1) ETR+Fimatöz+Oküler tip birlikteliği mevcut idi. Literatürle paralel olarak fimatöz tip rozasea hastaların tümü (n=7) erkek idi.

Tablo. 4.1. Rozasea hastalarının demografik verileri

	Tedavi Grubu			p-değeri
	0	1	2	
n	DAPSON%7,5 + PERMETRİN (n=22)	PERMETRİN (n=21)	METRONİDAZOL (n=56)	
Yaş	46,0 ± 12,0	48,2 ± 13,2	45,4 ± 14,8	0,722φ
Cinsiyet				
Kadın	16 (72,7%)	18 (85,7%)	47 (83,9%)	0,466**
Erkek	6 (27,3%)	3 (14,3%)	9 (16,1%)	
Deri tipi				
II	8 (36,4%)	8 (38,1%)	24 (42,9%)	0,966**
III	11 (50,0%)	11 (52,4%)	26 (46,4%)	
IV	3 (13,6%)	2 (9,5%)	6 (10,7%)	
Rozasea alt tipleri				
ETR	22 (100%)	21 (100%)	56 (100%)	-
PPR	22 (100%)	6 (28,6%)	1 (1,8%)	<0,001*
Fimatöz	4 (18,2%)	1 (4,8%)	2 (3,6%)	0,100**
Oküler	9 (40,9%)	4 (19,0%)	12 (21,4%)	0,156*
Demodeks Varlığı				
0. Hafta Demodeks	22 (100%)	21 (100%)	56 (100%)	-
8. Hafta Demodeks	22 (100%)	21 (100%)	56 (100%)	-
12. Hafta Demodeks	20 (90,9%)	18 (85,7%)	50 (89,3%)	0,833**
Yanma/Batma Varlığı				
0. Hafta Yanma/Batma	22 (100%)	18 (85,7%)	33 (58,9%)	<0,001*
12. Hafta Yanma/Batma	0	0	0	-

‡ Robust ANOVA (Welch's ANOVA), *Chi-square test, **Fisher's exact test

Cinsiyete göre deri tipleri sıklık karşılaştırmasına bakıldığında her üç tedavi grubu kadın/erkek sıklığı açısından anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,001$). Deri tipi 2 olanların hepsi kadın, deri tipi 3 olanların %81,25'ü ($n=39$) kadın, deri tipi 4 olanların %18,18'sinin de ($n=2$) kadın olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Cinsiyete göre deri tiplerinin karşılaştırılması

		Deri tipi			Toplam
		2	3	4	
Cinsiyet	Kadın	40 (100%)	39 (81,25%)	2 (18,18%)	81
	Erkek	0	9 (18,75%)	9 (81,82%)	18
Toplam		40	48	11	99

Tedavi başlangıcında hastaların her birinin yüzünden yapılan YDB ile demodeks paraziti saptandı. Tedavi verildikten sonraki 8.haftada demodeks varlığının tüm hastalarda devam ettiği, 12. haftaya gelindiğinde dapson %7,5 + permetrin grubunda hastaların %90,91'inde ($n=20$), permetrin grubunda %85,71'inde ($n=18$), metronidazol grubunda ise %89,29'unda ($n=50$) devam ettiği görüldü.

Dapson %7,5 + permetrin grubu hastalarının tedaviye başlamadan önce %100'ünde ($n=22$) yanma/batma hissi mevcut iken, metronidazol grubu hastalarının tedavi öncesinde %58,92'sinde ($n=33$), permetrin grubu hastalarda tedavi öncesi

%85,71'inde (n=18) bildirilmiştir. Tüm tedavi grupları için bu oran tedavi sonrası 12. haftada tamamen gerilemiştir (Tablo.4.1).

Dapson %7,5 + permetrin grubunun tedavi sırasında bildirilen yan etki oranı %59,09 (n=13) olup permetrin grubunda %47,62 (n=10), metronidazol grubunda ise %16,07 (n=9) olarak kaydedildi (Tablo 4.3.). Bahsedilen yan etkiler verilen topikal tedavi sonrası ortaya çıkan kızarıklık/irritasyon hissidir. Yan etki açısından her üç tedavi arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dapson %7,5 + permetrin kullananlar ile metronidazol kullananlar arasında ve permetrin kullananlar ile metronidazol kullananlar arasında anlamlı, permetrin ile dapson %7,5 + permetrin grubu arasında anlamlı olmayan fark saptandı. Metronidazol kullananlarda yan etki oranı diğer iki tedavi grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.

Tablo 4.3. Yan etki verileri

	Tedavi Grubu			p-değeri
	0	1	2	
n	DAPSON%7,5 + PERMETRİN (n=22)	PERMETRİN (n=21)	METRONİDAZOL (n=56)	
Yan Etki	13 (59,1%)	10 (47,6%)	9 (16,1%)	<0.001*

4.2. VAS Bulguları

Her üç tedavi için kendi içlerindeki VAS değerlerinde azalma oranlarına bakıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. VAS için gruplar arası karşılaştırma

Tedavi	(I) Zaman	(J) Zaman	Ortalama Fark (I-J)	Std. Sapma	Sig. ^b	Fark için %95 Güven Aralığı	
						Alt Limit	Üst Limit
DAPSON %7,5 + PERMETRİN	0. Hafta	8. Hafta	2.273*	.193	.000	1.801	2.744
	0. Hafta	12. Hafta	3.318*	.222	.000	2.777	3.859
	8. Hafta	12. Hafta	1.045*	.135	.000	.715	1.376
PERMETRİN	0. Hafta	8. Hafta	1.524*	.198	.000	1.041	2.006
	0. Hafta	12. Hafta	1.762*	.227	.000	1.208	2.315
	8. Hafta	12. Hafta	.238	.139	.268	-.100	.576
METRONİDAZOL	0. Hafta	8. Hafta	1.286*	.121	.000	.990	1.581
	0. Hafta	12. Hafta	1.786*	.139	.000	1.447	2.125
	8. Hafta	12. Hafta	.500*	.085	.000	.293	.707

