



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ROZASEA TANILI HASTALARDA SERUM İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orhan en

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROZASEA TANILI HASTALARDA SERUM İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orhan Şen

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seray Külçü Çakmak

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Yıldız Hayran

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, yol gösteren, birlikte çok severek çalıştığım, her yönüyle örnek aldığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Seray KÜLCÜ ÇAKMAK'a;

Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği Eğitim ve İdari sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Akın Aktaş'a;

Asistanlık eğitim sürecim boyunca, her aşamada ve her koşulda desteklerini her zaman hissettiğim, eğitimime katkıda bulunan, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Emine TAMER ve Sayın Prof. Dr. Güneş GÜR AKSOY, Sayın Prof. Dr. Nuran Allı, Sayın Prof. Dr. Başak YALÇIN'a;

Tezimin her aşamasında katkı ve yardımda bulunan değerli uzmanımız Dr. Yıldız HAYRAN başta olmak üzere; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm uzmanlarımıza;

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği'nden Sayın Prof. Dr. Özcan Erel, Sayın Dr. Salim Neşelioğlu, Sayın Dr. Esra Fırat Oğuz'a;

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine;

Bugünlere gelmemde her daim destek ve emekleri olan, varlıkları ile gurur duyduğum canım AİLEM'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Orhan ŞEN

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ROZASEA.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.1. Genetik faktörler:	4
2.1.3.2. Ultraviyole (UV) radyasyon:	4
2.1.3.3. Mikrobiyal ajanlar:.....	5
2.1.3.4. Nörovasküler bozukluk:	8
2.1.3.5. İmmün sistem disregülasyonu:.....	9
2.1.4. Klinik	10
2.1.5. Rozasea Alt Tipleri	11
2.1.5.1. Eritematotelenjektazik rozasea:	11
2.1.5.2. Papülopüstüler rozasea:.....	11
2.1.5.3. Fimatöz rozasea:.....	11
2.1.5.4 Oküler tip:	11
2.1.6. Rozaseada Klinik Şiddetin Belirlenmesi	12
2.1.7. Tanı	12
2.1.8. Histopatoloji.....	12
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	12
2.1.10. Tedavi	13
2.1.11. İskemi Modifiye Albümin	14

3. MATERYAL VE METOD	15
3.1. Olgu Seçimi	15
3.2. Yöntem	16
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	37
8. ÖZGEÇMİŞ	43
9. EKLER.....	45
Ek-1. ROZASEA HASTALIĞINDA KLİNİK SKORLAMA.....	45
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	46
EK-3. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAY FORMU	47

KISALTMALAR DİZİNİ

ABSU	: Absorbance Unit
ACB	: Albumin Cobalt Binding
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptide
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
DTT	: Dithiothreitol
ET	: Eritematotelenjektazik
FGF	: Fibroblast Growth Factor
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IL	: Interleukin
IPL	: Intense Pulse Light
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
MMP	: Matrix Metalloproteinase
NM	: Nanometre
PACAP	: Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide
PP	: Papülopüstüler
ROS	: Reactive Oxygen Species
SPP	: Species Pluralis
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-alpha
TRP	: Transient Receptor Potential
TRPA1	: Transient Receptor Potential Ankirin 1
TRPV1	: Transient Receptor Potential Vanilloid 1
TRPV4	: Transient Receptor Potential Vanilloid 4
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	17
Tablo 4.2. Rozasea Hastalarına Ait Şikayetler	18
Tablo 4.3. Rozasea Hastalarında Tetikleyici Faktörlerin Dağılımı.....	18
Tablo 4.4. Rozasea Hastalarında Primer Özelliklerin Dağılımı	19
Tablo 4.5. Rozasea Hastalarında Sekonder Özelliklerin Dağılımı.....	19
Tablo 4.6. Rozasea Alt Tipleri ve Şiddetlerinin Dağılımı.....	20
Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum İMA Düzeyleri Karşılaştırılması	20
Tablo 4.8. Tetikleyici Faktörlere Göre Serum İMA Değerleri.....	25
Tablo 4.9. Hastalarda Serum İMA Düzeyinin Primer Özellikler, Sekonder Özellikler ve Rozasea Alt Tipi ile Korelasyonu	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum İMA Düzeylerinin Dağılımını Gösteren Kutu Çizgi Grafiği.....	21
Şekil 4.2. Hasta Grubunda Kadın ve Erkek Cinsiyette Serum İMA Düzeylerinin Dağılımını Gösteren Kutu Çizgi Grafiği	22
Şekil 4.3. Hasta Grubunda Serum İMA Düzeyi ile Hastaların Yaşı Arasındaki Korelasyon İlişkisi	23
Şekil 4.4. Hastalık başlangıç yaşı ile Serum İMA Düzeyi Korelasyonu	24
Şekil 4.5. Geçici Eritem Şiddeti ile Serum İMA Düzeyi Korelasyonu.....	26



ÖZET

Amaç: Rozasea kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve immünolojik faktörlerin, mikrobiyal ajanların, nörovasküler değişikliklerin ve oksidatif stresin rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İskemi modifiye albümin (İMA), doku iskemisini, inflamasyon ve oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteçtir. Bu çalışmada rozasea ile oksidatif stres ve inflamasyon belirteci olan iskemi modifiye albümin düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik ve/veya histopatolojik olarak rozasea tanısı almış 72 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı 72 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi.

Katılımcılara ait demografik veriler, Fitzpatrick deri fototipi, hastalık süresi, mevcut şikayetlerin süresi, aile hikayesi varlığı, rozasea tipi ve şiddeti, eşlik eden semptomlar, ek hastalıklar, son 3 ay içinde sistemik tedavi öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, şikayetleri tetikleyen faktörler sorgulandı. Tüm katılımcılara ait serum İMA seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında serum İMA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Serum İMA düzeyleri erkek hastalarda belirgin olarak daha yüksek bulundu. Hasta grubunda geçici olmayan eritem şiddeti ile serum İMA düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu. Serum İMA düzeyi ile hastalık süresi, şikayetlerin süresi, aile öyküsü, rozasea alt tipi, tetikleyici faktörler, primer ve sekonder özellikler arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda rozasea hastalarında kontrol grubuna göre oksidatif stres belirteci olan serum İMA düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Kliniği şiddetli hasta sayısı artırılarak, yapılacak yeni çalışmaların oksidatif stresin rozasea patogenezindeki rolünün aydınlatılmasında yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Etyopatogenez, İskemi Modifiye Albümin, Oksidatif Stres, Rozasea

ABSTRACT

Aim: Rosacea is a chronic inflammatory skin disease. Though it's etiology is not clear, genetical and immunological factors, microbial agents, neurovascular changes and oxidative stress are thought to play a role in the pathogenesis. Ischemia modified albumin (IMA) is a new marker which shows tissue ischemia, inflammation and oxidative stress. We aimed to determine if there is a relation between rosacea and ischemia modified albumin levels which is a marker of oxidative stress.

Material and Methods: 72 patients with rosacea who were clinically and/or histopathologically diagnosed as rosacea and 72 healthy controls were included in the study. Demographic data, Fitzpatrick skin phototype, duration of the disease and symptoms, family history of rosacea, rosacea type and severity, symptoms associated with rosacea, associated diseases, history of systemic therapy in the last 3 months, smoking and alcohol use and trigger factors of rosacea were questioned. Serum IMA levels were measured in all of the participants.

Results: There was no significant difference in serum IMA levels between the patient and control groups. Serum IMA levels were significantly higher in male patients. There was a weak positive correlation between serum IMA levels and rosacea patient's ages. Also a significant correlation was found between non transient erythema and serum IMA levels. No significant relation was found between serum IMA levels and duration of rosacea, symptoms, family history, rosacea subtype, triggering factors and primary and secondary features.

Conclusion: In our study there was no significant difference between patient and control groups in serum IMA levels which is a marker of oxidative stress. We believe that new studies with larger number of patients who have more severe clinical presentations may shed light on the role of oxidative stress in rosacea.

Keywords: Etiopathogenesis, Ischemia Modified Albumin, Oxidative Stress, Rosacea

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea yanakları, burnu, çeneyi ve alını etkileyen kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastalık tekrarlayan flushing, eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle karakterizedir (1).

Rozaseanın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik ve immünolojik faktörler, kronik inflamasyon, nörovasküler disregülasyon, mikroorganizmalar, ultraviyole ve diğer çevresel faktörlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalar rozaseadaki inflamasyon, vasküler değişiklikler ve oksidatif doku hasarı ile ilişkili oksidatif stresin rozasea patofizyolojisinde önemli rolü olabileceğini öne sürmüştür (3).

İskemi modifiye albümin (İMA); albümin kobalt bağlanma testi ile ölçülen, doku iskemisini özellikle oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteçtir (4). Son yıllarda artmış serum İMA seviyelerinin etyopatogenezinde oksidatif stres olan çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diabetes mellitus, multiple skleroz, preeklampsi ve polikistik over sendromu gibi oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda serum İMA seviyesinin arttığı bildirilmektedir (5–7). Yapılan çalışmalarda vitiligo, psoriasis, alopesi areata, Behçet hastalığı gibi inflamatuvar ve oksidatif stres ile ilişkili dermatolojik hastalıklarda da serum İMA seviyesinin yükseldiği bulunmuştur (8–11).

Rozasea da patogenezinde oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülen kronik inflamatuvar bir dermatolojik hastalık olduğundan serum İMA seviyesinin rozasealı hastalarda artmış olabileceğini ve rozasea patogenezinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte rozasea hastalarında serum İMA düzeyini değerlendiren herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada; rozasea tanısı almış hastaların serum İMA düzeylerini yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak, serum İMA düzeyi ile rozaseanın şiddeti, tipi, hastalık süresi arasında bir ilişki olup olmadığının

gösterilmesi ve böylece rozasea patogeneğine ışık tutarak ileride kullanılabilecek muhtemel tedavilere yön verilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROZASEA

2.1.1. Tanım

Rozasea yanakları, burnu, çeneyi ve alını etkileyen kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1). Dr. Guy de Chauliac tarafından ilk olarak 14. yüzyılda tanımlanmıştır. İlk olarak “akne rozasea” terimiyle adlandırılan dermatoz, bu terimin akne vulgarisle karışıklığa yol açmasından dolayı günümüzde “rozasea” olarak adlandırılmaktadır (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Rozasea sık görülen bir cilt hastalığıdır ve sıklığı etnik köken, yaş ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir (13). Deri tipi Fitzpatrick 1-2 olan kişilerde koyu tenli kişilere göre daha sık görülür. Ancak hastalık koyu tene sahip bireylerde de görülebilir (14). Çeşitli popülasyonlarda bildirilen epidemiyolojik veriler oldukça farklılık göstermekte olup, prevelanslar %0,09 ile %22 arasında değişmektedir (15,16). Kuzey Avrupalılarda ve Asya ırkında prevelans yüksekken Afrika ve Amerika zencilerinde prevelans düşüktür (17). Almanya’da yapılan bir çalışmada rozasea prevelansı %2,3 Estonya’da yapılan bir çalışmada ise prevelans %22 olarak bildirilmiştir (18,19). Kolombiya da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada rozasea prevelansı %3 bulunmuştur (20). Ülkemizde ise rozasea epidemiyolojisine yönelik bir çalışma yoktur.

Rozaseada kadın predominansı olmasına rağmen fimatöz değişiklikler erkeklerde daha sık görülür (21).

Hastalık sıklıkla 3.dekatta başlamakta ve 4-5. dekat arasında en yüksek sıklığa ulaşmaktadır (22). Bununla birlikte genç yetişkinler, adölesanlar ve çocuklarda rozasea gelişebilmektedir (23).

2.1.3. Etyopatogenez

Rozasea etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin, mikrobiyal ajanların, ultraviyole (UV) radyasyonun, immünolojik ve nörovasküler değişikliklerin rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (2).

2.1.3.1. Genetik faktörler: Rozasea hastalarının yaklaşık üçte birinde ailede rozasea öyküsünün bulunması, hastalığın güçlü bir ailesel kalıtımının olduğunu göstermektedir (24). Kelt ve Kuzey Avrupa ırkında rozasea insidansının yüksek olması da bu hastalığın genetik bir predispozisyonu olabileceğini düşündürmektedir (2). 2618 rozasea hastası ve 20.334 kontrolden oluşan Avrupalı bireylerde yapılan bir çalışmada, rozasea hastalarının büyük bir kesiminde 6. kromozom üzerinde bulunan rs763035 tek nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir. Rozaseanın HLA-DRB1 * 03: 01, HLA-DQB1 * 02: 01 ve HLADQA1 * 05: 01 alelleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Papülopüstüler rozaseada deri lezyonlarının immünohistokimyasal analizi ve rozasea ile HLA ilişkisi açısından yapılan analizler epidermal Langerhans hücrelerinde, perifoliküler inflamatuvar infiltrat ve endotel hücrelerinde HLA-DRA geninin varlığını ortaya koymuştur (25). Rozaseanın bu HLA alelleri ve HLA-DRA ile ilişkisi, hücre dışı kaynaklardan antijen sunumunun etiyolojik rolünü ve çeşitli mikrobiyal ajanların rozasea ile bağlantısını desteklemektedir.

