

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



**ROZASEA HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN-36, İNTERLÖKİN-37 VE
İNTERLÖKİN-38 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper EKİNCİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sevilay KILIÇ

Çanakkale, 2021

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

ROZASEA HASTALARINDA SERUM İNTERLÖKİN-36, İNTERLÖKİN-37 VE
İNTERLÖKİN 38 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper EKİNCİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Sevilay KILIÇ

Dr. Öğr. Üyesi Nesrin DEMİR

Çanakkale, 2021

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2020-3298 proje kodu ile desteklenmiştir.

Tezimi,

varlıkları var oluşumu ve “ben” oluşumu sağlayan,

hayatım boyunca her zaman ve her anlamda varlıklarını,
sonsuz sevgi ve desteklerini hissetmekten güç ve mutluluk
bulduğum

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanma sürecindeki tüm basamaklarda her zaman ve her konuda desteğini ve rehberliğini esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerinden istifade edebilme onuruna eriştiğim saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sevilay KILIÇ hocama,

Tezimin hazırlanma sürecindeki laboratuvar prosedürlerine yönelik acemilik hissimi yenmemi sağlayan ve değerli bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan tez eş danışmanım, saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Nesrin DEMİR hocama,

Ayrıca asistanlık eğitimim esnasında bilgi, yardım ve deneyimlerinden faydalanma şansı bulduğum değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Selda IŞIK MERMUTLU, Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA hocalarıma,

Tez jürimde yer alarak değerli katkı, görüş ve önerileriyle rehberlik eden saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Hülya ALBAYRAK hocama,

Asistanlık eğitimim esnasında birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum değerli mesai arkadaşlarım Dr. Ekin Özge AYKAN, Dr. Ceren GÜL, Dr. Duygu ALPTEKİN AVCI, Dr. Sevgi ÖZTÜRK, Dr. Seda ORUÇ, Dr. Halise YENER ve Dr. Haile ÇAKIR' a ve sevgili hemşirelerimiz Dilek KAYALI BULGAN, Emine EKER KORKMAZ ve Serap YALÇIN' a,

Tez çalışma bulgularımın istatistiksel analizleri hususunda değerli yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Duygu SİDDİKOĞLU' na ve destekleri için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi' ne ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' ne,

Varlıkları var oluşumu ve "ben" oluşumu sağlayan, hayatım boyunca her zaman ve her anlamda varlıklarını, sonsuz sevgi ve desteklerini hissetmekten güç ve mutluluk bulduğum, hayatım boyunca hak ve elde ettiğim tüm başarılarımı ithaf ettiğim AİLEME teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alper EKİNCİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Rozasea, patogenezi halihazırda net olarak aydınlatılamamış olan, ön planda yüz cildinde dışbükey bölgelerde eritem, telenjektazi, papül, püstül ve fimatöz lezyonlarla karakterize olan ve göz tutulumu da izlenebilen, kronik ve inflamatuvar kökenli bir deri hastalığıdır. Proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-36 ve anti inflamatuvar sitokinler olan interlökin-37 ve interlökin-38, interlökin-1 sitokin ailesinin en yeni keşfedilmiş üyeleri olup çeşitli çalışmalarda bu sitokinlerin bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda, bazı enfeksiyon hastalıklarında ve bazı malignitelerde rolü ve önemi sorgulanmıştır. Biz de çalışmamızda rozasea hastalarında serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak bu sitokinlerin rozasea patogenezi ile ilişkisini değerlendirmeyi ve bu sayede rozasea tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırmayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmamıza 50 rozasea hastası ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 birey dâhil edildi. Rozasea hastalarının demografik verileri, hastalık başlangıç yaşı ve süreleri, rozasea alt tipleri ve rozasea lezyonlarının yerleşim bölgeleri, ek hastalık ve düzenli ilaç kullanımları, sigara ve alkol kullanımları, son 3 ayda rozasea için tedavi kullanımları sorgulandı. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her birinden serum örnekleri alınarak interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması $55,38 \pm 11,78$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $45,36 \pm 11,69$ yıldır. Çalışmada yer alan 50 hastanın %66' sı (n=33) kadın, %34' ü (n=17) erkekti. Kontrol grubunda yer alan 50 bireyin %68' i (n=34) kadın ve %32' si (n=16) erkekti. Hasta grubunda serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzey ortalaması sırasıyla $52,17 \pm 24,07$ pg/ml, $18,46 \pm 8,18$ pg/ml ve $25,74 \pm 8,36$ ng/l; kontrol grubunda serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzey ortalaması sırasıyla $32,99 \pm 19,90$ pg/ml, $44,61 \pm 22,27$ pg/ml, $45,61 \pm 17,32$ ng/l olarak tespit edildi. Hasta grubunda serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzey ortanca değerleri sırasıyla 45,20 pg/ml, 17,60 pg/ml, 24,93 ng/l; kontrol grubunda serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzey ortanca

değerleri sırasıyla 27,64 pg/ml, 44,16 pg/ml, 45,63 ng/l olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeyleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Rozasea alt tipleri arasında serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeyleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeyleri ile hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda rozasea hastalarında serum interlökin-36 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, serum interlökin-37 ve interlökin-38 düzeyleri ise kontrol grubuna göre düşük saptandı. Bu bulgulardan hareketle proinflatuar bir sitokin olan interlökin-36 artışının ve anti inflamatuar sitokinler olan interlökin-37 ve interlökin-38 azalışının rozasea patogenezi katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Rozasea patogenezi ile interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 arasındaki ilişkilerin daha detaylı ve kapsamlı araştırılmasına ve rozasea patogenezindeki bu muhtemel basamakları hedefleyen ve/veya bu muhtemel basamaklarla etkileşime giren daha ileri tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: rozasea, interlökin-36, interlökin-37, interlökin-38

ABSTRACT

Introduction and Aim: Rosacea, the pathogenesis of which has not yet been clearly elucidated, is a chronic and inflammatory skin disease and is characterized by erythema, telangiectasia, papules, pustules and phimatous lesions on the convex areas of the facial skin, and ocular involvement can also be observed. Interleukin-36, which is a pro-inflammatory cytokine, and interleukin-37 and interleukin-38, which are anti-inflammatory cytokines, are the most recently discovered members of the interleukin-1 cytokine family, and the role and importance of these cytokines in some inflammatory and autoimmune diseases, some infectious diseases and some malignancies have been questioned in various studies. In our study, we aimed to evaluate the relationship of these cytokines with rosacea pathogenesis by comparing serum levels of interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 in patients with rosacea with a healthy control group, and thus gain a new perspective on rosacea treatment.

Method: A total of 100 individuals, 50 rosacea patients and 50 healthy controls, were included in our study. The demographic data, the age of disease onset and duration, the subtypes of rosacea and the location of the rosacea lesions, comorbidities and regular drug use, smoking and alcohol use, and treatment used for rosacea in the last 3 months were questioned in the patients. Interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 levels were measured by ELISA method by taking serum samples from each of the participants in the patient and control groups.

Results: The mean age of the patients included in the study was $55,38 \pm 11,78$ years, and the mean age of the control group was $45,36 \pm 11,69$ years. Of the 50 patients in the study, 66% (n=33) were female and 34% (n=17) were male. Of the 50 individuals in the control group, 68% (n=34) were female and 32% (n=16) were male. The mean levels of serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 in the patient group were $52,17 \pm 24,07$ pg/ml, $18,46 \pm 8,18$ pg/ml and $25,74 \pm 8,36$ ng/l, respectively; the mean levels of serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 in the control group were

32,99±19,90 pg/ml, 44,61±22,27 pg/ml, 45,61±17,32 ng/l, respectively. The median values of serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 in the patient group were 45,20 pg/ml, 17,60 pg/ml, 24,93 ng/l, respectively; the median values of serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 in the control group were determined as 27,64 pg/ml, 44,16 pg/ml, 45,63 ng/l, respectively. A statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 levels ($p<0,001$). No statistically significant difference was found between the rosacea subtypes in terms of serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 levels ($p>0,05$). No significant correlation was found between serum interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38 levels and patient age, age of onset and duration of disease ($p>0,05$).

Conclusion: In our study, serum interleukin-36 levels were found to be higher in rosacea patients compared to the control group, and serum interleukin-37 and interleukin-38 levels were found to be lower than the control group. Based on these findings, we think that the increase in interleukin-36, which is a pro-inflammatory cytokine, and the decrease in interleukin-37 and interleukin-38, which are anti-inflammatory cytokines, may contribute to the pathogenesis of rosacea. There is a need for a more detailed and comprehensive investigation of the relationships between rosacea pathogenesis and interleukin-36, interleukin-37 and interleukin-38, and the development of further treatment modalities targeting these possible steps in rosacea pathogenesis and/or interacting with these possible steps in rosacea pathogenesis.

Keywords: rosacea, interleukin-36, interleukin-37, interleukin-38

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rozasea	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.3.1. Genetik Zemin	4
2.1.3.2. Tetikleyici Etmenler	5
2.1.3.3. Doğal İmmünite Disregülasyonu	9
2.1.3.4. Edinsel İmmünite Disregülasyonu	11
2.1.3.5. Nörovasküler Disregülasyon	12
2.1.4. Rozasea İle İlişkili Sistemik Hastalıklar	13
2.1.5. Rozasea Klinik Bulguları ve Sınıflandırması	14
2.1.5.1. Eritemotelenjiyektatik Rozasea	15
2.1.5.2. Papülopüstüler Rozasea	15
2.1.5.3. Fimatöz Rozasea	16
2.1.5.4. Oküler Rozasea	16
2.1.6. Rozasea Varyantları ve Rozasea Benzeri Hastalıklar	16
2.1.6.1. Granülomatöz Rozasea	16
2.1.6.2. Rozasea Fulminans	17
2.1.6.3. Morbihan Hastalığı	18
2.1.6.4. Periorifisyal Dermatit	19

2.1.6.5. Steroid İlişkili Rozasea	19
2.1.7. Rozasea Tanısı ve Histopatolojik Bulguları	19
2.1.8. Rozasea Ayırıcı Tanıları	20
2.1.9. Rozasea Tedavisi	22
2.1.9.1 Hasta Eğitimi, Genel Önlemler ve Deri Bakımı	22
2.1.9.2. Topikal Farmakolojik Tedaviler	23
2.1.9.3. Sistemik Farmakolojik Tedaviler	26
2.1.9.4. Girişimsel Prosedürler	28
2.2. İnterlökin-36, İnterlökin-37 ve İnterlökin-38	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKÇA	61

KISALTMALAR VE SİMGELER

CARD: Kaspaz Toplayıcı Bölge İçeren Protein

CCL: Kemokin (C-C Motif) Ligand

CD: Farklılaşma Kümesi

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CXCL: Kemokin (C-X-C Motif) Ligand

DITRA: IL-36Ra eksikliği

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

Erdr: Eritroid Farklılaşma Düzenleyicisi

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

G-CSF: Granülosit Koloni Stimülan Faktör

GST: Glutasyon-S-Transferaz

HBV: Hepatit B Virüs

HLA: İnsan lökosit antijeni

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IL-1 RAcP: IL-1 Reseptör Aksesuar Proteini

IL-18BP: IL-18 Bağlayan Protein

IL-18BP: IL-18 Bağlayan Protein

IL-18R: İnterlökin 18 Reseptörü

IL-1R: İnterlökin 1 Reseptörü

IL-1Ra: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti

IL-1RAPL1: IL-1 Reseptör Aksesuar Proteini Benzeri 1

IL-1RL2: IL-1 Reseptör Benzeri 2

IL-33R: İnterlökin 33 Reseptörü

IL-36Ra: İnterlökin 36 Reseptör Antagonisti

IRAK: IL-1 İlişkili Kinaz

JAK: Janus Kinaz

JNK: c-Jun Terminal Kinaz

l: litre

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleks

ml: mililitre

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MyD88: Miyeloid Diferansiasyon Primer Yanıt Proteini 88

NFκB: Nükleer Faktör Kappa B

ng: nanogram

NK: Doğal Öldürücü Hücre

NOD: Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Bölgesi İçeren Protein

pg: pikogram

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Smad: Mothers Against Decapentaplegic Homolog

SPF: Güneşten Korunma Faktörü

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket Program (Statistical Package for the Social Sciences)

ST2: IL-1 Reseptör Benzeri 1

TACR3: Taşikinin Reseptör 3

Th: Yardımcı T Hücre

TIR: Toll/IL-1 Reseptör

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TRAF6: TNF Reseptör İlişkili Faktör 6

