



T.C. SLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM CLAUDİN-3
DÜZEYLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve SARI ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM CLAUDİN-3
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve SARI ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof Dr. Filiz CANPOLAT

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren; eğitim ve meslek hayatıma kattığı değerler, gerek akademik duruşu gerekse yönlendirici yaklaşımıyla her zaman ilham kaynağım olan, üzerimdeki emeğiyle minnetle anacağım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum kliniğimizin eğitim ve idari sorumlusu Sayın Prof. Dr. Selda Pelin KARTAL'a;

Tez çalışmam boyunca bilgi birikimi ve yol göstericiliğiyle bana ışık tutan; yalnızca tez sürecinde değil, uzmanlık eğitimim boyunca da her zaman desteğini hissettiren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, çok kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Filiz Canpolat'a

Bilgisini bize sevdirek ve ilham vererek aktaran, kliniğimizde dermoskopi denince akla gelen ilk isim olan, eğitim sürecimize değerli katkılarda bulunan Sayın Prof. Dr. Bengü ÇEVİRGEN CEMİL'e;

Klinik süreçlerde karşılaştığımız her durumda engin bilgi birikimiyle bizlere rehberlik eden, görüşlerine başvurmaktan her zaman güven duyduğumuz Sayın Prof. Dr. Müzeyyen GÖNÜL'e;

Etlik Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nin saygıdeğer öğretim üyeleri arasında yer alan, bilgi birikimleri ve katkılarıyla klinik eğitim ortamımıza değer katan Sayın Prof. Dr. Hatice ATAŞ ve Doç. Dr. Fatma Efsun TANAÇAN'a; Uzmanlık sürecimde bana yol gösteren, bilgi ve deneyimleriyle gelişimime katkıda bulunan tüm uzman abi ve ablalarıma;

Asistanlık sürecim boyunca aynı yolu yürümekten büyük bir mutluluk duyduğum; samimiyetleriyle kalbimde yer eden, varlıklarıyla bu süreci anlamlı ve unutulmaz kılan Demet Şensoy Söğüt, Nur Şeyma Borazan, Cansu Tiryaki Buyruk, Gizem Soran ve Sedef Çakal Güngörür başta olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma;

İhtiyacım olduğunda desteklerini hissettiğim, sıkça fikir alışverişinde bulunduğum sevgili arkadaşlarım Tunahan İnan ve Oğuz Kaan Yılmaz'a;

Tezime katkılarından dolayı Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği'nde görev yapan Dr. Merve Dalmış'a

Asistanlık yıllarım boyunca birlikte çalıştığımız; özverili emekleri, güler yüzleri ve destekleriyle kliniğimizin vazgeçilmez bir parçası olan değerli hemşire ve sekreter arkadaşlarıma;

Her zaman içtenliği, iş bitiriciliği ve güler yüzüyle yanımda olduğunu hissettiren; varlığıyla bu süreci güzelleştiren Nurcan Duman'a;

Her koşulda yanımda olan, sevgileriyle bana güç veren kıymetli aileme; özellikle her zaman desteğini hissettiren, varlığıyla moral kaynağım olan canım kızkardeşim Azra Ebrar Sarı'ya;

Hayatıma girdiğinden beri her günümü daha da güzelleştiren, hayatın koşturmacasında hep yanımda olan, varlığıyla yaşamımı renklendiren canım eşim Muhammed Said Acar'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve SARI ACAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rozasea	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyopatogenez.....	3
2.1.4.1. Genetik Faktörler	4
2.1.4.2. İlişkili Hastalıklar	5
2.1.4.3 Tetikleyici Faktörler	6
2.1.4.4. İmmün Sistem Değişiklikleri.....	9
2.1.4.4.1. Doğal immün sistemde disregülasyon.....	9
2.1.4.4.2. Adaptif immün sistemde disregülasyon	10
2.1.4.5. Nörovasküler Disregülasyon	10
2.1.5. Sınıflandırma	11
2.1.5.1. Klinik Alt Tipler	11
2.1.5.2. Rozasea Varyantları.....	12
2.1.5.3. Rozasea Benzeri Hastalıklar	13
2.1.6. Tanı	14
2.1.7. Histopatoloji	15
2.1.8. Ayırıcı Tanı	16
2.1.9. Tedavi.....	18
2.1.9.1. Hasta Eğitimi	18
2.1.9.2. Farmakolojik olmayan tedavi.....	19
2.9.1.3. Farmakolojik Tedavi	20
2.1.9.5. Girişimsel Tedaviler	25

2.2. Claudin-3	25
2.2.1. BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE ROZASEA	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. ETİK KURUL VE BİLİMSEL DESTEK	31
3.2. GÜÇ ANALİZİ	31
3.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	31
3.4. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI	34
3.4.1. Hastalığın Sınıflandırılması ve Şiddetinin Değerlendirilmesi	35
3.5. LABORATUAR İNCELEMELERİ	36
3.5.1. Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması	36
3.5.2. Claudin-3 Düzeyi Ölçüm Yöntemi	36
3.6. KULLANILAN KILAVUZ	37
3.7. KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEM	37
3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	61
7.KAYNAKLAR.....	Error! Bookmark not defined.
8. EKLER	63
8.1. EK-1. ETİK KURUL ONAYI	63
8.2. EK 2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	64
8.3. EK-3 OLGU TAKİP FORMU	68
8.4. EK-4. ROZASEA ALAN VE ŞİDDET İNDEKSİ (RASİ) İÇİN PUANLAMA ŞABLONU.....	70
8.5. EK-5 ALGILANAN STRES ÖLÇEĞİ(ASÖ-10) SKORU	71
9. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR VE SİMGELER

ETR	: Eritematolenjektatik Rozasea
PPR	: Papülopüstüler rozase
SIBO	: İnce bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme
IBD	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
IBS	: İrritabl bağırsak sendromu
MMP	: Matrix Metalloproteinaz
UVA	: Ultraviolet A (dalga boyu 320–400 nm)
UVB	: Ultraviolet B (dalga boyu 280–320 nm)
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TLR2	: Toll-Like Receptor 2
S. epidermidis	: Staphylococcus epidermidis
H.Pylori	: Helicobacter pylori
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase-9
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
İL-8	: İnterlökin-8
İL-6	: İnterlökin-6
İL-18	: İnterlökin 18
TRPV-1	: Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TRPA-1	: Transient Receptor Potential Ankyrin 1
TRP	: Transient Receptor Potential
CRH	: kortikotropin salgılatıcı hormon
NO	: Nitrik oksit
CAMP	: Kathelisidin antimikrobiyal peptit
KLK-5	:Trypsin-like serine protease
LL-37	:Human kathelisidin
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CD8	: Cluster of Differentiation 8
TH1	: T Helper 1 hücreleri

TH17	: T Helper 17 hücreleri
IFN-γ	: Interferon gamma
CGRP	: kalsitonin gen ilişkili peptid
VIP	: vazomotor intestinal peptid
NRSEC	: Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
PDL	: Pulsed Dye Laser
IPL	: Intense Pulsed Light
KTP	: Potassium Titanyl Phosphate Laser
Nd Yag lazer	: Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser
TJ	: Tight junction
JAM	: Bağlantısal yapışma molekülleri
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EADV	: Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi
RASI	: Rozasea Area and Severity Index
ROC	: Receiver Operating Characteristic
AUC	: Area Under Curve
ASÖ-10	: Algılanan Stres Ölçeği-10
GA	: Güven aralığı
PASI skoru	: Psoriasis Area and Severity Index
SALT skoru	: Severity of Alopecia Tool

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Rozase etyopatogenezi	4
Şekil 2. Epitel hücreler arası bağlantıların şematik gösterimi	26
Şekil 3. Claudinin yapısı	27
Şekil 4. Claudin alt tiplerinin yaygın bulunduğu dokular	27
Şekil 5. Bağırsak Bariyerinde Sıkı Bağlantı (Tight Junction) Yapısının Korunması ve Bozulmasının Mikrobiyal ve Toksik Geçiş Üzerindeki Rolü	29



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Rozasea şiddet skorlaması	15
Tablo 2. Rozaseayı tetikleyen faktörler ve korunma yolları	19
Tablo 3. Yaş ve Bazı Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması	39
Tablo 4. Genel Özelliklerin İncelenmesi	40
Tablo 5. Hasta Grubu Genel Özellikler	42
Tablo 6. Rozasea Hasta Grubuna Ait Klinik Tutulum ve Semptomlar	43
Tablo 7. Hasta grubu Tetikleyici Faktörler	44
Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında ASÖ-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Claudin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	45
Tablo 10. Hasta Grubunun Özelliklerine Göre Serum Claudin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	46
Tablo 11. Rozasea Hastalarında Bildirilen Tetikleyici Faktörlere Göre Serum Claudin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 12. Claudin-3'ün RASI ve ASO-10 ile İlişkisi.....	49
Tablo 13. Hastalık tiplerine göre Claudin-3 düzeyi.....	49
Tablo 14. Claudin-3 Düzeylerinin Fitzpatrick Deri Tipine Göre Karşılaştırılması....	50
Tablo 15. Claudin-3 düzeylerinin sigara ve alkol kullanım durumuna göre karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. Claudin-3 Düzeylerinin RASI, ASÖ-10, Önceden Tedavi ve Demodeks Varlığı ile İlişkisi (Çok Değişkenli Lineer Regresyon)	51
Tablo 17. Claudin-3 düzeyi ile rozasea varlığı arasındaki ilişki (lojistik regresyon analizi).....	52

ÖZET

Rozasea Hastalarında Serum Claudin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Rozasea, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmaların, rozasea gibi inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Claudin-3 proteini, bağırsak epitel bariyerinin önemli bir bileşeni olup, artmış bağırsak geçirgenliğinin biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, rozasea hastalarında serum Claudin-3 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve Claudin-3 düzeylerinin hastalık şiddeti (Rosacea Area and Severity Index) ve algılanan stres ölçeği (ASÖ-10) ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, gözlemsel ve kesitsel vaka-kontrol tasarımında yürütülmüş olup, 40 rozasea hastası ve 40 sağlıklı kontrol bireyinden oluşan iki grup değerlendirilmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri kaydedilmiş, serum Claudin-3 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Hastalık şiddeti RASI skoru ile, stres düzeyi ASÖ-10 ölçeği ile değerlendirilmiş; istatistiksel analizlerde korelasyon ve lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır.

Bulgular: Rozasea hastalarında serum Claudin-3 düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,034$). Claudin-3 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,451$; $p = 0,0035$). Önceden tedavi almış hastalarda Claudin-3 düzeyleri belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur ($p = 0,0035$). Claudin-3 düzeyleri ile ASÖ-10 skorları, Demodex varlığı, cilt tutulumu, subjektif semptomlar ve çoğu tetikleyici faktör arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sadece alkolü tetikleyici olarak bildiren hastalarda Claudin-3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p = 0,0446$).

Sonuç: Claudin-3 düzeyleri rozasea hastalarında kontrol grubuna göre artmış olup, özellikle hastalık şiddeti ve önceden tedavi öyküsü ile anlamlı ilişki göstermektedir. Bu bulgular Claudin-3'n rozasea patogenezinde rol oynayabileceğini ve hastalık takibinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rozasea, Claudin-3, Bağırsak Bariyer Bütünlüğü, RASI Skoru, Algılanan Stres leği, ELISA,



ABSTRACT

Evaluation of Serum Claudin-3 Levels in Patients with Rosacea

Objective: Rosacea is a chronic inflammatory skin disorder triggered by genetic predisposition and environmental factors. Disruption of intestinal barrier integrity is thought to play a role in the pathogenesis of inflammatory diseases such as rosacea. Claudin-3 is a key component of the intestinal epithelial barrier and is considered a biomarker of increased intestinal permeability. This study aimed to compare serum Claudin-3 levels between rosacea patients and healthy controls, and to investigate the relationships of Claudin-3 levels with disease severity (Rosacea Area and Severity Index) and perceived stress levels (PSS-10).

Methods: The study was conducted in a cross-sectional case-control design, including 40 patients with rosacea and 40 healthy controls. Demographic and clinical characteristics were recorded, and serum Claudin-3 levels were measured using the ELISA method. Disease severity was evaluated by the RASI score, and perceived stress was assessed using the PSS-10 scale. Statistical analyses included correlation and logistic regression analysis.

Results: Serum Claudin-3 levels were significantly higher in rosacea patients compared to healthy controls ($p = 0.034$). A positive and statistically significant correlation was found between Claudin-3 levels and RASI scores ($r = 0.451$; $p = 0.0035$). Patients with a history of prior treatment exhibited significantly lower Claudin-3 levels ($p = 0.0035$). No significant associations were observed between Claudin-3 levels and PSS-10 scores, *Demodex* presence, clinical subtypes, site of skin involvement, or most subjective symptoms. However, patients who reported alcohol as a triggering factor had significantly elevated Claudin-3 levels ($p = 0.0446$).

Conclusion: Serum Claudin-3 levels were elevated in rosacea patients compared to healthy individuals and were significantly associated with disease severity and prior treatment history. These findings suggest that Claudin-3 may play a role in the pathogenesis of rosacea and could serve as a potential biomarker for monitoring disease activity.

Keywords: Rosacea, Claudin-3, Intestinal Barrier Integrity, RASI Score, Perceived Stress Scale, ELISA



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, yetişkin popülasyonda %5,5 oranında görülen, sentrofasiyal bölgeyi (yanaklar, çene, burun ve alın merkezi) etkileyen kronik inflamatuvar bir dermatozdur (1)

Hastalık ataklar halinde ilerler. Hastalık klinik seyrine göre 4 alt tipe ayrılmıştır; Eritemato-telenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rozasea. En sık görülen tipi eritematotelenjektatik (ETR) rozaseadır (1).

Rozasea patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup genetik yatkınlık, vasküler disregülasyon, endokrinolojik faktörler, immünolojik yapı, enfeksiyöz ajanlar ve çevresel faktörlerin olduğu multifaktöriyel bir zemin üzerinde durulmaktadır (2).

Rozasea tedavi sürecinde antibiyotiklerin başarılı etkileri, mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler, mantarlar ve akarlar) hastalığın gelişiminde potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu mikroorganizmalar, cilt mikrobiyotasının temel bileşenlerini oluşturmaktadır (3). Çalışmalar, cilt mikrobiyomunun yalnızca lokal bir ekosistem olmadığını, aynı zamanda bağırsak mikrobiyomu ile dinamik bir etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Bu etkileşim, "bağırsak-deri eksen" kavramı altında incelendiğinde, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal dengesizliklerin sistemik inflamasyonu tetikleyerek cilt bariyer fonksiyonunu ve mikrobiyal kompozisyonu değiştirebileceği öne sürülmektedir. Özellikle, bağırsak mikrobiyomunun ürettiği metabolitler ve sinyal molekülleri, ciltte lokal inflamatuvar süreçleri modüle ederek, kronik inflamasyonun ve ilgili cilt hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynayabilir(4).

Rozasea'nın kesin patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamış olsa da, hastalığın gastrointestinal, kardiyovasküler, nörolojik, metabolik, psikiyatrik ve otoimmün bozukluklarla bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Bu eşlik eden durumlar arasında en sık öne çıkanlar, ülseratif kolit, crohn hastalığı, çölyak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, gastroözofageal reflü, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme (SIBO) gibi gastrointestinal hastalıklardır (5).

Bağırsak mikrobiyomu, bağırsak-deri ekseninin önemli bir düzenleyicisidir. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin, sadece bağırsak mukozasında değil, aynı zamanda sistemik düzeyde de bağışıklık yanıtlarının düzenini bozduğu düşünülmektedir. Bu durum, artan bağırsak geçirgenliği, disbiyoz ve mukozal bağışıklık değişiklikleri ile tanımlanan "Sızdıran bağırsak" hipotezinin, kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimiyle ilişkili olduğunu öne sürmesine neden olmuştur (6).

Claudin-3 hücreler arası sıkı bağlantıların yapısında bulunan, özellikle intestinal dokuda yoğun şekilde bulunan claudin ailesinden transmembran bir proteindir. Claudin-3, küçük boyutu, transepitelyal dağılımı ve jejunum, ileum ve kolonda yaygın ekspresyonu nedeniyle bağırsak bariyer hasarını belirlemek için uygulanabilir bir potansiyel gösterge gibi görünmektedir (6).

Yapılan çalışmalar; bağırsak bariyerinin bozulmasının kronik enflamatuvar hastalıkların gelişmesinde önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Rozasea'nın kronik sistemik enflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması hastalığın gelişmesiyle ve şiddetiyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada; Rozasea hastalığında Serum Claudin-3 seviyelerinin ölçülerek intestinal geçirgenliğin değerlendirilmesi, hastalık patogenezi aydınlatmaya katkıda bulunabilmesi ve RASI(rozasea alan ve şiddet indeksi) kullanılarak ölçülecek olan hastalık şiddetiyle korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Rozasea patogenezinde bağırsak bariyer fonksiyonundaki hasar varlığının gösterilmesi ileride yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde yol gösterici olabilmektedir. Aynı zamanda Claudin-3 düzeyinin stresten etkilendiği bilinmektedir. Hastaların stres düzeyini algılayan stres ölçeği ile değerlendirerek rozaseada stres ile claudin-3 düzeyi korelasyonunun değerlendirilmesi çalışmanın bir diğer hedefidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rozasea

2.1.1. Tanım

Rozasea, yüzün merkezi (sentrofasiyel) bölgesinde ortaya çıkan; eritem ve telenjektazi bulgularının yanı sıra zaman zaman papül-püstüllerin de eşlik ettiği; remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olarak tanımlanır (7).

Yüzdeki karakteristik pembe-kırmızı renk değişikliği nedeniyle halk arasında "gül hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır.