2.1.3.2. Ultraviyole (UV) radyasyon: Ultraviyole (UV) radyasyonu bilinen bir rozasea tetikleyicisidir. UV radyasyonuna maruz kalma, flushing ve rozasea semptomlarının kötüleşmesine neden olabilir.

UV-A, matrix metalloproteinaz (MMP) ekspresyonunu artırır ve kollajen denatürasyonuna neden olurken, UV-B, fibroblast büyüme faktörü [Fibroblast growth factor (FGF)] ve vasküler endotelial büyüme faktörü [Vascular endothelial growth factor (VEGF)] üretimini artırır (26,27). MMP-1'in aşırı ekspresyonu, rozaseadan etkilenen deride gözlenen dermal kollajen dejenerasyonunda rol oynar (28).

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında rozasea hastalarında inflamatuvar mediatörlerin üretimini destekleyen reaktif oksijen türleri (ROS) düzeyleri yüksek

bulunmuştur. UV ışınları lipid ve proteinlerin oksidatif modifikasyonuna yol açarak ROS üretimini tetikleyebilmektedir (29).

UV radyasyonu keratinositlerdeki inflamasyon ve ağrı ile ilgili transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) reseptörlerini doğrudan aktive edebilmektedir (30).

Rozaseada yüzün santralinin etkilenme eğilimi, eritem ve telenjektazilerin yüzün güneş gören bölgelerinde izlenirken, güneşten korunan alanların tutulmaması UV ışınlarının etyopatogeneizde rol alabileceğini düşündürmektedir (31) .

2.1.3.3. Mikrobiyal ajanlar: Normal cilt florası *Staphylococcus epidermidis* ve *Demodex folliculorum* gibi çeşitli mikroorganizmalara sahiptir. Rozasea hastalarının cilt florasında mikroorganizmaların artan yükü ve normal cilt florasından farklı bakterilerin bulunması da dahil olmak üzere cilt florasının bileşiminde önemli farklılıklar gösterilmiştir. Rozasea hastalarının cilt florasındaki bu farklılığın hastalık için tetikleyici bir faktör olup olmadığı veya rozaseanın cilt mikroçevresindeki değişikliklerin sonucu ortaya çıkıp çıkmadığı halen belirsizliği korumaktadır (2).

Demodex folliculorum

Demodex species pluralis (spp) sebase bez ve kıl follikülleri içerisinde yaşayan semptoma neden olmayan saprofitik akarlardır. *Demodex* spp. sağlıklı bireylerin kıl foliküllerinde hiçbir patolojiye sebep olmadan kalabildiği halde, immün sistemin zayıf olduğu durumlarda fırsatçı patojen olarak sayıca arttığında ve dermisi invaze ettiğinde patolojilere neden olabilirler (32).

İnsanlarda *Demodex folliculorum* ve daha nadiren de *Demodex brevis* olmak üzere iki türü tespit edilmiştir. *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*’e göre daha yaygın olup genellikle kıl foliküllerinin infundibular kısmına yerleşirken *Demodex brevis* sebase gland ve duktuslar içerisine yerleşir. Bundan dolayı *Demodex folliculorum*’a göre daha derinde yer alır (33,34).

Demodex folliculorum insanlarda en sık bulunan ektoparazitir (35). Özellikle alın, yanaklar, burun, çene ve nazolabial bölge en sık bulunduğu yerler olup, nadir olarak boyun, saçlı deri, kulak, göğüs, sırt, meme, kalça ve genital organlar gibi vücudun değişik bölgelerinde de saptanabilmektedirler (36).

Yüzeyel deri biyopsileri incelendiğinde sağlıklı kişilerde *Demodex folliculorum* yoğunluğu cm²'de 5'in altındadır. Rozasea hastalarında ise sağlıklı bireylere göre daha yüksek bir *Demodex folliculorum* yoğunluğu vardır. Bir çalışmada *Demodex folliculorum* yoğunluğu eritematotelanjiektatik (ET) ve papülopüstüler (PP) rozasea olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre 5.7 kat daha yüksek bulunmuştur (37).

Demodex folliculorum'un kıl foliküllerini ve sebase bezleri mekanik olarak tıkayarak doku hasarına sebep olabileceği, rozaseada görülen inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (38).

Bacillus oleronius

Demodex folliculorum'un taşıdığı gram negatif bir bakteri olan *Bacillus oleronius*'un rozasea gelişiminde patojenik bir faktör olabileceği düşünülmüştür (38).

Rozasealı birçok hasta *Bacillus oleronius*'tan izole edilen proteinlere pozitif serum reaktivitesine sahiptir. *Bacillus oleronius*'dan elde edilen proteinlere maruz kalan nötrofillerde, artmış migrasyon, MMP-9 ve katelisidin salınımı ve artmış interlökin (IL) 8 ve tümör nekroze edici faktör-alfa [Tumor necrosis factor-alfa (TNF- α)] üretimi olduğu belirlenmiştir (39).

Bu inflamatuvar mediatörlerin papülopüstüler rozasea hastalarında benzer şekilde yüksek olması *Bacillus oleronius* 'un rozaseadaki eritem ve inflamasyona katkı sağladığını düşündürmektedir (2).

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus epidermidis normal cilt florasında en sık bulunan bakterilerden biridir.

Yapılan bir çalışmada *Staphylococcus epidermidis*, PP rozasealı 15 hastanın 9'unun püstüllerden izole edilirken, cildin etkilenmeyen bölgelerinde tespit edilmemiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada PP rozasealı 15 hastanın 4'ünün göz kapağı sınırlarından izole edilirken, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol bireylerde göz kapaklarından *Staphylococcus epidermidis* izole edilmemiştir (40).

Rozasea hastalarındaki yüz eritemi ve artan kan akışı cildin sıcaklığının yükselmesine neden olur. *Staphylococcus epidermidis*'in sıcak ortamlarda farklı davranarak lipaz gibi proteolitik proteinleri daha fazla salgıladığı ve hastalarda papül ve püstül gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (41).

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, insan gastrik mukozasında yerleşen spiral, mikraerofilik, gram-negatif bir bakteridir (42). Keşfinden bu yana, *Helicobacter pylori* sadece gastrointestinal değil, aynı zamanda hematolojik, kardiyopulmoner, metabolik, nörolojik ve dermatolojik birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (43).

Helicobacter pylori rozasea patogenezinde potansiyel nedensel faktörlerden biri olarak sunulmuştur, ancak bugüne kadar bu konuda yapılan çalışmalar tartışmalıdır. 2012'de yapılan bir çalışmada papülopüstüler rozasea hastalarında, gastrik ülserasyonun daha sık olduğu ve *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin bu hastalarda rozasea şiddetini azalttığı gösterilmiştir. *Helicobacter pylori*'nin eşlik eden dispeptik problemleri olan rozasea hastalarında, özellikle papülopüstüler alt tipte önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır (44). Yapılan başka bir çalışmada ise *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin rozasea lezyonları üzerine etkisini incelenmiş, papülopüstüler alt tipte bile cilt lezyonlarında plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir iyileşme fark edilmemiştir (45).

Helicobacter pylori'nin rozasea oluşumunda rol alabileceği patogenetik mekanizma kesin tanımlanmamıştır. Bakterinin, spesifik sitotoksinler üreterek histamin, prostoglandinler, lökotrienler gibi vasküler aracılardan salınmasına yol açarak rozasea gelişimi için tetikleyici faktör olabileceği düşünülmektedir ancak bu konuda sağlam kanıtlar yoktur (46). Ayrıca *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan rozasea hastalarında farklı histolojik özellikler gözlenmemiştir (47).

2.1.3.4. Nörovasküler bozukluk: Rozasea hastalarında görülen flushing, telenjektaziler, lezyonlarda artmış damar çapı ve artmış kan akımı patogeneizde nörovasküler bozukluğun olabileceğini düşündürmüştür.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, tüm kutanöz rozasea alt tiplerinde (eritematotelanjektatik, papülopüstüler ve fimatöz) duyuşal nöronlar, vasküler hücreler ve bağışıklık hücreleri üzerindeki transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ve Transient Receptor Potential Ankirin 1 (TRPA1) reseptörlerinin yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. TRP'lerin lokal bağışıklık fonksiyonu, vasküler düzenleme, nosisepsiyon ve epidermal bariyer bütünlüğü üzerinde etkisi vardır. Sinirler, keratinositler, mast hücreleri ve bağışıklık hücreleri üzerinde eksprese edilen TRP reseptörleri termal, kimyasal ve mekanik uyaranlara karşı oldukça aktiftir (30).

Bu reseptörler UV radyasyonu, mikrobiyal antijenler, travma, duyguşal stres, endojen hormonlar dahil olmak üzere çeşitli stresörler ile tetiklenip nörotransmitterlerin salınımını uyarabilir ve rozasea hastalarında vazodilatasyon, kızarma, artmış cilt hassasiyeti, batma, kaşıntı ve daha düşük ağrı eşiğine katkıda bulunabilir (48). Ayrıca bu reseptörler uyarıldığında bulunduğu hücrelerden P maddesi, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), vasoactive intestinal peptide (VIP) veya calcitonin gene related peptide (CGRP) gibi vazoaktif peptitleri salgılar (49). Salgılanan bu vazoaktif peptidlerin lokal kan akımının düzenlenmesi, mast hücre degranülasyonu, proinflatuar sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olarak rozasea patogeneizindeki nörojenik inflamatuvar sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir (50).

2.1.3.5. İmmün sistem disregülasyonu: Adaptif ve doğal immün sistemdeki disregülasyon rozaseanın patofizyolojisinde öne sürülen önemli faktörlerdendir (51).

Toll like reseptörler (TLR) vücuda yabancı yapı ve patojenleri tanıyan, uyarılması sonucu doğal immün sistemi aktive eden transmembran reseptörlerdir (51). Rozasealı bireylerin keratinositlerinde inflamatuvar uyaranlar için bir nöbetçi görevi gören TLR-2'nin artmış ekspresyonu vardır. TLR-2 katelisinler dahil olmak üzere birçok inflamatuvar ve vazoaktif peptit grubunun üretimini tetikler (51). Katelisinler deride normalde bulunan inaktif propeptid olarak salgılanan antimikrobiyal peptidlerdendir. Kallikrein 5 ve çeşitli proteolitik enzimlerle aktif formu olan LL-37'ye dönüşür (52). LL-37 antimikrobiyal etkinliğinin yanında; VEGF ekspresyonu, anjiogenez, nitrik oksit salınımı, lökosit kemotaksisi ve ekstraselüler matriks komponentlerinin ekspresyonu gibi birçok proinflamatuvar olayı da tetikler (53).

Rozasea hastalarının cildinde mast hücrelerinin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Mast hücreleri ciltteki birincil katelisin kaynaklarından biridir ve aynı zamanda katelisini aktif formuna çeviren enzimin ana kaynağıdır. Mast hücrelerinin ayrıca IL -6, IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Artan bu sitokinler rozaseada papül ve püstül oluşumuna neden olabilir (54).

Rozaseada patogenezinde inflamasyonun merkezi bir role sahip olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon vasküler değişiklikler ve oksidatif hücrel hasar gibi faktörlerle ilişkilidir. Nötrofillerden ROS üretimi ve ROS ile lipid ve proteinlerin modifikasyonu, antimikrobiyal peptitler, sitokinler ve diğer inflamatuvar araçlar gibi çeşitli mekanizmalar ile ortaya çıkan oksidatif stresin patogeneizde önemli rol aldığı düşünülmektedir. (46). Öztaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, rozasea hastalarında, oksidatif hasarın bir göstergesi olan malondialdehit düzeylerinin yüksek ve bir antioksidan olan süperoksit dismutaz düzeylerinin ise düşük olduğunun gösterilmesi bunu desteklemektedir (55).