TRP: Geçici Reseptör Potansiyel

TRPA: Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalı Alt Ailesi Ankirin

TRPV: Geçici Reseptör Potansiyel Katyon Kanalı Alt Ailesi Vaniloid

UV: Ultraviyole ışın

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Tablo 2: Hasta grubunun hastalık özellikleri

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Hasta grubunda rozasea alt tiplerinin serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Hasta grubunda interlökin-36, interlökin-37, interlökin 38 ile hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi parametrelerinin korelasyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea alevlenme ve yatışma periyodları ile seyreden, yüzde ön planda yanaklar, burun, çene ve alın gibi dışbükey bölümleri etkileyen, klinik olarak etkilediği bölgelerde geçici veya kalıcı eritem, telenjektazi, papül, püstül, göz bulguları ve fimatöz lezyonların değişen ölçülerde bir arada bulunması ile karakterize, kronik ve inflamatuvar kökenli bir deri hastalığıdır (1,2). Farklı toplumlarda rozasea prevalansı tahminleri yaklaşık %1 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir (3). Klinikte karşımıza farklı alt tiplerde gelebilen rozasea hastalığının alt tiplerinin görülme sıklığının sıralaması eritemotelenjektatik rozasea, papülopüstüler rozasea ve fimatöz rozaseadır (4–6). Rozasea etyopatogenezinde rol oynayan faktörler günümüzde kesin ve kapsamlı bir biçimde ortaya konamamış olmakla beraber, genetik yatkınlık, immün disregülasyon, nörovasküler disregülasyon ve tetikleyici çevresel etmenlerin hastalık oluşumunda farklı derecelerde katkı sahibi olduğu düşünülmektedir (7). Farklı çalışmalarda rozasea hastalarında inflamatuvar barsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 diabetes mellitus, nörolojik-psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı organ ve sistemleri etkileyen birçok hastalığın sıklığının arttığı saptanmış olup bu durumun oluşumunda farklı hastalıkların patogenetik basamaklarındaki ortaklıklar, genetik ve çevresel faktörlerin yanısıra inflamasyonun potansiyel etkisi üzerinde durulmaktadır (8,9).

İnterlökin-1 sitokin ailesi hem doğal immünite, hem de edinsel immünite üzerinde kilit rol oynamaktadır (10). 11 üyeden oluşan interlökin-1 sitokin ailesinin en yeni keşfedilen üyeleri interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 sitokinleridir (10). İnterlökin-1 ile benzer biçimde interlökin-36 inflamasyonun başlamasını ve şiddetlenmesini sağlarken interlökin-37 ve interlökin-38 anti inflamatuvar aktivite sergilemektedir (10). Deri dâhil olmak üzere farklı dokularda eksprese edilen interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeylerindeki değişimlerin bazı inflamatuvar hastalıklarda izlenen patolojik süreçler ile ilişkili olabileceğine dair veriler mevcut olup bu sitokin yollarının daha iyi aydınlatılması ile inflamatuvar hastalıklara yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesinin mümkün olabileceği belirtilmektedir (10–15).

Biz de proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-36 ile anti inflamatuvar sitokinler olan interlökin-37 ve interlökin-38 sitokinlerinin rozasea patogenezinde rol oynayabileceğini düşünerek, çalışmamızda patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı bir hastalık olan rozasea ile serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu sayede yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rozasea

2.1.1. Tanımı

İlk defa tıbbi tanımlaması 14. yüzyılda Dr. Guy De Chauliac tarafından yapılan, eskiden akne rozasea olarak isimlendirilen, fakat günümüzde akne ile ilişkisi olmadığı için bu ismin kullanımından vazgeçilen rozasea, yüzde ön planda yanaklar, burun, çene ve alın gibi dışbükey bölümleri etkileyen kronik ve inflamatuvar kökenli bir deri hastalığıdır (1,2). Sıklıkla alevlenme ve remisyon periyodları ile seyreden bu hastalık, klinikte karşımıza geçici veya kalıcı eritem, telenjektazi, papül, püstül, göz şikayet ve bulgularının ve rinofima bulgusunun değişen ölçülerde bir arada bulunması ile gelebilmektedir (2). Bu hastalığa sahip olan bireylerin yüzünde kırmızımsı bir renk izlenmesi nedeniyle, halk dilinde "gül hastalığı" olarak da isimlendirilmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülkemizde rozasea insidans ve prevalansının belirlenmesine yönelik bir epidemiyolojik çalışma yapılmamış olmasına rağmen, rozasea görece sık rastlanan bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Farklı toplumlarda tahmini rozasea prevalansı yaklaşık %1 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir (3). Açık renkli, güneşe daha duyarlı olan (Fitzpatrick deri fototipi 1 ve 2) deri yapısına sahip kişilerde rozasea riski artmış olarak belirtilmiştir (16–18). Daha koyu tenli bireylerde rozasea tanısının daha az oranda koyulduğu belirtilmiş; ancak bu durumun ortaya çıkışındaki bazı olası sebepler olan yüzdeki kırmızı rengin koyu deri rengi tarafından maskelenmesi, melanin pigmentinin ultraviyole ışıklardan koruyucu etkisi veya rozasea yatkınlığını etkileyen genetik farklılıklar gibi etmenlerin hangi oranda rol sahibi olabileceğinin kesin olarak bilinmediği vurgulanmıştır (19,20). Yakın dönemdeki bazı yayınlarda ise, koyu deri rengine sahip kişilerde rozasea sıklığının daha önce tahmin edildiği kadar az olmadığı, hastalık semptom ve bulgularının koyu tenli bireylerde daha kolay gözden kaçırılabilmesi nedeniyle görülme sıklığının olduğundan az tahmin edildiği belirtilmektedir (21,22).

Rozasea, genel olarak 30 yaş üstünde izlendiği belirtilen bir hastalık olsa da, pediatrik olgular da bildirilmiştir (18,23). Cinsiyet dağılımı olarak, rozaseanın kadınlarda daha sık görüldüğünü belirten ya da her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görüldüğünü belirten farklı çalışmalar mevcuttur (18,24). Erkek cinsiyette hastalık seyrinin daha ağır olduğu bildirilmektedir (25).

Rozasea alt tiplerine göre prevalans dağılımı incelendiğinde, genel olarak en sık saptanan alt tip eritemotelenjektatik rozasea, takiben papülopüstüler rozasea, takiben fimatöz rozasea olarak belirlenmiştir (4–6). Fimatöz rozasea belirgin olarak erkeklerde daha sık saptanmıştır (18). Oküler rozasea prevalansı ise farklı çalışmalarda %6 ile %58 arasında değişen oranlarda saptanmış olup, bu durumun muhtemel nedeninin, oküler rozaseanın saptanmasında yüksek bir yanlış pozitiflik oranı olabileceği belirtilmiştir (18,26).

Rozasea insidansının belirlenmesine yönelik daha önce Birleşik Krallık'ta yapılmış bir çalışma mevcut olup, bu çalışmada insidans, yılda 1000 kişiye 1.65 olarak saptanmıştır, ayrıca 30 yaşından yaşlı bireylerde insidansın daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (25).

2.1.3. Etyopatogeneze

Rozasea etyopatogenezinde rol oynayan faktörler halihazırda net bir biçimde ortaya konmamış olsa da, genetik yatkınlık, immün disregülasyon, nörovasküler disregülasyon ve tetikleyici çevresel etmenlerin hastalık oluşumunda değişen ölçülerde rol sahibi olduğu düşünülmektedir (7). Özellikle doğal bağışıklık yanıtındaki anormallik ve nörovasküler disregülasyon, rozasea patofizyolojisinde birincil derecede suçlanmaktadır (27).

2.1.3.1. Genetik Zemin

Rozasea hastalığı bulunan bireylerin, rozasea hastalığı bulunmayan bireylere göre aile öyküsünün pozitif olma eğiliminin daha fazla olduğu belirtilmiştir (17). Ayrıca, Kuzey Avrupa kökenli bireylerde rozasea prevalansının daha yüksek olması nedeniyle, rozasea riskinin genetik yatkınlık sonucu artabileceği düşünülmüşse de, bu ilişkiyi aydınlayabilecek spesifik genler henüz net ve kesin bir biçimde tanımlanamamıştır (7). Monozigot ve heterozigot ikizler

üzerinde yürütülen bir çalışmada, monozigot ikizlerde klinik rozasea skorunun korelasyonu, heterozigot ikizlere göre daha yüksek saptanmıştır (28).

Glutasyon-S-transferaz (GST) gen polimorfizmi ile rozasea arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, bu genin polimorfizmi ile hastalık riski artışı arasındaki anlamlı ilişki tanımlanmış olup bu bağlantının, bu genin polimorfizmi sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin katabolizmasının değişikliğe uğraması ve bunun neticesinde gelişen oksidatif stres artışına sekonder olabileceği çıkarımında bulunulmuştur (8,29).

Rozasea hastalığı bulunan geniş bir Avrupalı popülasyon üzerinde yürütülen bir genom çalışmasında, rs763035 ve rs111314066 olarak iki adet tek nükleotid polimorfizmi belirlenmiş, fakat yalnızca rs763035 konfirme edilebilmiştir (30). Ayrıca bu çalışmada üç majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II allelinin, insan lökosit antijeni (HLA)-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1, rozasea ile ilişkili olduğuna işaret edilmiştir (30).

Bir çalışmada, granülomatöz rozasealı bir olguda, Toll benzeri reseptör (TLR) aracılı inflammatuar cevapta pay sahibi olan nükleotid bağlayan oligomerizasyon bölgesi içeren protein (NOD) 2/kaspaz toplayıcı bölge içeren protein (CARD) 15 geninde polimorfizm gösterilmiştir. Başka bir çalışmada rozasea olgularında TLR2 gen lokusuna çok yakın yerleşimli olan ve bu yakın komşuluk sayesinde kendisinde izlenen polimorfizme sekonder olarak TLR2 ekspresyonunda ve buna bağlı inflammatuar cevapta artışa yol açabileceği varsayılan, taşıkinin reseptör 3 (TACR3) geninde de polimorfizm saptanmıştır (8,31,32).

2.1.3.2. Tetikleyici Etmenler

Rozasea oluşumunu tetikleyen başlıca unsurlar olarak ultraviyole (UV) ışınlar, termal uyarılar, emosyonel stres, diyetle yer alan uyarılar, ilaçlar, mikrobiyal etkenler sayılabilir (17,33)

Ultraviyole Işınlar: Kronik UVA maruziyetinin Matriks Metalloproteinaz (MMP)-1 aşırı ekspresyonu sonucunda rozasea hastalarında dermal kollajen yıkımını arttırabileceği belirtilmiştir (34). Rozasea olgularında izlenen temel

histopatolojik bulgulardan biri olan solar elastozun kronik UV maruziyetine bağlı olarak gelişebileceği, ayrıca UVB maruziyeti sonucunda keratinositlerden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2 gibi anjiogenezi indükleyen moleküllerin salınımının arttığı belirtilmiştir (35–37). UV maruziyeti neticesinde interlökin (IL)-1 β , IL-10 ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- α , Miyeloid Diferansiasyon Primer Yanıt Proteini 88 (MyD88) düzeylerinin arttığı saptanmıştır (38,39). Yine UV maruziyeti sonucunda artan reaktif oksijen ürünlerine veya endoplazmik retikulum stresi nedeniyle artan protein kinaz-R benzeri endoplazmik retikulum kinaz aktivasyonuna bağlı olarak sekonder artış gösteren inflamatuvar medyatörlerin, immün disregülasyona neden olması ile rozasea gelişiminde rol oynayabilecekleri belirtilmiştir (40–44).

Termal Uyarılar: Sıcak maruziyeti gerektiren koşullarda çalışan bireylerde rozasea insidansı daha yüksek izlenmiş olup bu durumun kapiller vazodilatasyona sekonder geliştiği çıkarımında bulunulmuştur (45). Ayrıca papülopüstüler rozasea hastalarında yürütölen bir çalışmada lokal ısı tatbiki sonucunda kutanöz kan akımında lazer Doppler inceleme ile artış saptanmıştır (46). Bu durumdan sorumlu mekanizmaların, akson refleksine bağlı gelişen ani vazodilatatör yanıtın ve nitrik oksit salınımına bağlı daha yavaş gelişen vazodilatasyon cevabının yanısıra rozasea hastalarında izlenebilen ısı maruziyeti sonucu değişen vasküler endotelyal hücre kontrolünün olabileceği rapor edilmiştir (47,48). Ayrıca rozasea olgularında ısı uyarımı sonucunda, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerde bulunabilen geçici reseptör potansiyel (TRP) katyon kanalı alt ailesi vaniloid (TRPV)-1 ve ankirin (TRPA)-1 aktivasyonu izlenebilir ve bu durum rozasea hastalarında görölebilen geçici eritem, vazodisregölasyon ve nörojenik lökosit inflamasyonu ile sonuçlanabilir (27,49).