2.1.2. Tarihçe

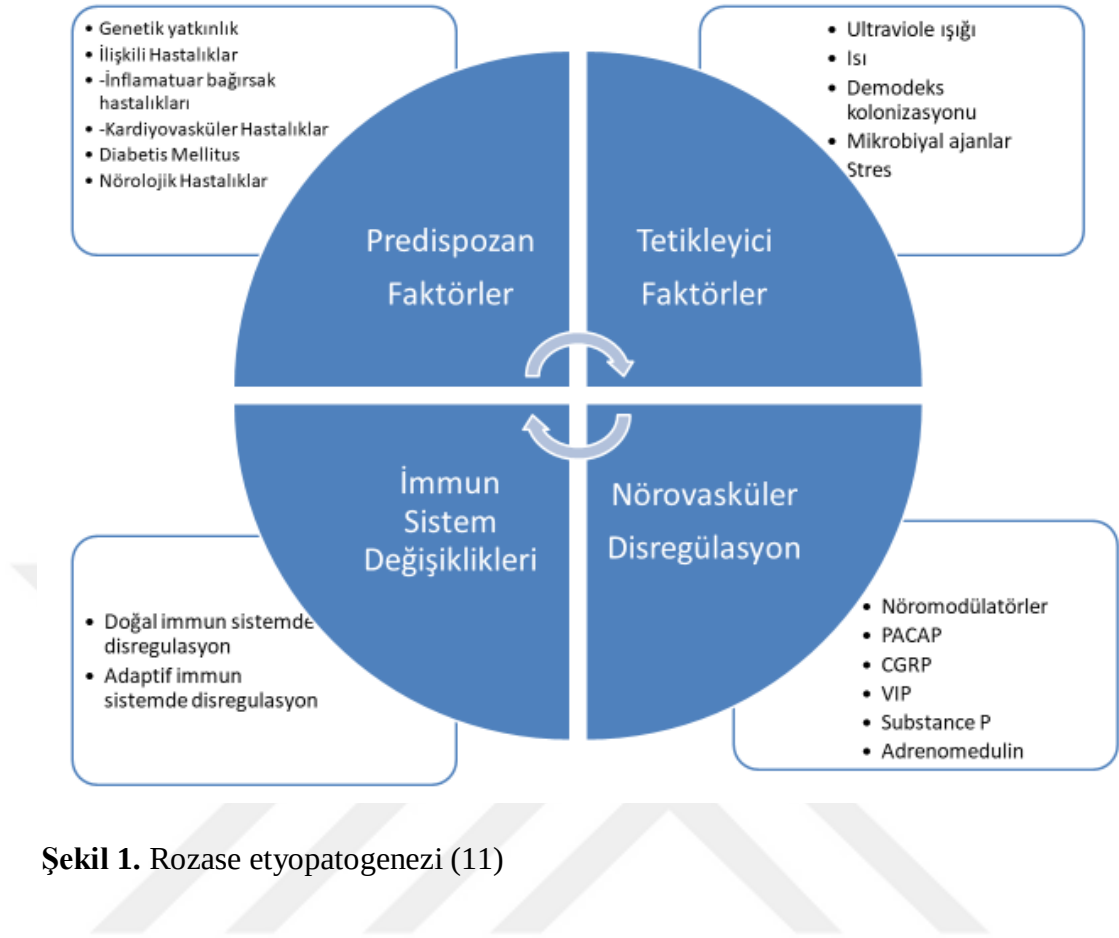
14. yüzyılda Dr. Guy de Chauliac, hastalığı ilk kez "burun ve yanaklardaki kırmızı lezyonlar" şeklinde tanımlamış ve Fransızcada "pembe damla" anlamına gelen "goutterose" terimini kullanmıştır (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Rozasea, en sık rastlanan dermatozlardan biri olup, özellikle Kuzey Avrupalılar ve Keltler gibi açık tenli bireylerde (Fitzpatrick deri fototipi 1-2) koyu tenli bireylere (Fitzpatrick deri fototipi 4-5) göre daha sık gözlenmektedir. Farklı ülkelerde görülen prevelans oranları %1 ile %22 arasında değişiklik gösterirken, ülkemizde bu konuda yapılmış epidemiyolojik bir çalışma bulunmamaktadır (9-10).

2.1.4. Etyopatogenez

Rozasea toplumda yaygın olarak görülmesine rağmen, patogenezinin kesin mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut görüş, hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, immunolojik ve nörovasküler dengesizliklerin yanı sıra mikroorganizmalar ve çevresel etkenlerin etkili olduğu, çok faktörlü bir patogenez sürecinin rol oynadığını öne sürmektedir (3).



Şekil 1. Rozase etyopatogenezi (11)

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Rozasea'nın kalıtımla ilişkili verileri oldukça sınırlıdır. Ancak, rozasea hastalarının kontrol gruplarına kıyasla ailelerinde hastalık öyküsü bildirme olasılığının belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, Kuzey Avrupalılar arasında daha yaygın görülmesi nedeniyle, rozasea gelişiminde genetik bir yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu olasılıkla ilişkili spesifik genler henüz tanımlanamamıştır (11).

2015 yılında Aldrich ve ekibinin gerçekleştirdiği ikiz kohort çalışmasında, rozasea hastalığının gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin eşit oranda etkili olduğu belirlenmiştir. Araştırmada, tek yumurta (monozygot) ikizlerinde rozasea skorlarının, çift yumurta (diziyot) ikizlerine kıyasla daha yüksek bir korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Bu durum, hastalığın genetik yatkınlıkla güçlü bir bağlantısı olabileceğini düşündürmektedir (12).

2015 yılında yapılan bir araştırmada, Avrupa kökenli bireylerde görülen rozasea olgularında bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) yanı sıra HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 gibi üç farklı insan lökosit antijeni (HLA) aleli ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, antijen sunum mekanizmalarının rozasea patogeneziindeki potansiyel etkisini ortaya koymakta ve çevresel ya da mikrobiyal uyaranların hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir (13).

Oksidan-antoksidan sistem dengesizliği ve reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artışın rozasea gelişimindeki rolünü inceleyen bir çalışmada, glutatyon S-transferaz (GST) gen polimorfizmi ile rozasea arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Aynı araştırmada, GSTT1 (Glutatyon S-Transferaz Teta 1) ve GSTM1 (Glutatyon S-Transferaz Mu 1) genotiplerinin rozasea riskini belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir. Çalışmanın bulguları, azalmış antioksidan kapasitenin rozasea gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (14).

Van Steensel ve arkadaşlarının yayımladığı bir vaka sunumunda, granümatöz rozasea tanısı almış bir bireyde, Crohn hastalığı gibi granümatöz inflamasyonlarla ilişkilendirilen NOD2/CARD15 geninde yer alan R702W polimorfizminin saptandığı bildirilmiştir. NOD2/CARD15 geni, N-terminal kaspaz protein ailesine aittir ve Toll-like reseptör (TLR) aracılığıyla NF-kB sinyal yolunu aktive ederek inflamatuvar yanıtın oluşmasında rol oynamaktadır (15).

2.1.4.2. İlişkili Hastalıklar

Rozasea, kesin mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, çeşitli sistemik hastalıklarla bağlantılı olduğu gösterilen kronik bir deri hastalığıdır. Yapılan araştırmalar, bu hastalığın gastrointestinal, nörolojik, kardiyovasküler, psikiyatrik, metabolik ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Rozasea ile ilişkili sistemik hastalıklar arasında en sık bildirilenlerin gastrointestinal bozukluklar olduğu belirtilmiştir. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu (IBS), gastroözofageal reflü hastalığı, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) gibi durumların rozasea hastalarında

sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek oranlarda görülebildiğine ilişkin bulgular literatürde yer almaktadır (5).

Rozasea hastalarında, genel popülasyona kıyasla koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalıkların daha yaygın olduğu belirlenmiştir (16).

Ayrıca yapılan çalışmalar rozasea hastalarında migren, depresyon, kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi nörolojik rahatsızlıkların yanı sıra parkinson hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme riskinin arttığını göstermektedir (17).

2.4.4.3 Tetikleyici Faktörler

UV radyasyon

UV radyasyonu, rozaseanın en yaygın tetikleyicilerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın özellikle yüzün merkezi bölgelerinde ortaya çıkma eğilimi, dışbükey yüzeylerin UV ışınlarına daha fazla maruz kalmasıyla ilişkili olabilir. Araştırmalar, ömür boyu UV maruziyetinin rozasea gelişimiyle önemli ölçüde bağlantılı olduğunu ve bunun hastalığın en belirgin çevresel faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. UVA, Matrix Metalloproteinazlar (MMP)'lerin fazla ekspresyonuna ve kollajen denaturasyonuna sebep olmaktadır (18).

UVB radyasyonu, belirgin anjiyojenik özellikler sergileyerek Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu artırabilir. Bu durum, hayvan modellerinde telenjektazi gelişimine ve yeni damar oluşumuna katkıda bulunurken, mevcut damarların endotelial hücre proliferasyonunu da tetikleyebilir (2).

UV'nin aynı zamanda endoplazmik retikulum stresini tetikleyerek lipid ve proteinlerin oksidatif modifikasyonuna yol açarak ROS üretimini tetiklediği gösterilmiştir. Artan ROS düzeyleri inflamatuvar mediyatör salınımını arttırmaktadır ve TLR2 reseptörlerini uyararak katelisin yolağının aktifleşmesine neden olmaktadır (18).

Mikrobiyal Ajanlar

İnsan derisinde çok sayıda kommensal mikroorganizma doğal olarak bulunur; bunlar arasında *Demodex folliculorum* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi türler yer almaktadır. Rozasea hastalarında ise cilt mikrobiyotasında dikkate değer değişiklikler gözlenmektedir. Bu hastalarda, ciltte bulunan mikroorganizmaların yoğunluğunda farklılıklar oluşurken, sağlıklı bireylerde genellikle rastlanmayan *Helicobacter pylori* ve *Bacillus oleronius* gibi bakteriler de tespit edilebilmektedir. Ancak, bu mikroorganizma yoğunluğundaki değişimlerin rozaseada meydana gelen patolojik süreçlere bir yanıt olarak mı geliştiği yoksa hastalığın tetikleyici bir faktörü mü olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır (19).

Demodex türleri, özellikle *D. folliculorum* ve *D. brevis*, insan yüz derisinde doğal olarak bulunan kommensal akarlar arasında yer alır. *D. folliculorum* sıklıkla kıl foliküllerinin yüzeye yakın infundibulum bölümünde yerleşirken, *D. brevis* daha derin yapılarda, özellikle sebase bezlerde ve meibomian bezlerinde bulunur. Bu akarlar yalnızca yüzde değil; alın, burun, kirpik dipleri, kulaklar ve genital bölge gibi çeşitli vücut bölgelerinde de tespit edilebilir. Normal koşullarda herhangi bir semptoma neden olmazken, sayılarının artması durumunda dermise invazyon yaparak inflamasyonu tetikleyebilmektedirler (20).

Yüzeysel deri biyopsileri incelendiğinde, sağlıklı bireylerde *Demodex folliculorum* yoğunluğunun cm² başına 5'in altında olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, rozasea hastalarında bu yoğunluk sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde artmaktadır. Toplamda 47 makalenin değerlendirildiği bir meta-analizde, akar yoğunluğunun rozasea hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (21).

Demodex akarları kıl foliküllerini ve sebase glandları tıkayarak doku hasarına yol açabilirler. Bu durum TLR-2 aracılığı ile akarların tanınmasına ve inflamatuvar yanıt oluşumuna neden olmaktadır (2).

Staphylococcus epidermidis, insan cildinde en sık karşılaşılan kommensal bakterilerden biridir. Bu bakteri, ürettiği antimikrobiyal peptitler aracılığıyla özellikle *Staphylococcus aureus* gibi potansiyel patojenlerin çoğalmasını engelleyici bir rol üstlenir. Yapılan bir çalışmada, Papülopüstüler Rozasea hastalarının püstüler

lezyonlarında ve göz kapağı kenarında, lezyonsuz alanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek *S. epidermidis* kolonizasyonu tespit edilmiştir (22).

Helicobacter pylori, gastrik mukozada bulunan gram negatif bir bakteri olup, rozasealı hastalarda sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir dizi çalışmada *H. Pylori* eradikasyonundan sonra rozasea cilt semptomlarında iyileşme bildirilmiştir. Üretmiş olduğu nitrik oksit neticesinde rozaseada eritem ataklarına neden olduğu düşünülmektedir (23).

Bacillus oleronius demodeks akarları ile simbiyotik yaşayan gram negatif hareketsiz bir bakteridir. MMP-9, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-8 (İL-8) sitokinlerinin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (3,24)

Termal Uyarılar

Isıya maruz kalan bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek oranda rozasea geliştiği saptanmıştır. Özkol ve ark. tandır fırını kullanımından kaynaklanan ısıya sık maruz kalanların, kontrol grubuna kıyasla rozasea görülme oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Isıya maruziyet sonucunda oluşan vazodilatasyon anjiyogenezi indükler ve bu da rozasea patogenezinde rol oynar. Ayrıca ısının TRPV-1 ve TRPA-1 kanallarını aktive ederek vasküler disregülasyona, nörojenik inflamasyona ve flushinge sebep olabileceği belirtilmiştir (25).

Beslenme Alışkanlıkları

Rozasea'nın tetikleyicileri arasında beslenme önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, alkol, baharatlı yiyecekler, sinnamaldehit içeren besinler (örneğin domates, narenciye, çikolata), sıcak içecekler ve histamin açısından zengin gıdaların (eski peynir, şarap, işlenmiş etler) rozasea semptomlarını artırabileceğini göstermektedir (26).

Kapsaisin ve sinnamaldehitin TRP kanallarını uyararak vazodilatasyona ve flushinge sebep olduğu belirtilmiştir (27).

Ulusal Rozasea Derneği'nin 400'den fazla hasta üzerinde yaptığı bir ankette, %78'i rozasea nedeniyle diyetlerini değiştirmiştir. Bu grubun %95'i daha sonra alevlenmelerde azalma olduğunu bildirmiştir (28).

Genel olarak, beslenmenin rozasea üzerindeki etkileri kişiden kişiye değişiklik gösterebilir ve hastaların bireysel olarak tetikleyici gıdaları belirleyerek diyetlerini buna göre düzenlemeleri önerilmektedir (26).

Emosyonel Stres

Yaşanan emosyonel stresin, derinin sempatik sinir aktivitesinde artışa neden olduğu ve bunun vazodilatör etkiyle rozasea semptomlarını şiddetlendirdiği bildirilmiştir. Ana stres hormonu olarak bilinen kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), mast hücrelerinin degranülasyonunu tetikleyerek histamin ve nitrik oksit (NO) gibi çeşitli vazodilatör mediyatörlerin serbest bırakılmasına yol açabilir. Ayrıca CRH, IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini artırarak yüzde eritem gelişimine katkıda bulunabilir (25).

İlaçlar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, belirli ilaç ve vitaminlerin rozasea benzeri dermatite neden olabileceğini veya mevcut rozasea semptomlarını kötüleştirebileceğini göstermektedir. Bunlar arasında topikal kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, topikal immunmodulatorler, selektif fosfodiesteraz inhibitörleri, B vitaminleri, epidermal büyüme faktörü inhibitörleri (erlotinib, gefitinib, setuksimab) bulunmaktadır (29).

2.1.4.4. İmmün Sistem Değişiklikleri

2.1.4.4.1. Doğal immün sistemde disregülasyon

Katolisidinler, keratinositler ve mast hücreleri tarafından cilt yüzeyine salgılanan, deri bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynayan antimikrobiyal peptidlerdir. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal özelliklere sahip olmalarının yanı sıra, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi ve kontrolünde de etkili bir görev üstlenirler (30).

Rozasea patogeneğinde deride Kathelisidin antimikrobiyal peptit (CAMP) artışının rolü vardır. CAMP; deride artışı olan trypsin-like serine protease (KLK-5) aracılığı ile aktif formu olan LL-37 (Human kathelisidin) formuna dönüşür. LL-37; endotelial hücre değişiklikleri, anjiyogenez ve lökosit kemotaksisi ve ekstraselüler

matriks proteinlerinin ekspresyonunda artış gibi mekanizmalarda rol oynar (25).Yapılan bir çalışmada LL-37'nin farede rozasea benzeri deri lezyonlarını tetiklediği gösterilmiştir (31).

Rozasea hastalarının cildinde, normal bireylere kıyasla TLR-2 ekspresyonunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir. TLR-2 aktivitesindeki bu artış, KLK-5 ekspresyonunun yükselmesine neden olarak dolaylı şekilde LL-37 seviyesini artırır. Bu biyolojik süreç, rozaseada kronik inflamasyonun gelişimine katkıda bulunur (32).

2.1.4.4.2. Adaptif immün sistemde disregülasyon

Rozasea hastalığının patogenezinde adaptif bağışıklık sistemine ait değişimlerin önemli bir yeri olduğu düşünülmekle birlikte, bu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Rozasea hastalarından alınan biyopsi örneklerinde lenfosit açısından zengin infiltrasyon ve artmış CD4/CD8 oranı dikkat çekmektedir. Özellikle eritematotelanjiektatik rozasea (ETR) olgularında, CD4+ T hücrelerine özgü gen ekspresyonunda anlamlı bir yükselme rapor edilmiştir. Bu bağlamda, CD4+ T hücre alt gruplarından TH1 ve TH17 hücrelerine ait genetik ifadede artış saptanmıştır. TH1 kökenli sitokinler olan IFN- γ ve TNF- α ile TH17 ile ilişkili IL-17A ve IL-22 düzeylerinin de bu hastalarda yükseldiği belirlenmiştir. Buna karşın, CD8+ T hücre aktivasyonunda rol oynayan IL-18'in ekspresyonunda ve CD8+ hücre yoğunluğunda azalma olduğu dikkati çekmiştir (33).

2.1.4.5. Nörovasküler Disregülasyon

Rozaseayı tetikleyen faktörler arasında yer alan baharatlı yiyecekler, fiziksel aktivite, alkol kullanımı ve aşırı sıcak ya da soğuk hava koşullarının ciltteki duysal sinir uçlarında yer alan belirli katyon kanallarını özellikle TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid) ve TRPA (Transient Receptor Potential Ankyrin) iyon kanallarını aktive ettiği gösterilmiştir. Bu durum, rozasea patogenezinde nörovasküler disregülasyonun olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir. TRPV iyon kanallarının rozasede oluşan geçici eritemin patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir; ETR'de sağlıklı deriye göre TRPV1 sinir liflerinin yoğunluğunun artmış olması bu fikri desteklemektedir (34).

TRP kanallarının aktivasyonu, başta Substance P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) olmak üzere çeşitli nöropeptidlerin salınımını artırır. Bu nöropeptidler yalnızca vazodilatasyona neden olmakla kalmaz, aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu da tetikleyerek inflamatuvar yanıtın güçlenmesine katkıda bulunurlar (35).

2.1.5. Sınıflandırma

2.1.5.1. Klinik Alt Tipler

2002 yılında Amerikan Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi (National Rozasea Society Expert Committee, NRSEC), rozaseanın klinik spektrumunu netleştirmek amacıyla hastalığı dört ana klinik alt tipe ayırmıştır. Bu sınıflama; eritematotelenjiyektatik (ETR), papülopüstüller (PPR), fimatöz ve oküler rozasea alt gruplarını içermektedir (36).