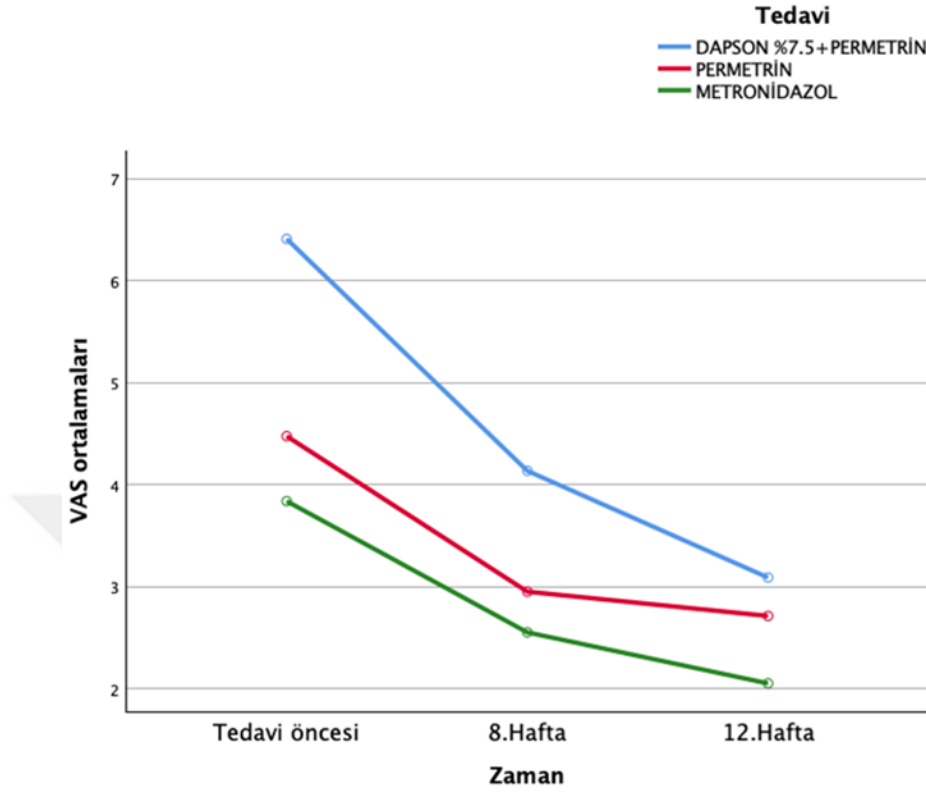
b. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni.

Dapson %7,5 + permetrin grubu incelendiğinde başlangıç değeri ile 8. hafta arasında ($p<0,001$), başlangıç değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$), 8. hafta değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$) anlamlı fark saptandı.

Permetrin grubuna bakıldığında başlangıç değeri ile 8. hafta arasında ($p<0,001$), başlangıç değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$), anlamlı fark saptanırken 8. hafta değeri ile 12. hafta arasında ($p=0,268$) fark yok idi.

Metronidazol grubunda başlangıç değeri ile 8. hafta arasında ($p<0,001$), başlangıç değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$), 8. hafta değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$) anlamlı düzeyde azalma saptandı.

Tedavi seçeneklerine göre başlangıç (0. hafta), 8. Hafta ve 12. Hafta VAS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu kullanan grup ile sadece permetrin grubunu karşılaştırdığımızda anlamlı ($p<0,02$), dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu kullanan grup ile metronidazol grubunu karşılaştırdığımızda anlamlı ($p<0,001$), permetrin ile metronidazol grubunu karşılaştırdığımızda ise anlamlı düzeye ulaşmayan fark saptandı ($p=0,1$). VAS değerinde azalma açısından istatistiksel olarak en iyi yanıt dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile alınırken, en kötü yanıt permetrin ve metronidazol grubunda kaydedilmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Tedavi seçenekleri ve VAS/Zaman grafiği

Başlangıç ile 8.hafta VAS yanıtlarını karşılaştırdığımızda dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu kullananlar ile sadece metronidazol kullananlar arasında anlamlı fark ($p<0,001$), dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu kullananlar ile permetrin kullananlar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Ancak permetrin ile metronidazol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,177$).

Her üç tedavi için 8. ve 12. haftayı karşılaştırdığımızda dapson %7,5 + permetrin kullanan grup ile metronidazol kullanan grup arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), dapson %7,5 + permetrin ve permetrin kullanan grup arasında anlamsız ($p=0,56$), permetrin ile metronidazol grubu arasında da anlamsız fark saptandı ($p=0,148$).

Her üç tedavi için başlangıç ve 12. Hafta sonuçlarına baktığımızda dapson %7,5 + permetrin grubu ile metronidazol kullanan grup arasında anlamlı ($p<0,001$), dapson %7,5 + permetrin grubu ile permetrin kullanan grup arasında anlamlı ($p<0,002$), permetrin ve metronidazol kullanan grup arasında da yine anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,048$).

4.3. IGA Bulguları

Tedavi seçenekleri için kendi içlerindeki IGA değerlerinin azalma oranlarına bakıldı. IGA skorlarının 12 haftalık tedavi süreci boyunca azalma grafiği çıkarıldı (Şekil 4.2.).

Dapson %7,5 + permetrin grubunda üç kere kaydedilen değerler arasında fark saptandı. Başlangıç değeri ile 8. hafta arasında ($p<0,001$), başlangıç değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$), 8. hafta değeri ile 12. hafta arasında ($p<0,001$) anlamlı düzeyde düşme izlendi.

Permetrin grubunda başlangıç değeri ile 8. hafta arasında anlamlı ($p<0,001$), başlangıç değeri ile 12. hafta arasında anlamlı ($p<0,001$), ancak 8. hafta değeri ile 12. hafta değeri arasında ($p=0,262$) anlamlı düzeye ulaşmayan fark saptandı.

Metronidazol grubunda başlangıç değeri ile 8. hafta arasında anlamsız ($p=0,295$), başlangıç değeri ile 12. hafta arasında anlamlı ($p<0,002$), 8. hafta değerleri ile 12. hafta değerleri arasında anlamlı ($p<0,046$) düzeyde düşme saptandı.