Emosyonel Stres: Emosyonel stres sonucu gelişen kutanöz sempatik nöronal aktiviteye sekonder vazodilatasyon izlenebileceği ve bu durumun rozasea hastalık aktivitesine katkı sağlayabileceği belirtilmiştir(50–52). Ayrıca emosyonel stres halinde salgılanan, majör stres hormonlarından birisi olan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), çeşitli mekanizmalarla vazodilatasyonda

rol oynayan histamin, nitrik oksit gibi mediatörlerin salınımını ve IL-6, IL-8, IL-18 gibi proinflatuar sitokinlerin salınımını tetikleyerek rozasea patogenezinin katkıda bulunur (53–55).

Diyet: Rozasea semptom ve bulgularının bazı gıdaların tüketimiyle tetiklendiği bilinen bir durumdur (56). Rozasea semptom ve bulgularının belirginleşmesine neden olan başlıca diyet bileşenleri sıcak yiyecek ve içecekler, acı ve baharatlı gıdalar, çay, kahve, çikolata, alkol olarak sayılabilir; besinsel faktörlerin ön planda TRPV aktivasyonu sonucunda vazodilatasyon ve yanma hissine yol açarak hastalık aktivitesine etki ettikleri belirtilmektedir (41,56).

İlaçlar: Çeşitli çalışmalarda rozasea aktivasyonuna yol açabileceği bildirilmiş bazı terapötik ajanlar topikal kortikosteroidler, topikal immünmodülatörler, oral paraben, epidermal büyüme faktörü inhibitörleri (erlotinib, gefitinib, cetuximab), kalsiyum kanal blokörleri, selektif fosfodiesteraz inhibitörleri, vitamin B kompleksi olarak sıralanabilir (57–61).

Özellikle yüksek potense sahip topikal kortikosteroidlerin, uzun süreli olarak yüze uygulanması sonucunda epidermal atrofi, kollajen ve diğer dermal yapılarda dejenerasyon, eritem, telenjiyektazi ve papülopüstüler lezyonların gelişimi ile rozasea benzeri tablo ortaya çıkabilir (62–66).

Topikal immünmodülatörlerin rozasea benzeri kliniğe yol açmasının muhtemel mekanizmaları, bu preparatların vazoaktif özellikleri, bu preparatların lokal immunsupresif etki ile *Demodex folliculorum* proliferasyonunu kolaylaştırması, bu preparatların kullanımı esnasında -takrolimus merhem ile pimekrolimus kreme göre daha muhtemel olan- foliküler oklüzif efekt şeklinde sıralanabilir (67–71).

Epidermal büyüme faktörü inhibitörlerinin kullanımı sonucunda gelişen, papülopüstüler rozasea ile benzerliği dikkat çekici olabilen papülopüstüler erupsiyon, bu ilaç grubunun bilinen bir yan etkisi olup bu durumun deride sitokin sinyal yollarının modifikasyonunun yanı sıra artan *Demodex folliculorum* yoğunluğuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (59,72).

Vitamin B3 ile yüzde flushing (geçici eritem) oluşabilirken, vitamin B6 (piridoksin), vitamin B12 (siyanokobalamin) ile rozasea benzeri erupsiyon gelişebileceği bildirilmiştir (73–75).

Kalsiyum kanal blokörleri, selektif fosfodiesteraz inhibitörleri gibi vazoaaktif ilaçlar, ön planda flushing (geçici eritem) oluşumuna neden olan vazodilatasyon etkisi ile rozasea benzeri klinik görünümüne yol açabilirler (58,76,77).

Mikroorganizmalar: *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis*, yüz derisinde kommensal olarak bulunmakta olup *Demodex folliculorum* daha çok kıl foliküllerinde yerleşmekteyken *Demodex brevis* ön planda sebace bezlerde yerleşir (78). *Demodex folliculorum* yoğunluğunun rozasea hastalığı bulunan bireylerde rozasea bulunmayan bireylere kıyasla artmış olduğu, rozasea hastalarında tedavi sonrasında klinik iyileşme ile korele biçimde yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (79–81). Çalışmalarda bu akarların kitin dâhil olmak üzere bazı yapısal bileşenlerinin TLR2 yolağı üzerinden inflamatuvar cevabı indüklediği, *Demodex* akar yoğunluğundaki artış ile IL-8, IL-1 β , TNF- α , siklooksijenaz-1 ve inflamazom genlerinin ekspresyonunda artış izlendiği gösterilmiştir (82,83).

Staphylococcus epidermidis, deride en yaygın bulunan kommensal bakteri olup ürettiği antimikrobiyal peptidler sayesinde patojen bakterilerin üremesinin engellenmesine katkıda bulunur (78). Papülopüstüler rozasea olgularında bakteriyel floranın değerlendirildiği bir çalışmada rozasea püstüllerinde, püstüllerin çevresindeki deri ile kıyaslandığında daha yüksek oranda *Staphylococcus epidermidis* ürettiği gözlenmiştir, ayrıca bu bakterinin göz kapağı kenarında da daha yüksek oranda ürettiği gözlenmiştir. Bu bulguya dayanılarak *Staphylococcus epidermidis*' in püstüler ve oküler rozasea patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (84). Rozasea hastalarında izole edilen *Staphylococcus epidermidis*' in, normal deri florasında bulunan non-hemolitik *Staphylococcus epidermidis*' den farklı olarak β -hemolitik olduğu, buna bağlı olarak özgün virulans faktörlerine sahip olabileceği belirtilmektedir (78,85). *Staphylococcus epidermidis* ile TLR2 arasındaki etkileşim sonucunda gelişen

kallikrein-5 aktivasyonunun immün disregülasyona katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (7).

Bacillus oleronius, rozasea hastalarından elde edilen *Demodex* akarlarından kültüre edilmiş bir gram negatif bakteridir. Bu bakterinin 62-kDa ve 83-kDa proteinlerine karşı rozasea hastalarının serumunda reaktivite mevcut olabildiği saptanmış ve bu proteinlerin TLR2 stimülasyonu sağladığının gösterilmesi neticesinde *Bacillus oleronius* bakterisinin rozasea hastalığının patogenezinde rolü olabileceği kanısına varılmıştır (86). Ayrıca *Bacillus oleronius* proteinlerine maruz kalan korneal epitel hücrelerinde IL-6, IL-8, TNF- α , Matriks Metalloproteinaz (MMP)-3 ve MMP-9 dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar mediatörün ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (87). Nötrofillerin *Bacillus oleronius* proteinlerine maruz kalması sonucunda inozitol 1,4,5-trifosfat yolağı üzerinden daha fazla nötrofil aktivasyonu ve IL-1 β ve IL-6 üretiminde artış izlenmiştir (88). Bu bulgulardan hareketle, *Bacillus oleronius* proteinlerinin kemotaksi ve proinflamatuvar mediatör üretiminde artış ile rozasea patogenezinin katkıda bulunabilecekleri çıkarımında bulunulmuştur (89,90).

Bazı çalışmalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun prevalansı rozasea hastalarında rozasea bulunmayan bireylere kıyasla daha yüksek saptanmış, bazı çalışmalar ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile rozasea arasında bir ilişki saptayamamıştır (91,92). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sonucunda artan reaktif oksijen ürünleri ve nitrik oksit, rozaseada görülen inflamasyon ve vazodilatasyon ile ilişkili olabilir; ek olarak *Helicobacter pylori*'nin bir virulans faktörü olan, gastrik epitelden proinflamatuvar sitokin salınımına katkıda bulunan sitotoksin ilişkili gen A' ya yönelik antikolar rozasea hastalarının serumunda saptanmıştır (91–95).

2.1.3.3. Doğal İmmünite Disregülasyonu

Epidermal Bariyer Bütünlüğünün Bozulması: Rozaseanın da dâhil olduğu çeşitli kronik inflamatuvar deri hastalıklarında epidermal bariyer bütünlüğünün zaafa uğramasının patogenezinde rol sahibi olabileceği belirtilmektedir (8,96). Rozaseada, epidermal bariyer bütünlüğünün bozulduğu diğer deri hastalıklarındakine benzer biçimde, irritan olabilecek maddelere karşı

deri hassasiyetinde artış mevcuttur (97). Bariyer bütünlüğünde bozulma sonucunda transepidermal su kaybında artış ve deri pH' sında alkalinizasyon oluşur, alkalinizasyon neticesinde başta kallikrein-5 olmak üzere epidermal proteaz aktivasyonunda artış ortaya çıkar (8,98,99). Ek olarak, epitel hücreleriyle beslendiği bilinen *Demodex* akarlarının doğrudan deri bariyer bütünlüğüne verdiği hasar da sürece katkıda bulunabilir (80).

TLR2 ve Kallikrein-5: Deride yer alan doğal immün sistem bileşeni hücreler, hasar ilişkili veya patojen ilişkili moleküler paternleri algılayan patern tanıma reseptörlerine sahip olup TLR, bu patern tanıma reseptörlerinin önemli bir alt grubunu oluşturur (8,100,101). Diğer bazı kronik inflamatuvar deri hastalıklarının aksine, rozasea ve akne'de TLR2 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (100,101). Rozasea hastalarında TLR2 aktivasyonu neticesinde keratinositlerden IL-8, IL-1 β , ve TNF- α üretiminde artış ortaya çıkar, proinflamatuvar sitokin artışı sonucunda katepsin G, elastaz ve proteaz-3 gibi proteazların üretiminde ve VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin üretiminde artış gerçekleşir (82,102,103).

TLR2 aktivasyonunun rozasea patogenezinin sağladığı bir diğer katkı, insanlarda varlığı gösterilmiş tek katelisin olan 18 kDa İnsan Katyonik Antibakteriyel Protein (hCAP18)' in aktif formu olan LL-37' ye dönüşümünden sorumlu olan kallikrein-5 molekülünün aktivasyonunu sağlamasıdır (78,104,105). Kallikrein-5 aktivasyonu, ayrıca matriks metalloproteinazlar tarafından da düzenlenebilmekte olup MMP-9, kallikrein-5 molekülünün enzimatik olarak aktif formuna dönüşmesini sağlar (7). Rozasea hastalarında deride MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş olup bu durum rozasea hastalarında gözlenen solar dejenerasyon bulgularıyla da ilişkili olabilir (8,106,107). Rozasea hastalarının derisinde sağlıklı deriye kıyasla daha belirgin kallikrein-5 ekspresyonu saptanmıştır (108).

Katelisin/LL-37: Antimikrobiyal peptidler, çeşitli mikroorganizmalara karşı ilk savunma mekanizmasını oluşturan ve rozaseanın da dâhil olduğu birçok inflamatuvar deri hastalığında önemli rolü olan moleküllerdir (109). Rozasea hastalarında epidermiste katelisin ekspresyonu artmıştır (109).

Katolisidinin aktif formu olan LL-37 molekülü, rozasea hastalarının epidermisinde daha fazla miktarda ve daha yüksek molekül ağırlıklı olarak bulunur (108,110,111). Fareler üzerinde yürütülen bir çalışmada LL-37 molekülünün intradermal enjeksiyonunun rozasea bulgularına benzer biçimde eritem, telenjektazi ve inflamasyonu indüklediği izlenmiştir (112). Mast hücrelerinden yoksun farelerde ise intradermal LL-37 enjeksiyonunun bu bulguları oluşturmaması, rozasea patogenezinde LL-37 molekülünün rolünün mast hücreleri ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir (8,113). LL-37 molekülü, antimikrobiyal etkinin yanısıra immün modülasyon, nötrofil kemotaksisi, mast hücrelerinden sitokin ve kemokin salgılanması, endotelial hücre proliferasyonu artışı ile anjiogenez indüklenmesi etkilerine de sahiptir (114–116).

D Vitamini: Rozasea hastalarında serum D vitamini düzeyi, rozasea hastalığı bulunmayan bireylere göre daha yüksek saptanmış olup D vitamininin LL-37 indüksiyonunda oynayabileceği rolün, D vitaminine duyarlı bir yapının stimülasyonu sonucunda katelisidin promotör aktivasyonu ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (8,117,118). Ek olarak, D vitamininin kallikrein-5 ekspresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (119).