Eritematotelenjiyektatik rozasea (ETR)

Eritematotelenjiyektatik rozasea, tetikleyici faktörlerin etkisiyle şiddetlenebilen, değişen derecelerde kalıcı eritem ve telenjiyektazi ile karakterizedir. Hastalığa ayrıca hassasiyet, yanma, batma, deri kuruluğu gibi semptomlar eşlik edebilir (37).

Flushing atakları tipik olarak 10 dakikadan uzun sürer. Atakların süresi ve sıklığı giderek artarak persistan eritem halini alır. ETR'li hastalar, topikal olarak uygulanan maddelere karşı daha düşük tahriş eşliğine sahiptir (38).

Papülopüstüller rozase (PPR, subtip II):

Bu form, merkezi yüz bölgesinde kalıcı eritemin yanı sıra aralıklı olarak ortaya çıkan küçük boyutlu papül ve püstüller ile karakterizedir. Lezyonlara sıklıkla telenjiyektaziler eşlik eder ve papülopüstüller oluşumlar periorifisyal bölgelerde de yer alabilir. PPR alt tipi, eritematotelenjiyektatik rozasea ile birlikte görülebileceği gibi, bu formun ilerleyen dönemlerinde de gelişebilir (39).

Papülopüstüller rozasea klinik olarak akne vulgarise benzeyebilir, ancak akneye özgü komedonlar içermez.(37).

Fimatöz rozase (subtip III):

Fimatöz rozasea, deri kalınlığında artış, düzensiz yüzey görünümü, inflamatuvar nodüller ve sebace bezlerle ilişkili doku hiperplazisi ile karakterize, nadir görülen bir rozasea formudur. En sık burunda ortaya çıkan rinofima şeklinde izlenmekle birlikte; alın (metofima), çene (gnatofima) ve kulak (otofima) gibi diğer anatomik bölgelerde de tutulum gözlenebilir (39).

Oküler rozasea

Oküler rozasea, rozasea hastalarının %58'ine kadarında ortaya çıkabilir. Oküler rozasea, kuruluk ve bulanık görme gibi semptomlardan, ciddi oküler yüzey hasarı ve inflamatuvar keratite kadar geniş bir yelpazede görülebilir. En yaygın oküler bulgular, göz kapağı kenarı iltihabı ve meibomian bezi disfonksiyonu ile seyreden kronik blefarokonjonktivittir. Oküler rozasea genellikle hastalarda cilt belirtileriyle birlikte teşhis edilir. Ancak, rozasea hastalarının yaklaşık %20'sinde deri bulgularından önce gözle ilgili belirtiler ortaya çıkabilir. Oküler rozasea ile yüz rozaseasının şiddeti arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır (40).

2.1.5.2. Rozasea Varyantları

Lupoid/Granülomatöz Rozasea

Granülomatöz rozasea, sert, sarı, kahverengi veya kırmızı renkte kutanöz papüller veya nodüller ile karakterizedir ve şiddetli vakalarda skar oluşumuna neden olabilir. Tipik olarak yanaklarda ve periorifisyal alanlarda görülür. Granülomatöz rozasea varyantının tanısı için diğer rozasea belirtilerinin varlığına gerek yoktur (39).

Histopatolojik olarak granülomların varlığı diğer rozasea varyantlarından ayırımında önemlidir (38).

Rozasea Fulminans

Halk arasında pyoderma faciale olarak bilinen, ani başlangıçlı papül, birleşme eğilimi gösteren nodüller ve drene olan sinüslerle karakterize bir hastalıktır. Genellikle yüzün merkezi bölgesinde yoğunlaşan kırmızı-mor eritem ile birlikte görülür. Genellikle 20'li yaşlardaki kadınlarda ortaya çıkar ve şiddetli kızarıklık ile ödem belirgin olabilir. Kadınlarda daha sık görülmesi ve hamilelik sırasında ortaya

ıkan vakalar nedeniyle hormonal faktörlerin lezyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Kilo kaybı, yorgunluk, halsizlik ve ateş gibi sistemik semptomlar nadir görülür. Önerilen tedavi, topikal veya sistemik kortikosteroidler ile birlikte izotretinoin kullanımını içerir (39,41).

2.1.5.3. Rozasea Benzeri Hastalıklar

Morbihan Hastalığı

Yüzün orta ve üst 1/3 lük kısmında (alın, göz kapakları, yanak, burun) görülen kronik, eritematöz, gode bırakmayan lenfödemle karakterize bir deri hastalığıdır. Morbihan hastalığının tanısında, hastanın rozasea öyküsü destekleyici bir faktör olabilir, çünkü bu durum genellikle kronik inflamasyon ve vazodilatasyona bağlı olarak rozaseanın bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Ancak, Morbihan hastalığı akne ile ilişkili olarak veya bağımsız bir hastalık olarak da gelişebilir. Tedaviye dirençli bir tablodur. Tedavisinde izotretinoin, kortikosteroid, antihistaminikler, tetrasiklin gibi birçok ilaç tek başına veya kombine olarak kullanılmıştır (42-43).

Steroid Rozaseası

Uzun süreli topikal ya da sistemik kortikosteroid kullanımının ardından tedavinin ani biçimde sonlandırılması, özellikle yüz bölgesinde kalıcı eritem, papül ve püstüller, telenjektazi ve deri atrofisi gibi bulgularla seyreden steroid rozaseasına yol açabilir. Bu komplikasyonu önlemek amacıyla, steroid tedavisi aşamalı olarak azaltılmalı; hem ilaç potensinin hem de kullanım sıklığının kontrollü biçimde düşürülerek bırakılması önerilmektedir (44).

Perioral dermatit

Perioral dermatit, genellikle genç yetişkin kadınlarda görülen, ağız çevresinde eritematöz inflamatuvar papül, püstüllerden oluşan iyi huylu bir döküntüdür. En yaygın olarak perioral bölgede ortaya çıkmakla birlikte, perioküler ve paranazal cildi de etkileyebilir. Bu nedenle, genellikle periorifisyel dermatit olarak adlandırılır. Etyolojisinde nazal ve inhaler steroidler, topikal steroidler, florür içeren diş macunları, kozmetik ürünler gibi ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Tedavisinde

sistemik oral tetrasiklin, makrolidler ile topikal olarak metronidazol, eritromisin, pimekrolimus, klindamisin, azelaik asit ve topikal kükürt preparatları yer alır (45).

Pitriyazis folikülorum

Pityriasis folliculorum, pilosebase foliküllerde Demodex folliculorum'un aşırı çoğalmasıyla ortaya çıkan bir rozasea alt tipi olarak tanımlanmıştır. Genellikle malar bölgelerde ve çenede, eritem ve telenjektazi olmaksızın sert, beyaz foliküler çıkıntılar şeklinde görülür. Tedavide en sık tercih edilen ajanlardan biri permetrindir (46).

2.1.6. Tanı

Amerikan Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi (NRSEC), 2017 yılında rozasea tanı kriterlerini güncellemiştir. Bu kriterler tanısal, majör ve sekonder olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır.

- Tanısal kriterler: Periyodik olarak şiddetlenen kalıcı sentrofasial eritem ve fimatöz değişikliklerdir.
- Majör kriterler: Flushing, papüller ve püstüller, telenjektazi ve oküler değişikliklerdir.
- Sekonder kriterler: Yanma-batma hissi, ödem, kuruluk ve diğer oküler belirtileri (bal rengi krutlar, kapak kenarında düzensizlik) içerir.

Bu kriterlere göre, tanı koymak için en az bir tanısal kriterin bulunması veya en az iki majör kriterin varlığı yeterli kabul edilmiştir (39).

Rozase şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan skarlama yöntemi Amerikan Rozase Derneği tarafından 2004 yılında oluşturulmuştur. Bu skarlama sistemi, birincil ve ikincil özelliklerin yanı sıra global değerlendirme ve hekimin alt tip değerlendirmesini içerir.

Tabloda yer alan bu klinik özellikler, semptom şiddetine göre derecelendirilmiş olup; 0 puan “yok”, 1 puan “hafif”, 2 puan “orta” ve 3 puan “şiddetli” olacak şekilde puanlandırılmıştır (39).

Tablo 1. Rozasea şiddet skorlaması (39)

Primer Özellikler				
Geçici eritem (Flushing)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kalıcı Eritem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Papül ve Püstüller	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Telenjektaziler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Sekonder Özellikler				
Yanma/ Batma	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Plaklar	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kuruluk	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Ödem	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Ödem Varsa	Akut	Kronik		
Kronik ise	Gode Bırakan	Gode Bırakmayan		
Periferal Lokalizasyon	Yok	Var		
Varsa Yeri				
Fimatöz Değişiklikler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Global Değerlendirme				
Hekimin Alt Tip Derecelendirmesi				
Tip I: ET	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip II: PP	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip III: Fimatöz	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Tip IV: Oküler	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Hastanın Genel Değerlendirmesi	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

2.1.7. Histopatoloji

Rozasea tanısı genellikle klinik bulgulara dayanarak konulduğu için histopatolojik inceleme çoğu zaman gerekli değildir. Histopatolojik özellikler rozasea alt tiplerine göre farklılıklar gösterir. Eritematotelenjektatik tip rozaseanın histopatolojisinde, üst dermiste yer alan kapiller ve venüllerde genişleme, perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrasyon, dermal ödem ve solar elastoz gözlemlenir.

Papülopüstüler rozasea histopatolojisinde perivasküler ve perifolliküler lenfositik infiltrasyonun arttığı gözlemlenir. İntrafolliküler nötrofil kümeleri sıklıkla tespit edilir ve özellikle püstüllerin varlığında her zaman mevcuttur

Fimatöz tip rozaseada histopatolojik olarak sebace bezlerde genişleme, sebace hiperplazi, fibrozis ve genişlemiş kan damarları gözlemlenir.

Granülatöz rozaseada, multipl yabancı cisim dev hücreleri içeren ve kazeifikasyon göstermeyen epiteloit granülatlar tipiktir. Tüm rozase tiplerinde foliküler infundibulum içinde ve sebace duktuslarda Demodex folliculorum akarları sıklıkla bulunur (47-48).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Rozase, özellikle yüz bölgesinde görülen eritem, papül, püstül ve telenjektaziler gibi klinik özellikleri nedeni ile birçok hastalık ve durum ile karışabilmektedir.

Flaşing reaksiyonları, akne vulgaris, ilaçlara bağlı akneiform erüpsiyonlar, seboreik dermatit, perioral dermatit, alerjik ve iritan kontakt dermatit, fotokontakt dermatit ve polimorfik ışık erüpsiyonu gibi daha yaygın dermatozların yanı sıra, sistemik, subakut ve kronik diskoid lupus eritematozus, dermatomiyozit, miks konnektif doku hastalığı, Haber sendromu, pitirosporum (Malassezia) folikülit, anjiyoödem, erizipel, lupus miliaris disseminatus fasiyei, sarkoidoz, eritromelanozis folikülaris fasiyei et koli, keratozis pilaris rubra, demodeks folikülit ve kutanöz B hücreli lenfoma gibi daha nadir görülen hastalıklar da ayırıcı tanıda akla gelmeli (50).

Akne vulgaris

Akne vulgaris, eritematotelenjektatik rozasea (ETR) ve papülopüstüller rozasea (PPR) ile karıştırılabilir. Ancak rozasea'da komedonların olmaması, telenjektazi varlığı ve genellikle daha geç başlangıç yaşı ayırt edici özelliklerdir. Öte yandan, akne vulgariste kist, nodül ve skar oluşumu gözlenebilmesi ayırıcı yardımcıdır (47).

Seboreik Dermatit

Tipik lezyonları eritemli zeminde sarı skuamlar olan seboreik dermatit rozaseaya eşlik edebilmektedir. Nazolabial sulkus, kaşların mediali, dış kulak yolu, saçlı deri, göğüs ön yüzü tipik tutulum bölgeleridir. Seboreik dermatit rozaseye göre daha genç bir hasta popülasyonunu etkilemektedir (49).

Akut kutanöz lupus eritematozus

Nazolabial sulkuslarda tutulum görülmez. Lupusun malar eriteminde püstüller nadirdir. ANA pozitifliği tanıda yardımcıdır. Hastaların birçoğuna sistemik bulgular eşlik eder (49).

Haber's Sendromu

Yüzde rozasea benzeri erüpsiyon, gövde ve yüzde multiple keratotik lezyonlarla karakterize otozomal dominant bir gen hastalığıdır. Rozasea hastalığında olduğu gibi bu hastalıkta da eritem, papül, püstül, telenjektazi gibi deri bulguları olabilir (51).

Demodikozis

Tanısı yüzeysel deri biyopsi örneklerinde (>5 adet / cm²) demodeks yoğunluğunun bulunması ile konulur. Demodikozis etyolojisinde immunsupresyon, HIV enfeksiyonu, uzun süre steroid kullanma rol oynayabilir. Hastalarda foliküler deskuamasyonla birlikte, foliküler papüller, inflamatuvar pruritik lezyonlar görülebilir. Ani başlangıç, hızlı ilerleme ve öncesinde flaşing öyküsünün olmaması ile rozaseden ayrılabilir (52).

Sarkoidoz

Deride herhangi bir bölgeyi etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Yüz tutulumunda rozase ile ayırıcı tanıya girebilen bir hastalıktır. Yüzde burun, yanak ve kulaklarda papülonodüler ve telenjektatik lezyonlar görülebilir. Lezyonların histopatolojisinde nonkazeifiye granülomlara rastlanılır (53).

Polimorfik Işık Erüpsiyonu

Eritematöz pruritik, monomorfik, papül, plak ve veziküllerle karakterize fotosensitif bir hastalıktır. Patogenezinde UV ışınlarına maruziyet rol oynar. Hastalıkta daha çok güneşe maruz kalan bölgelerde tutulum mevcuttur. Rozasea ve lupus gibi hastalıkların ayırıcı tanısında biyopsi gibi yöntemler kullanılabilir (54).

2.1.9. Tedavi

Rozasea tedavi yaklaşımları temel olarak dört ana başlıkta ele alınmaktadır: hasta eğitimi, farmakolojik olmayan yöntemler, medikal (farmakolojik) tedavi ve girişimsel uygulamalar. Bu başlıklar, hastalığın alt tipine, şiddetine ve bireysel tetikleyicilere göre kişiselleştirilerek uygulanmalıdır.

2.1.9.1. Hasta Eğitimi

Hastalık hakkında eğitim ve bilgi sağlamak, rozasea hastalarının durumlarını anlamalarına ve hastalıkla başa çıkmalarına yardımcı olmak için esastır. Rozasea hastalarının, hastalık alevlenmelerine yol açtığı bilinen çevresel ve yaşam tarzı kaynaklı tetikleyicilerden — örneğin rüzgâr, aşırı sıcak veya soğuk hava koşulları, fiziksel egzersiz, sıcak içecek tüketimi, baharatlı gıdalar, alkol kullanımı ve psikolojik stres — mümkün olduğunca uzak durmaları önerilmektedir. Tetikleyiciler her hasta için ayrı olabilir. Bu nedenle bireysel tetikleyicilerin belirlenmesi önemlidir (55).

Tablo 2. Rozaseayı tetikleyen faktörler ve korunma yolları (56).

Tetikleyici faktör	Korunma yolu
Yiyecekler: Et: karaciğer Süt ürünleri: ekşi krema, peynirler (süzme peynir hariç) Sebzeler: patlıcan, domates, ıspanak, bezelye Baharatlar/aroma: vanilya, çikolata ve soya sosu, sirke Meyveler: avokado, muz, kırmızı erik, incir ve turuncgiller Diğer: baharatlı ve sıcak yiyecekler	Hasta, hastalığını şiddetlendiren besinleri saptamalı ve mümkün olduğunca günlük beslenmesinde kaçınmalı
İçecekler: Sıcak içecekler ve alkol	Hasta, sıcak (çay, kahve) ve alkollü içecekleri tüketmekten kaçınmalıdır.
Emosyonel: Anksiyete, stres, depresyon	Hasta nefes egzersizleri veya meditasyon yöntemleri yardımıyla stresle başa çıkmayı öğrenmelidir.
Hava durumu: Güneş, soğuk, şiddetli rüzgarlar	Hasta, soğuk ve rüzgârlı hava koşullarında maske, atkı, eşarp kullanmalıdır, Güneş koruyucu kullanmalı(en az 30 spf)
Isı artışı: Sıcak banyolar,hamam,sauna gibi ortamlar	Hasta, mümkün olduğunca fazla sıcak ortamlarda bulunmamalıdır.
Cilt bakımı ürünleri: Özellikle alkol, aseton veya parfüm içeren kozmetik ürünler ve saç spreyleri Yanma, batma ve kızarıklığa neden olan ürünler	Hasta irritasyona sebep olabilecek cilt bakım ürünlerinden kaçınmalıdır.
Tıbbi sebepler: Sık öksürme, menopoz	Kaçınılmaz değildir,ancak diğer faktörlerden kaçınmak bu koşulları en aza indirir.
Fiziksel güç: Egzersiz, ağırlık kaldırma	Hasta uzun süreli yorucu egzersizlerden ve ağır kaldırmaktan kaçınmalıdır.
İlaçlar: Topikal steroidler ve vazodilatörler	Hasta bu ilaçları mümkünse kullanmamalı, kullanmak mecburiyetinde ise uzun süre kullanımdan kaçınmalıdır.

2.1.9.2. Farmakolojik olmayan tedavi

Rozasealı hastalarda epidermal bariyer fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle transepidermal sıvı kaybında artış ve klinikte kuruluk olarak fark edilen epidermal hidrasyonda azalma olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş bir stratum korneum bariyerinin varlığı, cilde nüfuz etmeyi artırarak cilt bakım ürünlerinin tahrişini artırır. Bu nedenle, bariyer fonksiyonunu optimize eden cilt bakım uygulamaları önerilmelidir.

Bu hasta grubunun daha yumuşak temizleyiciler (sindetler ve lipit içermeyen temizleyiciler) kullanması gereklidir.

Uygun bir temizleyici yanı sıra rozasea hastaları ciltlerini ılık suyla yıkamalıdır. Sıcak su vazodilatasyona ve yüzdeki kızarıklığın artmasına neden olur (57).

Rozaseali hastalarda nemlendirici seçerken üre, glikolik asit, laktik asit, mentol gibi potansiyel tahriş ediciler içeren ürünlerden kaçınılmalıdır.

Hem UVA hem de UVB ışınlarına karşı koruma sağlayan geniş spektrumlu bir güneş kremi, günlük rozasea yönetiminde temel bir bileşen olmalıdır. Yeterli bir UV önleme sağlamak için, 30 ve üzeri güneş koruma faktörü (SPF) kullanılmalıdır (55).