2.1.4. Klinik

Rozasea burun, çene, yanaklar ve alında tekrarlayan flushing, eritem, telanjiektazi, papül veya püstüllerle karakterize, yaygın, kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

2004 yılında Amerikan Ulusal Rozasea Derneği tanı sırasında ve bilimsel araştırmalar sürecinde kullanılabilecek standart bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflama sisteminde rozaseanın primer ve sekonder özellikleri tanımlanmış ve baskın belirti ve semptomlara dayanan dört farklı rozasea alt tipi ile birlikte bir klinik varyant tarif edilmiştir.

Flushing, persistan eritem, inflamatuvar papül ve püstüller, telanjiektaziler hastalığın primer özellikleri olarak tanımlanmış 4 bulgudur. Yanma ve batma hissi, plaklar, kaba kuru deri, ödem, oküler bulgular, ekstrasfasial tutulum, fimatöz değişiklikler hastalığın sekonder özellikleri olarak tanımlanmış diğer bulgulardır.

Amerikan Ulusal Rozasea Derneği'nin 2004 yılında yaptığı sınıflamaya göre rozasea tanısı için hem primer hemde sekonder klinik özelliklerden en az birinin olması koşulu aranmıştır (56).

2017 yılında Ulusal Rosacea Derneği Uzman Komitesi tarafından diagnostik, majör ve sekonder fenotip özellikler şeklinde güncellenmiştir. Diagnostik özellikler karakteristik paternde fiks sentrofasial eritem ve fimatöz değişikliklerdir. Major özellikler; flushing, papül ve püstül, telanjiektazi ve majör oküler manifestasyonlardır. Sekonder özellikler ise yanma/batma, ödem, kuruluk, sekonder oküler manifestasyonlar şeklindedir.

Güncellenen bu yeni kriterlere göre diagnostik kriterlerden birinin olması ya da 2 veya daha fazla majör özelliğin olması rozasea tanısı için yeterlidir (57) .

2.1.5. Rozasea Alt Tipleri

Rozasea baskın belirti ve semptomlara göre ET, PP, fimatöz ve oküler olmak üzere 4 alt tipe ayrılmış ve ayrıca granülomatöz rozasea adıyla da bir varyant tanımlanmıştır. Hastalar birden çok alt tipin özellikleriyle başvurabilir ve baskın özellikler ve tutulum alanları zamanla değişebilir (56).

2.1.5.1. Eritematotelenjektazik rozasea: Flushing ve kalıcı santral fasiyal eritem ile karakterizedir. Telanjiektaziler sıklıkla görülür ancak tanı için zorunlu değildir. Rozaseanın en sık görülen alt tipidir.

2.1.5.2. Papülopüstüler rozasea: Kalıcı santral fasiyal eritem ile birlikte santral dağılımlı papül ve/veya püstüllerle karakterizedir. Karakteristik olarak, papüller ve püstüller farklı gelişim aşamalarında. Lezyonlara komedonların eşlik etmemesi ile akne vulgaristen ayrılır.

2.1.5.3. Fimatöz rozasea: Deride kalınlaşma, düzensiz görünüm, nodülökistik lezyonlar, sebase bez hipertrofisi ve fibrozisin görüldüğü rozasea alt tipidir. En tipik tutulum alanı burundur ve bu form rinofima olarak isimlendirilir. Diğer anatomik bölgelerin tutulumu da bildirilmiştir, ancak nadirdir. Çenede (gnatofima), alında (metofima), göz kapaklarında (bleferofima) ve kulaklarda (otofima) da görülebilmektedir (51). Diğer rozasea alt tiplerinden farklı olarak fimatöz tip daha çok erkeklerde görülmektedir (58).

2.1.5.4. Oküler tip: Kuru göz, yanma, batma, göz kapaklarında ödem, tekrarlayan hordeolum ve şalazyon gibi göz bulguları ile karakterize rozasea alt tipidir (54). Kutanöz değişiklikler eşlik edebilir veya etmeyebilir. Kutanöz belirtiler olmadan oküler rozasea tanısının kesin olarak konulması zor olabilir. ET ve PP rozasealı hastaların % 50'sine kadarında oküler inflamasyon gelişebilmektedir (59).

Semptomlar spesifik değildir bu yüzden hastalar genellikle oküler semptomları rozasea hastalığıyla ilişkilendirmezler. Rozasea hastaları oküler bulgular açısından da sorgulanmalı gerektiğinde göz bölümüne konsülte edilmelidir (60).

2.1.6. Rozaseada Klinik Şiddetin Belirlenmesi

2004 yılında rozasea için standart bir derecelendirme sistemi Wilkin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (54). Bu derecelendirme sistemi 3 ana başlıktan oluşmaktadır. Bunlar primer özellikler, sekonder özellikler ve global değerlendirme olarak belirtilmiştir. Bu özellikler EK-1’de gösterilmiş olup, şiddetleri 0-3 arasında derecelendirilmiştir. (0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli) (56).

2.1.7. Tanı

Rozasea tanısı uyumlu bir hikaye ve fizik muayene ile konulur. Rozasea tanısı için hem primer hem de sekonder özelliğin en az birinin varlığı gereklidir (56). Rozaseaya ait özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur bu yüzden laboratuvar testleri tanıda yararlı değildir.

2.1.8. Histopatoloji

Rozaseadaki histopatolojik özellikler hastalığın tipi ve şiddetine göre değişiklik gösterir. ET formunda histolojik değişiklikler hafif olabilir ve sıklıkla vasküler ektazi ve hafif ödem ile sınırlıdır. PP formda, daha belirgin bir perivasküler ve perifoliküler lenfositik infiltrat mevcuttur. Bazı hastalarda sebace hiperplazi belirgin olabilir. Komedon oluşumunun görülmemesi önemli bir özelliğidir. Granülomatöz formda, dermiste non-kazeifiye epitelooid granülomlar görülür Fimatöz formda ise dilate kıl folikülleri, belirgin sebace bez hiperplazisi, fibrozis ve değişken derecede lenfositik infiltrat gözlenir (49).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Rozasea klinik olarak akne vulgaris, seboreik dermatit, Demodeks infestasyonu, lupus eritematosus, dermatomiyozit, lupus miliaris disseminatus faciei, polimorf ışık erüpsiyonu, Haber sendromu ve nodüler sarkoidosis ile karışabilir (61).

2.1.10. Tedavi

Tedavide öncelikle yapılması gereken rozasea hastalığını tiplendirmek ve şiddetini saptamaktır. Çünkü tedavi planı, klinik tiplere ve hastalık şiddetine göre farklılık göstermektedir. Rozasea tedavisi topikal, sistemik, lazer ve cerrahi tedavisi olmak üzere dört grupta incelenir (62).

Topikal tedaviler rozasea tedavisinin temel taşıdır. Hafif şiddetteki olgularda topikal ajanlar tercih edilir. Topikal ajanlar papül, püstül ve eritem kontrolünde kullanılabilir. Rozasea tedavisinde yalnız üç topikal ilaç FDA onayı almıştır. Bunlar: % 0.75 ve %1 metranidazol, %10 sodyum sulfasetamid ile %5 sülfür kombinasyonu ve %15 azeleik asittir (63). Bu ürünler dışında benzoil peroksit, eritromisin, klindamisin, kalsinörin inhibitörleri, tretinoin, permetrin ve brimonidin de tedavide kullanılabilir (46,63–67).

Rozaseda sistemik tedavi, topikal tedavilere yanıtız şiddetli olgularda tercih edilmektedir. En sık kullanılan sistemik tedavi ajanları tetrasiklin, doksisisiklin ve metranidazoldür. Rozaseada sistemik tedavi ajanlarından FDA tarafından yalnız doksisisiklin antiinflatuar dozda onaylanmıştır (68). İzotretinoin özellikle antibiyotik kullanımına direnç gelişen, şiddetli inflamatuvar rozasealı olgularda tercih edilebilir (69). Sistemik kortikosteroidler ise fulminan rozaseada 1-3 hafta verilir. Akut tablo geriledikten sonra sistemik antibiyotikler veya retinoik asit kullanılır (70).

Lazerler rozasea hastalarında telenjektaziler ve eritemi azaltmak veya fimatöz lezyon ablasyonu için kullanılabilir. Eritematöz ve telenjektazik lezyonlarda pulse dye lazer, yoğun atımlı lazer (intense pulse light, IPL), ND-YAG lazer tercih edilirken fimatöz olgularda lazer ablasyon için CO2 lazer ve erbiyum-YAG lazerler kullanılabilir (71–73). Rozaseada cerrahi tedavi ise sadece rinofimada tercih edilmektedir (63).

2.1.11. İskemi Modifiye Albümin

Albümin karaciğerde sentezlenen, kanda en fazla miktarda bulunan plazma proteini'dir. Albümin kobalt, bakır ve nikel gibi metalleri amino terminal ucu tarafından doğrudan bağlayabilir. İskemi, hipoksi, asidoz ve serbest oksijen radikal hasarı gibi durumlarda albüminin amino terminal kısmı modifiye olarak kobalt, nikel ve bakır gibi metalleri bağlama kapasitesi azalır. Değişikliğe uğrayan bu yeni yapı İMA olarak isimlendirilir (74).

Kobalt bağlama yeteneğini kaybeden bu yeni albümin İMA, spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür (75). Test sonucu absorbans ünitesi (ABSU) veya U/ml olarak ifade edilir. Serumda oluşan renk değişikliği ile albümine bağlı kobalt miktarı arasında ters ilişki vardır. Albümine bağlı kobalt miktarı arttıkça serbest kalan kobalt miktarı azalır ve böylece dithiothreitol (DTT) ile oluşan reaksiyon sonucu daha az renk değişikliği meydana gelir. Serum İMA için normal referans aralığı 52.76-116.56 U/ml olarak belirlenmiştir (76).

İMA, doku iskemisini özellikle oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteç'tir. Daha çok miyokardiyal iskemi durumlarında çalışmaları bulunan serum İMA düzeyleri yalnızca miyokardı etkileyen durumlarda değil oksidatif strese bağlı birçok hastalıkta yüksek bulunmuştur. Serum İMA'nın yüksek bulunduğu hastalıklar arasında diabetes mellitus, multiple skleroz, preeklampsi ve polikistik over sendromu, dermatolojik hastalıklardan da vitiligo, psoriasis, alopesi areata, Behçet hastalığı gibi daha birçok hastalık bulunmaktadır (8–11,77).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışma, Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde Eylül 2019-Eylül 2020 tarihleri arasında, rozasea tanısı alan hastalarda serum iskemi modifiye albümin düzeyinin değerlendirildiği prospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E1/036/2019 karar numarası ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir (EK-2). Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyulmuştur. Hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu kapsamında imzaları alınmıştır.

Eylül 2019-Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak rozasea tanısı almış, son 3 ay içinde herhangi bir sistemik tedavi almamış, 18-75 yaş arası, 72 hasta (14 erkek, 58 kadın) ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, 72 sağlıklı gönüllü (9 erkek, 63 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir.

18 yaş altında, 75 yaş üzerinde, gebelik tablosu mevcut olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, son 3 ay içinde alkol ve sigara tüketimi olan, tanısı konulmuş malignitesi, akut veya kronik enfeksiyonu olan, renal veya hepatik yetmezliği olan, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalığı bulunan, son 1 ay içinde travma veya cerrahi öyküsü olan, son 3 ay içinde herhangi bir sistemik tedavi almış olan, bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, kronik inflamatuvar başka bir dermatolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen rozasea hastalarında ad, soyad, yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri fototipi, hastalık süresi, şu anki şikayetlerin süresi, aile hikayesi varlığı, rozasea tipi ve şiddeti, eşlik eden semptomlar, ek hastalıklar, son 3 ay içinde sistemik tedavi öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, şikayetleri tetikleyen faktörler sorgulanarak hasta takip formuna kaydedilmiştir. Çalışmamızda oküler rozasea ilgili semptomlar

hastalara sorularak semptomlar var ise ‘var’ semptomlar yok ise ‘yok’ şeklinde subjektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Yöntem

Rozasea tipi ve şiddeti Amerikan Ulusal Rozasea Derneği’nin önerdiği hastalık derecelendirme sistemi ile rozasea klinik şiddet puan kartı (EK-1) kullanılarak belirlendi.

Her bir gönüllü hasta ve kontrol grubundan jelli bir biyokimya tüpüne 3 cc kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde serum İMA düzeyleri çalışıldı. İMA düzeyleri Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği metoda göre kolorimetrik yöntem ile ölçüldü (4). Test karışımlarının absorbanları 470 nm dalga boyunda okundu. Sonuçlar ABSU cinsinden rapor edildi.