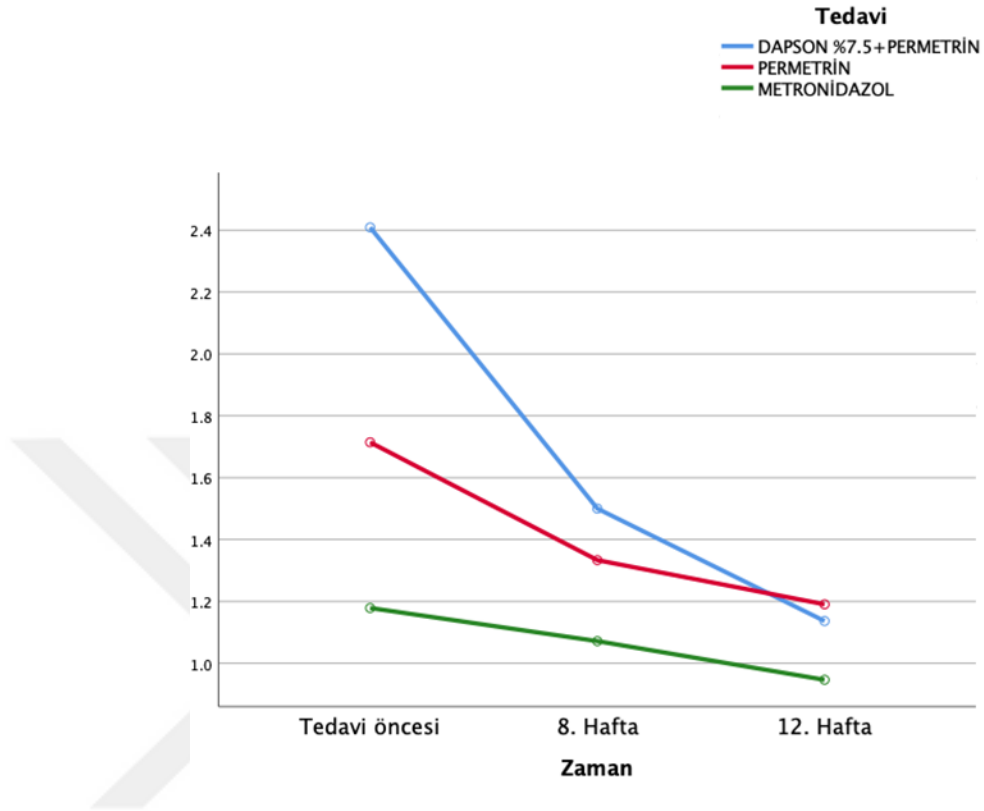
Her 3 tedavi grubu arasında tedavi öncesi, 8. hafta ve 12. hafta IGA değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu verilen hastalar ile metronidazol kullanan grup karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0,001$), permetrin kullanan grup ile metronidazol kullanan grup arasında da anlamlı ($p<0,024$) ancak dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile permetrin grubu arasında anlamlı düzeye ulaşmayan ($p=0,198$) veriler elde edilmiştir.

Başlangıç ile 8.hafta IGA sonuçlarını karşılaştırdığımızda dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile permetrin grubunun karşılaştırılması anlamlı ($p<0,032$), dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile metronidazol grubunun da anlamlı ($p<0,001$),

permetrin grubu ile metronidazol grubu arasında da anlamlı ($p<0,016$) olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Her üç tedavinin 8. ve 12. hafta sonuçlarının karşılaştırılmasında ise sadece dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile metronidazol grubu arasında anlamlı ($p<0,035$) sonuca ulaşılmış, dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile permetrin grubu arasında ve permetrin grubu ile metronidazol grubu arasında anlamlı düzeye ulaşmayan sonuçlar elde edilmiştir ($p=0,924$, $p=0,111$).

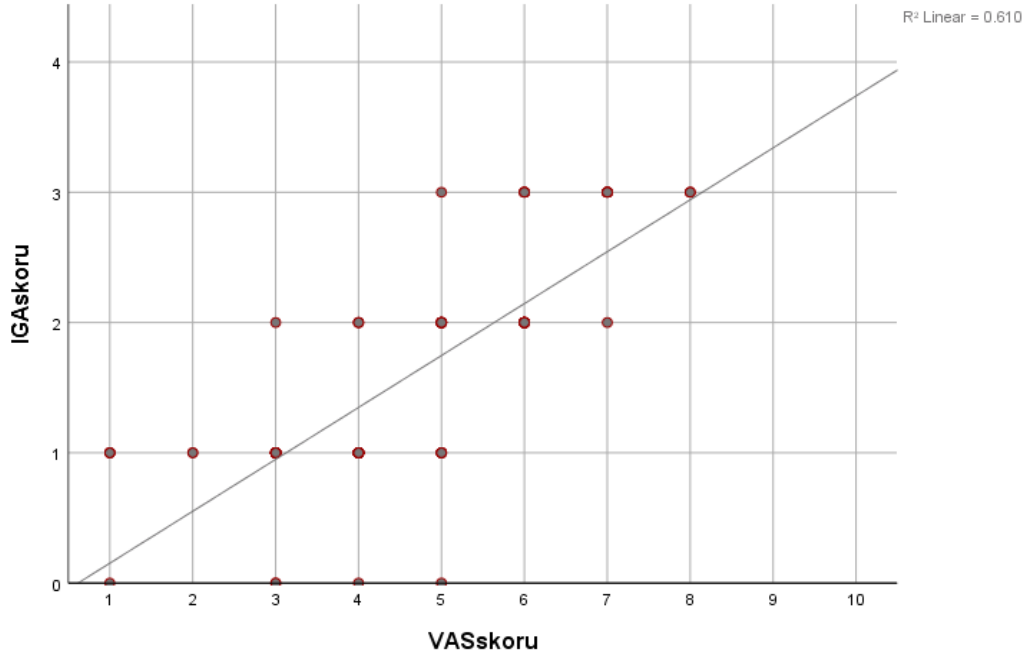
Tedavi seçenekleri için başlangıç ve 12.hafta IGA değeri karşılaştırıldığında dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile metronidazol grubu arasında anlamlı ($p<0,035$), permetrin ile metronidazol grubu arasında da anlamlı ($p<0,014$) ancak dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile permetrin grubu arasında anlamlı düzeye ulaşmayan veriler elde edildi ($p=0,126$).