2.9.1.3. Farmakolojik Tedavi

A-Topikal Tedaviler

Topikal tedavi rejimleri, tek başına ya da kombine tedavinin bir parçası olarak birinci basamakta tercih edilir. Bu amaçla topikal metronidazol, azelaik asit, ivermektin, permetrin, brimonidin, sodyum sülfasetamid, benzoil peroksit, oksimetazolin, retinoidler, kalsinörin inhibitörleri, antibiyotikler dâhil olmak üzere bir dizi topikal ajan kullanılmaktadır (58).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından rozasea için onaylanan topikal tedaviler şunlardır (59).

- a. Azelaik asit (%15) jel
- b. Metronidazol (%0,75 jel, krem ve losyon ve %1 krem ve jel)
- c. Sodyum sülfasetamid/kükürt (%10/%5) jel, temizleyici, losyon, süspansiyon ve krem
- d. Brimonidin tartrat (%0,33) jel
- e. Oksimetazolin hidroklorür (%1) krem
- f. İvermektin (%1) krem

Metronidazol

Topikal metronidazol, 1950'lerden beri rozasea için topikal tedavi olarak kullanılmaktadır. Metronidazol krem 2 konsantrasyonda mevcuttur: %0,75 ve %1 (19).

Metronidazol, orta ila şiddetli rozasea hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada eritem, papül ve püstülleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. %0,75 ve %1 kremler, günde bir kez uygulandığında eritem, papül ve püstülleri azaltmada eşit derecede etkili olduğu kanıtlanmıştır, ayrıca tedavinin kesilmesinden sonra remisyonu koruduğu gösterilmiştir (60).

Azelaik asit

Azelaik asit, doğal olarak oluşan doymuş bir dikarboksilik asittir. Rozasea tedavisi için %15 azelaik asit jeli ve %20 azelaik asit kremi mevcuttur. Azelaik asit kallikrein 5 ve katelisin ekspresyonunu azaltarak etki gösterir (19).

Gebelikte kullanımı güvenlidir (55). İnflamatuvar papül ve püstüllerin eşlik ettiği hafif-orta düzeyde rozaseanın tedavisinde, günde 2 kez şeklinde üç ay süreyle uygulanması önerilmektedir (61).

Sodyum sülfasetamid

%10+%5 sülfür karışımının günde iki kez kullanımının rozasenin fasiyal eriteminde ve inflamatuvar lezyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir.

Sodyum sülfasetamidin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Seboreik dermatitle birlikte bulunan rozasea hastalarında tedavide oldukça faydalıdır (19).

Brimonidin

Küçük arter ve venlerde vazokonstriksiyon yaparak ödem ve vazodilatasyonu azaltarak etki gösteren selektif alfa 2 agonist bir ilaçtır. Rozasenin persistan fasiyal eriteminde önerilir.

Topikal brimonidin, hastada eritem görüldüğünde her 12 saatte bir uygulanması gereken %0,33'lük brimonidin jelinden oluşur (62).

Etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda, brimonidin 3 mg/g jel kullanımı hem Hasta z Değerlendirme leğinde hem de Klinisyen Eritem Değerlendirmesi leğinde anlamlı derecede iyileşmeler sağlamıştır. Jel sürüldükten yaklaşık 30 dakika sonra fasiyal eritemin azaldığı ve bu azalmanın tek bir uygulama ile 6-7 saat sürdüğü gösterilmiştir (63).

Brimonidin jelinin uygulanmasından sonra görülen yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir ve en sık görülen yan etkiler kızarıklık ve eritemin kötüleşmesi ile uygulama bölgesini çevreleyen ciltte kızarıklıktır (62).

Topikal oksimetazolin

Günde bir kez uygulanan %1'lik oksimetazolin kremi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yetişkinlerde rozasea kaynaklı kalıcı yüz eriteminin tedavisi için onaylanmış topikal bir alfa 1 agonistidir (64).

Topikal ivermektin

Antiinflatuvar zellikleri ve antiparaziter aktivitesi ile ivermektin, %1'lik formülasyonuyla rozasenın özellikle PPR tipinde etkilidir (64).

Standart topikal tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında, ivermektin krem günde bir kez uygulama avantajı sunar (55).

Günde bir kez uygulanan %1 ivermektin krem, günde 2 kez uygulanan %0,75 metronidazol kreme göre daha etkili bulunmuştur ancak her iki tedavi seçeneği için de nks hala sıktır ve hastaların yaklaşık üçte ikisi tedavinin kesilmesinden sonra nükseder (65).

Topikal permetrin

Rozasea hastalarında demodeks akarlarına antiparaziter etki gösteren topikal ajandır. %5'lik permetrin krem ve %0,75'lik metronidazol jel ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada Permetrin %5 kremin günde iki kez 2 ay uygulanmasının rozasea tedavisinde metronidazol kadar etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (66).

Topikal antibiyotikler

Topikal eritromisin uygulamasının, özellikle yüzeysel eritem, papül ve püstül oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Klindamisin ise topikal formda kullanıldığında, oral tetrasiklin tedavisiyle karşılaştırıldığında püstül eradikasyonunda daha yüksek etkinlik göstermiştir. Her iki ajan da gebelik kategorisi B kapsamında değerlendirilmekte olup, gebelerde kullanım açısından göreceli olarak güvenli kabul edilmektedir (67).

Alternatif topikal ajanlar:

Topikal retinoidler fotohasarlı cildin onarımını destekler ve TLR-2 ekspresyonunu azaltmaları ile etki gösterirler. Retinoidlerle yapılan topikal tedavi eritem, telenjiektazi, papül ve püstül sayısını azaltır, ancak topikal retinoidlerin irritasyon yapıcı yan etkisi kullanımını kısıtlamaktadır, bu nedenle yalnızca PPR rozaseası olan bireyler için alternatif bir tedavi olarak kullanılırlar (62).

Topikal kalsinörin inhibitörleri, benzoil peroksit ve klindamisin kombinasyonu, topikal minosiklin, tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar arasında yer almaktadır (67).

B-Sistemik Tedaviler

Tetrasiklinler

Oral antibiyotikler, uzun yıllardır rozasea tedavisi güvenli ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bu ilaçların terapötik etkilerinin, doğrudan antibakteriyel mekanizmalardan ziyade anti-inflamatuar özelliklere bağlı olduğu görülmektedir. Antibiyotik tedavisi, eritem ve telenjiektazi üzerinde sınırlı bir etkiye sahipken inflamatuvar papül ve püstüllerin kontrol edilmesinde etkilidir. (56).

Tetrasiklinler Rozasea tedavisinde kullanılabilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bunlar tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklidir. Tetrasiklin (250-1000 mg/gün), doksisisiklin (100-200 mg/gün veya günde bir kez 40 mg modifiye salımlı formülasyon) ve minosiklin (100-200 mg/gün) PPR tedavisi için etkili seçeneklerdir. Papülopüstüler rozasea tedavisinde tetrasiklin tedavisinin en az 3-4 hafta kullanımı gereklidir (58).

Günde bir kez 40 mg modifiye salımlı doksisisiklin FDA tarafından PPR tedavisi için onaylanmış tek sistemik ajandır ve subantimikrobiyal dozlama ile anti-inflamatuar etkiler sağlar. Doksisisiklin 40 mg ve 100 mg dozları ile tedavi edilen rozasea hastalarında iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir; ancak, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi yan etkiler yalnızca doksisisiklinle antibiyotik dozunda(100 mg) tedavi edilenlerde ortaya çıkmıştır (36).

Makrolidler

Klaritromisin, Azitromisin, Eritromisin gibi oral makrolidler dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Özellikle tetrasiklinlere refrakter olan hastalarda veya gebelik gibi tetrasiklinlerin kontrendike olduğu durumlarda, papülopüstüler rozasea hastaları için alternatif bir sistemik tedavi seçeneği sunar.

Klaritromisin ve azitromisin gibi ikinci kuşak makrolid antibiyotiklerin, eritromisine göre daha hızlı terapötik etki başlangıcına sahip oldukları, etkinliklerinin daha uzun süre devam ettiği ve gastrointestinal yan etki risklerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (68).

İzotretinoin

FDA tarafından rozasea tedavisi için onaylanmamış olsa da, birçok çalışma oral izotretinoinin şiddetli, dirençli PPR için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir. Dirençli rozasea için bildirilen doz günlük 0,5 ila 1,0 mg/kg arasındadır; ancak, çalışmalar düşük doz izotretinoinin (günlük 10 mg) daha az yan etki ile dirençli rozasea hastalarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (69).

Gollnick ve meslektaşlarının 35 Alman merkezinde gerçekleştirdiği çalışmada düşük doz izotretinoinin (0,3 mg/kg/gün) papülopüstüler veya fimatöz rozasea hastaları için etkili ve iyi tolere edilen bir seçenek olduğunu kanıtlamıştır.(68).

Metronidazol

Oral metronidazol, rozasea tedavisinde etkili bir alternatiftir.

Papülopüstüler rozasea hastalarında yapılan bir çalışmada 12 hafta süresince oral metronidazol (günde iki kez 200 mg) ile oksitetrasiklin(günde iki kez 250 mg) kıyaslandığında her iki ilaç benzer etkinlik göstermiştir (58).

Metronidazol kullanımında alkol kullanımı disulfiram benzeri reaksiyona neden olduğu için kesinlikle yasaklanmalıdır. Metronidazol nadiren nöropati ve nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Gebelik kategorisi B'dir (67).

2.1.9.5. Girişimsel Tedaviler

Lazer tedavisi

Çeşitli lazer sistemleri özellikle Eritematotelenjektatik ve fimatöz alt tiplerde faydalıdır. Bu tedaviler PDL, KTP lazer, Nd: YAG lazer ve IPL tedavisi dir. PDL ve IPL ise daha çok eritemde etkiliyken, KTP lazer daha çok telenjektazilerde etkili görülmüştür. Nd: YAG ise, hem eritem hem de telenjektazilerde kullanılmaktadır. Nd: YAG lazerde skar riskinin bulunması dezavantajıdır. Rinofima tedavisinde CO2 lazer veya erbiyum-YAG lazer tedavisi ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir (70).

Cerrahi Tedavi

Rinofima, sebase bezlerin hipertrofisi ile karakterize olan rozaseanın nadir ve ilerleyici bir formudur. Rozaseada cerrahi müdahaleler genellikle yalnızca rinofima vakalarında gündeme gelmektedir. Tedavi seçenekleri arasında dermabrazyon, elektrokoter, radyofrekans ve elektrocerrahi gibi çeşitli yöntemler yer almakta olup, estetik açıdan en başarılı sonuçlar sıklıkla bu tekniklerin kombinasyonu ile elde edilmektedir (71).

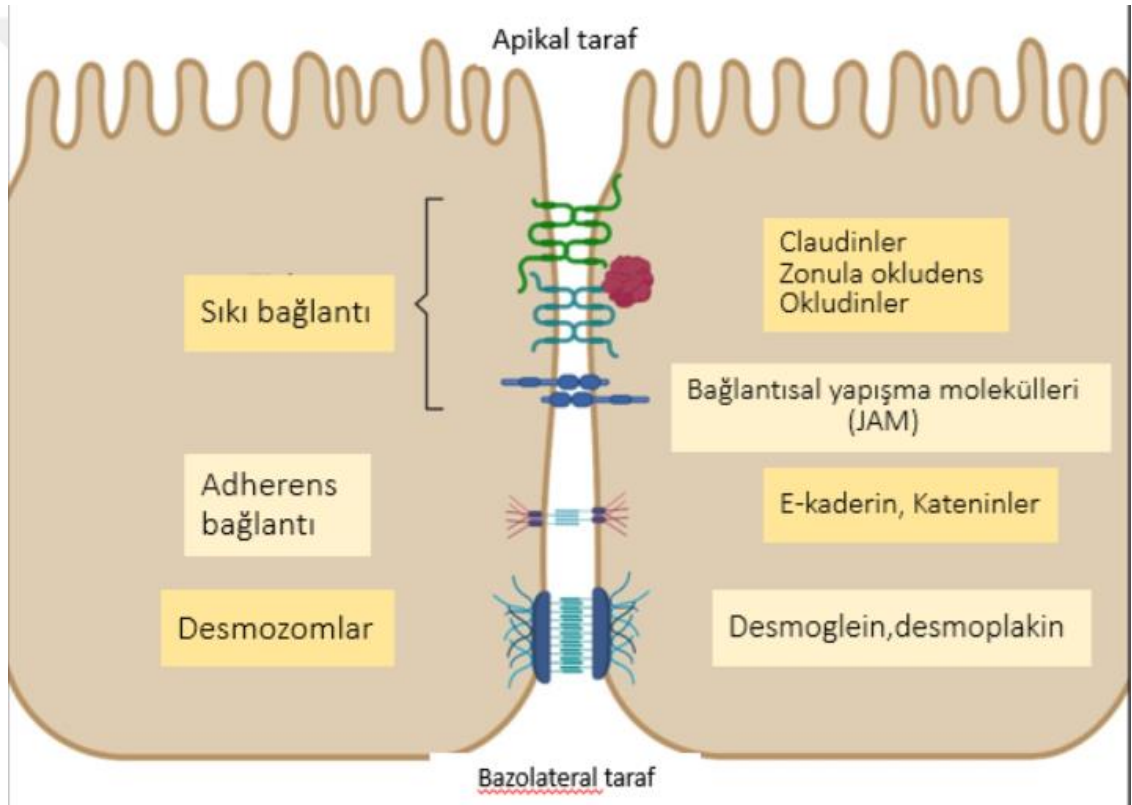
2.2. Claudin-3

Bağırsak bariyeri çok katmanlı bir sistem olarak organize olmuş işlevsel bir yapıdır. . Gastrointestinal bariyer, içten dışa doğru; barsak ilişkili lenfoid doku (GALT), intestinal epitelyal hücreler, mukus tabakası, bağırsak mikrobiyotası ve fiziksel bariyer olmak üzere çeşitli bileşenlerden oluşur (72).

Bu bariyerin bütünlüğünde özellikle epitel hücrelerinin rolü büyüktür. Bu hücrelerin üst, yan ve alt yüzeylerinde yer alan hücreler arası bağlantı yapıları, bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde temel işlev görür. Epitel hücrelerini

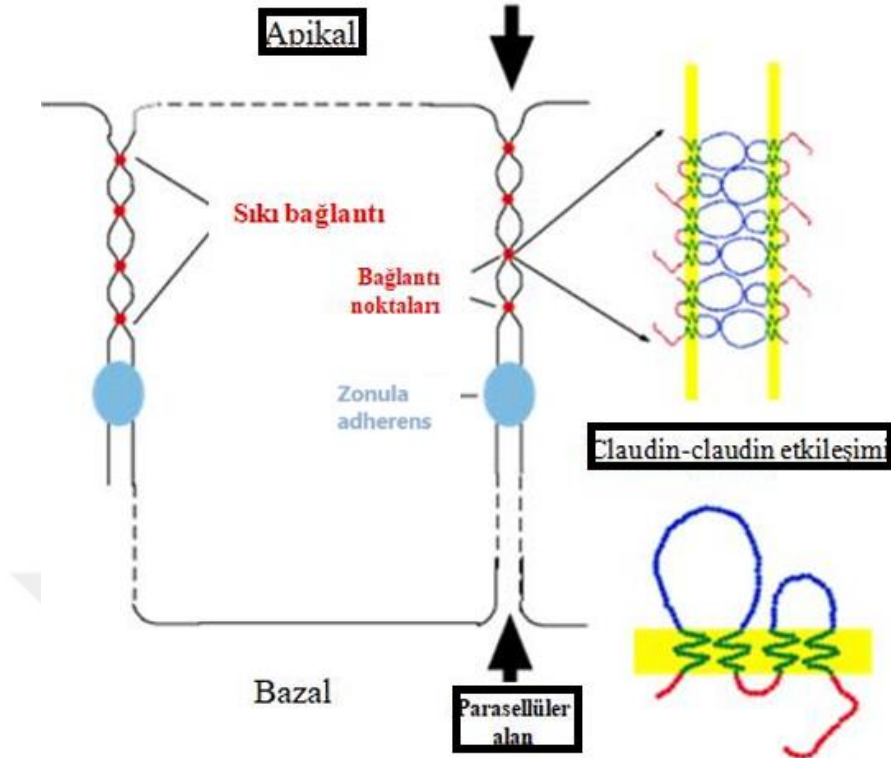
birbirine bağlayan üç ana bağlantı kompleksi; Tight junction'lar (sıkı bağlantılar), adherens junction'lar ve desmosomlar paraselüler geçişi kontrol altında tutarak bariyerin koruyucu işlevini sürdürür (72).

Epitel hücrelerinin apikal yüzeyleri sürekli olarak TJ'ler ile bağlantılıdır. Sıkı bağlantı (tight junction); okludinler, claudinler, bağlantısal yapışma molekülleri (JAM) adı verilen bir dizi proteinden oluşur. Sıkı bağlantılar (tight junctionlar), çözünen maddelerin ve suyun paraselüler alana geçişini engelleyen ve hücreleri bir arada tutan bağlantı kompleksleridir (73).



Şekil 2. Epitel hücreler arası bağlantıların şematik gösterimi (74).

Claudinler, sıkı bağlantıların (zonula okludens) yapısında bulunan bir protein ailesidir. Claudinler, gastrointestinal sistemin çeşitli epitel kısımları boyunca farklı ekspresyonlar gösteren, 20-27 kDa transmembran proteinlerdir (75).



Şekil 3. Claudinin yapısı (76).

Claudin ailesinin 27 üyesi, barsak dokusu da dahil olmak üzere birçok dokuda farklı şekilde eksprese edilir, organa spesifik dağılım gösterir ve değişken fonksiyonel özellikler sergiler (75).

CLAUDİN TÜRÜ	YAYGIN BULUNDUĞU DOKULAR
CLAUDIN 1	Deri
CLAUDIN 2	Böbrek
CLAUDIN 3	Kolon
CLAUDIN 4	Kolon
CLAUDIN 5	<u>Adipoz doku, dalak, akciğer</u>
CLAUDIN 6	Plasenta
CLAUDIN 7	Kolon
CLAUDIN 8	Böbrek
CLAUDIN 9	Pankreas
CLAUDIN 10	Tükürük bezi
CLAUDIN 11	Testis
CLAUDIN 12	Karaciğer

Şekil 4. Claudin alt tiplerinin yaygın bulunduğu dokular (77)

Claudinler temel olarak üç farklı işlev üstlenir: 1-Transepitelyal bariyer oluşumu aracılığıyla bir 'kapı' görevi görmek, 2- Hücresel sinyal iletimi ve farklılaşmayı etkileyerek reseptör işlevine katkıda bulunmak ve 3- Apikal ile bazolateral membran proteinlerinin karışmasını engelleyen bir 'çit' işlevi sağlamak (78).