Hasta serumlarından İMA düzeyi Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı. Bu tezde kullanılan kit ve kimyasal malzemeler için herhangi bir fondan destek alınmadı. Çalışma ile ilgili uygulama tetkik ve girişimlerin bedelleri çalışma ekibi tarafından karşılandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama ($\pm$ standart sapma, SS) , ortanca (çeyrekler arası aralık, ÇAA) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare ve Fisher’s exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılması normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi ile yapıldı. İki sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız; Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik ve/veya patolojik inceleme ile rozasea tanısı almış 72 hasta ve 72 sağlıklı gönüllü bireyden oluşan toplam 144 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda rozasea grubundaki 72 hastanın %80,6'sını (n=58) kadın hastalar ve %19,4'ünü (n=14) erkek hastalar oluşturmaktadır. Kontrol grubu ise 63 kadın (%87,5) ve 9 erkekten (%12,5) oluşmaktadır. Ortalama yaş hasta grubunda $33,7 \pm 8,9$, kontrol grubunda $34,4 \pm 9,1$ olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı ve yaş açısından benzer olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla $p=0,64$ ve $p=0,25$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

		Rozasea	Kontrol	p değeri
Yaş (yıl)	Ort $\pm$ SS	$33,7 \pm 8,9$	$34,4 \pm 9,1$	0,64*
Cinsiyet	Kadın n (%)	58 (%80,6)	63 (%87,5)	0,25**
	Erkek n (%)	14 (%19,4)	9 (%12,5)	
Toplam		72 (%100)	72 (%100)	

* Student T testi,

** Pearson ki-kare testi, Ort=Ortalama, SS=Standart Sapma, n=Sayı, p=Anlamlılık Düzeyi

Hasta grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı ortanca değeri 25 (15-32,75) ve ortalama hastalık süresi ortanca değeri 120 (60-171) ay, başvuru anındaki şikayetlerinin ortanca süresi 12 (6-60) ay olarak bulundu.

Rozasea hastalarının 36'sı (%50) Fitzpatrick cilt tipi II'ye sahip iken, 21'inde (%29,2) Fitzpatrick cilt tipi III, 14'ünde (%19,4) Fitzpatrick cilt tipi I, 1'inde (%1,4) ise Fitzpatrick cilt tipi IV mevcuttu.

Hastaların %54,2 de (n=39) ailede rozasea öyküsü mevcuttu. Hastalarda en sık şikayetler flushing (%94,4), güneş hassasiyeti (%93,1) ve yanma (%75) iken en az görülen şikayetler ise ağrı ve çillenme idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Rozasea Hastalarına Ait Şikayetler

Hastalardaki Şikayetler	n	% *
Flushing	68	94,4
Güneş hassasiyeti	67	93,1
Yanma	54	75
Kaşıntı	42	58,3
Kozmetik intoleransı	30	40,7
Yağlanma	28	38,9
İğnelenme	24	33,3
Leke	22	30,6
Su teması ile rahatsızlık	12	16,7
Ağrı	12	16,7
Çillenme	5	6,9

n=Sayı, *Bir hastanın birden fazla şikayeti olabileceği için değerlerin toplamı %100'ü aşmaktadır.

Hastalığı en sık tetikleyen faktörler sıcak hava ve güneş maruziyeti (%95,8) ve emosyonel stres (%88,9) iken en az tetikleyen faktörler yağlı yiyecek tüketimi ve kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Rozasea Hastalarında Tetikleyici Faktörlerin Dağılımı

Tetikleyici faktörler	n	% *
Güneş maruziyeti	69	95,8
Sıcak hava	69	95,8
Emosyonel stres	64	88,9
Fiziksel egzersiz	58	80,6
Soğuk hava	47	65,3
Rüzgâr	44	62
Baharatlı yiyecek tüketimi	42	58,3
Kimyasal ürün teması	31	43,1
Sıcak içecek tüketimi	30	41,7
Kozmetik ürün kullanımı	29	40,1
⁺ Menstrüasyon	24	32,8
⁺ Gebelik	9	10,3
⁺ Oral kontraseptif kullanımı	3	5,2
Yağlı yiyecek tüketimi	2	2,8

*=Bir hastada birden fazla tetikleyici faktör olabileceği için değerlerin toplamı %100'ü aşmaktadır.

⁺=Tetikleyici faktörlerden menstrüasyon, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı sadece kadın grupta sorgulanmıştır.

Rozaseada primer özelliklerden; geçici olmayan eritem %100, telenjektazi %98,6 flushing %98,6, papül ve püstül %51,4 hastada gözlemlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Rozasea Hastalarında Primer Özelliklerin Dağılımı

Primer özellikler	Şiddeti	N	%
Flushing	Yok	1	1,4
	Hafif	17	23,6
	Orta	47	65,3
	Şiddetli	7	9,7
Geçici olmayan eritem	Yok	0	0
	Hafif	23	31,9
	Orta	43	59,7
	Şiddetli	6	8,3
Papül ve püstül	Yok	35	48,6
	Hafif	27	37,5
	Orta	10	13,9
	Şiddetli	0	0
Telenjektazi	Yok	1	1,4
	Hafif	19	26,4
	Orta	46	63,9
	Şiddetli	6	8,3

Rozaseada sekonder özelliklerden; ciltte kuruluk %90,3, yanma/batma %79,2, plak oluşumu %73,6, ödem %72,2, oküler semptomlar %29,2, fimatöz değişiklikler %12,5, hastada mevcuttu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Rozasea Hastalarında Sekonder Özelliklerin Dağılımı

Sekonder özellikler	Şiddeti	n	%
Yanma/Batma	Yok	15	20,8
	Hafif	32	44,4
	Orta	21	29,2
	Şiddetli	4	5,6
Plak oluşumu	Yok	19	26,4
	Hafif	39	54,2
	Orta	14	19,4
	Şiddetli	0	0
Ciltte kuruluk	Yok	7	9,7
	Hafif	31	43,1
	Orta	26	36,1
	Şiddetli	8	11,1
Ödem	Yok	20	27,8
	Hafif	48	66,7
	Orta	4	5,6
	Şiddetli	0	0
Fimatöz değişiklikler	Yok	63	87,5
	Hafif	7	9,7
	Orta	2	2,8
	Şiddetli	0	0
Oküler semptom	Var	21	29,2
	Yok	51	70,8

Rozasea alt tiplerine göre hasta gruplarına bakıldığında; hastaların %86,1'inde (n=62) ET rozasea, %12,5'inde (n=9) PP rozasea, %1,4'ünde (n=1) fimatöz tip rozasea vardı. ET rozasea hastalarının %90,3'ü hafif ve orta şiddetli formdayken, PP rozasea hastalarının %66,7'si hafif ve orta şiddetli formdaydı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Rozasea Alt Tipleri ve Şiddetlerinin Dağılımı

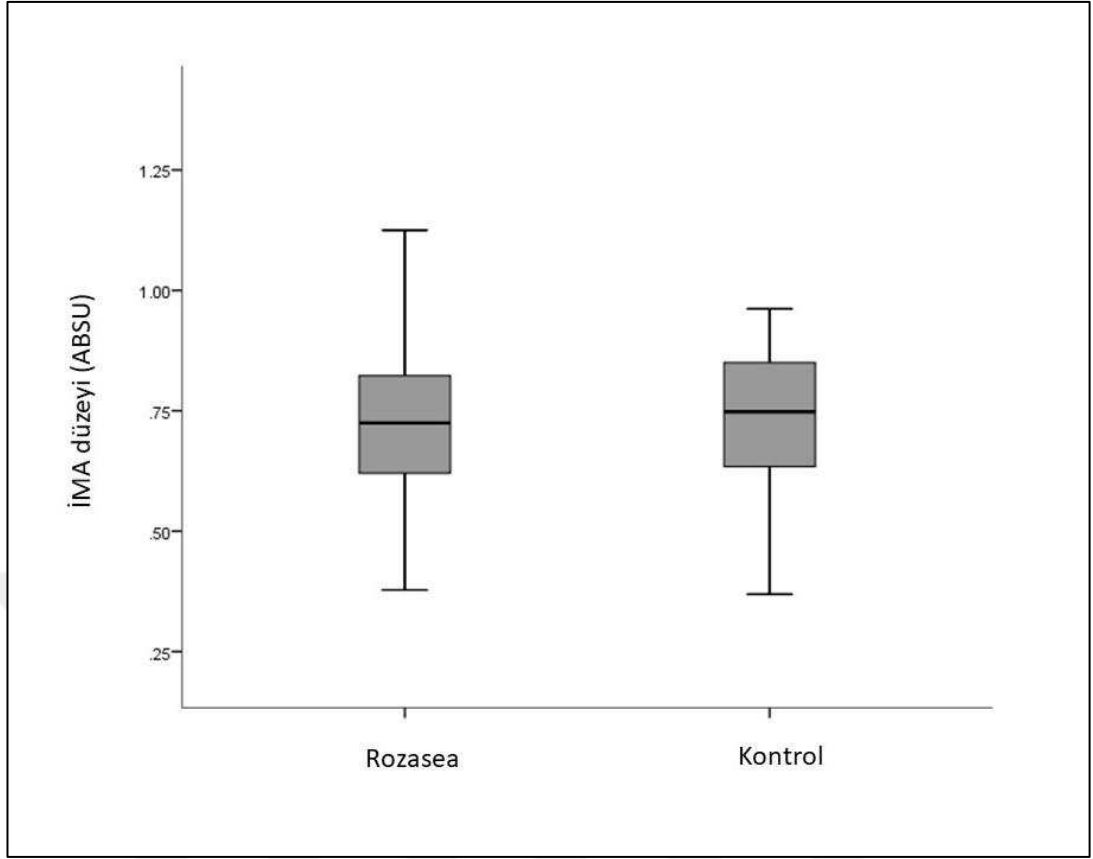
Rozasea alt tipi	Şiddeti	n	%
Eritematotelenjektazik	Hafif	16	25,8
	Orta	40	64,5
	Şiddetli	6	9,7
Papülopüstüler	Hafif	6	66,7
	Orta	3	33,3
	Şiddetli	0	0
Fimatöz	Hafif	1	100
	Orta	0	0
	Şiddetli	0	0

Serum ortalama İMA düzeyi rozasea hastalarında ortalama $0,72 \pm 0,19$ ABSU, sağlıklı kontrollerde $0,74 \pm 0,1$ ABSU bulundu. Hasta ve kontrol grubu serum İMA düzeyleri bakımından benzerdi ($p=0,32$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum İMA Düzeyleri Karşılaştırılması

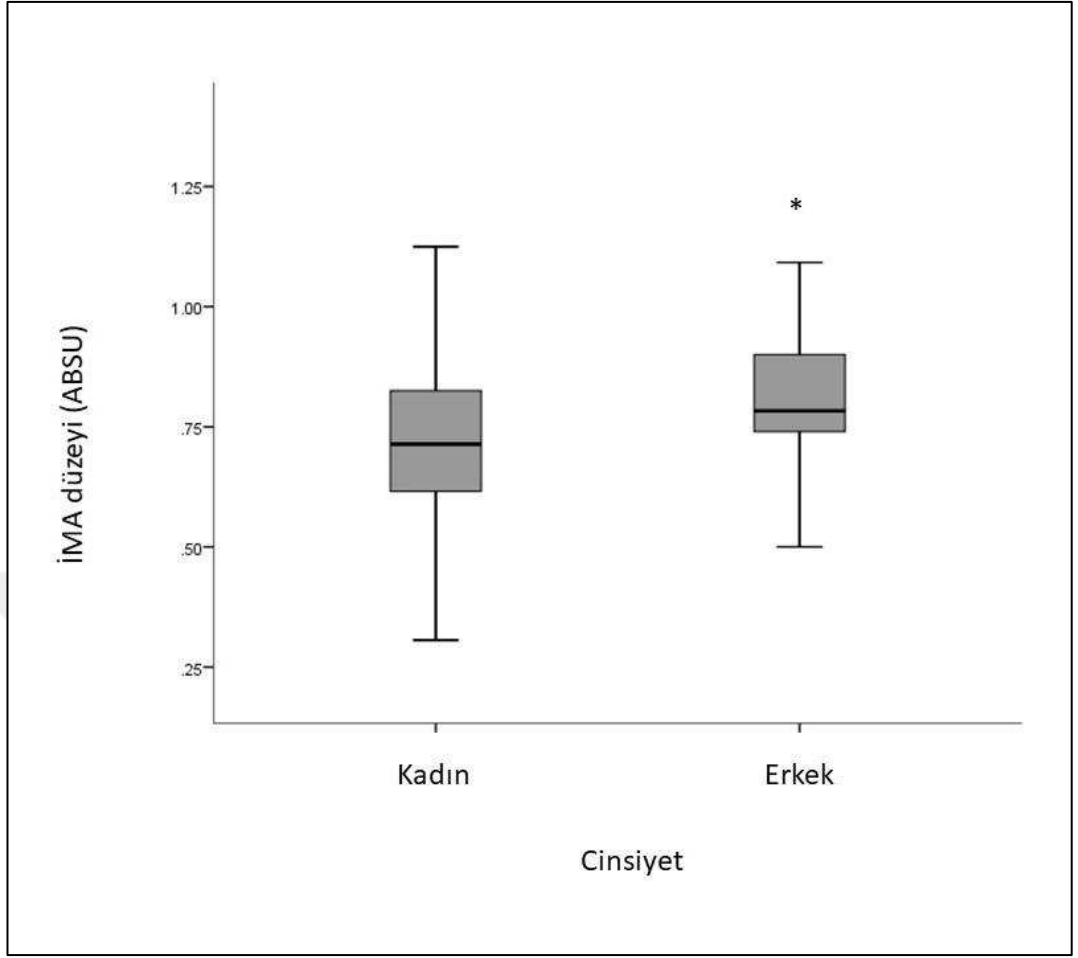
	Hasta	Kontrol	p değeri
Serum İMA ABSU Ort.±SS	$0,72 (\pm 0,19)$	$0,74 (\pm 0,14)$	0,32*