Şekil 4.2. Tedavilerin IGA ortalamaları

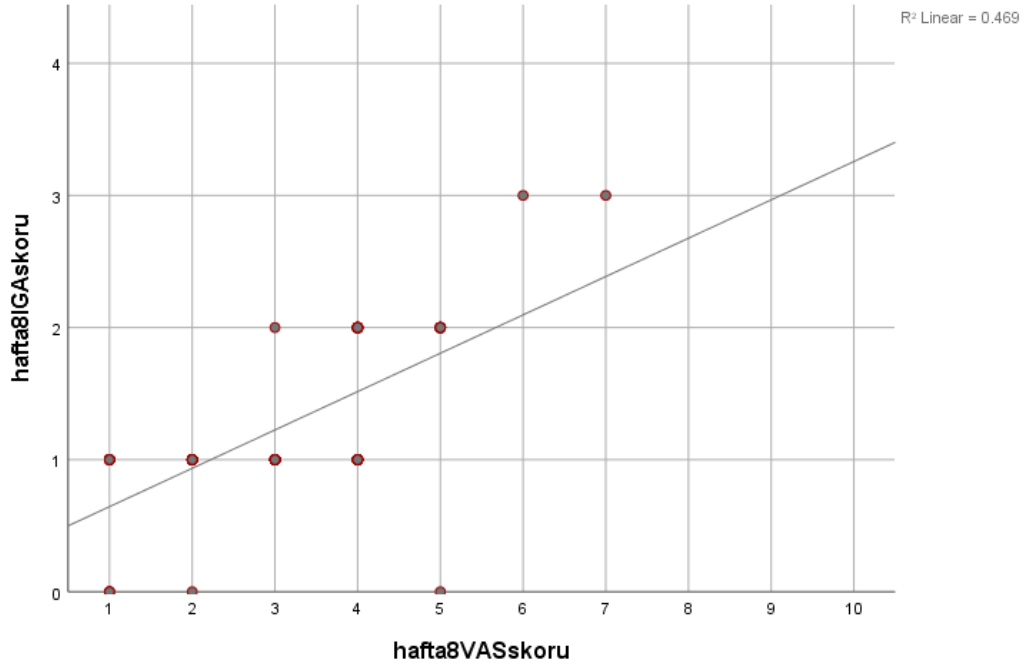
4.4. VAS ve IGA Korelasyonları

Tedavi öncesi ve sonrası VAS ve IGA değerleri arasında anlamlı derecede korelasyon olduğu saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.3.).

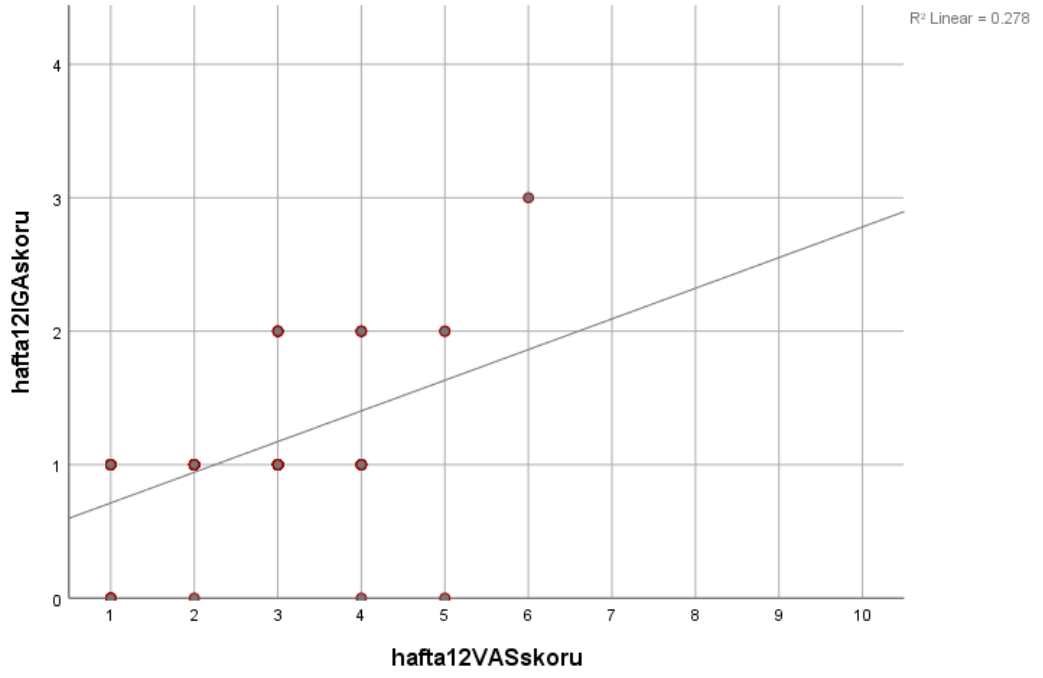


Şekil 4.3. VAS ve IGA değerleri

IGA ve VAS arasında 8. haftada ve 12. haftalar arasında da korelasyon gözlemlendi (Şekil. 4.4. ve şekil 4.5.).



Şekil. 4.4. 8. Hafta VAS ve IGA değerleri



Şekil. 4.5. 12. Hafta VAS ve IGA değerleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rozasea'nın kesin patogenezi bilinmemektedir ancak, vasküler ve inflamatuvar süreçler en yaygın kabul gören teorilerdir (Two ve ark., 2015). Çevresel faktörlerin tetikleyici etkisinin yanında, genetik yatkınlık ve aile öyküsü, doğuştan gelen ve adaptif immün yanıt değişiklikleri, vasküler fonksiyon bozukluğu, nörovasküler düzensizlik, nörojenik inflamasyon, oksidatif stres ve cilt florasının lokal proliferasyonu gibi çeşitli bireysel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Woo ve ark., 2016). Rozasea prevalansı %1-%22 arasında bildirilmektedir (Tan ve Berg, 2013). Ancak ülkemizde rozasea ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma verisine henüz erişilememektedir.

Rozasea genellikle 30 ila 50 yaşları arasında başlar; adolesan ve genç erişkin yaşlarda da görülebilir. Kadınlar erkeklerden daha çok etkilenmektedir (van Zuuren, 2017). Çalışmamızda da literatüre paralel olarak kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazla idi. Hastaların %81,82'si (n=81) kadın, %18,18'i (n=18) erkekler iken, yaş ortalaması da 46,22 olarak bulunmuştur.

9000'den fazla hastayı içeren 39 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizinde eritematotelenjiyektatik rozaseanın %57, papülopüstüler rozaseanın %43, fimatöz rozaseanın %7 ve oküler rozaseanın %11 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Erkeklerde daha sık görülen fimatöz rozasea dışında alt tip dağılımı kadın ve erkeklerde eşit olarak raporlanmıştır (Barakji ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da en sık görülen tip tüm hastalarda saptanan ETR olurken yukarıda ki literatürden farklı olarak ikinci sırada ETR + oküler daha sonra ETR + PPR ve en az olarak ETR + fimatöz tip oldu.