2.1.3.4. Edinsel İmmünite Disregülasyonu

T Hücre Aracılı Yanıt: Rozasea hastalarındaki inflamatuvar infiltrasyonun moleküler karakteristikleri incelendiğinde farklılaşma kümesi (CD)4+ T hücrelerinin artışı ve özellikle bu hücrelerin alt tiplerinden yardımcı T (Th)1 ve Th17 hücre gruplarında artış dikkat çekmiştir (120). Rozasea lezyonlarının bulunduğu deride IL-17A ve IFN- γ artışı da gösterilmiştir (120). Th17 tarafından üretilen bir sitokin olan IL-17, VEGF aracılığıyla anjiogenezi stimüle etmesinin yanısıra keratinositlerden LL-37 ekspresyonunu da artırır (103,121). Genetik transkripsiyonel incelemeler sonucunda tespit edildiği üzere, rozaseada önemli bir nötrofil kemotaktik faktör olan kemokin (C-X-C motif) ligand (CXCL)-8' in yanısıra CXCL-1, CXCL-2, CXCL-5, CXCL-6 dâhil birçok kemokin ekspresyonunda artış mevcuttur. Bu kemokinlerin anjiogenez indükleyici özelliklerinin yanısıra nötrofil ve Th17 hücrelerin kemotaksisini indükleyici

özellikleri de Th1/Th17 yolağının rozasea patogenezi ile ilişkisini destekleyici niteliktedir (8,120).

Eritroid farklılaşma düzenleyicisi (Erdr)-1, deri epitel hücreleri dâhil çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen ve sağkalım faktörü olarak rol oynayan, IL-18 tarafından negatif yönde regüle edilen bir faktördür. Farelerde oluşturulan rozasea modelinde Erdr1 ekspresyonunda azalma gösterilmiş ve bu azalmanın anjiogenez, inflamasyon ve Th1 aracılı immün cevap süreçlerinde rolü bilinen IL-18 düzeyindeki artış ile korele olduğu saptanmıştır (8,112). İlâveten Erdr1' in ısı şok protein 90 supresyonu sağlayarak reaktif oksijen ürünlerinin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (8,122).

B Hücre Aracılı Yanıt: B hücrelerinin rozasea patogeneziindeki rolünün T hücrelerine kıyasla daha geri planda olduğu belirtilmektedir (8). Rozasea hastalarında saptanan inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yaklaşık %10 ile %20 arasında değişen oranını CD20+ B hücreleri oluşturur (35). Ayrıca rozasea hastalarından alınan biyopsi materyallerinde plazma hücreleri de saptanmıştır (35). Fimatöz rozaseada da izlenebilen fibrotik deri değişikliklerinin B hücreleri tarafından, TLR aracılığıyla IL-6 ve TGF- β gibi fibrojenik sitokinlerin üretimi kanalıyla tetiklenebileceği belirtilmektedir (123,124).

2.1.3.5. Nörovasküler Disregülasyon

Flushing ve deride yanma hissi rozaseanın esas klinik özelliklerinden olup bu bulguların meydana gelmesinde nörovasküler disregülasyonun öncelikli sebep olduğu vurgulanmaktadır (8). Rozasea hastalarında prekapiller arterioller dilatasyon sonucunda flushing ve eritem izlenirken postkapiller venüler dilatasyon neticesinde ödem meydana gelmektedir (125). Eritem ve anjiogenezin sorumlusu olabilecek bir faktör de rozasea izlenen deride VEGF ekspresyonunda artıştır (126). Rozasea hastalarında kalsitonin geni ile ilintili peptid, substans P, pituiter adenilat siklaz aktifleyici polipeptid, vazoaaktif intestinal peptid gibi nöromediatörlerin ekspresyonu artmaktadır. Kalsitonin geni ile ilintili peptid ve pituiter adenilat siklaz aktifleyici polipeptid vazodilatasyon ile, substans P ise nörokinin-1 reseptör aracılığıyla gelişen ödem ile ilişkili bulunmuştur (127–129). Substans P ayrıca endotel hücrelerinde proliferasyon,

lokal akson refleksi aracılığıyla vazodilatasyon ve mast hücre degranülasyonu da oluşturabilir (32).

Rozasea aktivasyonunu tetiklediği belirtilen sıcaklık değişiklikleri, soğuk, sıcak, UV ışınlar, egzersiz, baharalı yiyecekler ve alkol gibi etmenlerin klinik etkilerinin oluşumunda TRPA ve TRPV tipi geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı ailesi üyelerinin rolü olduğu belirtilmiştir (49,130,131). TRP aktivasyonu sonucunda nörojenik mediatörlerin salınımı ile flushing gelişmektedir (78). TRPV1, nöron ve keratinositlerde eksprese edilmektedir. Rozasea olgularında artmış TRPV1 ekspresyonunun sıcak, etanol, inflamatuvar olaylar, kapsaisin ve kapsaisin ile benzer kimyasal yapıda olan parfüm, bitkisel ürünler gibi maddelere maruziyet sonucunda vazoregülasyon ve ağrı algılanmasındaki rolü sayesinde deri hassasiyeti oluşturabileceği belirtilmektedir (7,27,49,78,132). TRPV2, TRPV3 ve TRPV4 reseptörlerinin de rozasea olgularında ekspresyonunun arttığı belirtilmiş olup TRPV2 doğal immünite, inflamasyon ve ağrı algılanması, sıcak hissinde rol oynarken TRPV3 ve TRPV4 termosensitifdir (49,78,132). TRPA kanallarının nörojenik vazodilatasyon ile flushing oluşturabileceği belirtilmekte olup soğuk, formalin, sinamaldehit gibi uyarılarla aktiveleşen termosensitif TRPA1, rozasea hastalarındaki cilt hassasiyetine TRPV1 ile birlikte katkı sağlayabilir (7,46,78,125,133,134).

2.1.4. Rozasea İle İlişkili Sistemik Hastalıklar

Rozasea olguları üzerinde yürütülen çalışmalarda, rozasea hastalarında inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, çölyak hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı), tip 1 diabetes mellitus, insülin rezistansı, hiperlipidemi, nörolojik-psikiyatrik hastalıklar (migren, depresyon), nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer) gibi farklı organ ve sistemleri etkileyen birçok hastalığın sıklığının arttığı saptanmıştır (8,9). Bu durumun oluşumunda, söz konusu hastalıkların patogenetik mekanizmalarındaki ortaklıkların rol oynayabileceği düşünülmektedir; ayrıca genetik ve çevresel faktörler, nöral disregülasyon ve inflamasyonun potansiyel rolleri vurgulanmaktadır (9).

2.1.5. Rozasea Klinik Bulguları ve Sınıflandırması

Kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan rozaseanın klinik bulguları genellikle yüzde santral kısımlarda lokalize olup bu klinik bulgular başlıca yanaklar, burun, çene ve alın bölgelerinde ortaya çıkarken perioral ve perioküler bölgelerin korunduğu dikkat çeker (33). Daha az oranda yüzün periferik bölgeleri, saçlı deri, kulaklar, boyun, göğüs üst kısmı gibi anatomik bölgelerde de rozasea bulgularına rastlanılabilir (33). Rozasea olgularında deride saptanan klinik bulgular arasında yüzde flushing, kalıcı eritem, telenjektazi, papüller ve püstüller lezyonlar, sebace bezlerdeki hipertrofi ve fibrotik değişikliklerin yansıması olan fimatöz lezyonlar izlenebilir (135). Fimatöz değişiklikler en sık burunda görülmekte olup rinofima olarak isimlendirilirken daha az oranda çene (gnatofima), alın (metofima), kulak (otofima), göz kapağı (blefarofima) bölgelerinde de fimatöz lezyonlarla karşılaşılabilir (136). Rozasea hastalarında deride kaşıntı, yanma, batma, karıncalanma gibi subjektif semptomlar da izlenebilmektedir (137).

2002 yılında Amerikan Ulusal Rozasea Cemiyeti Uzman Komitesi tarafından rozasea, eritemotelenjektatik, papülopüstüller, fimatöz ve oküler olarak 4 klinik alt grupta sınıflandırıldı (2). Bu yayında rozaseanın tanı kriterleri olarak primer ve sekonder hastalık özellikleri de tanımlanmıştır. Primer özellikler flushing, kalıcı eritem (bu yayında rozaseanın en sık görülen bulgusu olarak belirtilmiştir), papül ve püstüller, telenjektazi olarak belirlenmiştir. Sekonder özellikler (beraberinde deride pullanma olsun veya olmasın) yanma veya batma hissi, plak tarzında lezyon mevcudiyeti, deride kuru görüntü, ödem, göz tutulumuna ilişkin bulgular, yüz harici (periferik) yerleşim, fimatöz lezyonlar olarak belirlenmiştir (2). Bu kriterler uyarınca primer bulgulardan en az bir adedinin yüzün santral bölgesinde yerleşik olduğunun izlenmesinin rozasea tanısına işaret edebileceği, sekonder özelliklerin ise primer özelliklerle beraber veya primer özellikler bulunmaksızın izlenebileceği belirtilmiştir (2).

Rozasea tanı kriterleri, 2016 yılında global rozasea konsensüs paneli tarafından gözden geçirilerek tanısal fenotipler, majör fenotipler ve sekonder fenotipler olarak tanımlanmıştır. Rozasea tanısı için en az 1 tanısal veya 2

majör fenotip bulunması gerektiği belirtilmiştir (138). Tanısal fenotipler karakteristik paternde izlenen, periyodik olarak şiddetlenen sabit sentrofasyal eritem ve fimatöz değişiklikler olarak belirlenmiştir (138). Majör fenotipler flushing, papül ve püstüller, telenjektazi, parantez içinde sıralanan göz bulguları (göz kapağı sınırında telenjektazi, interpalpebral konjonktival kızarıklık, korneada kürek biçimli infiltratlar, sklerit ve sklerokeratit) olarak belirlenmiştir (138). Sekonder fenotipler ise yanma hissi, batma hissi, ödem, deri kuruluğu, parantez içinde sıralanan göz bulguları (kirpiklerde bal sarısı krut ve kirpik dip kısımlarında yakacık tarzında birikimler, göz kapağı sınırlarında düzensizlik, gözyaşı buharlaşma bozukluğu) olarak belirlenmiştir (138).

2002 yılında tanımlanmış olan rozasea klinik alt türleri, klasik olarak dört alt gruba ayrılmış olup birden fazla alt türe ait özellik aynı hastada bulunabilir, ayrıca rozasea hastalarının takibinde bir alt türden diğer alt türe geçiş izlenebileceği gibi hastalık alt tür değişimi olmaksızın da devam edebilir (2).

2.1.5.1. Eritemotelenjektatik Rozasea

En yaygın karşılaşılan rozasea alt türü olup tekrarlayan flushing atakları veya kalıcı yüz eritemi esas klinik bulgudur (2,139). Beraberinde telenjektatik damarsal yapılar da izlenebilmektedir (2). Rozasea bulunmayan birçok kişide de egzersiz, sıcak maruziyeti ve utanma gibi tetikleyiciler sonucunda birkaç saniye ile birkaç dakika arasında süren flushing görülebileceği bilinmekle beraber rozasea hastaları genellikle 10 dakikadan daha uzun süreli flushing epizodları tariflemektedir (33,140). Genellikle eritematöz görünüm en yoğun olarak yüzün santral bölgesinde izlenmekte olup yüzün periferik bölgeleri, kulaklar, boyun ve göğüs üst kısımlar da etkilenebilmekte, perioküler bölge ise tipik bir biçimde korunmaktadır (33,141,142). Eritem ve telenjektazinin yanısıra hastalarda yüz santralinde ödematöz görünüm, yanma ve batma hissi, deride kaba ve pürüzlü görünüm, pullanma izlenebilmektedir (2).

2.1.5.2. Papülopüstüler Rozasea

Bu alt türde eritematöz görünüme ek olarak, aralıklı veya kalıcı inflamasyona işaret eden papül ve püstüller bulunur (33). Şiddetli olgularda inflamasyon kronik yüz ödemine neden olabilir (33). Papül ve püstüller yüz

santralinde yerleşmekle birlikte perioral, perinazal, perioküler bölgelerde de bulunabilirler (2). Bu alt türde flushing, deri hassasiyeti, deride pürüzlü görünüm ve pullanma daha geri plandadır (33,137,143). Komedon bulunmaması ile klinik olarak benzer görünüme sahip olabildiği akne vulgaris ile ayrılır (2).

2.1.5.3. Fimatöz Rozasea

Bu alt tür deride kalınlaşma, dokularda genişleme ve düzensiz nodüler görünüm ile karakterizedir (2). En sıklıkla burunda rinofima olarak izlenmekle birlikte, yüzde sebace bezlerin bulunduğu alın (metofima), çene (gnatofima), kulak (otofima), göz kapağı (blefarofima) gibi bölgelerde de izlenebilmektedir (2,7,33). Kadın cinsiyetin daha sık olarak etkilendiği düşünülen diğer alt türlerin aksine fimatöz rozasea erkek cinsiyette daha sık izlenme eğilimindedir (144). Fimatöz görünümün olası nedeni, kronik ödem zemininde sebace bezlerde ve bağ dokuda hipertrofidir (145,146). Rinofimanın glanduler, fibröz, fibroanjimatöz ve aktinik varyantları mevcuttur (136).