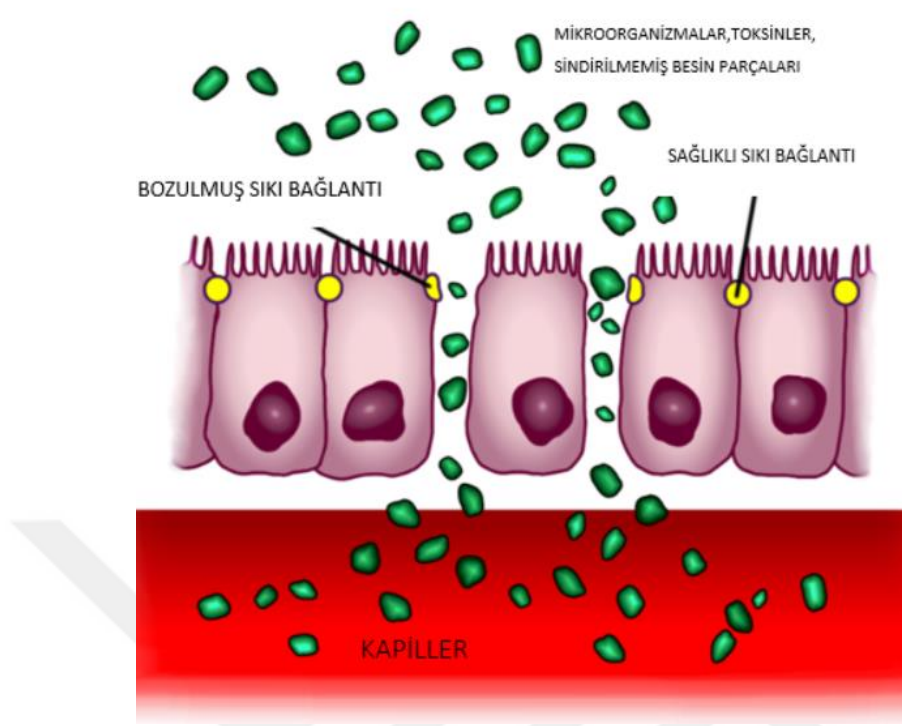
Claudin 3 proteinleri, hem ciltte hem de bağırsakta epitel hücreleri arasındaki tight junctionların temel bileşenidir ve parasellüler geçişi kontrol eder. Claudin-3 gastrointestinal sistem dahil olmak üzere birçok farklı epitelde eksprese edilir. Aynı zamanda kan-beyin ve kan testis bariyerinin bir bileşenidir. (79,96).

Claudin proteinlerinin devre dışı bırakılması, bağırsak bariyerinin işlev kaybına neden olabilir. Claudin-3, bağırsak geçirgenliğini değerlendirmede önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (78).

2.2.1. BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE ROZASEA

Bağırsak, vücudun dış ortamla en fazla etkileşimde bulunan ve en geniş mukozal yüzeylerden birine sahip olan organlardan biridir (81).

Bağırsak epiteli temelde iki görevi yerine getirir. Besinler, elektrolitler ve suyun emilimini destekleyen seçici geçirgen bir bariyer işlevi görürken aynı zamanda intraluminal toksinler, antijenler, mikroorganizmalar gibi zararlı maddelerin geçişini engelleyerek koruyucu bir bariyer işlevi görür (80).



Şekil 5. Bağırsak Bariyerinde Sıkı Bağlantı (Tight Junction) Yapısının Korunması ve Bozulmasının Mikrobiyal ve Toksik Geçiş Üzerindeki Rolü (82)

Sağlıklı bir bağırsak bariyeri, antijenler, endotoksinler, patojenler ve diğer proinflatuar maddelerin vücuda girişini engelleyerek koruyucu bir rol oynar. Ancak bağırsak bariyerinin hasar görmesi ve işlevini tam olarak yerine getirememesi, bu zararlı bileşenlerin kontrolsüz şekilde geçişine yol açarak lokal ve sistemik inflamasyonun yanı sıra çeşitli hastalıkların gelişimini tetikleyebilir (81,83).

Artan bağırsak geçirgenliğinin, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit), irritable bağırsak sendromu, çölyak, steatohepatit, tip 1 ve tip 2 diyabet, romatoid artrit, ankilozan spondilit, obezite, parkinson, alzheimer, depresyon olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde bir etmen olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu hastalıkların çoğunda, bağırsak geçirgenliğindeki artış ile hastalık arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır (83-84).

Son yıllarda, rozasea ile gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Egeberk ve arkadaşları tarafından yürütülen geniş kapsamlı bir vaka serisinde Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ince

bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme (SIBO), *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve irritabl bağırsak sendromunun, rozasea hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (85).

Rozasea ile cilt ve bağırsak mikrobiyomundaki dengesizlikler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu nedenle, rozasea tedavisinde antibiyotik kullanımı veya mikrobiyom modülasyonu, hastalık yönetimi açısından önemlidir (4). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik, yalnızca bağırsak mukozasını değil, aynı zamanda sistemik bağışıklık yanıtını da olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, artan bağırsak geçirgenliği, bağırsak disbiyozu ve değişen mukozal bağışıklık ile tanımlanan 'sızdıran bağırsak' teorisi, kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (5).

Bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendiren veya onaran tedaviler, inflamatuvar cilt hastalıklarının kontrolünde adjuvan bir yöntem olarak değerlendirilebilir ve standart dermatolojik tedavilerin etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir (86).

Rozasea'da bağırsak kaynaklı tetikleyicilerin önemli olabileceğine dair ipuçlarından biri de, bağırsak mikroorganizma dengesinin düzeltilmesiyle deri bulgularının iyileşebilmesidir. Örneğin SIBO'lu rozasea hastalarında sadece bağırsaktaki aşırı bakterileri hedef alan rifaksimin tedavisi, rozasea lezyonlarında anlamlı iyileşmeler sağlamış ve bu iyilik halinin tedavi sonrası uzun süre devam ettiği gösterilmiştir.

İntestinal bariyer fonksiyonunu gösteren belirteçlerin Rozasea hastalığı ile bağlantısının gösterilmesi, hastalığın etyopatogenezine katkı sağlayabilir. Çalışmamızda, bağırsak geçirgenliğinin bozulmasının rozasea gelişimi ve şiddetiyle olan bağlantısını ortaya koymayı amaçladık. Bunun yanında çalışmamızın sonuçları, rozasea tedavisinde bağırsak bariyer fonksiyonunun desteklenmesine yönelik yaklaşımlarla ilgili yapılabilecek çalışmalar için yol gösterici olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL VE BİLİMSEL DESTEK

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 27.11.2024 tarihinde "AEŞH BADEK-2024-978" karar numarası ile onay alınmıştır (Bkz. EK-1). Akademik kuruldan tez konusu onay formu alınmıştır (Bkz. EK-2).

3.2. GÜÇ ANALİZİ

Örneklem genişliğinin belirlenmesi amacıyla G*Power 3.0.10 programı kullanılarak istatistiksel güç analizi (power analysis) yapılmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Student t-testi kullanılacağı varsayılarak, %5 hata payı, %95 güç değeri ve Cohen (1988) tarafından yüksek düzey etki büyüklüğü olarak önerilen $d=0,80$ için gerekli minimum örneklem genişliği toplamda en az $n1:40 - n2:40$ olacak şekilde en az 80 örnek sayısı yeterli bulunmuştur ($n1$: Çalışma grubu ve $n2$: kontrol grubu). Yapılacak bu tez çalışması için Çalışma grubu ($n1$) için 40, kontrol grubu ($n2$) için 40 olacak şekilde 80 örnek sayısı planlanmıştır.

3.3. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Rozasea hastalarında serum Claudin-3 düzeyinin belirlenmesi ve rozasea açısından sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amacıyla; hasta ve kontrol olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hasta grubuna Ankara Etlik Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran ve rozasea tanısı konulan; 18-65 yaş arası kadın ve erkeklerden dahil olma kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerini içermeyen 40 Rozasea hastası dahil edildi. Kontrol grubuna, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş başka sebeplerle Ankara Etlik Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran; 18-65 yaş arası kadın ve erkeklerden rozasea açısından sağlıklı ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 40 hasta dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan serum Claudin-3 düzeyini ölçmek için 1 tüp sarı biyokimya tüpüne kan alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

A) Çalışma grubu (Rozasea hastaları) için dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü ve 65 yaş altı olmak
2. Klinik olarak rozasea tanısı almış olmak
3. Son 2 hafta içinde rozasea için topikal tedavi kullanmamış olmak
4. Son 1 ay içinde rozasea için sistemik tedavi almamış olmak
5. Rozasea'yı etkileyebilecek başka bir sistemik/topikal tedavi (örneğin sistemik steroid, bağışıklık baskılayıcı ilaçlar) kullanmıyor olmak
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

B) Çalışma grubu için dışlama kriterleri:

1. 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak
2. Gebe veya emziriyor olmak
3. Klinik olarak rozasea tanısı almamış olmak
4. Son 2 hafta içinde rozasea için topikal tedavi almış olmak
5. Son 1 ay içinde rozasea için sistemik tedavi almış olmak
6. Rozasea dışında aktif inflamatuvar deri hastalığına sahip olmak
7. Kronik hastalık öyküsü olması: hepatik/renal yetmezlik, sistemik inflamatuvar hastalıklar, kanser, pulmoner, nörolojik, psikiyatrik, hematolojik hastalıklar
8. İmmünsüpresif veya antiinflamatuvar tedavi kullanıyor olmak
9. Eşlik eden psikiyatrik hastalığa sahip olmak
10. Uzun süreli sindirim hastalığına(gıda alerjileri,irritabl bağırsak sendromu,inflamatuvar bağırsak hastalığı,çölyak hastalığı) sahip olmak
11. Önceki 6 aylık süreçte gastrointestinal cerrahi geçirmiş olmak
12. Önceki 3 ay boyunca şiddetli gastroenterit öyküsü veya probiyotik,antibiyotik tüketimi veya diyet kısıtlamaları olması
13. Okur-yazar olmamak

14. Anketleri tek başına doldurabilecek bilişsel yeterliliğe sahip olmamak (yönergeyi anlayamayacak derecede bilişsel bozukluk)

C) Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üstü ve 65 yaş altı olmak
2. Klinik olarak rozasea tanısı almamış ve hiç rozasea öyküsü bulunmamak
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

D) Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

1. 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak
2. Gebe veya emziriyor olmak
3. Rozasea dahil herhangi bir inflamatuvar deri hastalığına sahip olmak
4. Hepatik ve renal yetmezlik, sistemik inflamatuvar hastalık, kanser, pulmoner, nörolojik, psikiyatrik, hematolojik hastalık gibi kronik sistemik hastalıklara sahip olmak
5. İmmünsüpresif veya antiinflamatuvar tedavi almak
6. Okur-yazar olmamak
7. Bilişsel olarak anketleri tek başına anlayıp dolduramayacak durumda olmak

3.4. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Bu tez çalışması Kasım 2024-Şubat 2025 tarihleri arasında yapılan, hasta ve kontrol grubunu içeren gözlemsel, kesitsel bir vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilmiş, ardından “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” (Bkz. EK-3) imzalatılmıştır. Verilerin sistematik olarak toplanması amacıyla her katılımcı için “Olgu Rapor Formu” (Bkz. EK-4) doldurulmuştur.

Tüm katılımcıların olgu numarası, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Ek olarak, rozasea hasta grubunda hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, Rozasea alt tipi (Eritematotelenjiyektatik, Papülopüstüler, Fimatöz, Oküler), tutulum bölgeleri (yanak, alın, çene, burun, göz çevresi), tetikleyici faktörler, aile öyküsü, önceden tedavi öyküsü gibi klinik bilgiler de kayıt altına alınmıştır.

Hem hasta hem de kontrol grubunda sigara ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve cilt fototipi değerlendirilmesi yapılmış; fototip sınıflaması Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre kaydedilmiştir (Tip II, III, IV). Bu değerlendirme, UV ışınlarına duyarlılık, fotoproteksiyon ihtiyacı ve hastalıkla ilişkili cilt özelliklerini analiz edebilmek adına çalışma veri tabanına eklenmiştir.

Rozasea hasta grubunda hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla Rozasea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI) skoru hesaplanmıştır (Bkz. EK-5). Ayrıca hem hasta grubuna hem de kontrol grubuna, bireylerin algılanan stres düzeylerini ölçmek amacıyla Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) uygulanmış ve puanları kaydedilmiştir (Bkz. EK-6).

Araştırmaya özel olarak, çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubundan kan örneği alınarak, serum Claudin-3 düzeyleri değerlendirilmiştir. Örnekler uygun koşullarda saklanarak laboratuvara iletilmiş ve Claudin-3 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle analiz edilmiştir. Tüm veriler çalışma için oluşturulan dijital veri tabanına kodlanarak aktarılmış ve istatistiksel analiz süreci öncesinde kontrol edilmiştir.

3.4.1. Hastalığın Sınıflandırılması ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada rozasea hastalarının klinik alt tiplerinin sınıflandırılmasında, Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi'nin (EADV) 2017 tarihli rozasea tanı ve sınıflandırma kılavuzu temel alınmıştır. Buna göre hastalar; eritematotelanjiektatik rozasea (ETR), papülopüstüler rozasea (PPR), fimatöz rozasea ve oküler rozasea olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama, hastaların klinik bulgularına dayalı olarak araştırmacı dermatolog tarafından yapılmıştır (87).

Hastalığın stresle ilişkisini değerlendirmek amacıyla Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) kullanılmıştır. ASÖ-10, bireylerin yaşamlarındaki olayları ne derece stresli algıladıklarını değerlendiren öz-bildirim temelli, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış psikometrik bir ölçektir. Ölçek ilk olarak Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (88).

2013 yılında ise Eskin ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlanmış (89).

ASÖ-10, son bir ayda bireylerin kendilerini ne kadar kontrolsüz, öngörülemez ve stres altında hissettiklerini ölçen 10 sorudan oluşmaktadır. Beşli Likert tipi yanıt sistemiyle (0: hiçbir zaman – 4: her zaman) puanlanır. Ölçekteki 4. , 5. , 7. ve 8. maddeler ters puanlanır. Elde edilen toplam puan 0–40 arasında değişmekte olup, daha yüksek puanlar daha yüksek stres algısını göstermektedir. Bu çalışmada stres düzeyi şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- 0–13 puan: Düşük stres
- 14–26 puan: Orta düzey stres
- 27–40 puan: Yüksek stres

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, Rozasea Area and Severity Index (RASI) skoru kullanılmıştır. RASI, hastalığın dört anatomik bölgedeki (alın, yanaklar, burun, çene) tutulumuna göre; eritem, telenjiektazi, papül ve püstül varlığını göz önüne alarak hesaplanan, objektif bir klinik değerlendirme yöntemidir. Her bölgedeki bulgulara 0–3 arasında şiddet skoru verilir. Toplam skor, bölgelerin

yüzey alanlarına göre ağırlıklandırılarak hesaplanır. Elde edilen toplam RASI skoru, hastalığın şiddetini yansıtır (90).

Bu çalışmada RASI skorları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- RASI < 7: Hafif rozasea
- RASI 7–14: Orta şiddetli rozasea
- RASI > 14: Şiddetli rozasea

Bu sınıflamalar sayesinde, Rozasea hastalığının hem klinik alt tiplerine hem de şiddet ve stres düzeyine göre ayrıntılı analizi yapılabilmektedir.

3.5. LABORATUAR İNCELEMELERİ

3.5.1. Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Çalışılması

Bu çalışmada yer alan tüm katılımcılardan, biyobelirteç analizleri için venöz kan örnekleri alınmıştır. Serum elde etmek amacıyla, 5 mL'lik BD Vacutainer SST II Advance Blood Collection Tubes jelli kuru tüpler (LOT: 4024601, Beckton Dickinson, Plymouth, UK) kullanılmıştır. Alınan kan örneklerinin pıhtılaşması için 10–15 dakika beklenmiş, ardından 3000 g'de 20 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmıştır. Serum örnekleri serum Claudin-3 düzeylerinin ölçümü amacıyla -80°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

3.5.2. Claudin-3 Düzeyi Ölçüm Yöntemi

Bu çalışmada serum Human Claudin 3 (CLDN3) düzeyini belirlemek amacıyla sandviç ELISA yöntemi kullanıldı. Human Claudin 3 (CLDN3) ELISA testi BT LAB(Catalog No: E2302Hu, China) ticari kiti kullanılarak üretici firmanın protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi.

Örnekler, 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı ve -80 °C'de saklandı. Çalışma günü, örnekler oda sıcaklığına getirilip çözündürüldü ve analiz edilmeden önce vorteksle homojenize hale getirildi.

Reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Konsantre yıkama solüsyonu (wash buffer concentrate) (20 mL) 480 mL deiyonize distile suda 1:25 oranında dilüe edilerek 500 mL yıkama solüsyonu elde edildi. Referans standart

solüsyonu üretici firmanın protokolüne uygun şekilde dilüe edilerek farklı konsantrasyonlarda standart solüsyon hazırlandı.

Bu kitte sağlanan mikropate, Human Claudin 3'e spesifik bir antikorla önceden kaplanmıştır. Önceden belirlenen standart kuyucuklarına 50 µL hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki standart solüsyonlar sırasıyla eklendi. Önceden belirlenen numune kuyucuklarına 40 µl serum numuneleri ve 10 µL anti-CLDN3 antikor ekendi. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendi. 1 saat boyunca 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra önceden hazırlanan yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL substrate solution A ve 50 µL substrate solution B eklendi ve 10 dakika boyunca 37 °C'de karanlıkta inkübe edildi. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL stop solution eklendi. Kuyucuklarda maviden sarıya doğru renk değişimi gözlemlendi ve stop solution eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda (Biorad PR4100 Reader, USA) absorbans değerleri ölçüldü.

3.6. KULLANILAN KILAVUZ

Bu çalışma, gözlemsel tipte bir vaka-kontrol araştırması olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve raporlanmasında, gözlemsel epidemiyolojik çalışmaların bildirilmesine yönelik uluslararası standartları belirleyen STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzu esas alınmıştır (91).

3.7. KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum–maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri hesaplanmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve bazı değişkenlerin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Bu nedenle parametrik varsayımları karşılamayan gruplar arası karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi

kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi uygulanmıştır.

Claudin-3 düzeyi ile RASI skoru ve ASÖ-10 stres ölçeği arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Rozasea hastalarının klinik alt grupları (hastalık tipi, tutulum bölgeleri, demodeks varlığı, tetikleyici faktörler gibi) arasında Claudin-3 düzeylerini karşılaştırmak amacıyla Mann–Whitney U ve Kruskal–Wallis testleri uygulanmıştır.