Rozasea, semptom ve bulgular açısından çok çeşitli durumlar sergilemekte ve dolayısıyla mevcut tedavi seçeneklerine verilen yanıtlar da değişkenlik göstermektedir. En sık görülen alt tipinin eritematotelenjiyektatik tip olması, çalışmamızdaki hastaların tümünde bu tipin eşlik etmesini desteklemektedir. Bu çalışmadaki amacımız rozasea tanısıyla 3 farklı topikal tedavi seçeceği önerilen ve düzenli takip edilen hastaların 0-8-12. haftalardaki klinik yanıt verilerinin (IGA, VAS, yan etki), eşlik eden demodeks varlığı durumlarının ve bunlar arasındaki olası bağlantıların incelenmesidir.

Rozasea'da önemli bir role sahip olan demodeks parazitleri, insanların pilosebase birimlerinde kolaylıkla bulunan bir akar türüdür. Deri yüzeyi biyopsi numunesi ile yapılan çalışmalarda, rozasealı bireylerin derilerinde sağlıklılarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde artan demodeks yoğunluğu sergilenmektedir. Bununla uyumlu olarak, polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyon yöntemi ve yansıma eş odaklı mikroskopi kullanılarak yapılan ölçüm çalışmalarında rosacea hastalarında daha yüksek demodeks popülasyon yoğunluğu gözlenmiştir. Tedavi ile ölen akarlar inflamatuvar reaksiyonu ve nötrofillerin kemotaksisini tetikleyebilir, inflamasyonu şiddetlendirebilir (Woo ve ark., 2016).

Rozasea ve demodeks akarlarının neden olduğu diğer hastalıkların akarisitlerle tedavi sonrasında iyileşme göstermesi birçok tedavi alternatifinin araştırılmasına yol açmıştır.

Japonya'da yapılan bir faz 3 çalışmada 12 hafta boyunca takip edilen 120 rozasea hastasından 62 kişiye topikal metronidazol 58 kişiye topikal plasebo krem tedavisi verilmiştir ve tedavi boyunca günde 2 kez sürmeleri söylenmiştir (Miyachi ve ark., 2022). Çalışmamızdaki temel hasta profillerinin, Miyachi'nin yaş ortalaması 43,8 olan ve cinsiyet dağılımı 23 erkek, 107 kadın olan hasta grubunu inceleyen faz 3 çalışmasıyla benzer olduğu görüldü. Bu çalışmada, metronidazol jel kullanan hasta grubunda 2. Haftadan itibaren inflamatuvar lezyonların sayısında ve eritemin şiddetinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu da topikal metronidazolün tedavide hızlı etkili bir seçenek olduğunu düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamıza bakılacak olursa metronidazol kullanan hasta grubunda tedavi öncesi ve 8.hafta IGA skorunda anlamlı fark görülmez iken 8.-12. hafta arasında anlamlı düşüş saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmamızdaki veriler metronidazolün daha geç etki gösterdiğini düşündürmektedir. Yine çalışmamıza bakılacak olursa metronidazol grubu hastalarının VAS düşüşü 0.-8.-12. haftalarda anlamlı düzeydedir. Burada soru konusu VAS skorunu hastanın kendisi belirlerken IGA'nın doktor tarafından belirlenmesi olabilir. Diğer dikkati çeken bir nokta, bizim çalışmamızda hastalara günde 1 kez tedavi önerilmişken yukarıdaki çalışmada günde 2 kez önerilmesidir. Her iki çalışma arasındaki farklardan bir diğeri de çalışmamıza tedavi öncesi IGA skoru 0 olan hastalar da dahil edilirken, Miyachi yalnızca IGA ≥ 3 hastaları çalışmaya almıştır. Ayrıca

çalışmamızda hastaların tümünde ETR mevcut iken, yukarıda bahsedilen faz 3 çalışmada dahil edilme kriteri ≥ 11 papül/püstül olduğundan sadece PPR hastaları alınmıştır.

Türkiye’den yapılan bir çalışmada topikal permetrin, metronidazol ve plasebo krem içeren 3 farklı tedavi rejimi verilen 63 rozasea hastası dahil edilmiştir. Aynı zamanda hastaların tümüne SPF 20 içeren güneş koruyucu kremler reçete edilmiştir. Hastalar 15.-30.-45.-60. günlerde kontrole çağrılmıştır. Bu çalışmada permetrin %5 kremin demodeks folliculorum üzerindeki etkisi, metronidazol %0,75 jelden üstün bulunmuştur. Permetrin %5 kremin eritem ve papüller üzerine etkisi %0,75 metronidazol jel ile benzer görülmüş; ancak telenjektazi, rinofima ve püstüllere etkili görülmemiştir (Koçak ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda 12. hafta sonundaki demodeks verilerine göre metronidazol grubunda %10,71 (n=6), permetrin grubunda %14,29 (n=3), dapson %7,5 + permetrin grubunda ise %9,09’luk (n=2) iyileşme görülüyor. Ancak tedavi gruplarımızdaki hasta sayıları eşit değildi. Çalışmamızda hastaların ne kadarının düzenli güneş koruyucu kullandıkları da dosya bilgilerinde ki kayıtlı verilerden değildi.

Yakın zamanda İran’da yapılan çift kör, randomize bir klinik çalışmada papülopüstüler rozasealı 56 hastada VAS, IGA ve inflamatuvar lezyonların sayısı kaydedilmiştir. Bir gruba %5 dapson jel, diğer gruba ise %0,75 metronidazol jel verilip bu tedavileri günde 2 kez sürmeleri söylenmiştir. Tüm hastalara sistemik doksisisiklin 100 mg/gün tedavisi de verilmiş olup takip değerlendirmeleri 4, 8 ve 12. haftalarda yapılmıştır. Bu çalışma sonunda her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Faghihi ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda VAS açısından her üç tedavi seçeneğini değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak en iyi yanıt dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu ile alınırken, en kötü yanıt permetrin ve metronidazol grubundan alınmakta idi. Ancak tek başına Dapson %7,5 jel verdiğimiz bir hasta grubumuz olmadığı için kesin ve net bir çıkarım yapmak mümkün olmayabilir. Bir diğer fark da İran’da yapılan çalışmada hastalara sistemik antibiyotik eklenirken bizim çalışmamıza sistemik tedavi alan hastalar dahil edilmedi.

Dapsonun sistemik kullanımı Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olan hastalarda hemolize sebep olup ölümcül sonuçlar doğurabilir (Dziewulska ve ark., 2023).