2.1.5.4. Oküler Rozasea

Gözyaşı miktarında artış, gözde kırmızı görünüm, gözde yabancı cisim hissi, yanma veya batma hissi, kuruluk, kaşıntı, fotosensitivite, görme bozukluğu, konjonktiva ve göz kapağı sınırında telenjiektazi varlığı, perioküler eritem, blefarit, konjonktivit, göz kapağı sınırında düzensizlik, şalazyon ve hordeolum mevcudiyeti gibi çok çeşitli semptom ve bulgularla seyredebilen bir rozasea alt türüdür (2,33). İleri olgularda körlük gelişebilmektedir (147). Objektif bir tanısal test bulunmaması nedeniyle oküler rozasea tanısı esas olarak muayene eden hekimin klinik değerlendirmesine dayanır (33). Farklı çalışmalarda oküler rozasea prevalansı %6 ile %58 arasında geniş bir aralıkta rapor edilmiştir (26). Oküler rozasea bulunan olgularda sıklıkla deride de rozasea semptom ve bulguları bulunmakla beraber, oküler rozasea %20' ye varan oranda deride rozasea bulunmaksızın izlenmektedir (2).

2.1.6. Rozasea Varyantları ve Rozasea Benzeri Hastalıklar

2.1.6.1. Granülomatöz Rozasea

Granülomatöz rozasea, ön planda orta yaşlı kadınlarda izlenen, yanaklar, göz, burun, ağız çevresinde monomorfik, sert, sarı, kırmızı, kahverengi veya

deri rengine olabilen, iyileştikten sonra skar bırakabilen papül ve nodüllerle seyreden bir kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır (2,148,149). Kendine özgü histopatolojik bulguları mevcuttur; ayrıca yüz eritemi ile her zaman beraber bulunmaması, yüzde dışbükey bölgelere sınırlı yerleşim göstermemesi, perioküler bölgede de lezyon bulunabilmesi, asimetrik seyredebilmesi ile diğer rozasea alt türlerinden ayrılır (33). Lezyonlar papülopüstüler rozasea lezyonlarına göre daha az inflamasyon ile seyretmekte olup normal görünümlü deri üzerine yerleşmeye eğilimlidirler (2). Beraberinde diğer rozasea lezyonları bulunabilirse de tanı için bu birliktelik kesin koşul değildir (149). Granülomatöz rozasea lezyonları çoğunlukla yüz bölgesinde yerleşim gösterse de daha az oranda kulak, boyun, aksilla, omuz, kasık, uyluk ve diz gibi yüz harici farklı alanlarda da bulunabilir (150). Etiyopatogeneizde diğer rozasea alt türlerinin oluşumunda da suçlanabilen *Demodex folliculorum* ve solar elastoz gibi faktörler suçlanabilmekteyse de net olarak aydınlatılamamıştır (151). Histopatolojik incelemede yüzeysel ve orta dermiste merkezinde geniş bir boş alan bulunan, çevresinde nötrofillerden oluşan bir tabaka ile lenfositlerle bir arada bulunan histiyositlerden zengin granülom yapıları izlenir (150,152). Granülomatöz rozaseanın standart bir tedavisi mevcut olmayıp tedavide tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin dâhil olmak üzere antibiyotikler, isotretinoin, lazer tedavileri kullanılabilmektedir (153). Günümüzde granülomatöz rozaseanın ayrı bir rozasea alt türü olmayıp rozaseanın histolojik bir varyantı olduğu görüşü hakimdir (153).

2.1.6.2 Rozasea Fulminans

Ayrıca piyoderma fasiale ismiyle de bilinen bir hastalık olup en sık 15–46 yaşında kadınlarda izlenir (154). Hastalığın klinik bulguları ani başlangıçlı olup kırmızı-siyanotik eritematöz bir görünüm ile beraber papül, püstül, kist, ağrılı ve birbiriyle birleşmeye eğilimli nodüller mevcuttur (154). Lezyonlar genellikle yüz bölgesinde, özellikle yüz santralinde sınırlı olsa da daha az oranda yüz dışı bölgeler de etkilenebilmektedir (154). Lezyonların şekil bozukluğu oluşturabilmesi de mümkündür (154). Göz bulguları, sebace hiperaktivite, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk ve ateş gibi yapısal semptomlar eşlik edebilmektedir (154). Özgün bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir (154). Bakteri kültürleri

çoğu olguda negatiftir (154). Etiyoloji net olarak belirlenememekle birlikte immünolojik, hormonal ve vasküler faktörler suçlanabilmektedir (154). Kadınlarda daha sık görülebilmesi ve bazı olguların gebelik ile ilişkili olabilmesi nedeniyle hormonal faktörlerin katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (155). Nadiren inflamatuvar barsak hastalıkları, tiroid hastalığı ve karaciğer hastalığı ile ilişki bulunabileceği belirtilmektedir; ayrıca tetikleyici olabilecek faktörler arasında yüksek doz B6 ve B12 vitamini, pegile interferon, ribavirin de telaffuz edilebilmektedir (57,155,156). Histopatolojik incelemede erken dönemde nötrofil, lenfosit ve histiyosit içerikli inflamatuvar infiltrasyon, geç dönemde granülom formasyonu mevcuttur (154). Ayırıcı tanısında yer alan akne fulminansın aksine rozasea fulminans komedon bulundurmaz, rozasea fulminansta lezyonlar çoğunlukla yüz bölgesine sınırlıdır ve sistemik semptomlar daha az belirgindir (154). Tedavisinde rozasea için kullanılabilen tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin gibi antibiyotiklerin yanısıra topikal ve sistemik steroid, isotretinoin, dapson kullanılabilir (154,157,158).

2.1.6.3. Morbihan Hastalığı

Akne veya rozaseanın bir varyantı ya da komplikasyonu olarak ele alınabilmekte olup rozasea bulguları olmaksızın ayrı bir antite olarak da karşılaşılabilmektedir (159–161). Her iki cinsiyette Kafkas ırkına mensup yetişkinlerde izlenebilmektedir (159). Diğer kullanılan isimleri rozasea lenfödema, solid persistan fasyal ödem, morbus Morbihan' dır (159,160,162). Tipik klinik bulgusu, yüzün üst üçte ikilik kısmında bulunan, spontan gerileme eğilimi olmayan, gode bırakmayan ödem ve bazen buna eşlik eden zayıf eritemdir (160,163). Hastalık ilerledikçe yüzde şekil bozukluğu meydana gelir (164). Etiyopatogenezi net aydınlatılamamış olup kutanöz vaskülarizasyon bozukluğu ve lenfatik drenaj yetersizliği suçlanmaktadır (159,161,165). Spesifik bir histopatolojik bulgusu yoktur (159). Eşlik eden sistemik hastalık bulgusu ve anormal laboratuvar bulgusu izlenmez (159). Tedavide isotretinoin, tetrasiklin, metronidazol gibi sistemik antibiyotikler, antihistaminik tedavi (ketotifen), sistemik kortikosteroid, klofazimin, talidomid kullanılabilir (159,166).

2.1.6.4. Periorifisyal Dermatit

Yüzde perinazal, perioral ve/veya perioküler alanlarda eritem, papül, papülovezikül, papülopüstül ve pullanma ile seyredabilen bir inflamatuvar deri hastalığıdır (153). Vermilion sınırının çevresinin etkilenmemiş olması dikkat çekicidir (153). Lezyonlar asemptomatik olabileceği gibi bazen de hafif-orta derecede yanma ve batma hissi bulunabilir (167). Genellikle 16-45 yaş arası kadınlarda daha sık izlenir (168). Etiyolojisi net aydınlatılamamış olup topikal kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (153,168). Periorifisyal dermatit hastalarında deri bariyer bütünlüğünde bozukluk ve atopi sıklığında artış saptanmıştır (98). Tanı ön planda klinik olup spesifik histopatolojik bulgu bulunmamaktadır (153). Tedavide tetikleyici olabilecek faktörlerden kaçınılmasının yanısıra oral tetrasiklin, topikal metronidazol, eritromisin, pimekrolimus kullanılabilir (153).

2.1.6.5. Steroid İlişkili Rozasea

Topikal kortikosteroidlerin düzenli ve aşırı kullanımı neticesinde gelişen, klinik olarak rozasea ile benzer biçimde persiste eden eritem, telenjiektazi, atrofi, papül ve püstül varlığı ile seyreden bir deri hastalığıdır (169). Yüz bölgesinde bulunabilecek başka bir deri hastalığı nedeniyle topikal steroid tedavisi kullanan hastalarda başlangıçta var olan deri hastalığı, steroidin vazokonstriktif ve anti inflamatuvar etkileriyle geriler. Ancak topikal steroid kullanımının uzun süre devamı neticesinde epidermal atrofi, dermal yapılarda dejenerasyon, kollajen yıkımı ve mikroorganizmalara karşı savunmasızlık durumu gelişir (77). Tedavide bu duruma yol açan topikal steroid kullanımının sonlandırılmasının yanısıra oral tetrasiklin veya makrolid grubu antibiyotiklerle kombine olarak topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir (62).

2.1.7. Rozasea Tanısı ve Histopatolojik Bulguları

Rozasea tanısı için spesifik bir test mevcut olmayıp tanıda hastanın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi esastır (138). Bazı durumlarda ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanabilmesi için histopatolojik incelemeye gerek duyulabilir (7). Eritemotelenjiektatik rozasea histopatolojisinde solar elastoz bulgularının yanısıra dikkat çeken bulgular yüzeyel kan damarlarında

genişleme, lenfohistiyositik inflamatuvar hücrelerin ve az oranda plazma hücrelerinin perivasküler bölgeye düşük dereceli infiltrasyonudur (170). Lenfositik infiltratta yer alan hücrelerin büyük çoğunluğunu CD3+ T lenfositler oluştururken CD20+ B hücreleri %10 ile %20 arasında değişen oranda bulunmaktadır (35). Mast hücre sayısında da artış izlenebilmektedir (35,171). Bu bulguların yanısıra kıl folikülü infundibulum bölgesinde yerleşik bulunan *Demodeks* akarları da spesimende saptanabilir (35). Spongiotik dermatit nonspesifik olarak eşlik edebilmektedir (35). Papülopüstüler rozasea histopatolojisinde papüllerde yüzeysel ve orta dermiste lenfosit, nötrofil ve plazma hücresi içeren, belirgin perivasküler ve perifoliküler inflamatuvar infiltrasyon izlenirken püstüllerde yüzeysel nötrofil birikimi göze çarpmaktadır (170). Mast hücre sayısında artış izlenmekle beraber bu artış hastalık şiddetiyle korelasyon göstermemektedir (35,171). Ayrıca eritemotelenjiyektatik rozasea histopatolojisine benzer biçimde solar elastoz bulguları, *Demodeks* akarları, epidermal spongiyoz izlenebilmektedir (35). Fimatöz rozaseada sebace bezlerde hiperplazi, foliküler tıkaç yapıları, dermiste belirgin fibrozis ve kalınlaşma, dermal mûsin birikimi izlenebilir (172). *Demodeks* akarları sık saptanabilir (35). Papülopüstüler rozasea ile kıyaslandığında daha az belirgin olmakla beraber inflamasyon bulguları da mevcut olabilir (35). Granülom yapıları da bulunabilmektedir (35).

2.1.8. Rozasea Ayırıcı Tanıları

Rozasea ile ayırıcı tanıda yer alan başlıca klinik tablolar flushing'e yol açan benign ve malign durumlar, akne vulgaris, seboreik dermatit, kontakt dermatit, polimorf ışık erupsiyonu, demodikozis, lupus eritematozus, dermatomiyozit, Haber sendromu, lupus miliaris disseminatus faciei, sarkoidoz, eritromelanozis folikularis faciei et kolli, kutanöz B hücreli lenfoma olarak sayılabilir (173–176).

Rozasea hastalarında görülen flushing, beraberinde telenjiyektazi, papül, püstül, göz bulguları gibi diğer rozasea bulgularının eşlik ediyor olması ile diğer flushing sebeplerinden klinik olarak ayrılabilir; ayrıca diğer flushing sebepleri ile ilişkili laboratuvar bulgularının yokluğu da ayırıcıdır (177).