Claudin-3 düzeyini etkileyen klinik ve bireysel değişkenlerin çoklu etkisini değerlendirmek için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde bağımlı değişken olarak Claudin-3 düzeyi; bağımsız değişkenler olarak RASI skoru, ASÖ-10 skoru, önceden tedavi öyküsü, demodeks varlığı, ele alınmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi hazırlayan kişi, tez danışmanı ve tezin oluşturulmasına katkıda bulunup gelecekte makale olarak yayımlandığında adı geçecek diğer kişiler arasında, kararlarını uygunsuz şekilde (maddi veya manevi) etkileyebilecek herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 40 rozasea hastası ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 80 katılımcı dahil edilmiştir. Rozasea grubundaki bireylerde; serum Claudin-3 düzeyleri, Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) skorları, hastalık şiddetini gösteren RASI skorları, Demodex varlığı ve daha önce tedavi alma durumu gibi parametreler değerlendirilmiştir. Bu değişkenler arasındaki ilişkiler alt grup analizleri ve korelasyon testleri aracılığıyla istatistiksel olarak analiz edilmiş, elde edilen bulgular ilgili tablolarda ayrıntılı biçimde sunulmuştur. Gruplar arasındaki yaş ve antropometrik ölçüm karşılaştırmalarına ilişkin veriler ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Yaş ve Bazı Antropometrik Ölçümlerin Karşılaştırılması

Değişken	Hasta Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n= 40)	
Yaş (yıl)	42,0 (24,0–65,0)	40,0 (20,0–62,0)	a p = 0,795
Boy(cm)	162,0 (15,0–186,0)	160,0 (150,0–183,0)	a p =0,915
Ağırlık (kg)	73,4 ± 14,6	72,0 ± 12,1	b p =0,636

Parametrik testler ortalama±standart sapma şeklinde; non-parametrik testler medyan (min.-maks.) şeklinde gösterilmiştir.

a: “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); b: “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri);

Rozasea hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu yaş, boy ve kilo açısından karşılaştırılmış; her üç değişken açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4. Genel Özelliklerin İncelenmesi

Değişken	Hasta (n=40)		Kontrol (n=40)		İstatistiksel analiz Olasılık
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	34	85	36	90	p = 0.735
Erkek	6	15	4	9	
Medeni durum					
Evli	32	80	32	80	p = 1
Bekar	8	20	8	20	
Eğitim düzeyi					
İlköğretim/altı					p=0,001*
Lise	16	40,0	10	22,7	
Lisans ve üzeri	9	22,5	14	35,0	
	15	37,5	16	40,0	
Sigara kullanımı					
İçiyor	5	12,5	8	18,2	p=0.533
İçmiyor	34	85	32	77,3	
Bırakmış	1	2,5	0	0	
Alkol kullanımı					
Var	3	7,5	4	10	p = 0,105
Yok	37	92,5	36	90	
Deri fototipi					
Tip II	12	30	8	20	p = 1
Tip III	25	62,5	28	70	
Tip IV	3	7,5	4	10	

p= Pearson- χ^2 (ki-kare) testi

*p<0.05

Tablo 4’te, Rozasea hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet, eğitim düzeyi, alkol ve sigara kullanımı, medeni durum ile deri fototipi gibi değişkenler karşılaştırılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda cinsiyet, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı ile deri fototipi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05). Ancak eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p < 0,05).

Cinsiyet (%85 kadın hasta vs. %90 kadın kontrol) ve medeni durum (%80,0 evli her iki grupta) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p =

0,735 ve $p = 1,000$) (Tablo 4).

Eğitim düzeyi değerlendirildiğinde, hasta grubunda ilköğretim/altı düzeyinde olan bireylerin oranı %40,0 iken, kontrol grubunda %25,0 dir. Lise ve lisans üzeri eğitim düzeylerinde de benzer farklılıklar mevcut olup; gruplar arasında eğitim düzeyi bakımından anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.001$) (Tablo 4)

Sigara kullanımında hasta grubunun %12,5'i aktif içici, %85,0'i içmeyen ve %2,5'i bırakmış bireylerden oluşurken; kontrol grubunda %20,0'si sigara içmekte ve %80,0'i içmemektedir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.533$). Alkol kullanımı hasta grubunda %7,5, kontrol grubunda %10,0 oranında olup, gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.105$) (Tablo 4)

Deri fototipi açısından en sık tip III görülmüş olup; hasta grubunda %62,5, kontrol grubunda ise %70,0 oranında saptanmıştır. Tip II ve Tip IV dağılımları da benzer olup, gruplar arasında deri fototipi yönünden anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 1$) (Tablo 4)

Tablo 5. Hasta Grubu Genel Özellikler

Değişken	Grup	n	%
Cinsiyet	Kadın	34	85
	Erkek	6	15
Medeni durum	Evli	32	80
	Bekar	8	20
Eğitim	İlkokul	16	40
	Lise	9	22,5
	Lisansüstü	15	37,5
Meslek	Ev hanımı	24	60
	Memur	10	25
	Emekli	2	5
	İşçi	1	2,5
	Öğrenci	3	7,5
Sigara	İçiyor	5	12,5
	İçmiyor	34	85
	Bırakmış	1	2,5
Alkol	İçiyor	3	7,5
	İçmiyor	37	92,5
Deri fototipi	Tip II	12	30
	Tip III	25	62,5
	Tip IV	3	7,5
Önceden Tedavi	Almış	22	55
	Almamış	18	45
Aile Öyküsü	Var	12	30
	Yok	28	70
Eritem	Var	40	100
	Yok	0	0
Telenjektazi	Var	37	92,5
	Yok	3	7,5
Papül-püstül	Var	27	67,5
	Yok	13	32,5
Fima	Var	6	15
	Yok	34	85
Okuler bulgular	Var	4	10
	Yok	36	90
Hastalık tipi	Eritematotelenjektatik	18	45
	Papülopüstüler	15	37,5
	Fimatöz	5	12,5
	Okuler	2	5

Tablo 5’te rozasea hasta grubuna ait demografik ve klinik özellikler sunulmaktadır. Katılımcıların büyük çoğunluğu kadın (%85,0) ve evlidir (%80,0). Eğitim düzeyine göre hastaların %40,0’ı ilköğretim/altı, %22,5’i lise ve %37,5’i lisansüstü mezunudur. Meslek dağılımında ev hanımları %60,0 ile en büyük grubu oluştururken; memurlar (%25,0), öğrenciler (%7,5), emekliler (%5,0) ve işçiler (%2,5) bunu takip etmektedir.(Tablo 5)

Katılımcıların %12,5'i sigara içmekte, %2,5'i sigarayı bırakmış, %85,0'i ise hiç içmemektedir. Alkol kullanımı oranı %7,5 iken, %92,5'lik büyük bir çoğunluk alkol kullanmamaktadır. Cilt fototipi dağılımında en sık Tip III (%62,5) görülmüş olup, bunu Tip II (%30,0) ve Tip IV (%7,5) izlemektedir. Hastaların %55,0'i daha önce tedavi almışken, %45,0'i ilk kez başvurmuştur. Aile öyküsü %30,0 oranında pozitifdir. (Tablo 5)

Klinik olarak eritem tüm hastalarda (%100,0) mevcut olup; telenjiektazi %92,5, papül-püstül lezyonları %67,5, fima %15,0 ve oküler bulgular %10,0 oranında saptanmıştır. Hastalık alt tipleri arasında en sık eritematotelienjektatik (%45,0) ve papülopüstüler (%37,5) formlar gözlenmiştir; bunu fimatöz (%12,5) ve oküler (%5,0) tipler izlemektedir. (Tablo 5)

Tablo 6. Rozasea Hasta Grubuna Ait Klinik Tutulum ve Semptomlar

Değişken	Grup	n	%
Yanak tutulumu	Var	38	95
	Yok	2	5
Alın tutulumu	Var	27	67,5
	Yok	13	32,5
Çene tutulumu	Var	27	67,5
	Yok	13	32,5
Burun tutulumu	Var	31	77,5
	Yok	9	22,5
Göz tutulumu	Var	4	10
	Yok	36	90
Kuruluk	Var	31	77,5
	Yok	9	22,5
Yanma	Var	37	92,5
	Yok	3	7,5
Batma	Var	25	62,5
	Yok	15	37,5
Kaşıntı	Var	30	75
	Yok	10	25
Duyarlılık	Var	16	40
	Yok	24	60
Güneş kremi kullanımı	Var	22	55
	Yok	18	45
Demodeks	Var	23	57,5
	Yok	17	42,5

Rozasea tanısı almış hasta grubunun klinik özellikleri incelendiğinde, en sık tutulum bölgesi yanak (%95) olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla burun (%77,5), alın

(%67,5) ve çene (%67,5) takip etmektedir. Göz tutulumu %10 oranında saptanmıştır.(Tablo 6)

Subjektif semptomlar değerlendirildiğinde; hastaların %92,5'inde yanma, %75'inde kaşıntı, %62,5'inde batma ve %40'ında duyarlılık bildirilmiştir. Deri kuruluğu %77,5 oranında mevcuttur. (Tablo 6)

Hastaların %55'i düzenli güneş kremi kullanmakta olup, %57,5'inde Demodex pozitifliği saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 7. Hasta grubu Tetikleyici Faktörler

Tetikleyiciler	Grup	n	%
Güneş ışığı	Var	39	97,5
	Yok	1	2,5
Egzersiz	Var	30	75
	Yok	10	25
Stres	Var	33	82,5
	Yok	7	17,5
Alkol	Var	2	5
	Yok	38	95
Baharatlı yiyecekler	Var	33	82,5
	Yok	7	17,5
Sıcak yiyecek-içecek	Var	34	85
	Yok	6	15
Sıcak ortam	Var	36	90
	Yok	4	10

Rozasea hasta grubunda en sık bildirilen tetikleyici faktörler arasında güneş ışığı (%97,5), sıcak ortam (%90), sıcak yiyecek ve içecek tüketimi (%85), stres (%82,5) ve baharatlı yiyecekler (%82,5) öne çıkmaktadır.(Tablo 7)

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında ASÖ-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

ASÖ-10 Skoru	Ortalama ± Standart Sapma (SS)	p
Hasta grubu(n=40)	20,82 ± 4,34	0.709
Kontrol grubu (n=40)	21,15 ± 3,36	

p: Welch's t-testi (t tablo değeri).

Parametrik testlerde veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

Rozasea hastaları ile sağlıklı kontrollerin Algılanmış Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,709$). (Tablo 8)

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Claudin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Claudin-3 düzeyi	Medyan(min-maks)	p
Hasta Grubu(n=40)	7,50(3,82-36,55)	0.034 *
Kontrol Grubu(n=40)	5,95(0,05-23,54)	

p: “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri)

* $p < 0.05$

Rozasea hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum Claudin-3 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Rozasea grubunda Claudin-3 düzeyi medyan 7,50 ng/mL (3,82–36,55) iken, kontrol grubunda 5,95 ng/mL (0,05–23,54) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,034$) (Tablo 9)

Tablo 10. Hasta Grubunun Özelliklerine Göre Serum Claudin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Değişken	Grup	n	Medyan(min-maks)	
Cinsiyet	Kadın	34	7,50 (3,82–34,81)	ap=0,835
	Erkek	6	7,67 (4,74–36,55)	
Önceden tedavi	Almış	20	5,50 (3,82–34,03)	ap=0,0035 *
	Almamış	20	11,38 (4,82–36,55)	
Aile öyküsü	Var	10	7,54 (4,59–14,00)	ap=0,373
	Yok	30	7,41 (3,82–36,55)	
Demodeks	Var	21	8,31 (4,66–36,55)	ap=0,144
	Yok	19	7,15 (3,82–34,03)	
Güneş kremi kullanımı	Var	20	8,82 (4,59–34,81)	ap=0,213
	Yok	20	6,54 (3,82–36,55)	
ASÖ-10 skoru	Hafif(0-13)	1	29,81 (29,81–29,81)	bp=0,057
	Orta(14-26)	35	6,71 (3,82–34,81)	
	Şiddetli(27-40)	4	12,96 (7,68–36,55)	
Yanak tutulumu	Var	38	7,23 (3,82–36,55)	ap=0,0769
	Yok	2	27,48 (25,15–29,81)	
Alın tutulumu	Var	27	7,15 (3,82–36,55)	ap=0,9195
	Yok	13	8,31 (4,59–30,85)	
Çene tutulumu	Var	27	7,15 (3,82–36,55)	ap=0,8852
	Yok	13	8,82 (4,59–29,81)	
Burun tutulumu	Var	31	7,86 (4,59–36,55)	ap=0,3834
	Yok	9	6,48 (3,82–22,66)	
Göz tutulumu	Var	4	7,54 (3,82–9,17)	ap=0,1891
	Yok	36	7,54 (3,82–36,55)	
Eritem	Var	40	7,50 (3,82–36,55)	-
	Yok	0	-	
Telenjektazi	Var	37	7,32 (3,82–36,55)	ap=0,7001
	Yok	3	9,81 (5,38–17,16)	
Papül-püstül	Var	22	8,33 (3,82–36,55)	ap=0,5053
	Yok	18	6,74 (3,82–22,66)	
Fima	Var	6	8,13 (4,59–17,16)	ap=0,9526
	Yok	34	7,50 (3,82–36,55)	
Okuler	Var	4	7,54 (3,82–9,17)	ap=0,1891
	Yok	36	7,54 (3,82–36,55)	
Kuruluk	Var	31	7,68 (4,59–36,55)	ap=0,7337
	Yok	9	6,63 (3,82–25,42)	
Kaşıntı	Var	30	8,82 (4,59–36,55)	ap=0,7337
	Yok	10	6,21 (3,82–14,00)	
Yanma	Var	38	7,54 (3,82–36,55)	ap=0,1552
	Yok	2	10,31 (3,82–16,80)	
Duyarlılık	Var	16	9,45 (4,82–36,55)	ap=0,3058
	Yok	24	6,74 (3,82–34,03)	
Batma	Var	25	8,82 (4,59–36,55)	ap=0,2059
	Yok	15	6,21 (3,82–25,42)	

a: “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri)

b: Kruskal-Wallis testi

*p<0.05

Rozasea hasta grubuna ait serum Claudin-3 düzeylerinin demografik, klinik ve subjektif değişkenlere göre dağılımı sunulmaktadır. Cinsiyet değişkenine göre kadın ve erkekler arasında Claudin-3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.835$). (Tablo 10)

Önceden tedavi almış bireylerde Claudin-3 düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0.0035$). Aile öyküsü, demodex varlığı ve güneş kremi kullanımı gibi değişkenlere göre Claudin-3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 10)

ASÖ-10 skoruna göre stres düzeyleri hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmış; hafif grupta yalnızca bir olgu bulunmuş, orta ve şiddetli gruplarda sırasıyla 10.55 ± 8.73 ve 17.53 ± 12.96 ng/mL ortalama Claudin-3 düzeyleri elde edilmiştir. Kruskal-Wallis testi ile yapılan analizde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak anlamlılığa yakın bir sonuç elde edilmiştir ($p=0.057$) (Tablo 10)

Tutulum bölgelerine göre yapılan değerlendirmede yanak tutulumu olmayan bireylerde Claudin-3 düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş (27.48 ± 3.30), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.0769$). Alın, çene, burun ve göz tutulumu varlığı ile Claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10)

Klinik bulgulardan telenjiektazi, papül-püstül, fima ve oküler tutulum ile; subjektif semptomlardan ise kuruluk, kaşıntı, yanma, duyarlılık ve batma varlığı ile serum Claudin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 11. Rozasea Hastalarında Bildirilen Tetikleyici Faktörlere Göre Serum Claudin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tetikleyici Faktörler				
Değişken	Grup	n	Medyan(min-maks)	p
Güneş	Var	39	7.32 (3.82–36.55)	0.7949
	Yok	1	8.31 (8.31–8.31)	
Egzersiz	Var	30	6.89 (3.82–36.55)	0.3328
	Yok	10	10.25 (4.82–30.85)	
Stres	Var	33	7.32 (3.82–36.55)	0.4028
	Yok	7	5.38 (3.82–34.03)	
Alkol tetikleyici	Var	3	23.54 (14.00–32.30)	0.0446*
	Yok	37	6.71 (3.82–36.55)	
Baharatlı yiyecekler	Var	33	7.32 (3.82–36.55)	0.6739
	Yok	7	7.68 (4.59–34.81)	
Sıcak yiyecek	Var	34	7.32 (3.82–36.55)	0.4384
	Yok	6	13.07 (4.20–29.81)	
Sıcak ortam	Var	37	6.93 (3.82–36.55)	0.9207
	Yok	3	6.61 (3.97–34.03)	

p: “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri)

*p<0.05

Tablo 11’de rozasea hastalarının serum Claudin-3 düzeylerinin çeşitli tetikleyici faktörlere göre dağılımı sunulmaktadır. Güneş, egzersiz, stres, alkol, baharatlı yiyecekler, sıcak yiyecekler ve sıcak ortam gibi olası tetikleyiciler açısından hasta alt grupları karşılaştırılmıştır. Yalnızca alkolün tetikleyici faktör olarak bildirildiği hastalarda serum Claudin-3 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**p = 0,0446**). Diğer tetikleyici faktörler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0,05$)(Tablo 11)

Tablo 12. Claudin-3'ün RASI ve ASO-10 ile ilişkisi

Değişkenler Arasındaki Korelasyon	Korelasyon Katsayısı	p
Claudin-3 ~ RASI	$r = 0.451$	0.0035*
Claudin-3 ~ ASO-10	$r = 0.118$	0.4665

r: "Pearson" korelasyon testi

*p<0,05

Korelasyon analizlerinde değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Claudin-3 ve RASI skorları normal dağılım göstermediğinden ($p < 0.05$), teknik olarak parametrik olmayan Spearman korelasyon testi önerilse de; veri dağılımının simetrik yapıda olması, aşırı aykırı değerlerin bulunmaması ve örneklem büyüklüğünün yeterli düzeyde olması ($n > 30$) nedeniyle Pearson korelasyon analizi tercih edilmiştir.(Tablo 12)

Rozasea hastalarında serum Claudin-3 düzeyleri ile hastalık şiddetini gösteren RASI (Rosacea Area and Severity Index) ve Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) skorları arasındaki ilişki bu analizle değerlendirilmiştir. Claudin-3 ile RASI skoru arasında orta düzeyde, pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.451$; $p = 0.0035$). Claudin-3 ile ASÖ-10 skorları arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. ($r = 0.118$; $p = 0.4665$) (Tablo 12)

Tablo 13. Hastalık tiplerine göre Claudin-3 düzeyi

Hastalık tipi	Hasta sayısı	Medyan Claudin-3(ng/mL)	p
Eritematotelenjektatik (ET)	19	7,15 (4,59–29,81)	0,9368
Papülopüstüler (PP)	15	9,33 (3,82–34,81)	
Fimatöz (F)	5	9,81 (5,46–36,55)	

p: Kruskal–Wallis testi ile analiz edilmiştir.