Topikal %5 dapson jel için yapılan bir çalışmada G6PD eksikliği olan 64 akne vulgaris hastasına 12 hafta boyunca topikal dapson verilmiş ve tedavi sonunda ilaca bağlı hemolitik anemiye ilişkin hiçbir klinik veya laboratuvar kanıt kaydedilmemiştir (Piette ve ark., 2008). Bu sebeple gerçek yaşamda topikal dapson verilen hastalar için kontrol ve takip amaçlı ek tetkik önerilmemektedir.

Ülkemizden yeni yayınlanan bir çalışmada ETR’li 35 rozasea hastasına topikal dapson %5 jel günde 2 kez verilmiş ve IGA, VAS ve dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) 0.-2.-6.-12. haftalarda değerlendirme için kullanılmıştır. Tedavi sonunda tüm parametrelerin istatistiksel olarak azaldığı, 3 haftada hafif irritasyona yan etkisi olduğu bildirilmiştir. Dapson %5 jelin ETR’li hastalarda etkili ve iyi tolere edilen yeni bir seçenek olduğu vurgulanmıştır (Gökşin ve ark., 2024). Bizim çalışmamızda kullanılan dapson jel %7,5 konsantrasyonda seçilmiş ve permetrin ile kombine olarak ETR+PPR’li hastalarda kullanılmıştır. Bu kombinasyon ile 12. hafta sonunda ki IGA ve VAS düşüşü anlamlı düzeyde olmuştur. Tedavi sırasında bildirilen yan etki oranının %59,09 (n=13) olma sebebi ölen demodeks akarlarının neden olduğu olası inflamasyon olabilir.

Fransa’da 962 hastanın katıldığı ve hastaların yarısına günde iki kez topikal metronidazol %0,75 diğer yarısına günde bir kez topikal ivermektin %1 verilen bir faz 3 çalışmasında hastalar 16 hafta boyunca izlenmiştir. Etkililik değerlendirmesi için IGA ve yan etkiler not edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda inflamatuvar lezyonların azalmasında ivermektin krem daha başarılı bulunmuş, etkinlik başlaması 3 hafta gibi erken bir zamanda başlamıştır. Metronidazol kullanan grupta yanma/batma, kuruluk ve kaşıntı gibi yan etki semptomları daha fazla gözlenmiştir (Taieb ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda metronidazol kullanan grup çalışmamızın çoğunluğunu oluşturmasına rağmen %16,1 ile en az yan etki gözlenen tedavi seçeneği olmuştur. IGA bulgularımızda ise metronidazol kullanan grupta 0. Ve 8. hafta arasında anlamlı fark saptanmaz iken 0. ve 12. hafta ile 8. ve 12. hafta arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmada da metronidazole kıyasla ivermektinin

daha hızlı IGA cevabı gösterdiğinden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda ülkemizde hazır preparatı olmaması sebebiyle ivermektin krem bulunmamakta idi. Ancak diğer tedavi seçeneklerine kıyasla IGA'da yavaş bir düşüş sergilediği görülmektedir.

1993 yılında yapılan bir çalışmada 49 rozasealı hasta ve kontrollerde standardize deri yüzeyi biyopsisi kullanarak akar yoğunluğunu araştırılmış ve demodeks yoğunluğunun papülopüstüler rozaseada kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak eritematotelenjektatik rozaseada demodeks yoğunluğundaki artış anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle demodeksin papül ve püstül oluşumunda rol oynayabileceğini ve vasküler değişikliklerin demodeks akarlarının artışına zemin hazırlayarak ve/veya bunların dermise nüfuz etmesine izin vererek papülopüstüler bir bileşeni başlattığını öne sürmüşlerdir (F. Forton ve Seys, 1993). Bizim çalışmamızda PPR ile başvuran hastaların tamamında yanma/batma hissi mevcut olup tedavi olarak dapson %7,5 + permetrin kombinasyonu verilmişti. Yapılan takiplerde 12. haftanın sonunda diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında en yüksek yan etki oranının %59,09 (n=13) dapson %7,5 + permetrin grubunda olduğu görüldü. Forton ve Seys'in yaptığı bu çalışmada bahsettikleri gibi PPR'li hastalarda demodeks akar yükünün fazlalığı, tedavi ile ölen akar sayısı ile uyumlu olacağından ortaya çıkan inflamatuvar cevap da fazla olabilir. Dolayısıyla çalışmamızdaki en yüksek yan etki oranını bu grupta görmek beklenen bir sonuç olabilir.

Çalışmamızın olası bir sınırlaması, %0,75 metronidazolün, %7,5 dapsonun ve %5 permetrin kremin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için kullanılan 12 haftalık takip süresidir. Rozasea kronik bir hastalıktır ve rozasea semptomları 12. haftadan sonra devam ederse veya tekrarlar ise, gerçek yaşamda klinisyenler bu topikaller ile tedaviye devam etmek isteyebilir. Özellikle topikal metronidazol tedavisinin mikrobiyal antibiyotik direncini artırabildiğini gösteren yayınlanmış bir veri bulunmamakla birlikte, uzun süreli antibiyotik kullanımının bakteriyel direnç geliştirme riskini artırabileceği genel olarak kabul edilmektedir.

Rozasea tedavisi bireysel olarak hastanın klinik durumuna ve semptomlarına göre planlanır, papülopüstüler ataklar ve subakut dönemler için seçilecek ilaçlar değişiklik gösterebilir. Bu çalışmada tetikleyici çevresel faktörlerden uzak kalması, güneşten koruyucu kullanmaya özen göstermesi önerileri ile birlikte verilen 3 ayı topikal

tedavi rejimi önerilen hastalar seçilerek olabildiğince sade ve tarafsız bir değerlendirme amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, rozasea tedavisinde %0,75 metronidazol, %7,5 dapson ve %5 permetrin içeren topikal seçeneklerin 12 hafta süreyle kullanılması, rozaseanın ana bulguları olan inflamatuvar lezyonlar ve eritemde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Topikal dapsonun rozasea hastalarında kullanımı ile ilgili çok kısıtlı literatür mevcuttur. Daha çok hasta sayısı ile yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak sonuçların VAS ve IGA skorları ile desteklendiği çalışmamızın literatüre katkıda bulunacağına inanmaktayız.