Rozaseada akne vulgaris aksine eritem ve telenjektazi bulunması, buna karşın komedon, kist, skar gibi akne vulgariste izlenebilecek bulguların olmaması ayırımıda faydalıdır (173). Seboreik dermatit, rozaseanın aksine paranazal bölge, nazolabial oluk, retroaurikular bölge, yüz dışı bölge tutulumunu daha belirgin gösteren, kepeklenme ve hafif vezikülasyon ile seyreden bir dermatozdur (173). Kontakt dermatitte klinik tablonun oluşumuna sebep olan bir madde ile temas mevcut olup tanıya detaylı bir anamnez ile topikal maruziyetin belirlenmesi, gerekli hallerde yama testi uygulanması, histopatolojide ise spongioz ve parakeratoz bulgularının saptanması ile ulaşılabilir (178,179). Polimorf ışık erupsiyonu tipik biçimde bahar ve yaz döneminde izlenen, güneş maruziyeti sonrasında saatler içinde başlayan kaşıntının eşlik ettiği monomorfik papüler lezyonlarla seyreden, tanıda fototestin yararlı olduğu bir dermatozdur (173,179). Demodikozis olguları perioral dermatit benzeri lezyonlarla başvurabileceği gibi pitriyazis folikülorum veya rozasea benzeri lezyonlarla da başvurabilir (180). Pityriasis folikülorum yüz eritemi ile seyreden, foliküler tıkaç, pullanma ve zımpara kağıdı benzeri görünüm izlenen bir klinik tablodur (179). Demodikozis tanısında standardize yüzeyel deri biyopsi tekniği ile *Demodex* yoğunluğundaki artışın gösterilmesi yardımcıdır (180). Lupus eritematozus ile rozasea ayırımında antinükleer antikor pozitifliği, histopatoloji ve immünfloresan inceleme bulguları yardımcıdır (179). Dermatomiyozit ile rozasea ayırımında dermatomiyozite eşlik eden sistemik bulguların ve laboratuvar bulgularının varlığı ve gerekli durumlarda histopatolojik inceleme yararlıdır (181). Haber sendromunda rozasea ile benzer biçimde yüzde eritem ve telenjektazi izlenirken eşlik eden foliküler ve verrüköz papüller, atrofik skar ve generalize deri kuruluğu mevcuttur (173). Lupus miliaris disseminatus faciei, çok sayıda kahverengi-kırmızı renkli, kubbe şekilli, ayrık yerleşimli papüllerin yüz, göz kapakları, çene, boyunda bulunduğu bir granülomatöz inflamatuvar hastalıktır. Bu hastalığın etyolojisi net olarak bilinmese de önceden tüberküloz, sarkoidoz veya rozasea ile ilişkilendirilmiştir (182–184). Granülomatöz rozasea, diffüz eritemli bir zeminde yüze sınırlı, periorifisyal bölgeye lokalize lezyonlarla seyreder ve daha yaşlı bireylerde izlenir (182). Lupus miliaris disseminatus faciei ise daha genç bireylerde izlenir, yüz dışı tutulum da izlenebilmektedir, eritem, telenjektazi ve

oküler bulgu izlenmemektedir (182). Histopatolojik olarak lupus miliaris disseminatus faciei' deki granülom yapısı, granülomatöz rozaseanın aksine büyük boyutludur ve merkezinde nekroz bulunmaktadır (182). Çok farklı morfolojide lezyonlara neden olabildiği için dermatolojinin büyük taklitçilerinden biri olarak anılan sarkoidozda deri bulguları en sık yüzde izlenmektedir. Deri bulguları en sık olarak periorbital bölge ile nazolabial kıvrımı etkilemeye eğilimli, simetrik, kırmızı – kahverengi ile mor arasında değişen, papüler lezyonlar şeklindedir (185–187). Başta akciğer ve lenf nodları olmak üzere sistemik tutulum da izlenebilir (188). Serum kalsiyum ve anjiotensin dönüştürücü enzim düzeylerinde artışın yanısıra histopatolojik olarak spesifik kabul edilen Schaumann ve Asteroid cisimciklerin de bazen eşlik edebildiği, kazeifikasyon göstermeyen granülom yapısı tanıda yardımcıdır (188). Eritromelanozis folikülaris faciei et koli, yüz ve boyunda özellikle lateral kısımlarda eritem ile beraber hiperpigmentasyon ile seyreden, çok sayıda foliküler papüllerin izlendiği, ön planda adolesanları etkileyen, histopatolojik olarak hiperkeratoz, foliküler tıkaç, bazal tabakada pigmentasyon artışı görülebilen bir tablodur (189,190). B hücreli neoplaziler de nadiren klinik olarak granülomatöz rozasea veya fimatöz rozase ile karışabilmekte olup histopatolojik inceleme bu tabloların dışlanması için gerekebilmektedir (191).

2.1.9. Rozasea Tedavisi

Rozasea tedavisinin bileşenleri hasta eğitimi, deri bakımı, farmakolojik tedaviler ve girişimsel prosedürler olarak sıralanabilir (192). Her ne kadar rozaseanın kendisi benign bir hastalık olsa da, hastaların yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik durumlarına yönelik olumsuz etkisi mevcuttur (193).

2.1.9.1 Hasta Eğitimi, Genel Önlemler ve Deri Bakımı

Hastaların rozaseanın genel olarak benign bir hastalık olduğu hususunda bilgilendirilmeleri, psikolojik iyilik hallerine fayda sağlar (192). Eğer spesifik tetikleyici unsurlar saptanabiliyorsa bunlardan kaçınılması semptomların azaltılmasına katkı sağlar (192). Genel olarak rüzgâr maruziyeti, sıcak ve soğuk maruziyeti, egzersiz, baharatlı gıdalar, alkol, sıcak içecekler, stres ve tetikleyici olabilecek ilaçların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması faydalı

olacaktır (2,194,195). Rozasea hastalarında deri bariyer bütünlüğü bozulmuş olup nemlendirici kullanımı ile bariyer bütünlüğünün onarımı sağlanmaya çalışılabilir (98,192). Fiziksel ve kimyasal eksfoliatif ajanların, alkol bazlı topikal ürünlerin kullanımından kaçınmak ve temizleyici ürün olarak yumuşak sentetik deterjan bazlı ürünler kullanmak deri hassasiyetini azaltmak için gereklidir (196,197). Hastalar ayrıca UV ışınların tetikleyici etkilerinden korunmak için, titanyum dioksit veya çinko oksit gibi fiziksel bariyer oluşturabilecek içeriğe sahip, UV yanısıra görünür ışıktan da korunma sağlayabilecek, güneşten koruma faktörü (SPF) en az 30 olan güneş koruyucu ürünlerin kullanımı yönünde teşvik edilmelidir (198,199).

2.1.9.2. Topikal Farmakolojik Tedaviler

Topikal metronidazol 1950'li yıllardan beri rozasea tedavisinde kullanılmakta olup reaktif oksijen ürünlerinin üretiminin azalması ve inaktivasyonunun uyarılmasıyla etki etmekte olduğu düşünülür (192,200). Piyasada %0,75 ve %1 konsantrasyonlarda bulunan preparatları mevcuttur (192). Her iki konsantrasyonu içeren preparatın günde bir defa uygulandığında eritem, papül ve püstül oluşumunu azaltmada aynı ölçüde etkili olduğu belirtilmektedir (201). İritasyon ve dermatit en sık izlenen yan etkilerdir (202). Gebelik kategorisi B olarak bildirilmektedir (195).

Topikal azelaik asit kallikrein-5 ve katelisin ekspresyonunu deprese ederek rozasea patogenezinde yer alan basamakları inhibe eden bir dikarboksilik asittir (192,203). Piyasada %15 jel ve %20 krem preparatları mevcut olup rozasea hastalarında günde bir defa uygulama ile hem eritemde hem de inflamatuvar lezyonlarda gerileme sağladığı belirtilmektedir (203). Deride kuruluk, iritasyon, geçici yanma ve batma hissi en sık karşılaşılan yan etkilerdir (202). Gebelikte kullanım kategorisi B' dir (195).

Bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan brimonidin tartrat, %0,5 jel formunda rozasea ile ilişkili eritem tedavisinde günde bir defa uygulanmaktadır (192). Dermal vasküler yapılarıdaki düz kas hücrelerinde yer alan reseptörlerine direkt bağlanarak vazokonstriksiyon ve eritemde azalma sağlar (192,203). Telenjiyektazi oluşumuna ve inflamatuvar lezyonlara ise etki sağlamamaktadır

(192). Literatürde az sayıda bildirilmiş olan rebound eritem yan etkisi mevcut olmakla birlikte genel olarak güvenliği ve tolere edilebilirliği yüksek bir tedavi olarak belirtilmektedir (192). Ayrıca, bir α_1 adrenerjik reseptör agonisti ve parsiyel α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan oksimetazolin de yakın dönemde rozaseada izlenen kalıcı eritemin topikal tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir seçenektir (204).

Topikal %10 sodyum sülfasetamid, %5 sülfür ile kombine olarak özellikle seboreik dermatit eşlik eden rozasea olgularının tedavisinde günde iki defa kullanımı faydalı bulunan bir seçenektir. Bu tedavinin hem inflamatuvar lezyonlarda hem de eritemde iyileşme sağladığı belirtilmektedir (192,203). Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte antiinflamatuvar etki ile rozasea kliniğine olumlu etki ettiği düşünülmektedir (205,206). En sık izlenen yan etkiler eritem, irritasyon ve deri kuruluğu olarak belirtilmektedir (192). Gebelikte kullanım kategorisi C olup renal yetmezlik durumunda ve sülfonamid aşırı duyarlılığı bulunan bireylerde kullanımı kontrendikedir (195).

Patogenezinde UV ışınların da aracılık ettiği rozasea olgularında topikal retinoidlerin solar hasarlı deride TLR2 ekspresyonunda azalma sağlayarak ve bağ dokuda remodelizasyonu indükleyerek klinik tabloda iyileşme sağlayabileceği belirtilmekte olup her ne kadar irritasyon gelişim riski bulunabilse de eritem, papül, püstül ve telenjektazi oluşumunda azalma sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (203,207,208).

Topikal ivermektin krem piyasada %1 konsantrasyonda mevcut olup rozasea hastalarında pilosebase üniteye yer alan *Demodex* akarlarının eradikasyonunu sağlar (203). Etki mekanizması net bilinmemekle birlikte rozasea hastalarında hücrel ve humoral immün yanıtta azalma, TNF- α , IL-1 β , IL-10 düzeylerinin ve nötrofil fagositoz ve kemotaksisinin düzenlenmesi gibi anti inflamatuvar etkileri olabileceği belirtilmekte; bu sayede rozasea hastalarında inflamatuvar lezyonların yoğunluğunda azalma sağladığı belirtilmektedir (203). En sık karşılaşılan yan etkiler deride kuruluk, irritasyon ve yanma hissi olarak bildirilmiştir (203). Benzer biçimde antiparaziter bir ilaç olup *Demodex* akarlarının eradikasyonu için kullanılabilen topikal permetrin %5 krem, rozasea

hastalarında eritem ve papül oluşumunu azaltmakta fakat püstül, telenjektazi ve fimatöz lezyonlara etkili olmamaktadır (192,209,210). Ayrıca, antiparaziter etkinin yanısıra anti inflamatuvar etkiye de sahip olduğu düşünülen topikal prazikuantel %3 merhem günde iki defa kullanım ile rozasea hastalarında papül ve püstül oluşumunu azaltmaktadır (203,211).

Topikal eritromisin kullanımı akne vulgaris hastalarının yanı sıra rozasea hastalarında da değerlendirilmiş olup bu tedavi ile deride kuruluk ve geçici batma hissi gibi yan etkiler izlenebilmekle beraber bu tedavinin günde iki defa kullanım ile eritem, papül ve püstül oluşumunda azalma sağlayabildiği gösterilmiştir (195,212). Topikal klindamisin ise günde iki defa uygulama ile rozasea hastalarında püstül oluşumunun azalmasında oral tetrasikline göre daha etkili bulunmuştur (213). Eritromisin ve klindamisin, gebelikte kullanım kategorisi B olan ilaçlardır (195). Benzoil peroksit, deri bariyer bütünlüğünün korunduğu ve hassas deriye sahip olmayan rozasea hastalarında tek başına veya eritromisin, klindamisin gibi topikal antibiyotiklerle kombine kullanıldığında eritematöz papül, püstül gibi inflamatuvar lezyonlarda klinik iyileşme sağlayabilmektedir (195,214,215). Deri bariyer bütünlüğü bozulmuş olan olgularda eritem ve batıcı hissi tetikleyebilen benzoil peroksitin gebelikte kullanım kategorisi C' dir (195).