*Student T testi, ABSU=absorbans ünitesi, Ort=Ortalama, SS=Standart Sapma, p=Anlamlılık Düzeyi



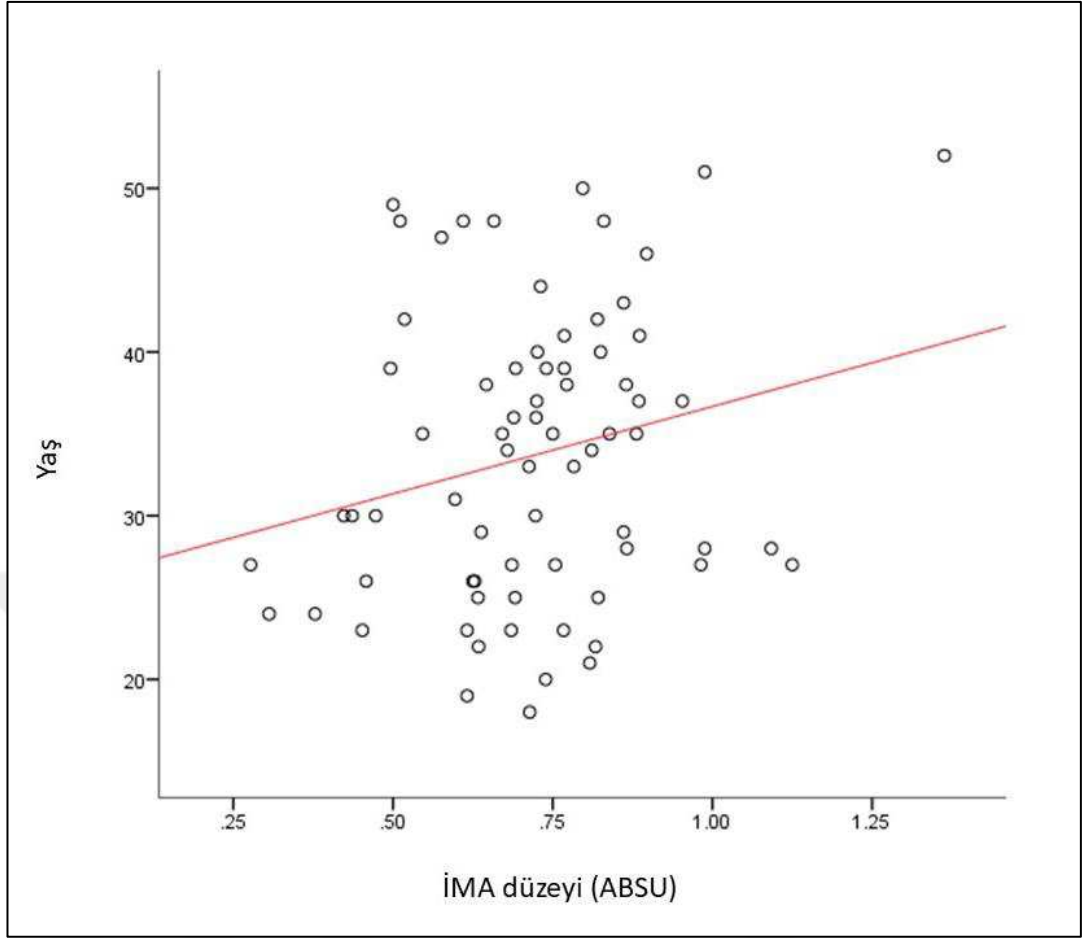
Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum İMA Düzeylerinin Dağılımını Gösteren Kutu Çizgi Grafiği

Kadın hastalarda ortalama serum İMA düzeyleri ortalama $0,72 \pm 0,17$ ABSU, erkek hastalarda $0,81 \pm 0,13$ ABSU idi. Serum İMA düzeyleri erkek hastalarda istatiki olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,015$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hasta Grubunda Kadın ve Erkek Cinsiyette Serum İMA Düzeylerinin Dağılımını Gösteren Kutu Çizgi Grafiği

Serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalarının yaşı arasında istatistiksel anlamlılık sınırında pozitif ve zayıf bir korelasyon izlendi ($p=0,058$; $r=0,23$) (Şekil 4.3).

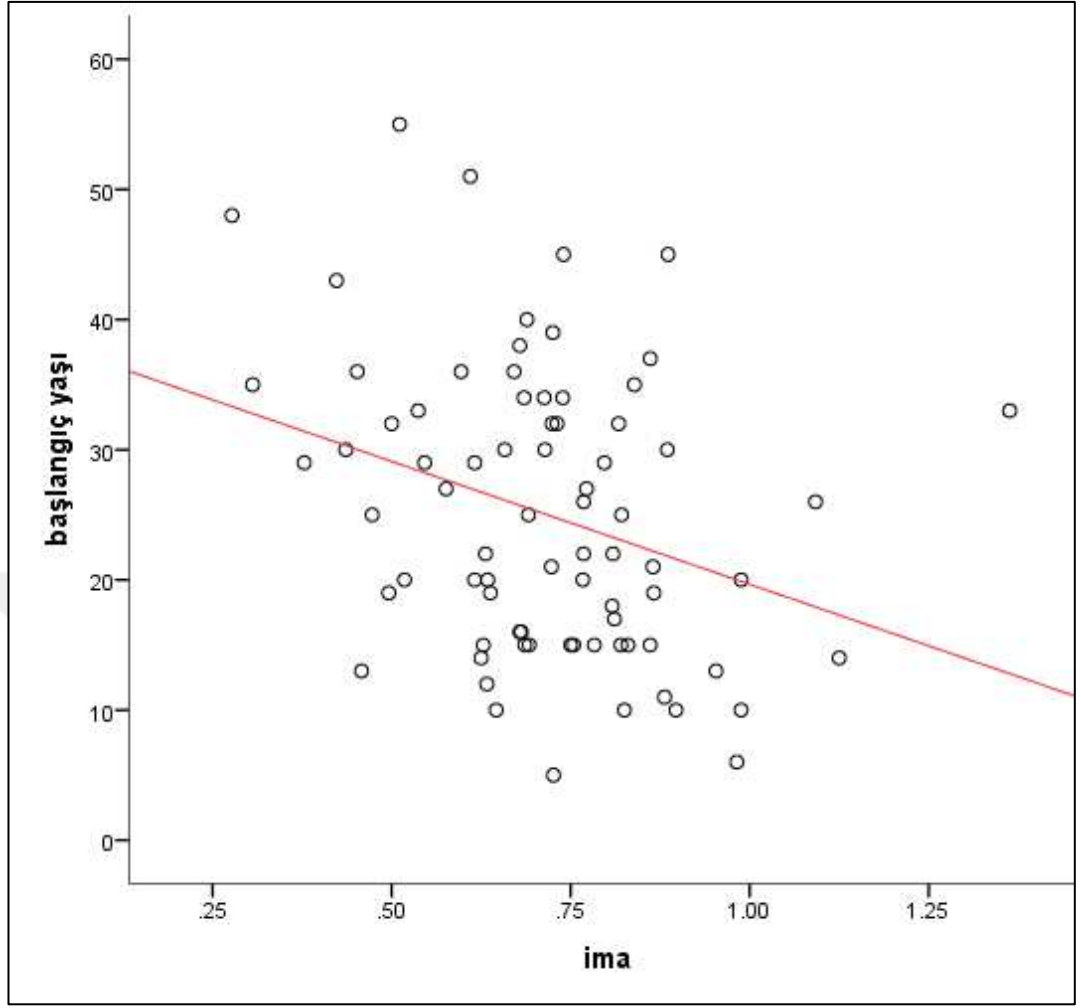


Şekil 4.3. Hasta Grubunda Serum İMA Düzeyi ile Hastaların Yaşı Arasındaki Korelasyon İlişkisi

Hasta grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı ortanca değeri 25 (15-32,75) ve ortalama hastalık süresi ortanca değeri 120 (60-171) ay, başvuru anındaki şikayetlerinin ortanca süresi 12 (6-60) ay olarak bulundu.

Serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalarının hastalık süresi [ortanca değeri 120 (60-171) ay] ve hastaların başvuru anındaki şikayet süresi [ortanca süresi 12 (6-60) ay] arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p ve r değerleri sırasıyla; $p=0,13$; $r=0,18$, $p=0,37$; $r=-0,1$).

Serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalık başlangıç yaşı ortanca değeri 25 (15-32,75) ay arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($p=0,006$; $r=-0,31$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastalık başlangıç yaşı ile Serum İMA Düzeyi Korelasyonu

Hastalarda serum İMA düzeyleri ile tetikleyici faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tetikleyici Faktörlere Göre Serum İMA Değerleri

Tetikleyici faktör serum İMA ilişkisi	Var/Yok	Serum İMA ABSU (CAA)	p değeri*
Sıcak içecek tüketimi	Var	0,72 (0,65-0,84)	0,59
	Yok	0,72 (0,60-0,81)	
Yağlı yiyecek tüketimi	Var	0,76 (0,69-0,83)	0,63
	Yok	0,72 (0,62-0,82)	
Kozmetik ürün kullanımı	Var	0,77 (0,60-0,82)	0,79
	Yok	0,71 (0,63-0,83)	
Kimyasal ürün teması	Var	0,73 (0,55-0,82)	0,40
	Yok	0,72 (0,63-0,83)	
Menstrüasyon	Var	0,72 (0,64-0,84)	0,51
	Yok	0,69 (0,58-0,81)	
Gebelik	Var	0,60 (0,45-0,75)	0,19
	Yok	0,72 (0,62-0,84)	
Oral kontraseptif kullanımı	Var	0,89 (0,67-0,89)	0,19
	Yok	0,71 (0,60-0,82)	
Baharatlı yiyecek tüketimi	Var	0,70 (0,62-0,81)	0,29
	Yok	0,77 (0,61-0,88)	
Fiziksel egzersiz	Var	0,73 (0,63-0,83)	0,62
	Yok	0,72 (0,59-0,82)	
Güneş maruziyeti	Var	0,73 (0,62-0,83)	0,27
	Yok	0,64 (0,44-0,81)	
Rüzgâr	Var	0,69 (0,62-0,82)	0,56
	Yok	0,75 (0,62-0,82)	
Soğuk hava	Var	0,73 (0,64-0,82)	0,27
	Yok	0,69 (0,55-0,83)	
Sıcak hava	Var	0,72 (0,62-0,82)	0,98
	Yok	0,74 (0,61-0,81)	
Stres	Var	0,73 (0,63-0,83)	0,32
	Yok	0,69 (0,47-0,81)	