Not: Oküler tip yalnızca 1 olgudan oluştuğu için istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Rozasea hastalarının klinik alt tiplerine göre serum Claudin-3 düzeyleri medyan (min–maks) değerleri ile sunulmuştur. Medyan Claudin-3 düzeyi eritematotelenjektatik tipte 7,15 ng/mL, papülopüstüler tipte 9,33 ng/mL ve fimatöz tipte 9,81 ng/mL olarak saptanmıştır. Klinik alt tipler arasında Claudin-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,9368$). Oküler tip yalnızca bir olgudan oluştuğu ve istatistiksel anlamlılık sağlayacak karşılaştırmaya elverişli olmadığı için analiz dışında bırakılmıştır.(Tablo 13)

Tablo 14. Claudin-3 Düzeylerinin Fitzpatrick Deri Tipine Göre Karşılaştırılması

FitzpatrickDeri Tipi	Medyan Claudin-3 (ng/mL)(min-maks)	p
Tip 2	6,08 (3,82–34,81)	0.4551
Tip 3	8,31 (4,66–36,55)	
Tip 4	7,76 (6,46–11,08)	

p: Kruskal–Wallis testi ile analiz edilmiştir.

Claudin-3 düzeyleri, farklı Fitzpatrick deri tipleri arasında anlamlı düzeyde değişiklik göstermemektedir ($p > 0.05$). Medyan değerler küçük farklar gösterse de, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Tablo 14)

Tablo 15. Claudin-3 düzeylerinin sigara ve alkol kullanım durumuna göre karşılaştırılması

Değişken	Alt Grup	Medyan Claudin-3 ng/mL)	p
Sigara Kullanımı	İçenler	8,31(5.38-34.03)	0,4495
	İçmeyenler	6,93(3.82-36.55)	
Alkol Kullanımı	İçenler	14,00(8.31-36.55)	0.0901
	İçmeyenler	7.15(3.82-34.81)	

p: “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değer)

Sigara kullanımı ile Claudin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,4495$).

Alkol kullanan bireylerde Claudin-3 düzeyleri belirgin şekilde daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,0901$). (Tablo 15)

Tablo 16. Claudin-3 Düzeylerinin RASI, ASÖ-10, Önceden Tedavi ve Demodeks Varlığı ile İlişkisi (Çok Değişkenli Lineer Regresyon)

Değişken	B Katsayısı	Standart Hata	t-değeri	p değeri	Alt %95 GA	Üst %95 GA
RASI	0,71	0,31	2,33	0,026*	0,09	1,33
ASÖ-10	-0,17	0,34	-0,51	0,612	-0,85	0,51
Önceden tedavi almış olmak	-6,37	2,71	-2,35	0,024*	-11,87	-0,87
Demodeks Pozitifliği	3,53	2,75	1,28	0,209	-2,07	9,12
Sabit	10,78	7,40	1,46	0,154	-4,24	25,79

p: t-testi (lineer regresyon)

*p<0.05

Rozasea hastalarının serum Claudin-3 düzeyleri ile RASI skoru, ASÖ-10 skoru, önceden tedavi öyküsü ve Demodex pozitifliği arasındaki ilişkiler çok değişkenli lineer regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişken olarak Claudin-3 düzeyi; bağımsız değişkenler olarak ise RASI skoru, ASÖ-10 skoru, önceden tedavi (almış/almamış) ve Demodex varlığı (pozitif/negatif) modele dahil edilmiştir.(Tablo 16)

Kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F(4, 35) = 3.88$, $p:0.0086$) ve modelin açıklayıcılığı %38,6 olarak hesaplanmıştır ($R^2 = 0.386$). Bu sonuç, Claudin-3 düzeylerindeki toplam değişimin %38,6'sının bu dört bağımsız değişken tarafından açıklandığını göstermektedir. (Tablo 16)

Regresyon katsayıları incelendiğinde: RASI skoru, Claudin-3 düzeyi ile pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir ($\beta = 0.71$, $p = 0.026$).Önceden tedavi almış olmak, Claudin-3 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltan bir faktör olarak saptanmıştır ($\beta = -6.37$, $p = 0.024$). (Tablo 16)

ASÖ-10 skoru ve Demodeks varlığı ise modele dahil edilmekle birlikte, Claudin-3 düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). (Tablo 16)

Sonuç olarak, serum Claudin-3 düzeylerini anlamlı şekilde etkileyen iki bağımsız değişken belirlenmiştir: RASI skoru (pozitif yönde) ve önceden tedavi öyküsü (negatif yönde).(Tablo 16)

Tablo 17. Claudin-3 düzeyi ile rozasea varlığı arasındaki ilişki (lojistik regresyon analizi)

Değişken	β Katsayısı	Standart Hata	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı
Claudin-3	0.100	0.0426	0.018*	1.11	1.02 – 1.20

p = Wald testi ile z-dağılımı üzerinden hesaplanmıştır.

*p<0.05

Rozasea varlığı ile Claudin-3 düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen lojistik regresyon analizinde, model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.018). Claudin-3 düzeyinde her 1 ng/mL’lik artış, rozasea hastası olma olasılığını %11,1 oranında artırmaktadır (OR = 1.11; %95 GA: 1.02–1.20).

5. TARTIŞMA

Rozasea’da hastalık patogeneğine sistemik faktörlerin katkısını değerlendirmek amacıyla yürütölen bu çalışmada, bağırsak bariyer bütönlüğünün biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilen Claudin-3’ün serum düzeyleri incelenmiş ve hastalık şiddeti başta olmak üzere çeşitli klinik parametrelerle olan ilişkisi araştırılmıştır. Claudin-3, hem ciltte hem de bağırsakta epitel hücreleri arasındaki tight junction yapılarının temel bileşenlerinden biri olup, gastrointestinal sistemde özellikle jejunum, ileum ve kolonda yüksek oranda eksprese edilir (76,96). Küçük moleküler yapısı ve epitel boyunca yaygın dağılımı nedeniyle artmış intestinal permeabilitenin dolaylı bir biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (97).

Çalışmamızda, rozasea hastalarının serum Claudin-3 düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, bağırsak bariyer bütönlüğünde bir bozulma olabileceğine ve bağırsak cilt eksenı kavramı çerçevesinde rozasea’da mukozal inflamasyonun hastalık patogeneğinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Claudin-3 düzeylerindeki bu artışın, büyük olasılıkla bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıların hasarlanması sonucu bu proteinin lümen ve sistemik dolaşıma geçmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum, artmış intestinal geçirgenlik (leaky gut) ile uyumlu bir biyokimyasal yansıma olarak değerlendirilebilir.

Rozasea hastalarında serum Claudin-3 düzeylerini inceleyen ve çalışmamızla doğrudan kıyaslanabilecek bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular ise mevcut literatürle genel olarak uyumlu olup, rozasea patogeneğine ilişkin bağırsak–cilt eksenı bağlamında yeni katkılar sunmaktadır. Rozasea hastalarında bağırsak geçirgenliği üzerine yapılan önceki çalışmalardan biri olan Yüksel ve ark.’nın araştırmasında, serum zonulin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (103). Bizim çalışmamızda ise, intestinal bariyer bütönlüğünün yapısal bir göstergesi olan Claudin-3 düzeyleri değerlendirilmiş ve benzer şekilde artış eğilimi saptanmıştır. Bu sonuçlar, farklı biyobelirteçlerin (zonulin ve Claudin-3) birlikte değerlendirilmesiyle, rozasea

hastalarında bağırsak geçirgenliğinin arttığını destekleyen özgün bulgular ortaya koymakta; böylece bağırsak bariyeri disfonksiyonunun rozasea patogenezindeki olası rolünü daha güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Bulgularımız, rozasea'nın yalnızca ciltle sınırlı bir hastalık olmadığını; sistemik bir bileşeni olabileceğini ve özellikle bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmanın bu sürece anlamlı düzeyde katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda dolaşımdaki Claudin-3 düzeyleri araştırılmaya başlanmış ve bu proteinin serum/plazmadaki artışının, bozulmuş bağırsak bariyer bütünlüğünün dolaylı bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. Nitekim literatürde, psoriasis ve alopesi areata gibi diğer kronik inflamatuvar dermatozlarda da serum Claudin-3 düzeylerinin artmış olduğu ve bu artışın hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (6,96).

Öte yandan Deng ve arkadaşlarının rosacealı bireylerden alınan lezyonlu cilt biyopsilerinde yaptıkları immünohistokimyasal analizler, epidermisteki claudin-1, claudin-3, claudin-4 ve claudin-5 proteinlerinin ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. Araştırmacılar, diğer bariyer proteinleri (filaggrin, loricrin, keratin-10 gibi) normal seviyelerde iken özellikle claudin ailesindeki bu kaybın rosacea derisinde bariyer işlevinin bozulmasına yol açtığını vurgulamışlardır (99). İlk bakışta çalışmamızın sonuçları ile Deng ve ark.'nın bulguları çelişkili görünse de, gerçekte patofizyolojik sürecin farklı düzlemlerdeki tamamlayıcı yansımaları olarak değerlendirilebilir. Rosacea'da epidermal bariyerde claudin proteinlerinin azalması, derinin dış çevresel tetikleyicilere (kimyasal, termal veya mikrobiyal) karşı daha geçirgen ve hassas hale gelmesiyle sonuçlanır. Bizim çalışmamızda saptanan serum Claudin-3 artışı ise muhtemelen iki kaynaktan beslenmektedir:

- Lokal kaynak: Epidermiste hücreler arası bağlantılardan kopan Claudin-3'ün dermal damarlara geçerek dolaşıma katılması;
- Sistemik kaynak: Bağırsak epitelinde artmış geçirgenlik sonucu tight junction proteinlerinin (Claudin-3 dâhil) lümenenden parenteral dolaşıma sızması. Her iki durumda da sonuç, rosacea hastalarının dolaşımında normalden yüksek miktarda claudin-3 tespit edilmesidir. Dolayısıyla, rosacea'da hem ciltte hem de bağırsakta eş zamanlı bariyer bozuklukları meydana gelebilmektedir. Bu bütüncül bakış açısı, hastalığın yalnızca lokal cilt hassasiyetini değil, aynı zamanda sistemik düzeyde bir

mukozal inflamasyon bileşenini de içerdığını göstermektedir. Böyle bir model, rosacea'nın etyopatogenezinde hem dış çevreye karşı zayıflamış bir cilt bariyerinin rol oynadığını, hem de bağırsak kaynaklı pro-inflamatuar uyaranların hastalığı alevlendirebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda Claudin-3 yüksekliğinin saptanması kadar önemli bir diğer husus, bu biyobelirtecın rosacea'nın klinik şiddetiyle olan ilişkisidir. Rozasea hastalarının klinik durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılan RASI skoru (Rozasea Area and Severity Index), lezyonların yaygınlığı ve ciddiyetini nicel olarak yansıtan bir ölçüttür. Analizlerimiz, serum Claudin-3 düzeyleri ile RASI skorları arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir deyişle, hastalık şiddeti arttıkça Claudin-3 düzeyleri de yükselmektedir. Bu bulgu, bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmanın yalnızca rosacea'nın varlığıyla değil, aynı zamanda klinik şiddetiyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Şiddetli rozaseada artan inflamatuvar yük, bağırsak epitelinde permeabiliteyi artırarak Claudin-3'ün dolaşıma geçmesine neden olabilir. Bu durum, cilt ve bağırsak arasındaki sistemik inflamatuvar etkileşimin hastalık aktivitesiyle paralel seyrettiğini desteklemektedir.

Literatürde diğer kronik inflamatuvar dermatozlar için de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin psoriasis hastalarında plazma claudin-3 konsantrasyonu sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Etkin sistemik tedavi sonrası (16 haftalık biyolojik tedavi ile) psoriasis hastalarında claudin-3 düzeylerinde azalma eğilimi saptanması, bu göstergenin hastalık aktivitesine duyarlı olduğunu işaret etmektedir (98). Benzer şekilde, alopesi areata hastalarında yapılan bir çalışmada serum claudin-3 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuş; bu artış, saç dökülme alanı (SALT skoru) ile pozitif korelasyon göstermiştir (6). Tüm bu veriler, Claudin-3'ün yalnızca rosacea değil, farklı inflamatuvar dermatozlarda da hastalık şiddetiyle ilişkili dinamik bir inflamasyon göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen iki farklı regresyon analizi sonucu, Claudin-3'ün rosacea ile olan ilişkisini hem hastalık varlığı hem de klinik şiddet düzeyinde ortaya

koymaktadır. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde, RASI skoru ile Claudin-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna ek olarak, gerçekleştirilen lojistik regresyon analizinde Claudin-3 düzeyi, rozasea varlığını anlamlı düzeyde öngören bir faktör olarak belirlenmiştir; her 1 ng/mL'lik artışın hastalık olasılığını %10.6 oranında artırdığı görülmüştür (OR = 1.11). Bu bulgular, Claudin-3'ün rozasea'da tanısai değerlendirme ve hastalık izlemi açısından klinik olarak dikkate alınabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada rozasea hastalarının plazma Claudin-3 düzeylerini etkileyen çeşitli faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda, daha önce sistemik/topikal tedavi almamış rozasea hastalarının Claudin-3 düzeyleri, tedavi görmüş olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, medikal tedavi almış olgularda inflamasyonun ve olası bağırsak bariyer disfonksiyonunun azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi görmemiş hastalardaki yüksek Claudin-3 seviyeleri ise devam eden inflamatuvar süreçler ve bozulmuş bariyer bütünlüğünün biyokimyasal bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Dolayısıyla Claudin-3 düzeylerindeki değişim, yalnızca hastalığın mevcudiyetini değil, aynı zamanda inflamatuvar aktivite düzeyini ve tedaviye verilen yanıtı da yansıtabilir.

Çalışmamızda, Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) ile ölçülen subjektif stres düzeyleri ile serum Claudin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Psikolojik stresin rozasea alevlenmelerini tetikleyebileceği literatürde iyi bilinmekle birlikte (100) bu tetikleyici etkinin doğrudan bağırsak bariyer bütünlüğü veya geçirgenliği üzerindeki etkisi henüz net değildir. Mevcut çalışmamızda stres düzeyleri, Claudin-3 gibi bir bariyer hasar göstergesiyle ilişki göstermemiştir. Bu bulgu, subjektif stresin o anki Claudin-3 seviyesini doğrudan yansıtmadığına işaret etmektedir.

Bu durum birkaç şekilde yorumlanabilir: Claudin-3, bağırsak epitelinde oluşan yapısal ve kronik bariyer hasarını yansıtan bir biyobelirteç olup, kısa süreli ya da dalgalı stres düzeylerinden ziyade uzun süreli fizyolojik etkilenmeler sonucunda değişiklik gösterebilir. Öte yandan, çalışmamızda kullanılan ASÖ-10 ölçeği bireyin stres algısını değerlendiren öz bildirime dayalı bir araçtır; ancak fizyolojik stres yanıtının objektif biyobelirteçlerini (ör. serum kortizol, katekolaminler, nöropeptit

düzeyleri) içermemektedir. Bu nedenle, bağırsak bariyer fonksiyonunu etkileyebilecek olan gerçek fizyolojik stres yükünü yeterince yansıtmamış olabilir.

Literatürde, psikolojik stresin bağırsak bariyer fonksiyonunu olumsuz etkileyebileceği ve intestinal geçirgenliği artırabileceği gösterilmiştir (101). Literatür stresin bağırsak bariyeri üzerinde olumsuz etkilerini desteklese de, bu etkinin Claudin-3 düzeyine yansıyabilmesi için daha uzun süreli, kronik ve fizyolojik düzeyde ölçülebilir stresin varlığı gerekebilir. Sonuç olarak, rozasea hastalarında stresin bariyer disfonksiyonuna etkisini anlamak için yalnızca subjektif ölçeklere değil, aynı zamanda objektif stres biyobelirteçlerine ve uzunlamasına izleme verilerine dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda kronik stres belirteçleri, nöroimmün yanıt parametreleri ve epitel bariyer biyobelirteçleri birlikte değerlendirilirse, bu ilişki daha net ortaya konabilir.

Çalışmamızda, alkol kullanan rozasea hastalarında serum Claudin-3 düzeylerinin, alkol kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmış ve bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında yer almıştır. Daha da dikkat çekici olarak, yalnızca alkolün tetikleyici faktör olarak belirtildiği hastalarda Claudin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Alkol tüketiminin bağırsak mukozasında sıkı bağlantı proteinleri üzerinde hasar oluşturarak artmış bağırsak geçirgenliğine yol açabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (102). Bu bulgu, rozasea patogenezinde bağırsak-cilt ekseninin alkol gibi çevresel faktörler tarafından da etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Demodex yoğunluğunun fazla olduğu olgularda Claudin-3 düzeylerinde hafif bir artış eğilimi gözlenmiştir. Demodex pozitif bireylerin ortalama Claudin-3 düzeyleri daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde *Demodex*'in daha ağır inflamasyonlu olgularla ilişkili olduğu (dolayısıyla bağırsak katkısının da daha fazla olabileceği) bilinse de, doğrudan *Demodex* pozitifliği ile bağırsak bariyeri arasında kurulmuş bir bağlantı yoktur. Bizim bulgumuz bu konuda yorum yapmak için yetersiz kalmaktadır ve ileri araştırmalar gerektirir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve tek merkezde yürütülmesi nedeniyle sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır. Ayrıca, kesitsel çalışma dizaynı nedensellik ilişkisini ortaya koymaya elverişli değildir; serum Claudin-3 düzeyleri ile rozasea şiddeti arasındaki ilişkinin zaman ve nedensellik açısından değerlendirilmesi için uzunlamasına çalışmalar gereklidir. Algılanan stres ölçeğinin subjektif ve anlık duygu durumuna bağlı olması, fizyolojik stres yanıtının ölçülmemesi ise stresin hastalıkla ilişkisini tam anlamıyla yansıtamamaktadır.

Metodolojik açıdan, Claudin-3 ELISA ölçümü spesifik olmakla birlikte, serumdaki Claudin-3'ün bağırsaktan mı yoksa cilt hücrelerinden mi kaynaklandığı kesin değildir; bu nedenle bulguların yorumunda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, çalışmamızda parasellüler geçişi yansıtan Claudin-3 dışında, transsellüler geçiş belirteçleri ve diğer tight junction proteinleri değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bariyer bütünlüğü ve klinik ilişkilere dair daha kapsamlı ve geniş katılımlı çalışmalar gerekmektedir.