6. KAYNAKLAR

- Abram, K., Silm, H., & Oona, M. (2010). Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta dermato-venereologica*, 90(3), 269-273. <https://doi.org/10.2340/00015555-0856>
- Addor, F. A. S. (2016). Skin barrier in rosacea. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(1), 59-63. <https://doi.org/10.1590/ABD1806-4841.20163541>
- Asai, Y., Tan, J., Baibergenova, A., Barankin, B., Cochrane, C. L., Humphrey, S., Lynde, C. W., Marcoux, D., Poulin, Y., Rivers, J. K., Sapijaszko, M., Sibbald, R. G., Toole, J., Ulmer, M., & Zip, C. (2016). Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 20(5), 432-445. <https://doi.org/10.1177/1203475416650427>
- Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., Heigel, H., Franzke, N., & Schäfer, I. (2011). Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British journal of dermatology*, 165(4), 865-873. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2011.10436.X>
- Bae, Y. I., Yun, S. J., Lee, J. B., Kim, S. J., Won, Y. H., & Lee, S. C. (2009). Clinical evaluation of 168 korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Annals of dermatology*, 21(3), 243-249. <https://doi.org/10.5021/AD.2009.21.3.243>
- Barakji, Y. A., Rønnstad, A. T. M., Christensen, M. O., Zachariae, C., Wienholtz, N. K. F., Halling, A.-S., Maul, J.-T., Thomsen, S. F., Egeberg, A., & Thyssen, J. P. (2022). Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea. *JAMA Dermatology*, 158(6), 617. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0526>
- Berg M, & Liden S. (1989). *An epidemiological study of rosacea*. Acta Derm Venereol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2572109/>
- Bloom, B. S., Payongayong, L., Mourin, A., & Goldberg, D. J. (2015). Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 41 Suppl 1, S9-S16. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000277>
- Casas, C., Paul, C., Lahfa, M., Livideanu, B., Lejeune, O., Alvarez-Georges, S., Saint-Martory, C., Degouy, A., Mengesaud, V., Ginisty, H., Durbise, E., Schmitt, A. M., & Redoules, D. (2012). Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Experimental Dermatology*, 21(12), 906-910. <https://doi.org/10.1111/EXD.12030>
- Chang, A. L. S., Raber, I., Xu, J., Li, R., Spitale, R., Chen, J., Kiefer, A. K., Tian, C., Eriksson, N. K., Hinds, D. A., & Tung, J. Y. (2015). Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *The Journal of investigative dermatology*, 135(6), 1548-1555. <https://doi.org/10.1038/JID.2015.53>

- Chosidow, O., & Cribier, B. (2011). Epidemiology of rosacea: updated data. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 138 Suppl 3(SUPPL. 3). [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(11\)70087-4](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(11)70087-4)
- Dirschka, T., Tronnier, H., & Fölster-Holst, R. (2004). Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 150(6), 1136-1141. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2004.05985.X>
- Dziewulska, K. H., Reisz, J. A., Hay, A. M., D'Alessandro, A., & Zimring, J. C. (2023). Hemolysis and Metabolic Lesion of G6PD Deficient RBCs in Response to Dapsone Hydroxylamine in a Humanized Mouse Model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 386(3), 323-330. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.001634>
- Egeberg, A., Hansen, P. R., Gislason, G. H., & Thyssen, J. P. (2016). Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4), 667-672.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2015.11.004>
- Faghihi, G., Khosravani, P., Nilforoushzadeh, M. A., Hosseini, S. M., Assaf, F., Zeinali, N., & Smiley, A. (2015). Dapsone Gel in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 14(6), 602-606.
- Forton, F. M. N. (2012). Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(1), 19-28. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2011.04310.X>
- Forton, F. M. N. (2020). The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatology and Therapy*, 10(6), 1229-1253. <https://doi.org/10.1007/S13555-020-00458-9>
- Forton, F., & Seys, B. (1993). Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *British Journal of Dermatology*, 128(6), 650-659. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.1993.TB00261.X>
- Gallo, R. L., Granstein, R. D., Kang, S., Mannis, M., Steinhoff, M., Tan, J., & Thiboutot, D. (2018). Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 148-155. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2017.08.037>
- Geng, R., Bourkas, A. N., & Sibbald, R. G. (2023). Rosacea: Clinical Aspects and Treatments. *Advances in skin & wound care*, 36(12), 626-634. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000065>
- Gomaa, A. H. A., Yaar, M., Eyada, M. M. K., & Bhawan, J. (2007). Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *Journal of cutaneous pathology*, 34(10), 748-753. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0560.2006.00695.X>

Gökşin, Ş., Göğem İmren, I., & Kaçar, N. (2024). Efficacy of Topical Dapsone 5% Gel for the Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea: New Treatment Option with Old Drug. *Dermatology Practical & Conceptual*, e2024034. <https://doi.org/10.5826/dpc.1401a34>

Hua, T. C., Chung, P. I., Chen, Y. J., Wu, L. C., Chen, Y. Da, Hwang, C. Y., Chu, S. Y., Chen, C. C., Lee, D. D., Chang, Y. T., & Liu, H. N. (2015). Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(2), 249-254. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2015.04.028>

Jansen, T., & Plewig, G. (1997). Rosacea: classification and treatment. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90(3), 144-150. <https://doi.org/10.1177/014107689709000308>

Kim, J. Y., Kim, Y. J., Lim, B. J., Sohn, H. J., Shin, D., & Oh, S. H. (2014). Increased Expression of Cathelicidin by Direct Activation of Protease-Activated Receptor 2: Possible Implications on the Pathogenesis of Rosacea. *Yonsei Medical Journal*, 55(6), 1648. <https://doi.org/10.3349/YMJ.2014.55.6.1648>

Koçak, M., Yağlı, S., Vahapoğlu, G., & Ekşioğlu, M. (2002). Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 205(3), 265-270. <https://doi.org/10.1159/000065849>

Lacey, N., Delaney, S., Kavanagh, K., & Powell, F. C. (2007). Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *The British journal of dermatology*, 157(3), 474-481. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2007.08028.X>

Lomholt, G. (1964, Şubat 11). *Prevalence of Skin Diseases in a Population; A Census Study from the Faroe Islands*. Dan Med Bull. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14120983/>

Mayur, O., Martinez, R., McNichol, M. C., & McGee, J. S. (2023). Clinical and histological features and treatment outcomes of patients with Morbihan disease: a systematic review. *Archives of dermatological research*, 315(8), 2427-2429. <https://doi.org/10.1007/S00403-023-02621-6>