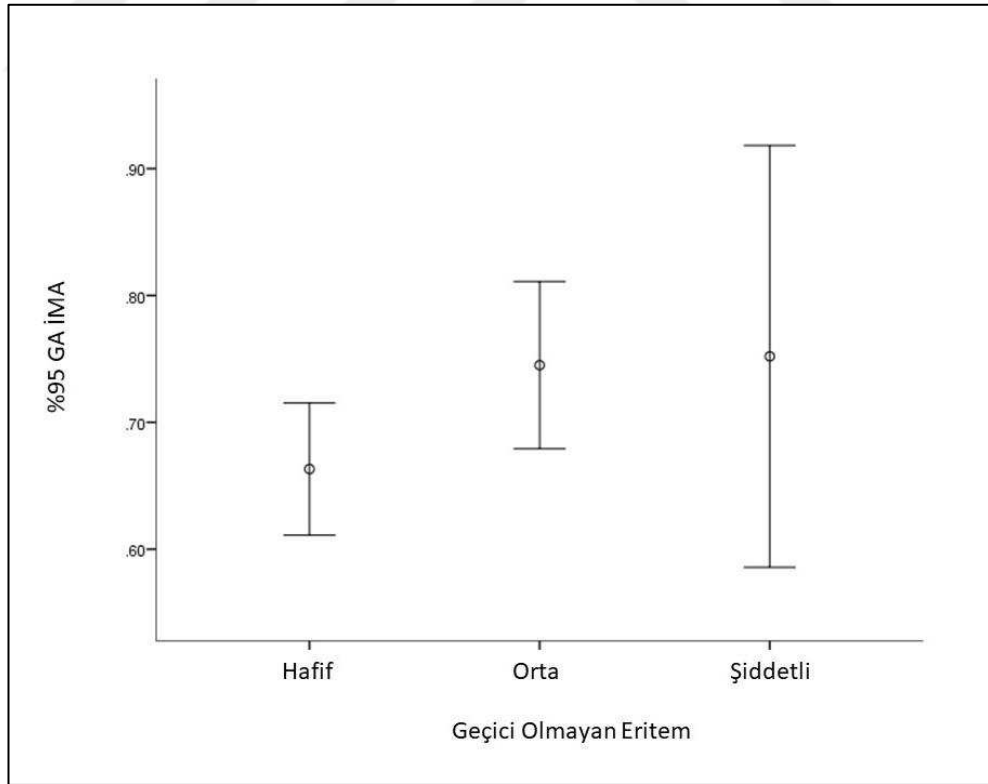
* Mann-Whitney U testi, CAA= Ortanca, ABSU=absorbans ünitesi, p=Anlamlılık Düzeyi

Hasta grubunda geçici olmayan eritem şiddeti ile serum İMA düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,045$; $r=0,24$). Diğer primer özellikler, sekonder özellikler ve rozasea alt tipi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.9), (Şekil 4.5).

Tablo 4.9. Hastalarda Serum İMA Düzeyinin Primer Özellikler, Sekonder Özellikler ve Rozasea Alt Tipi ile Korelasyonu

	p*	r
Primer özellikler		
Flushing	0,24	0,14
Geçici olmayan eritem	0,045	0,24
Papül ve püstül	0,99	0,01
Telanjiyektazi	0,07	0,21
Sekonder özellikler		
Yanma-Batma	0,83	0,03
Plak oluşumu	0,46	0,08
Ciltte kuruluk	0,87	0,02
Ödem	0,45	0,09
Oküler semptom	0,73	0,04
Fimatöz değişiklikler	0,73	-0,04
Rozasea tipi		
Eritematotelanjiyektazik	0,22	0,15
Papülopüstüller	0,96	0,01
Fimatöz	0,21	-0,15

* Spearman korelasyon testi, p=Anlamlılık Düzeyi, r=Spearman korelasyon katsayısı



Şekil 4.5. Geçici Eritem Şiddeti ile Serum İMA Düzeyi Korelasyonu

5. TARTIŞMA

Rozasea, yanakları, burnu, çeneyi ve alını etkileyen kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastalık rekürren epizodik flushing, eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle karakterizedir (1). Prevelansının dünya çapında %5'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (78).

Rozasea hayatı tehdit eden bir hastalık olmasa da, önemli psikososyal morbidite ile ilişkilidir. Hastalarda rutin günlük aktiviteleri olumsuz etkileyebilecek derecede eşlik eden depresyon ve anksiyete bildirilmiştir (79).

Rozasea çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinler de dahil olmak üzere her yaşta gelişebilmektedir ancak genellikle başlangıç 20-50 yaşları arasındadır. Kadınlar erkeklere göre daha sık etkilenir. Rozaseanın kadınlarda daha sık görülmesi kadınların kozmetik kaygısının erkeklerden daha fazla olması ve bu şikayetler için hastaneye daha sık başvurusu olasılığı ile açıklanabilir (80).

Çalışmamızda rozasea grubundaki 72 hastanın %80,6'sını kadın hastalar %19,4'nü erkek hastalar oluşturmakta olup, ortalama yaş 33,7 yıl olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde edilen epidemiyolojik veriler literatür ile uyumlu olarak izlenmiştir. Rozasea herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, literatürde hastalık başlangıcının tipik olarak 30 yaşından sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (81). Türkiye'den 308 rozasea hastasının dahil edildiği, rozaseanın hayat kalitesi üzerine etkisinin değerlendirildiği Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir çalışmada hastalık başlangıç yaşı 36,3 yıl, ortalama hastalık süresi 77,3 ay olarak bulunmuşken, bizim çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 25 yıl, ortalama hastalık süresi 120 ay, hastaların başvuru anındaki şikayetlerinin süresi 15 ay olarak bulunmuştur (82).

Rozasea hastalarında ailede rozasea öyküsü, rozaseası olmayanlara göre belirgin olarak fazladır. Türkiye'den Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aile hikayesi hastaların % 33,4'ünde pozitif bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda ise 72 rozasea hastasının %54,2'sinde ailede rozasea öyküsü saptandı.

Rozaseanın cilt fototipi I ve II olan kişilerde daha sık olduğu bildirilmiştir. Abram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rozasea hastalarının %57 ile en sık cilt fototipi III'e sonrasında ise %34 ile cilt fototipi II'e sahip olduğu görülmüştür (83). Türkiye'den Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rozasea hastalarında en sık %46,4 ile deri fototipinin, tip II, sonrasında ise sırasıyla %40,6 deri fototipi III ve %9,1 tip I ve en az sıklıkta %3,9 ile deri fototipinin, tip IV görülmüştür (82). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak %50 hastanın deri fototipi II'ye sahip olduğu bulunmuştur. Hastaların %29,2'si deri fototipi III, %19,4'ü deri fototipi I'e sahip iken, %1,4'ünde deri fototipi IV mevcuttu.

Literatürde rozasea alt tiplerinin prevalansını inceleyen çalışmaların çoğunda bizim çalışmamıza benzer şekilde ET rozasea en sık görülen tip olduğu bildirilmiştir. Aksoy ve arkadaşlarının çalışmasında PP rozasea %50,6, ET rozasea %48,7 ve fimatöz rozasea %4,7 hastada gözlenmiştir. Türkiye'den Hayran ve arkadaşlarının 100 rozasea hastasında yaptığı bir çalışmada ET rozasea %63, PP rozasea %25 ve fimatöz rozasea %9 hastada gözlenmiştir (84). Çalışmamızda ET rozasea %86,1 ile hastalarda en sık gözlenen rozasea alt tipiydi. PP tip %12,5, fimatöz tip ise hastaların %1,4'ünde gözlemlendi.

Yanma-batma hissi, kuruluk, kaşıntı, güneş hassasiyeti, leke, yağlanma, flushing, topikal tedavi ve kozmetiklere karşı duyarlılık rozasea hastalarında sıklıkla karşılaşılan şikayetlerdir. Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rozasea hastalarında eşlik eden semptomlar incelenmiş ve hastaların %78,2'sinde yanma, %47,1'inde kaşıntı olduğu bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda en sık eşlik eden semptomlar flushing (%94,4), güneş hassasiyeti (%93,1), yanma (%75) ve kaşıntı (%58,3) idi. Ağrı, kozmetik intoleransı, yağlanma ve leke oluşumu da diğer görülen semptomlar arasındaydı.

Güneş maruziyeti, sıcak hava, soğuk hava, rüzgar, stres, fiziksel egzersiz, kimyasal irritasyon, baharatlı yiyecekler, sıcak yiyecek ve içeceklerin rozasea şikayetlerini arttırdığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların tamamında en az bir tetikleyici faktör varlığı tespit edildi. Hastaların %95,8'inde saptanan güneş maruziyeti ve sıcak hava, rozasea hastaları arasında en sık tetikleyici faktörler olarak

tespit edildi. Hastaların %88,9'unda stres ile şikayetler ile alevlenirken, %80,6'sında fiziksel egzersizin rozaseayı başlatabildiği ya da var olan semptomları arttırabildiği saptandı. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, soğuk hava, menstrüasyon, rüzgar rozaseayı alevlendiren nadir faktörler arasındaydı. Duman ve arkadaşlarının rozaseada yaptığı bir çalışmada hastaların %90'nında termal uyarılar sonrası, %78'inde güneş maruziyeti, %56'sında emosyonel stres, % 31'inde baharatlı yiyecekler ile alevlenme saptanmıştır. % 8 hastada ise rozaseayı alevlendiren herhangi bir faktöre rastlanmamıştır (86).

Rozasea derinin sık görülen ve kronik bir hastalığıdır. Altta yatan mekanizmalar iyi aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte rozaseanın patogenezinde inflamasyonun merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir. Rozaseanın antiinflamatuvar tedaviyle iyileşmesi ve histopatolojisinde mikst tip inflamatuvar infiltrat varlığı hastalığın primer inflamatuvar bir hastalık olduğu hipotezini de desteklemektedir (29). Rozasea ilişkili inflamasyonda özellikle nötrofiller rol alır. Püstül oluşumu ve intrafoliküler nötrofil infiltrasyonu PP rozaseada belirgindir. Nötrofiller tarafından salınan proteazlar, elastin ve kollajenin yapısını bozarak ciltte kapiller ve lenfatik sistem bütünlüğünün bozulmasına neden olabilir. Eğer inflamasyon uzun süre devam ederse fibroplazi ve nihayetinde fimatöz rozasea gelişir. Amir Ali ve arkadaşlarının rozasea hastalarında dokuda IL-17 düzeyinin araştırıldığı çalışmada T hücre aktivitesi ve IL-17 ile immün boyama PP rozaseada en yüksek ardından fimatöz ve en azda ET tip rozaseada gözlenmiştir (87). Rozasea hastalarında yapılan gen analizinde hem doğal hem adaptif immün sistem ile ilgili birçok genin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Doğal bağışıklık sistemi ile ilgili genlerin artmış ekspresyonu tüm rozasea alt tiplerinde izlenirken, adaptif immün sistem genlerindeki artmış ekspresyonu yalnızca PP rozasea ve fimatöz rozaseada saptanmıştır (88). Hastalığın moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da immün sistem aktivasyonu ve oluşan serbest oksijen radikallerinin katkısı sonucundaki oksidatif stresin hastalık patofizyolojisinde önemli yeri olduğu düşünülmektedir (3). Rozasea oluşum sürecindeki oksidan ve antioksidanlar arasındaki denge incelendiğinde sonuçlar, oksidatif stresin rozaseanın ortaya çıkmasında önemli olabileceğine dair kanıtlar sağlamaktadır. Tiyoller sülfhidril grupları içeren önemli antioksidanlardır. Şener ve

arkadaşları 50 rozasea hastasında rozasea patogenezinde antioksidan düzeyini araştırdıkları çalışmada rozasea hastalarında kontrol gruba göre tiyol/disülfid dengesinin azaldığı bulmuşlar ve oksidatif stresin rozasea patogenezinde anahtar bir rolü olabileceğini bildirilmişlerdir (89). Paraoksonaz-I bir antioksidan enzimdir ve paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerine sahiptir. Lipid hidroperoksit, oksidatif stresi gösteren bir belirteçtir. Takci ve arkadaşları 39 rozasea hastasında rozasea hastalarında yaptığı bir çalışmada serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin daha düşük ve serum lipid hidroperoksit düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçların, rozasea patogenezinde oksidatif stresin rolünü desteklediğini öne sürmüşlerdir (90).

Albümin kobalt, bakır ve nikel gibi metallere amino terminal ucu tarafından doğrudan bağlanabilir. İskemi, hipoksi, asidoz ve serbest oksijen radikal hasarı gibi durumlarda albüminin amino terminal kısmı modifiye olarak kobalt, nikel ve bakır gibi metalleri bağlama kapasitesi azalır. Değişikliğe uğrayan bu yeni yapı İMA olarak isimlendirilir (74).

İMA, son yıllarda tanımlanmış, doku iskemisini ve oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteçtir. İMA oksidatif stresin rol oynadığı birçok hastalıkta yüksek bulunmuştur. Serum İMA'nın yüksek bulunduğu hastalıklar arasında diabetes mellitus, mutiple skleroz, preeklampsi ve polikistik over sendromu, dermatolojik hastalıklardan da vitiligo, psoriasis, alopesi areata, Behçet hastalığı gibi birçok hastalık bulunmaktadır (8–11,77).