Papülopüstüler rozasea olguları üzerinde yürütülen bir çalışmada topikal dapson %5 jel, metronidazol %0,75 jel kadar etkili bulunmuştur (216).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin T hücrelerinin inhibisyonu neticesinde proinflamatuvar sitokin salınımında azalma ile rozasea semptomlarının gerilemesine katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (203). Takrolimus ve pimekrolimus kullanımı hem eritemotelenjektatik rozasea, hem de papülopüstüler rozasea olgularında gündeme gelmiştir (195). Topikal takrolimus kullanımı ile rozasea hastalarında papülopüstüler lezyonlarda azalma görülmeksizin eritemde azalma gösterilmiştir (217). Topikal pimekrolimus kullanımı ile rozasea hastalarında eritematöz görünümde azalmanın yanısıra papülopüstüler rozasea klinik bulgularında da gerileme rapor edilmiştir (218,219).

2.1.9.3. Sistemik Farmakolojik Tedaviler

Tetrasiklin grubu oral antibiyotikler uzun süredir rozasea tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar olup papülopüstüler rozasea tedavisi için tercih edilmektedirler (192). Akne için kullanılmalarının yanısıra rozasea tedavisinde de tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin tedavileri etkili bulunmuşlardır (220,221). Tetrasiklin grubu ilaçlar gebelikte kontrendikedir (222). Bu ilaçların antibiyotik etkisinden çok anjiogenez inhibisyonu, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, proinflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonu, matriks metalloproteinaz enzim inhibisyonu gibi antibakteriyel harici etkilerinden faydalanılmaktadır (222,223). Bu grubun ikinci kuşak üyeleri olan doksisisiklin ve minosiklin, daha yüksek oranda biyoyararlanım, daha uzun eliminasyon yarı ömrü, besinlerle birlikte alımın mümkün olması sayesinde daha az gastrointestinal yan etki gibi avantajlara sahiptir (224). Ayrıca bu ilaçlar, antimikrobiyal etki göstermedikleri fakat anti inflamatuvar etki gösterdikleri dozlarda da kullanılabilmeleri nedeniyle bakteriyel antibiyotik direnci gelişimi, gastrointestinal hassasiyet, kandidal vulvovajinit gibi uzun süreli antibiyotik kullanımı sonucunda gelişebilecek yan etki ve olumsuz durumları göstermeksizin rozasea tedavisinde etkili ve tolere edilebilir biçimde uzun süreli olarak kullanılabilmektedirler (222,225,226).

Makrolid grubu bir antibiyotik olan oral eritromisin papülopüstüler rozasea tedavisinde etkili bir seçenek olmasına rağmen kullanımı esnasında gastrointestinal yan etkilerinin sıkça ortaya çıkabilmesi önemli bir dezavantajdır. Oral eritromisin kullanımı tetrasiklin grubu ilaçların kullanımının kontrendike olması, tetrasiklin grubu ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gelişimi veya tetrasiklin grubu ilaçların kullanımı ile tedavi yanıtında yetersizlik gibi belli durumlara sınırlıdır (195,221). Eritromisinin gebelikte kullanım kategorisi B' dir (195). İkinci kuşak makrolidler olan klaritromisin ve azitromisin yan etki açısından daha iyi tolere edilmekte ve daha hızlı emilim göstermektedirler (227).

Oral metronidazol, alkol ile beraber kullanımda disülfiram benzeri reaksiyon yanısıra nadiren epileptik nöbet, nöropati gibi yan etkileri bulunmakla birlikte gebelik kategorisi B olup özellikle tetrasiklinlere yetersiz yanıt veya

tetrasiklin kullanımının uygun olmadığı rozasea olgularında etkili bir tedavi seçeneğidir (195,228–232).

Bazı çalışmalarda kotrimoksazol, kloramfenikol, klindamisin, ampsilin kullanımının rozasea olgularında fayda sağlayabildiği belirtilmekte olup yine de tecrübe kısıtlılığı nedeniyle kullanımları sınırlıdır (233–235)

Bir A vitamini türevi olan oral isotretinoin tedavisi ile rozasea hastalarında eritem, telenjektazi, papül ve püstül oluşumunda gerileme sağlandığı gösterilmiş olup fimatöz rozasea bulgularında da bir ölçüde remisyon oluşturduğu belirtilmektedir (236,237). İsoetretinoin tedavisi ile fimatöz olgularda sebase bezlerin sayı ve boyutu azalmaktadır (195). Ne var ki, rozasea hastalarında isotretinoin tedavisi ile sağlanan eritem azalması, yine isotretinoin tedavisi ile indüklenen dermatit ve deri kuruluğu nedeniyle gözden kaçabilmektedir (235). Akne için tercih edilen 0,5-1 mg/kg dozu yerine 10-20 mg/gün gibi düşük dozlarda daha az yan etki ile yeterli tedavi yanıtının izlenebileceği vurgulanmaktadır (235). İsoetretinoin tedavisinin etkisinin oral antibiyotik tedavisine göre daha geç ortaya çıkması ve embriyotoksisite riski nedeniyle kullanımı esnasında doğurganlık çağındaki kadınlarda beraberinde kontrasepsiyon kullanımı gerektirmesi, bu tedavinin olumsuz yönlerini oluşturur (235). İsoetretinoin tedavisinin terapötik etkisinin TLR2 ekspresyonunda azalma sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (238).

Sistemik kortikosteroid tedavisinin rozasea olgularında klinik bulgularda alevlenmeye neden olabilme riski mevcut olup piyoderma fasiale olgularında kısa süreli olarak kullanımı haricinde rozasea tedavisinde tercih edilmemektedir (235).

Rozasea tedavisinde kullanımı denenmiş diğer sistemik tedavi seçenekleri beta blokerler, çinko sülfat, spironolakton, klonidin, nalokson, ondansetron ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri olarak sıralanabilir (195,239–243).

2.1.9.4. Girişimsel Prosedürler

Prekanseröz lezyonların tedavisinde yaygın biçimde kullanılabilen fotodinamik tedavi rozasea olgularında küçük olgu serilerinde 1-4 seans denenmiş ve fayda sağlayabildiği bildirilmiştir (235,244).

Lazer tedavileri rozasea hastalarında telenjektatik damar yapılarını ve eritematöz görünümü azaltmak veya fimatöz görünümde gerileme sağlamak amacıyla kullanılabilir (245). Pulse boya lazer, pulse neodymium doped-Yttrium Aluminium Garnet lazer, argon lazer, kriptonit lazer, bakır buharlı lazer çeşitleri telenjektatik vasküler yapıların belirginliğini azaltmada etkiliyken eritematöz görünümün azaltılmasında zayıf etkiye sahiptir (235). Bir çalışmada neodymium doped-Yttrium Aluminium Garnet lazer tedavisi ile papülopüstüler rozasea lezyonlarında da gerileme sağlandığı gösterilmiştir (246). Yan etki görülme sıklığı az olup ağrı, bül oluşumu, hipopigmentasyon ve skar oluşumu bildirilmiştir (247,248).

Fimatöz lezyonların tedavisinde karbondioksit lazer, erbium-Yttrium Aluminium Garnet lazer seçeneklerinin yanısıra cerrahi, elektrokoter, dermabrazyon, radyofrekans yöntemleri kullanılabilir (195,249).

2.2. İnterlökin-36, İnterlökin-37 ve İnterlökin-38

Sitokinler hücreler arası iletişim ve etkileşim süreçlerinde özgün etkileri bulunan, T ve B lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller gibi çeşitli hücreler tarafından sekrete edilebilen, küçük boyutlu, solübl ekstraselüler protein veya glikoprotein yapılı moleküller olarak tanımlanır (250,251). Sitokinler doğal ve edinsel bağışıklık yanıtı, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre ölümü, angiogenez, homeostazisin sürdürülmesi gibi çok çeşitli süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar (250). Farklı sitokinler farklı sitokin ailelerine mensup olabilmektedirler (250). Sitokin ismi genel bir terim olup lenfositlerde üretilen sitokinlere lenfokin, monositlerde üretilen sitokinlere monokin, kemotaktik aktivite gösteren sitokinlere kemokin, lökositlerde üretilen ve diğer lökositler üzerine etki gösterebilen sitokinlere interlökin ismi de verilebilmektedir (251). Sitokinler sekrete edildikleri hücreler üzerinde (otokrin), sekrete edildikleri hücreye yakın komşulukta bulunan hücreler üzerine (parakrin), sekrete

edildikleri hücrenin çok uzağında bulunan hücreler üzerine (endokrin) etki gösterebilirler (251). Farklı hücre tiplerinin aynı sitokini sekrete edebilmesi veya bir sitokinin farklı hücre tipleri üzerine etki gösterebilmesi mümkündür (pleiotropi) (251). Sitokinler genel olarak yedekli aktivite göstermekte olup bunun anlamlı farklı sitokinlerin benzer etki oluşturabilmeleridir (251). Ayrıca farklı sitokinler sinerjistik veya antagonistik etki oluşturabilmektedir, proinflamatuvar etkili sitokinler olabileceği gibi anti inflamatuvar etkili sitokinler de mevcuttur (251).

IL-1 sitokin ailesine mensup olan 11 üyenin yedi tanesi agonist (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , ve IL-36 γ), dört tanesi antagonist (IL-1 reseptör antagonisti (Ra), IL-36Ra, IL-37, ve IL-38) etkilidir (10). Bu ailenin en yeni tanımlanan üyeleri olan IL-36, IL-37 ve IL-38 genleri 2. Kromozomda yerleşiktir (10,252). Dört antagonistten IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38 reseptör antagonisti olup IL-37 anti inflamatuvar sitokindir (253). IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra ve IL-33 birlikte IL-1 alt ailesini oluşturur, IL-18 ve IL-37 birlikte IL-8 alt ailesini oluşturur, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra ve IL-38 birlikte IL-36 alt ailesini oluşturur (253).

IL-1Ra haricindeki hiçbir IL-1 sitokin ailesi üyesinde sinyal peptidi bulunmamaktadır (254). Sitoplazmada diffüz biçimde prekürsör olarak bulunmakta olup her prekürsörde AXD şeklinde üç aminoasitten oluşan bir konsensüs dizisi mevcuttur, burada A alifatik aminoasit, X herhangi bir aminoasit ve D aspartik asittir (255). Bu ortak dizinin dokuz aminoasit öncesinde ise N-terminal aminoasit mevcut olup sitokinin optimal biçimde katlanıp fıçı biçimini alarak reseptör ile bağlanmaya uygun hale gelmesinden sorumludur (254). Sözgelimi, IL-1 β prekürsöründe konsensüs dizisinin dokuz aminoasit öncesinde kaspaz-1 ayırma bölgesi bulunmakta olup optimal sitokin biyoaktivitesi için bu bölgeden ayırma işleminin gerçekleşmesi gereklidir (254).

IL-1 β ile benzer biçimde IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36Ra sitokinleri, optimal aktivitelerini kazanabilmek için çeşitli enzimlerle ayrılma işlemine uğramalıdır (10). IL-36 α nötrofil elastaz ve katepsin G ile, IL-36 β katepsin G ve proteinaz 3 ile, IL-36 γ nötrofil elastaz, proteinaz 3, katepsin G ve katepsin S ile, IL-36Ra ise nötrofil elastaz ile aktivasyon kazanabilmektedir (10,256–258).

Bu bağlamda, nötrofiller IL-36 sitokinlerinin aktivasyonunda kilit hücreler olarak görünmektedir (10).

IL-37 ile ilişkili olan gende yer alan altı ekzon tarafından kodlanan beş izoform (IL-37a, IL-37b, IL-37c, IL-37d, ve IL-37e) mevcut olup IL-37 N-terminal bölgesinde bir sinyal peptidi bulunmaksızın kaspaz-1 ayrılma bölgesi mevcuttur (10,259). İlâveten katepsin K, elastaz-2 ve MMP9 ayrılma noktaları da belirlenmiştir (260).

IL-38' in matürasyon ve işlenme sürecinde rol alan faktörler net belirlenememiştir (10). Yine de bu işlenme sürecinin kaspaz-1 aracılı olmadığı düşünülmektedir (15).