McAleer, M. A., Fitzpatrick, P., & Powell, F. C. (2010). Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(1), 33-39. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2009.04.024>

Misery, L., Loser, K., & St€ Ander, S. (2016). *Sensitive skin*. <https://doi.org/10.1111/jdv.13532>

Miyachi, Y., Yamasaki, K., Fujita, T., & Fujii, C. (2022). Metronidazole gel (0.75%) in Japanese patients with rosacea: A randomized, vehicle-controlled, phase 3 study. *The Journal of dermatology*, 49(3), 330-340. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16254>

- Moustafa, F., Hopkinson, D., Huang, K. E., & Feldman, S. (2015). Prevalence of rosacea in community settings. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 19(2), 149-152. <https://doi.org/10.2310/7750.2014.14087>
- Muto, Y., Wang, Z., Vanderberghe, M., Two, A., Gallo, R. L., & Di Nardo, A. (2014). Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(11), 2728-2736. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.222>
- Ní Raghallaigh, S., & Powell, F. C. (2014). Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. *The British journal of dermatology*, 171(2), 259-266. <https://doi.org/10.1111/BJD.12770>
- Ozkol, H. U., Calka, O., Akdeniz, N., Baskan, E., & Ozkol, H. (2015). Rosacea and exposure to tandoor heat: Is there an association? *International Journal of Dermatology*, 54(12), 1429-1434. <https://doi.org/10.1111/IJD.12881>
- Ozlu, E., Karadag, A. S., Ozkanli, S., Oguztuzun, S., Kilic, M., Zemheri, E., Akbulak, O., & Akdeniz, N. (2016). Comparison of TLR-2, TLR-4, and antimicrobial peptide levels in different lesions of acne vulgaris. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 35(4), 300-309. <https://doi.org/10.3109/15569527.2015.1120742>
- Paiva-Santos, A. C., Gonçalves, T., Peixoto, D., Pires, P. C., Velsankar, K., Jha, N. K., Chavda, V. P., Mohammad, I. S., Cefali, L. C., Mazzola, P. G., Mascarenhas-Melo, F., & Veiga, F. (2023). Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems. *Molecular Pharmaceutics*, 20(8), 3804-3828. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00324>
- Piette, W. W., Taylor, S., Pariser, D., Jarratt, M., Sheth, P., & Wilson, D. (2008). Hematologic Safety of Dapsone Gel, 5%, for Topical Treatment of Acne Vulgaris. *Archives of Dermatology*, 144(12). <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.518>
- Reinholz, M., Ruzicka, T., Steinhoff, M., Schaller, M., Gieler, U., Schöfer, H., Homey, B., Lehmann, P., & Luger, T. A. (2016). Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14 Suppl 6, 4-15. <https://doi.org/10.1111/DDG.13139>
- Rueda, L. J., Motta, A., Pabón, J. G., Barona, M. I., Meléndez, E., Orozco, B., & Rojas, R. F. (2017). Epidemiology of rosacea in Colombia. *International journal of dermatology*, 56(5), 510-513. <https://doi.org/10.1111/IJD.13491>
- Sarıcaoglu, H. , Unal, I. , Karaman, G. , Karadag, A. S. , Akturk, A. S. , & Kalkan, G. (2018). *Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi*. Galenos Yayınevi.
- Schaller, M., Schöfer, H., Homey, B., Gieler, U., Lehmann, P., Luger, T., Ruzicka, T., & Steinhoff, M. (2016). State of the art: systemic rosacea management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14(S6), 29-37. <https://doi.org/10.1111/ddg.13141>

- Schauber, J., Dorschner, R. A., Yamasaki, K., Brouha, B., & Gallo, R. L. (2006). Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology*, 118(4), 509-519. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02399.x>
- Scheinfeld, N., & Berk, T. (2010). A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgraduate medicine*, 122(1), 139-143. <https://doi.org/10.3810/PGM.2010.01.2107>
- Spoendlin, J., Voegel, J. J., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2012). A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *The British journal of dermatology*, 167(3), 598-605. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2012.11037.X>
- Spoendlin, J., Voegel, J. J., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2013). Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(3), 399-406. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.03.027>
- Steinhoff, M., Schaubert, J., & Leyden, J. J. (2013). New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(6 Suppl 1). <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.04.045>
- Tan, J., & Berg, M. (2013). Rosacea: current state of epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(6 Suppl 1). <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.04.043>
- Tan, J., Schöfer, H., Araviiskaia, E., Audibert, F., Kerrouche, N., & Berg, M. (2016). Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30(3), 428-434. <https://doi.org/10.1111/JDV.13556>
- Tisma, V. S., Basta-Juzbasic, A., Jaganjac, M., Brcic, L., Dobric, I., Lipozencic, J., Tatzber, F., Zarkovic, N., & Poljak-Blazi, M. (2009). Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(2), 270-276. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2008.10.014>
- Two, A. M., Wu, W., Gallo, R. L., & Hata, T. R. (2015). Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(5), 749-758. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2014.08.028>
- van Zuuren, E. J. (2017). Rosacea. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1754-1764. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1506630>
- Wilkin, J., Dahl, M., Detmar, M., Drake, L., Feinstein, A., Odom, R., & Powell, F. (2002). 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*, 46(4), 584-587. <https://doi.org/10.1067/MJD.2002.120625>
- Woo, Y. R., Lim, J. H., Cho, D. H., & Park, H. J. (2016). Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition.

International Journal of Molecular Sciences, 17(9).
<https://doi.org/10.3390/IJMS17091562>

Yamasaki, K., & Gallo, R. L. (2009). The molecular pathology of rosacea. *Journal of dermatological science*, 55(2), 77. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2009.04.007>

Yamasaki, K., & Gallo, R. L. (2011). Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 15(1), 12-15. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.4>

Yamasaki, K., Kanada, K., MacLeod, D. T., Borkowski, A. W., Morizane, S., Nakatsuji, T., Cogen, A. L., & Gallo, R. L. (2011). TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(3), 688-697. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.351>

Yazici, A. C., Tamer, L., Ikizoglu, G., Kaya, T. I., Api, H., Yildirim, H., & Adiguzel, A. (2006). GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 22(4), 208-210. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0781.2006.00220.X>

Zhang, Y., Zhou, Y., Humbert, P., Yuan, D., & Yuan, C. (2023). Effect on the Skin Microbiota of Oral Minocycline for Rosacea. *Acta dermato-venereologica*, 103, adv10331. <https://doi.org/10.2340/ACTADV.V103.10331>