Biz de oksidatif streste yeni bir belirteç olan İMA'nın, patogenezinde oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülen rozaseada yükselebileceğini düşündük. Ancak çalışmamızda hasta grubunda ortalama serum İMA değeri $0,72 \pm 0,19$ ABSU, kontrol grubunda $0,74 \pm 0,14$ ABSU olarak hesaplandı ve serum İMA düzeyi açısından rozasea grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,32$).

Öztaş ve arkadaşlarının 19 rozasea hastasında dokuda serbest oksijen radikallerinin rolünü araştırdığı bir çalışmada süperoksit dismutaz seviyesi şiddetli

hastalarda düşük iken hafif ve orta şiddetteki hastalarda yüksek çıkmıştır. Öztaş ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %52,6'sı hafif ve orta şiddette, %47,4'ü ise şiddetli hastalardan oluşmaktaydı. Yine serbest oksijen radikalleri tarafından lipid peroksidasyonu ürünü olarak oluşan malondialdehit seviyesi şiddetli rozasea hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hafif şiddetli rozasea hastalarında artan antioksidan aktiviteye bağlı oksidatif ürünlerin seviyesi değişmezken şiddetli olgularda azalan antioksidan aktiviteye bağlı olarak oksidatif ürünlerin arttığı gösterilmiştir (55).

Çalışmamızda ET rozasea hastalarının %90,3'u hafif ve orta şiddetli formdayken, PP rozasea hastalarının %66,7 ise hafif şiddetli formdaydı. Bizim çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunu hafif ve orta şiddetteki hastalar oluşturduğundan dolayı oksidatif stresin antioksidan mekanizmalarla kompanse edilmiş olabileceğini düşünüyoruz.

Rozasea hastalarında oksidatif stresin araştırıldığı çalışmalar çoğunlukla inflamasyonun daha belirgin olduğu, PP tip orta ve şiddetli rozasea hastalarından oluşmaktadır. Bakar ve arkadaşları 17 PP tip rozasea hastasından oluşan ve dokuda ROS seviyesine bakıldığı çalışmalarında rozasea hastalarında ROS seviyesini kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulmuşlardır (28). Falay Gur ve arkadaşlarının 40 rozasea hastasında oksidatif stresi araştırdığı bir başka çalışmada, çalışmaya alınan 70 hastanın %42,5'i ET tip, %37,5 PP tip, %20'si fimatöz tip rozaseadan oluşmaktaydı. Total oksidatif kapasite, oksidatif stres indeksi hasta grubunda, total antioksidan düzeyi ise sağlıklı gönüllü grubunda yüksek çıkmıştır (91). Bizim çalışmamızda hasta grubunun ağırlıklı olarak inflamasyonun daha az olduğu ET tip rozasea hastalarından oluşması ve çalışmaya katılan hastaların hastalık şiddetinin hafif ve orta şiddette olmasından dolayı oksidatif stresin sistemik dolaşıma yansımadağını düşünüyoruz. Rozasea patogenezinde oksidatif stresin önce hastalık bölgesinde başlayıp, daha sonra hastalık şiddetine göre sistemik dolaşımda anlamlı seviyelere ulaşabileceğini düşünüyoruz.

Serum İMA düzeyi kadın hastalarda ortalama $0,72 \pm 0,17$ ABSU, erkek hastalarda $0,81 \pm 0,13$ ABSU idi. Serum İMA düzeyi erkek hastalarda belirgin olarak

yüksek bulundu ($p=0,015$). Bunun sebebi erkeklerin mesleklerinden dolayı dış ortamda ultraviyole ışınına maruz kalmaları sonucu oluşan inflamasyon ve oksidatif stresin daha fazla olması olabilir.

Çalışmamızda rozasea hastalık alt grupları ile serum İMA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Takci ve arkadaşlarının rozasea hastalarında yaptığı çalışmada da, çalışmamıza benzer şekilde rozasea alt grupları arasında oksidan/antioksidan seviyesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (90). Turkmen ve Sener'in rozasea hastalarında oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmalarda ise rozasea hastalık alt grubu ile oksidatif stres ilişkisine bakılmamıştır (85,89).

Çalışmamızda serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalarının hastalık süresi ve hastaların şu anki şikayet süresi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Erdoğan ve arkadaşlarının rozasea hastalarında yaptığı bir çalışmada benzer şekilde hastalık süresi ile oksidatif stres arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (92). Serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalık başlangıç yaşı arasında ise negatif korelasyon gözlemlendi ($p=0,006$; $r=-0,31$).

Hasta grubunda geçici olmayan eritem şiddeti ile serum İMA düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,045$; $r=0,24$). Rozasealı hastalardan alınan biyopsilerde, VEGF ekspresyonu lezyonlu deride lezyonsuz deriden daha yüksek bulunmuştur. VEGF deride damarların dansitesini ve lökositlerin adezyonunu artırarak kronik inflamasyona zemin hazırlamaktadır (93). Geçici olmayan eritem şiddeti ile serum İMA seviyesi arasındaki pozitif korelasyonun yüksek VEGF seviyesine bağlı oluşan inflamasyondan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Diğer primer özellikler ile serum İMA arasında ise korelasyon izlenmedi. Literatürde rozasea hastalarında primer özellikler ile oksidatif stres ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda rozasea hastalarında semptom sıklığı, tetikleyici faktörler, aile hikayesi ve sekonder özellikler arasında korelasyon gözlenmedi. Erdoğan ve

arkadaşlarının rozasea hastalarında oksidasyon ürünleri ve total oksidan/antioksidan statüsünü araştırdığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde aile hikayesi ve tetikleyici faktörler ile oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (92). Serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalarının yaşı arasında istatistiksel anlamlılık sınırında pozitif ve zayıf bir korelasyon izlendi. Ataş ve arkadaşlarının vitiligo hastalarında serum İMA düzeyini değerlendirdiği çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde serum İMA düzeyi ile hasta yaşı arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Yine Stea ve arkadaşlarının kadın ve erkeklerde serum İMA düzeyini karşılaştırdığı çalışmada 45 yaş üzerinde, 45 yaş altına göre serum İMA düzeyi belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun yaşla birlikte antioksidan kapasitesinin azalmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (8,94)

Literatürde daha önce rozasea hastalarında serum İMA düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız rozasea hastalarında serum İMA seviyelerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Oksidatif stresin araştırıldığı çalışmalarda, ortaya çıkan sonucu etkilememesi için bilinen oksidatif stresi artıran; sigara kullanımı, sistemik hastalık, ilaç kullanımı, yakın zamanlı travma ve majör cerrahi öyküsü eşlik eden hastaların çalışma dışı bırakılması gerekmektedir (95). Türkmen'in rozasea hastalarında antioksidan düzeyini araştırdığı çalışmada rozasea oksidatif stresi etkileyecek; sigara kullanımı, sistemik hastalık, sistemik ilaç kullanımı gibi dışlama kriterlerini sadece kontrol grubunda kullanmış, hasta grubunda kullanmamıştır (85). Öztaş ve arkadaşlarının rozasea hastalarında ROS'un etyopatogeneizde rolünün araştırıldığı çalışmada hasta grubunda sadece sigara kullanımı ve son altı ay içinde sistemik tedavi kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (55). Takci ve arkadaşlarının rozasea hastalarında oksidatif stres markırı paroksonaz ve arilesteraz aktivitesine bakıldığı çalışmada son 6 ayda herhangi bir tedavi alan, güneş koruyucu kullanan ve sigara içen hastalar dışındaki rozasea hastaları çalışmaya alınmıştır (90).

Çalışmamızda bilinen serum İMA düzeyini ve oksidatif stresi artıran faktörlerinden herhangi birine sahip olan tüm kişileri çalışma dışı bırakarak serum İMA düzeyi ve oksidatif strese etki riskini minimuma indirmeyi hedefledik.

Çalışmamızın güçlü yönleri hasta sayısının, rozaseada oksidatif stresin rolünün araştırıldığı diğer çalışmalardan fazla olması, bilinen serum İMA düzeyini ve oksidatif stresi etkileyebilecek faktörlere sahip olan kişilerin çalışmaya dahil edilmemesi, rozasea alt grupları arasında oksidatif stres düzeyinin değerlendirilmesi, kısıtlılıkları ise; genel olarak çalışmamızda kadın hasta sayısının fazla olması, rozasea alt türlerinin sayısal olarak homojen olmaması ve şiddetli kliniğe sahip hasta sayısının az olması olarak sayılabilir.

Bir hastalığın patogenezinin anlaşılması o hastalığa özgü tedavilerin geliştirilmesinde en önemli basamaklardan biridir. Literatüre bakıldığında rozasea etyopatogenezinin yönelik birçok çalışma mevcuttur ancak etiyolojide düşünülen oksidatif stres düzeyinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Rozasea hastalıklarında serum İMA düzeyini araştıran çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bu açıdan literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Kliniği şiddetli hasta sayıları artırılarak yapılacak olan yeni çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında yol gösterici olabileceği ve rozasea etiyolojisinin açıklığa kavuşmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Rozasea kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin, immün disregülasyonun, mikrobiyal ajanların, nörovasküler değişikliklerin ve oksidatif stresin rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bir hastalığın patogenezinin anlaşılması o hastalığa özgü tedavilerin geliştirilmesinde en önemli basamaklardan biridir. Literatüre bakıldığında rozasea etyopatogenezinin yönelik birçok çalışma mevcuttur ancak etiolojide düşünülen oksidatif stres düzeyinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır.

İskemi modifiye albümin (İMA), doku iskemisini, inflamasyon ve oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteçtir. Bu çalışmada rozasea hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon belirteci olan iskemi modifiye albümin düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Hasta ve kontrol grubu arasında serum İMA düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki hastaların çoğunu hafif ve orta şiddette rozaseaya sahip hastalar olduğundan, oksidatif stresin antioksidan mekanizmalarla kompanse edilmiş olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca rozaseada oksidatif stresin önce hastalık bölgesinde başlayıp hastalık şiddetine göre sistemik dolaşımda görülebileceğini, bizim çalışmamızda hasta grubunun ağırlıklı olarak hafif ve orta şiddette hastalığa sahip olmasından dolayı oksidatif stresin sistemik dolaşıma yansımadağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda serum İMA düzeyleri erkek hastalarda belirgin olarak daha yüksek bulundu. Bunun sebebi erkeklerin mesleklerinden dolayı dış ortamda ultraviyole ışınına maruziyeti sonrası oluşan inflamasyon ve oksidatif stresin daha fazla olması olabilir.

Serum İMA düzeyleri ile rozasea hastalarının yaşı arasında istatistiksel anlamlılık sınırında pozitif ve zayıf bir korelasyon izlendi. Bunun yaşla birlikte antioksidan kapasitesinin azalmasından kaynaklanabileceğini düşünüldü.

Hasta grubunda geçici olmayan eritem şiddeti ile serum İMA düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu. Serum İMA düzeyi ile hastalık süresi, şikayetlerin süresi, aile öyküsü, rozasea alt tipi, tetikleyici faktörler, diğer primer ve sekonder özellikler arasında ilişki saptanmadı.

Rozasea hastalıklarında serum İMA düzeyini araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu açıdan literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Kliniği şiddetli rozasea hastalarının daha fazla yer aldığı bir hasta grubunda yapılacak yeni çalışmaların bu konunun aydınlatılmasında yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr;2017(5):CD003262.
2. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):749–58.
3. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep;17(9).
4. Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia - A preliminary report. *J Emerg Med*. 2000 Nov;19(4):311–5.
5. Ahmad A, Manjrekar P, Yadav C, Agarwal A, Srikantiah RM, Hegde A. Evaluation of ischemia-modified albumin, malondialdehyde, and advanced oxidative protein products as markers of vascular injury in diabetic nephropathy. *Biomark Insights*. 2016;11:63–8.
6. Aydin O, Ellidag HY, Eren E, Kurtulus F, Yaman A, Yilmaz N. Ischemia modified albumin is an indicator of oxidative stress in multiple sclerosis. *Biochem Medica*. 2014;24(3):383–9.
7. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril*. 2011;95(1):310–3.
8. Ataş H, Kocabiyik M, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Usefulness of ischemia-modified albumin in predicting oxidative stress in patients with vitiligo. *Biomark Med*. 2017;11(6):439–49.
9. Özdemir M, Kiyici A, Balevi A, Mevlitoğlu I, Peru C. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(6):610–4.
10. Ataş H, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Ischemic modified albumin as a new biomarker in predicting oxidative stresin alopecia areata. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(1):129–38.
11. Kiliç S, Işık S, Merve Hiz M, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The ischemia modified albumin and mean platelet volume levels in patients with Behçet’s disease. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2016;33(5):345–8.
12. Hirsch RJ, Weinberg JM. Rosacea 2000. *Cutis*. 2000 Aug;66(2):125–8.
13. Powell FC, Raghallaigh SN. Rosacea and Related Disorders, bolognia. In: Bolognia, Jean L., Julie V. Schaffer LC, editor. 4th ed. 2018. p. 604–14.
14. Jansen T, Plewig G. Rosacea: Classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997 Mar;90(3):144–50.
15. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: Prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul;63(1):33–9.
16. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):598–605.
17. Wayne Blount B, Pelletier AL. Rosacea: A common, yet commonly overlooked, condition. *Am Fam Physician*. 2002;66(3).
18. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*. 2008;217(2):169–72.

19. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* 2010 May;90(3):269–73.
20. Rueda LJ, Motta A, Pabón JG, Barona MI, Meléndez E, Orozco B, et al. Epidemiology of rosacea in Colombia. *Int J Dermatol.* 2017 May;56(5):510–3.
21. Cheong KW, Yew YW, Lai YC, Chan R. Clinical characteristics and management of patients with rosacea in a tertiary dermatology center in Singapore from 2009 to 2013. *Int J Dermatol.* 2018 May;57(5):541–6.
22. Buechner SA. Rosacea: An update. *Dermatology.* 2005;210(2):100–8.
23. Lacz NL, Schwartz RA. Rosacea in the pediatric population. *Cutis.* 2004 Aug;74(2):99–103.
24. Elsaie ML, Choudhary S. Updates on the pathophysiology and management of acne rosacea. *Postgrad Med.* 2009 Sep;121(5):178–86.
25. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol.* 2015 Jun;135(6):1548–55.
26. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol.* 1998 Nov;111(5):864–72.
27. Kawaguchi Y, Tanaka H, Okada T, Konishi H, Takahashi M, Ito M, et al. The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 1996;288(1):39–44.
28. Bakar Ö, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Mar;32(2):197–200.
29. Jones DA. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic acid. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 Jan;2(1):26–30.
30. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* 2012 Apr;132(4):1253–62.
31. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Sep;51(3):327–41.
32. Roihu T, Kariniemi AL. Demodex mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol.* 1998 Nov;25(10):550–2.
33. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):3–6.
34. Basta-Juzbašić A, Šubić JŠ, Ljubojević S. Demodex folliculorum in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clin Dermatol.* 2002;20(2):135–40.
35. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Nov;41(5 I):775–7.
36. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):187–93.
37. Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: Epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jan;52(1):74–87.
38. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate

- inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*. 2007 Sep;157(3):474–81.
39. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):753–60.
 40. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis*: A possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):49–52.
 41. Dahl M V., Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: Possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Feb;50(2):266–72.
 42. Szlachet A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2002;16(4):328–33.
 43. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: A concise review. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. 2014. p. 11950–61.
 44. El-Khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh AS, Abd Alsalam F, Ghonaim N, Abou-Bakr A. Role of *Helicobacter pylori* in common rosacea subtypes: A genotypic comparative study of Egyptian patients. *J Dermatol*. 2012;39(12):989–95.
 45. Son SW, Kim IH, Oh CH, Kim JG. The response of rosacea to eradication of *Helicobacter pylori* [16]. Vol. 140, *British Journal of Dermatology*. England; 1999. p. 984–5.
 46. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2009 Aug;55(2):77–81.
 47. Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: A clinicopathological approach. *Dermatology*. 2004;209(3):177–82.
 48. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. 2012 Nov;61(PART 11):1504–10.
 49. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):53–62.
 50. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011 Dec;15(1):40–7.
 51. Yamasaki K, Kanada K, MacLeod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):688–97.
 52. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007 Aug;13(8):975–80.
 53. De Yang B, Chen Q, Schmidt AP, Anderson GM, Wang JM, Wooters J, et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med*. 2000 Oct;192(7):1069–74.
 54. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation

- and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017 Aug;26(8):659–67.
55. Öztas MO, Balk M, Ögüs E, Bozkurt M, Ögüs IH, Özer N. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Mar;28(2):188–92.
 56. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr;46(4):584–7.
 57. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):148–55.
 58. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea [14]. Vol. 53, *Journal of the American Academy of Dermatology*. United States; 2005. p. 918–9.
 59. Starr PAJ, Macdonald A. Oculocutaneous Aspects of Rosacea. *J R Soc Med*. 1969 Jan;62(1):9–11.
 60. Chen DM, Crosby DL. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Aug;37(2 II SUPPL.):346–8.
 61. Scheinfeld N, Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med*. 2010 Jan;122(1):139–43.
 62. Del Rosso JQ, Tangheiti E, Webster G, Gold LS, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jun;12(6):17–24.
 63. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):499–512.
 64. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Tangheiti E, Eichenfield L, et al. Consensus recommendations from the american acne and rosacea society on the management of rosacea, part 2: A status report on topical agents. *Cutis*. 2013 Dec;92(6):277–84.
 65. Kim MB, Kim GW, Park HJ, Kim HS, Chin HW, Kim SH, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2011 Dec;38(12):1135–9.
 66. Guerrero-González GA, Herz-Ruelas ME, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Crusted Demodicosis in an Immunocompetent Pediatric Patient. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:1–3.
 67. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinyer L, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: Results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatology*. 2014 Jan;13(1):56–61.
 68. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M, Schöfer H, Lehmann P, et al. Rosacea-S1 guideline. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2013 Aug;11(8):768–80.
 69. MARSDEN JR, SHUSTER S, NEUGEBAUER M. Response of rosacea to isotretinoin. *Clin Exp Dermatol*. 1984 Sep;9(5):484–8.
 70. D’Erme AM, Boca A, Sabau M, Milanesi N, Simonacci F, Gola M. Successful treatment of rosacea fulminans in a 59-year-old woman with macrolide antibiotics and prednisone. Vol. 55,

- International Journal of Dermatology. England; 2016. p. e470–2.
71. Clark SM, Lanigan SW, Marks R. Laser treatment of erythema and telangiectasia associated with rosacea. *Lasers Med Sci.* 2002;17(1):26–33.
 72. Sarradet DM, Hussain M, Goldberg DJ. Millisecond 1064-nm Neodymium:YAG laser treatment of facial telangiectases. *Dermatologic Surg.* 2003 Jan;29(1):56–8.
 73. Kraeva E, Ho D, Jagdeo J. Successful treatment of rhinophyma with fractionated carbon dioxide (CO₂) laser in an African-American man: Case report and review of literature of fractionated CO₂ laser treatment of Rhinophyma. *J Drugs Dermatology.* 2016 Nov;15(11):1465–8.
 74. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: An endogenous response to ischemia? [6]. Vol. 108, *International Journal of Cardiology.* Netherlands; 2006. p. 410–1.
 75. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Mar;91:17–23.
 76. Gaze DC. Ischemia Modified Albumin: A novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(4):333–41.
 77. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - Review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Feb;49(2):177–84.
 78. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Vol. 179, *British Journal of Dermatology.* 2018. p. 282–9.
 79. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Nov;71(5):973–80.
 80. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: An overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2005 May;19(3):273–85.
 81. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - Global diversity and optimized outcome: Proposed international consensus from the Rosacea international expert group. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011 Feb;25(2):188–200.
 82. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: Effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol.* 2010 Oct;163(4):719–25.
 83. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010 May;24(5):565–71.
 84. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduman T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):348–54.
 85. Turkmen D. Serum bilirubin and uric acid antioxidant levels in rosacea patients. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(10):2717–20.
 86. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: A case control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014 Sep;28(9):1165–9.

87. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(6):635–41.
88. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2011 Dec;15(1):2–11.
89. Sener S, Akbas A, Kilinc F, Baran P, Erel O, Aktas A. Thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019 Mar;38(1):55–8.
90. Takci Z, Bilgili SG, Karadag AS, Kucukoglu ME, Selek S, Aslan M. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015 Feb;29(2):367–70.
91. Falay Gur T, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(9):759–67.
92. Erdogan HK, Bulur I, Kocaturk E, Saracoglu ZN, Alatas O, Bilgin M. Advanced oxidation protein products and serum total oxidant/antioxidant status levels in rosacea. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2018 Jun;35(3):304–8.
93. Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* 2007 Oct;34(10):748–53.
94. Stea S, Pasquale D De, Beraudi A, Catalani S, Amabile M, Bracci G, et al. Ischemia-Modified Albumin Expression: Is there a Difference between Male and Female Subjects? *Clin Lab.* 2019 Jun;65(6).
95. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol.* 2002 Aug;156(3):274–85.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Orhan Şen

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Yaptı (Aralık 2018)

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016)

III- Ünvanları

Eylül 2016 – Mart 2017: Kozaklı Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Hastanesi

- Pratisyen Hekim

Mart 2017 – Haziran 2017: Ankara Ulucanlar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

Eylül 2016 – Mart 2017: Kozaklı Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Hastanesi

- Pratisyen Hekim

Mart 2017 – Haziran 2017: Ankara Ulucanlar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- Asistan Hekim

Haziran 2017 – Mayıs 2019: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- Asistan Hekim

Mayıs 2019– Halen: Ankara Şehir Hastanesi - Asistan Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

a) Makale/ olgu bildirimi

1. Orhan Şen, Çakmak SK, Tamer E, Başak Yalçın, Ayşe Yılmaz Çiftçi A case of palmoplantar lichen planus case of palmoplantar lichen planus. Our Dermatol Online 2018; 9(4): 460-461.

b) Sözlü Sunum:

1. Dr. Atıf Taşpınar Ankara Dermatoloji Günleri, 29 Kasım 2018, Ankara, Sözel Bildiri. “Nadir Görülen Papüler Erüpsiyon” Olgu Sunumu.

c) Poster Bildirileri:

1. Sen O, Çakmak SK, Tamer E, Başak Yalçın, Ciftci AY. A case of palmoplantar lichen planus case of palmoplantar lichen planus. *27th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Paris, France*, 12-16 Eylül 2018

2. Sen O, Yalcın B, Bozdagan O. A case of eruptive pseudoangiomatosis on young man. *24th World Congress Of Dermatology, Milan, Italy*. 10-15 Haziran 2019

3. Sen O, Ari E, Onan D, Yalcın B. Cutaneous leishmaniasis mimicking angioedema and granulomatous cheilitis. *24th World Congress Of Dermatology, Milan, Italy*, 10-15 Haziran 2019

4. Sen O, Çakmak SK, Tamer E, Yalcın B, Güreşçi S. Siklosporine yanıt veren jeneralize bir subkorneal püstüler dermatoz olgusu. *14. Ege Dermatoloji Günleri Kongresi, Muğla, Türkiye*, 1-5 Mayıs 2019

5- Orhan Şen, Artüz RF, Onan D, Kulaçoğlu S. Anuler elastolitik dev hücreli granulom: olgu sunumu *27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye*, 16-20 Ekim 2018

6- Sen O, Çakmak SK, Tamer E, Öcalan DT. Unilateral and Flexural Pityriasis Rosea: An Atypical Presentation. *6th INDERCOS Online Congress*, 11-14 Mart 2021

9. EKLER

EK-1. ROZASEA HASTALIĞINDA KLİNİK SKORLAMA

Primer Özellikler				
Geçici eritem	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

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E-19-036

036-no'lu çalışma

Hastanemiz Dermatoloji Kliniği'nden Doç.Dr.Seray Külçü Çakmak sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Orhan Şen' in tez çalışması olan "**Rosacea Tanılı Hastalarda Serum İskemi Modifiye Albumin düzeyinin Değerlendirilmesi**" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

25/07/2019

Prof. Dr. Hürrem Bódur
Etik Kurul Başkanı

Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
Tel: 0312 552 66 00

EK-3. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Orhan Şen
Uzmanlık Dalı:	Deri ve Zührevi Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi SBÜ Ankara Numune eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	16.06.2017
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	07.07.2021
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof.Dr. Başak Yalçın
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç.Dr. Seray Külcü Çakmak

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Rozase tanılı hastalarda serum iskemi modifiye albümin düzeyinin değerlendirilmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Rozase tanılı hastalarda serum iskemi modifiye albümin düzeyi ve hastalık patogenezideki rolü nedir?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Rozase kan damarları ve yüzün pilosebace bezlerini tutan tekrarlayıcı eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle karakterize inflamatuvar bir dermatozdur . Ulusal Rozase Topluluğu tarafından eritematotelanjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rosacea olmak üzere dört klinik alt tip tanımlanmıştır. Rozasenin etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir; ancak genetik yatkınlık, ultraviyole radyasyon, demodex kolonizasyonu, mikrobiyal uyaranlar, bağışıklık sistemindeki anormallikler, nörovasküler disregülasyon ve oksidatif stres etyopatogeneizde öne