Elde edilen veriler ışığında, gelecekteki araştırmalar için çeşitli öneriler getirilebilir. Öncelikle, Claudin-3 ve diğer bağırsak bariyer belirteçlerinin daha geniş örneklemli ve alt tip temelli rozasea gruplarında değerlendirilmesi, hastalığın fenotipik varyasyonlarıyla ilişkisinin netleştirilmesini sağlayabilir. Bağırsak bariyer bütünlüğünü yansıtan birden fazla biyobelirtecin eşzamanlı değerlendirildiği çalışmalarda, bu göstergelerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle olan ilişkisi daha ayrıntılı biçimde ortaya konabilir. İleriye dönük çalışmalarda Claudin-3'ün doku ekspresyonu qRT-PCR(quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction) ve immünohistokimya yöntemleriyle analiz edilerek, kaynağın intestinal mi epidermal mi olduğu daha net belirlenebilir. Ek olarak, Claudin-3 ekspresyonunun epigenetik düzeyde (örneğin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları) nasıl düzenlendiğinin araştırılması, bu proteinin yalnızca bir biyobelirteç değil, aynı zamanda rozasea patogeneğinde aktif rol oynayan bir moleküler düzenleyici olup olmadığını ortaya koyabilir.

Ayrıca, rozasea hastalarında yapılacak mikrobiyota analizleri ile spesifik disbiyozis profilleri saptanarak, bu paternlerin bariyer bütünlüğü üzerindeki etkileri

araştırılabilir. Son olarak, bağırsak geçirgenliğini hedef alan müdahale çalışmaları planlanmalıdır. Rozasea'lı hastalarda probiyotik kullanımı, prebiyotik destek, diyet değişikliği (örn. düşük fermentasyonlu diyet, *FODMAP* diyeti) veya doğrudan bağırsak geçirgenliğini hedefleyen tedaviler (örneğin rifaksimin ile SIBO tedavisi, glutamin takviyesi gibi bariyeri güçlendirici ajanlar) uygulanarak Claudin-3 düzeylerindeki değişimle klinik yanıt arasındaki ilişkinin ortaya konması, bağırsak-cilt eksenine dayalı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Bu tez kapsamında elde edilen bulgular, rozasea'nın yalnızca bir "deri hastalığı" olmanın ötesinde, gastrointestinal sistemle yakından ilişkili kompleks bir bozukluk olduğunu ortaya koymakta; özellikle bağırsak-cilt eksen bağlamında literatüre anlamlı katkılar sunmaktadır. Serum Claudin-3 düzeylerinin rozasea hastalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulunması ve bu düzeylerin hastalık şiddetini yansıtan RASI skoruyla pozitif korelasyon göstermesi, rozasea'da bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulabileceğini, bunun hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceğini ve dolayısıyla rozasea patogenezinde katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, artan intestinal geçirgenlik (sızıntılı bağırsak) hipotezini desteklemekte ve rozasea'da "gut-skin eksen" etkileşiminin somut biyokimyasal göstergelerle izlenebileceğini ortaya koymaktadır. Claudin-3 düzeyleri, hem tanısal hem de prognostik açıdan potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir; ayrıca bağırsak bariyerini hedefleyen tedavi yaklaşımlarının etkinliğini izlemek için de kullanılabilir.

Bununla birlikte, algılanan stres düzeyi (ASÖ-10) ile Claudin-3 arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır; bu durum, stresin bağırsak bariyeri üzerindeki etkilerinin karmaşık, zamana yayılan ve bireyler arası farklılıklar gösteren bir süreç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, yalnızca özbildirime dayalı stres ölçümleriyle değil, fizyolojik parametrelerle desteklenmiş uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Elde edilen bulgular, bağırsak mikrobiyotası, geçirgenlik ve bariyer bütünlüğü gibi sistemik faktörlerin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle Claudin-3 düzeylerine ilişkin veriler, bağırsak bariyer disfonksiyonunun rozasea şiddetiyle ilişkili olabileceğini ve bu eksenin hastalık

sürecine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle, rozasea tedavisinde yalnızca topikal veya sistemik cilt tedavilerine odaklanmak yerine, özellikle şiddetli ya da tedaviye dirençli olgularda gastrointestinal değerlendirme yapılması ve gerektiğinde bağırsak bariyerini hedefleyen yaklaşımların da göz önünde bulundurulması klinik açıdan fayda sağlayabilir. Bağırsak bariyerini güçlendirmeye veya mikrobiyotayı düzenlemeye yönelik kişiselleştirilmiş stratejiler, gelecekte rozasea yönetiminin önemli bir parçası hâline gelebilir. Daha geniş örneklerle ve fonksiyonel testlerle yapılacak ileri çalışmalar, bu eksenin daha derinlemesine anlaşılmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışma kapsamında elde edilen başlıca bulgular şunlardır:

1. Rozasea hastalarının serum Claudin-3 düzeyleri, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,034$).
2. Rozasea hastalarında Claudin-3 düzeyleri ile hastalık şiddetini yansıtan RASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,451$; $p = 0,0035$).
3. Gerçekleştirilen lojistik regresyon analizine göre, Claudin-3 düzeyinde her 1 ng/mL'lik artış, rozasea hastalığı olasılığını %10.6 oranında artırmaktadır ($OR = 1.11$).
4. Claudin-3 düzeyleri ile Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r = 0,118$; $p = 0,4665$).
5. Önceden tedavi almamış hastalarda Claudin-3 düzeyleri, tedavi almış olanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,0035$).
6. Alkolü tetikleyici faktör olarak bildiren hastalarda Claudin-3 düzeyleri, alkolü tetikleyici olarak bildirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,0446$).
7. Çok değişkenli regresyon analizinde, serum Claudin-3 düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi olan iki bağımsız değişken saptanmıştır: hastalık şiddetini gösteren RASI skoru (pozitif ilişki, $p = 0,026$) ve Önceden tedavi alma öyküsü (negatif ilişki, $p = 0,024$). Buna karşın, Algılanan Stres Ölçeği-10 (ASÖ-10) skoru ($p = 0,612$) ve Demodex pozitifliği ($p = 0,209$) Claudin-3 düzeyleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Bu sonuçlar, Claudin-3'ün yalnızca artmış bir laboratuvar bulgusu olmadığını; aynı zamanda rozasea'nın mevcudiyeti, klinik şiddeti ve tedavi öyküsüyle ilişkili olabilecek, tanı ve izlem sürecinde değerlendirilebilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir.



8. EKLER

8.1. EK-1. ETİK KURUL ONAYI



8.2. EK 2. AYDINLATILIŞ ONAM FORMU

AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

HASTALAR

“Rozasea hastalarında serum claudin-3 düzeylerin değerlendirilmesi“ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde rozasea hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında, Prof. Dr.Filiz Canpolat’ın sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada Rozasea hastalarında serum claudin-3 düzeylerin tek merkezli incelenmesi amaçlanmış ve çalışmaya 40 hasta ve 40 kontrol grubu alınması planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin (alışılmış) tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (5 ml)Claudin-3 isimli maddelerin hastalık ve hastalık şiddetine göre düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Sizden alınan kan örneği i Eliza isimli laboratuvar tekniğiyle kendine özgü tanı kitiyle birlikte incelenecektir, araştırma süresi 6 ay olarak planlanmıştır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Size rutin takip ve tedaviniz dışında herhangi başka bir girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Rozasea toplumda her 100 kişiden 5-6’sında görülen, burun, çene, alın ve yanaklar gibi özellikle yüzün orta kısmını tutan, kızarma ve yanma atakları ile başlayıp daha sonra sivilceler, kalıcı kızarıklık, kılcal damarlarda artış, deride ödem yaparak şiş bir görünüme neden olan kronik bir deri hastalığıdır. Hastalığın patofizyolojisi henüz anlaşılamamıştır. Bu nedenlerle dermatoloji kliniklerine çok sayıda hasta başvurmakta ve tedavinin kalıcı olmamasından yakınmaktadır. Hastalık oluşumu ve semptomlarının nedenleri araştırılarak, hastalık patofizyolojisine yön verebilmek, kalıcı tedavilere ışık tutmak amacıyla yürütülen bu çalışma toplum yararı açısından önem teşkil etmektedir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz. ADI: Merve Sarı Acar

GÖREVİ: Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilimdalı Asistan Doktor

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda, Asistan Doktor Merve Sarı Acar tarafından yürütülecek olan bir bilimsel araştırma hakkında tarafıma gerekli tüm bilgiler sözlü ve yazılı olarak sunulmuştur. Araştırmanın amacı, yöntemi, olası riskleri, yararları ve haklarım açık bir şekilde anlatılmış; bilgi formunu dikkatlice okuyarak inceledim. Bu doğrultuda, çalışmaya katılmak üzere gönüllü olarak davet edildiğimi anlıyorum.

Araştırmaya katılma konusunda herhangi bir baskı altında kalmadım. Katılmayı reddetmem durumunda, bu kararımın tıbbi tedavim ya da hekimimle olan ilişkim üzerinde olumsuz bir etkisi olmayacağını biliyorum. Ayrıca, araştırma sürecinde herhangi bir gerekçe göstermeksizin istediğim zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahip olduğumun farkındayım. Çalışmadan ayrılmam durumunda, araştırma ekibini önceden bilgilendirmenin etik bir sorumluluk olduğunu da kabul ediyorum. Bunun yanında, gerekli görüldüğü takdirde araştırmacının da beni çalışmadan çıkarabileceğini ve bunun sağlık durumum açısından herhangi bir risk oluşturmaması gerektiğini biliyorum.

Araştırma kapsamında yapılacak işlemler için herhangi bir maddi yükümlülük altına girmeyeceğim, aynı şekilde çalışmaya katıldığım için tarafıma ödeme yapılmayacaktır.

Bana ait kişisel verilerin ve tıbbi bilgilerin gizliliği etik kurallar çerçevesinde korunacaktır.

Araştırma süresince ortaya çıkabilecek olası sağlık sorunları halinde gerekli tıbbi müdahalenin sağlanacağı ve bu hizmetlerin tarafıma ücretsiz sunulacağı tarafıma bildirilmiştir.

Araştırma sürecinde herhangi bir sağlık sorunu yaşamam durumunda;

Dr. Merve Sarı Acar'a Ankara Etlik Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne 0312 797 00 00 numaralı telefondan ulaşabileceğim tarafıma bildirilmiştir.

Tüm açıklamaları dikkatlice dinledim, metni okudum ve anladım. Bu koşullar altında, gönüllü olarak bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir nüshasının tarafıma verileceği de belirtilmiştir.

Tarih: / / 20....

Katılımcının Adı Soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:

Araştırmacının Adı Soyadı / Unvanı:

Kurum Adresi:

Telefon Numarası:

İmza:

Tarih: / / 20....

EK-2. AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU DEVAMI

GÖNÜLLÜLER

Hastanemizde, sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Filiz Canpolat tarafından yürütülecek olan “Rozasea Hastalarında Serum Claudin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı bilimsel bir araştırma planlanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, rozasea tanısı almış bireylerde serum Claudin-3 düzeylerini ölçerek bu değerin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olup olmadığını araştırmak ve Claudin-3'ün rozasea patogeneziindeki olası rolünü aydınlatmaktır. Çalışma, tek merkezli olarak yürütülecek ve 40 rozasea hastası ile 40 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunu içerecektir.

Sizden yalnızca 5 ml kan alınacak ve bu örneklerde Claudin-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışılacaktır. Araştırma kapsamında kimliğiniz gizli tutulacak, kişisel bilgileriniz sadece bilimsel analizlerde kullanılacaktır.

Çalışmaya yalnızca rozasea hastaları değil, aynı zamanda bu hastalığa sahip olmayan sağlıklı bireylerin de dahil olması gerekmektedir. Bu sayede hasta grubunun verileri, sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak bilimsel sonuçlara ulaşılabilecektir.

Bu çalışmaya “kontrol grubu” gönüllüsü olarak katılmayı kabul etmeniz halinde, size rutin tıbbi işlemler dışında hiçbir ek müdahalede bulunulmayacaktır. Çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılmak istemediğiniz takdirde, hastanede alacağınız sağlık hizmetleri aynen sürdürülecektir. Katılım kararı verdiğiniz takdirde, aşağıdaki yazılı onam formunu imzalamanız istenecektir.

Katılımcının Beyanı

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Filiz Canpolat tarafından yürütülecek bilimsel bir araştırma kapsamında yukarıda belirtilen bilgileri okudum ve detaylı şekilde bilgilendirildim. Bu bilgiler doğrultusunda, kontrol grubu gönüllüsü olarak araştırmaya katılmayı ve bana ait kan örneğinin araştırma amacıyla kullanılmasını kendi özgür irademle kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir örneğinin tarafıma verileceği belirtilmiştir.

Tarih: / / 20....

Katılımcının Adı Soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza:

Görüşmeyi Yapan Hekimin Bilgileri

Bu bilgilendirme formunda yer alan tüm bilgileri gönüllüye açık ve anlaşılır bir biçimde aktardığımı ve tüm sorularını yanıtladığımı beyan ederim.

Adı Soyadı / Unvanı:

Kurum Adresi:

Telefon:

İmza:

Tarih: / / 20....

8.3. EK-3 OLGU TAKİP FORMU

ROZASEA HASTALARINDA CLAUDİN-3 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.DEMOGRAFİK VERİLER

Tarih:

Olgu No:

Cinsiyet: ☐ Kadın

☐ Erkek Yaş:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Medeni Durum: ☐ Bekar ☐ Evli ☐

Boşanmış/Eşi vefat etmiş Eğitim Durumu: ☐ İlköğretim

☐ Lise ☐ Lisans ve üzeri Meslek:

Sigara Kullanımı: ☐ Kullanmıyor ☐ Kullanıyor ☐ Bırakmış

Alkol Kullanımı: ☐ Kullanmıyor ☐ Kullanıyor ☐ Bırakmış

Deri tipi: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

2.AKNE ROZASEA İLE İLİŞKİ VERİLER

Hastalık Başlangıç Yaşı:

Hastalık Süresi:

Daha Önceki Tedavi Durumu: ☐ Almış ☐ Almamış

Bu şikayete yönelik şu ana kadar kullandığı ilaçlar:

Ailede Akne Rozasea Öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Tutulmuş Bölgesi: ☐ Yanak ☐ Alın ☐ Çene ☐ Burun

☐ Göz Tutulan Bölge yüzdesi:

Eritem: ☐ Yok ☐ Var Telenjektazi: ☐ Yok ☐ Var

Papül-Püstül: ☐ Yok ☐ Var Fima: ☐ Yok ☐ Var Okuler ☐ Yok
☐ Var

Subjektif yakınmalar : ☐ Kuruluk ☐ Kaşıntı ☐ Yanma ☐ Batma ☐ Duyarlılık
☐ Total

Rozasea şiddeti: ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Şiddetli

Şikayetleri arttıran faktörler: ☐ Güneş ☐ Egzersiz ☐ Stres ☐ Alkol ☐

Baharatlı yiyecekler

☐ sıcak yiyecek ve

icecekler ☐ Sıcak ortam

Güneş kremi kullanımı:

Rozasea alan ve şiddet indeksi (RASİ):

Biyokimsal Belirteç Sonucu	
Claudin-3	

**8.4. EK-4. ROZASEA ALAN VE ŞİDDET İNDEKSİ (RASI) İÇİN
PUANLAMA ŞABLONU**

(a) Elementary lesion severity score: per area (A) and entire face (E)						Entire Face Sum (E)**
Symptom	Lesion score	Cheeks	Forehead	Nose*	Chin	
Erythema	0 = None					
Papules/pustules	1 = Slight					
	2 = Moderate					
Telangiectasia	3 = Severe					
Phyma	4 = Very Severe					
Lesion Score Sum (A)						
(b) Area score (B): Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region between 0-6)						
Area Score	Cheeks	Forehead	Nose	Chin		
0 = 0%						
1 = 1 - 9%						
2 = 10 - 29%						
3 = 30 - 49%						
4 = 50 - 69%						
5 = 70 - 89%						
6 = 90 - 100%						
(c) Individual subtotals (C) per area = Lesion Score Sum (A) x Area Score (B)						
Subtotals (C)						
(d) Adjusted subtotals (D) according to the relative surfaces of the areas on the entire face						
Corrector factor according to the area	x 0.4	x 0.3	x 0.2	x 0.1	RASI Score (sum)***	
Adjusted subtotals (D)						

8.5. EK-5 ALGILANAN STRES ÖLÇEĞİ(ASÖ-10) SKORU

ALGILANAN STRES ÖLÇEĞİ-10

Yönerge: Aşağıda geçtiğimiz ay içerisindeki kişisel deneyimleriniz hakkında bir dizi soru yöneltilmektedir. Her soruyu dikkatlice okuyarak size en uygun seçeneğin altındaki kutuya bir çarpı işareti koyarak cevaplayınız. Soruların doğru veya yanlış cevabı yoktur. Önemli olan sizin duygu ve düşüncelerinizi yansıtan yanıtları vermenizdir.

	Hiçbir Zaman	Neredeyse Hiçbir Zaman	Bazen	Oldukça Sık	Çok sık
1. Geçen ay, beklenmedik bir şeylerin olması nedeniyle ne sıklıkta rahatsızlık duydunuz?					
2. Geçen ay, hayatınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi ne sıklıkta hissettiniz?					
3. Geçen ay, kendinizi ne sıklıkta sinirli ve stresli hissettiniz?					
6. Geçen ay, kişisel sorunlarınızı ele alma yeteneğinize ne sıklıkta güven duydunuz?					
7. Geçen ay, her şeyin yolunda gittiğini ne sıklıkta hissettiniz?					
8. Geçen ay, ne sıklıkta yapmanız gereken şeylerle başa çıkamadığınızı fark ettiniz?					
9. Geçen ay, hayatınızdaki zorlukları ne sıklıkta kontrol edebildiniz?					
10. Geçen ay, ne sıklıkta her şeyin üstesinden geldiğinizi hissettiniz?					
11. Geçen ay, ne sıklıkta kontrolünüz dışında gelişen olaylar yüzünden öfkeleniniz?					
14. Geçen ay, ne sıklıkta problemlerin üstesinden gelemeyeceğiniz kadar biriktiğini hissettiniz?					

* Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, Dereboy Ç. Algılanan Stres Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Güvenirlilik ve Geçerlik Analizi. Yeni Symposium Journal 2013; 51 (3): 132-140.