Bu sitokinler, IL-1 reseptör ailesine mensup farklı reseptörlerden kendileri için uygun olan ile etkileşerek doğal ve edinsel immün yanıt süreçlerinde ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadırlar. IL-1 sitokin ailesinin reseptörlerinin ortak yapısı üç adet ekstraselüler immünglobulin (Ig) bölgesi ve bir adet intraselüler Toll/IL-1 Reseptör (TIR) bölgesinden oluşur (10). TLR'e benzer biçimde IL-1 ailesi reseptörlerinin üyeleri, stimülasyonu takiben adaptör protein olan MyD88'i devreye sokarak fosforilasyon/aktivasyon kaskadını tetikler (10). Bugün itibarıyla altı farklı üye tarafından oluşturulan dört ayrı sinyalizasyon kompleksi tanımlanmıştır. Bunlar interlökin-1 reseptörü (IL-1R) (IL-1R1 ve IL-1 Reseptör Aksesuar Proteini (IL-1RAcP)), interlökin-33 reseptörü (IL-33R) (IL-1 reseptör benzeri-1 (ST2) ve IL-1RAcP), interlökin-18 reseptörü (IL-18R) (IL-18R α ve IL-18R β) ve interlökin-36 reseptörü (IL-36R) (IL-1 Reseptör Benzeri 2 (IL-1RL2) ve IL-1RAcP) olarak isimlendirilir (10,253). IL-1RAcP için IL-1R3, IL-18R α ve IL-18R β için sırasıyla IL-1R5 ve IL-1R7, ST2 için IL-1R4, IL-1RL2 için IL-1R6 isimlerinin kullanımı da geçerlidir (253). IL-1R3 ve IL-1R7 aksesuar reseptör zinciri olarak görev yapmaktadır (261). İlgili sitokinler ligand bağlayan reseptör proteinleriyle bağlandığında uygun aksesuar zinciri ile birlikte sinyal kompleksi oluşturur (261).

IL-1R2 ve IL-18 bağlayan protein (BP) intraselüler bölge bulundurmamakta ve sırasıyla IL-1 β ve IL-18 ile yarışmalı bir biçimde

bağlanarak bu sitokinlerin IL-1R1 ve IL-1R5' e bağlanmalarını engelleyen yalancı reseptörler olarak görev yapmaktadırlar (10). Yakın dönemde keşfedilen IL-1R8 (TIR8), karakteristik reseptör yapısına bir diğer istisna teşkil etmekte olup sadece bir adet ekstraselüler bölge ve bir adet mutasyona uğramış intraselüler TIR bölgesi bulundurmaktadır (10). IL-1R8 ekstraselüler bölgesinin IL-1R1 ve IL-1R3 dimerizasyonunu engelleyerek veya mutasyona uğramış intraselüler TIR bölgesinin, IL-1' in reseptörüne bağlanımı sonrasında sinyal iletim kaskadında rol oynayan IL-1R ilişkili kinaz (IRAK) ve TNF reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6) gibi mediatörlerin sekestrasyonuna yol açarak aktive IL-1R ya da TLR kompleksinin gerektirdiği intraselüler sinyalizasyonda azalmaya yol açtığı belirtilmektedir (253,262).

IL-36 α , β ve γ , ortak reseptörleri olan IL-1R6' ya bağlandıklarında aksesuar reseptör zinciri olan IL-1R3 koreseptör olarak IL-1R6 ile dimerize olur (263). Bu bağlanmayı takiben gelişen sitozolik TIR bölgelerinin dimerizasyonu sonucunda adaptör protein MyD88 aktivasyonu ve bunun sonucunda IRAK1 ve IRAK4, TRAF6 gibi bazı mediatörlerin aracılığıyla mitojen–aktive protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör kappa B (NF κ B) yollarının aktivasyonu gerçekleşir (10,264–266). Bu aktivasyon kaskadı sonucunda IL-6 ve IL-8 dâhil olmak üzere birçok proinflamatuvar gen ekspresyonunda artış izlenir (10). IL-36Ra, IL-1RL2' ye IL-36 sitokinlerinden daha yüksek bir afinite ile bağlanarak özgül olarak IL-36' nın proinflamatuvar aktivitesini antagonize eder (267).

IL-36 sitokinleri keratinositler, bronş epiteli, nöral ve glial hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar başta olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilir (268,269). Kemik iliği kökenli dendritik hücreler ve CD4+ T lenfositler IL-36' nın majör olarak hedeflediği hücreler olup bu hücrelerde IL-36 reseptörü yapısal olarak eksprese edilir (268,270). Daha önce yapılan çalışmalarda IL-36' nın dendritik hücrelerde matürasyon ile ilişkili CD80, CD86 ve MHCII ekspresyonunu ve IL-12, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-23 üretimini indüklediği, ayrıca doz bağımlı olarak CD4+ T hücrelerini IFN- γ , IL-4 ve IL-17A üretimine yönelttiği gösterilmiştir (268,271). Keratinositler IL-36 β ile uyarıldığında IL-17A, IL-17C, TNF, granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF),

CXCL1 ve kemokin (C-C Motif) ligand (CCL) 20 dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar sitokin ve kemokin eksprese ederler (272,273). Ayrıca IL-36' nın IL-17A ve TNF- α ile sinerjistik biçimde keratinositlerde IL-6, IL-8 ve TNF- α ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (274). Çeşitli çalışmalarda IL-36' nın deri, eklem, akciğer ve barsak mukozasını etkileyen inflamatuvar hastalıklarda rol sahibi olduğu gösterilmiştir (268).

IL-37' nin anti inflamatuvar etkisi hem ekstraselüler hem de intraselüler yollarla sonucunda ortaya çıkabilmektedir (275). Başlangıçta IL-37' nin, IL-18'e ait reseptör olan IL-18R α 'ya zayıf afinite ile bağlanmak suretiyle bir reseptör antagonisti olarak fonksiyon gördüğü ileri sürülmüştür (10,276). Fakat reseptör antagonizması hipotezi IL-37'nin IL-18R α ile bağlanmasının zayıf afinite ile gerçekleşmesi, artan rekombinant IL-37 dozuna rağmen IL-18 ile uyarılmış hücrelerde etki izlenmemesi nedeniyle şüpheyile karşılanmıştır (275,277). Farklı bir çalışmada IL-37' nin IL-18BP ile de bağlanabildiği ve bu sayede IL-18R β 'yi aktif IL-18R kompleksi oluşturmaktan alıkoyabildiği ve bu doğrultuda IL-18'in proinflamatuvar etkisini antagonize edebildiği gösterilmiştir (277). Bu olası mekanizmalara ek olarak IL-37'nin IL-18R α ile birlikte IL-18 ile de bağlanarak IL-18R α 'nın IL-18R β ile dimerizasyonunu engelleyebileceği de belirtilmektedir. (10,278). İntraselüler olarak IL-37 ile mothers against decapentaplegic homolog (smad) 3 ile perinükleer alanda kompleks oluşturarak nükleusa translokasyonu sonucunda gen transkripsiyonunu düzenleyebildiği belirtilmektedir (10).

IL-37' nin çeşitli izoformları keratinositlerin yanı sıra kemik iliği, timus, lenf nodu, akciğer, karaciğer, kolon, testis, plasenta, uterus, B lenfosit, monosit, doğal öldürücü (NK) hücre gibi çok çeşitli hücre ve dokuda eksprese edilmektedir (12). IL-37' nin IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TNF- α , IFN- γ , CXCL2, CCL12, CXCL13 gibi bir çok proinflamatuvar sitokin ve kemokin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (12). Psoriasis, romatoid artrit, Behçet hastalığı dâhil olmak üzere patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı birçok hastalıkta IL-37 düzeylerinde anormallik olduğu tespit edilmiştir (275).

Deri, kalp, plasenta, tonsiller B lenfositler, dalak, timus, fetal karaciğer gibi çok çeşitli hücre ve dokuda eksprese edilen IL-38'in moleküler etki

mekanizması netlik kazanmamış olup mevcut çalışmalarda yer alan veriler birbiriyle çelişebildiği için bu konunun aydınlatılmasına yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (10,14). Başlangıçta IL-1R1'in IL-38'e ait bir reseptör olduğu öne sürülmüşse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu önerme doğrulanamamıştır (10,279). Başka araştırmacılar tarafından IL-38'in IL-36Ra ile benzer biçimde IL-1RL2 ile bağlanarak anti inflamatuvar etki gösterebildiği öne sürülmüştür (280). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada IL-38'in IL-1 reseptör aksesuar proteini benzeri 1 (IL-1RAPL1) ile bağlanabildiği saptanmıştır (10,281). IL-1R ailesine mensup olan IL-1RAPL1, bu ailenin diğer üyelerinin aksine MAPK ve NF-κB yollarının yerine c-Jun terminal kinaz (JNK) yolağını aktive eder (15,282). İlginç biçimde IL-38' in hem prekürsör formu hem de ayrılma işleminden geçmiş formu IL-1RAPL1 ile bağlanabilmekte olup işlenmemiş IL-38, JNK yolağını aktive ederek IL-6 üretimini stimüle ederken işlenmiş IL-38, JNK yolağını baskılayarak IL-6 ve IL-8 düzeylerini azaltmaktadır (15,281). İnflamasyonlu deride IL-38 ekspresyonunun belirgin derecede azaldığı saptanmış olup bu azalmanın psoriasisde izlenen kronik inflamasyon sürecine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (10,283). Ayrıca romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar otoimmün hastalıkta IL-38 ekspresyonunda anormallik izlenmiştir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma vaka kontrol tipinde bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışma öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 20.02.2020 sayı 18920478-050.01.04-E.2000033149). Bu tez çalışması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finansal açıdan desteklenmiştir (Proje kodu TTU-2020-3298). Çalışmaya Haziran 2020 – Aralık 2020 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 18 yaş ve üzeri bireyler katılımcı olarak dâhil edilmiştir.

Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme ölçütleri çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak, 18 yaş veya üstü olmak, aktif rozasea hastalığının bulunması, pasif sigara içiciliği dâhil olmak üzere sigara kullanımının bulunmaması, kortikosteroid veya herhangi bir immünsupresif tedavi kullanımının bulunmaması, bilinen bir kronik inflamatuvar, romatolojik, otoimmün veya immün kökenli bir hastalık bulunmaması, bilinen bir neoplastik hastalık bulunmaması, bilinen bir akut veya kronik enfeksiyöz hastalık bulunmaması olarak belirlendi.

Kontrol grubu için çalışmaya dâhil edilme ölçütleri çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak, 18 yaş veya üstü olmak, rozasea tanısının bulunmaması, pasif sigara içiciliği dâhil olmak üzere sigara kullanımının bulunmaması, kortikosteroid veya herhangi bir immünsupresif tedavi kullanımının bulunmaması, bilinen bir kronik inflamatuvar, romatolojik, otoimmün veya immün kökenli bir hastalık bulunmaması, bilinen bir neoplastik hastalık bulunmaması, bilinen bir akut veya kronik enfeksiyöz hastalık bulunmaması olarak belirlendi.

Çalışmaya bu ölçütleri karşılayan 50 hasta ve 50 kontrol olmak üzere toplam 100 birey dâhil edildi. Dâhil edilme ölçütlerini karşılayan bireylere çalışmanın amacı ve uygulama prosedürleri üzerine ayrıntılı bilgi verilerek gönüllülük esasıyla katılanlardan sözlü ve yazılı olarak onam alındı. Çalışmaya hasta grubu olarak dâhil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, sigara ve/veya alkol kullanımının bulunup

bulunmadığı, herhangi bir ek hastalık ve düzenli ilaç kullanımının bulunup bulunmadığı, son üç ayda rozasea için herhangi bir tedavi kullanımı bulunup bulunmadığı sorgulandı. Hastaların deri ve mukoza muayenelerinin yanısıra sistemik muayeneleri yapıldı. Hastaların rozasea alt tipi ve rozasea bulgularının yüz ve/veya yüz dışındaki yerleşim gösterdiği bölgeler sorgulandı. Çalışmaya kontrol grubu olarak dâhil edilen katılımcıların da yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara ve/veya alkol kullanımının bulunup bulunmadığı, herhangi bir ek hastalık ve düzenli ilaç kullanımının bulunup bulunmadığı sorgulandı. Kontrol grubu katılımcılarının deri ve mukoza muayenelerinin yanısıra sistemik muayeneleri yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarından serum IL-36, IL-37 ve IL-38 düzeylerinin değerlendirilmesi için 10 cc venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum fraksiyonları ayrıştırıldı. Daha sonra ayrıştırılan serum örnekleri eppendorf tüplerine aktararak laboratuvar parametrelerinin değerlendirileceği güne dek -80 °C sıcaklıkta dondurucuda muhafaza edildi. Elde edilen serum örnekleri üç fraksiyona ayrılarak ilk fraksiyonda IL-36, ikinci fraksiyonda IL-37 ve üçüncü fraksiyonda IL-38 düzeylerinin Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle belirlenmesi amaçlandı. Serum IL-36, IL-37 ve IL-38 düzey analizleri her bir parametre için ayrı ayrı olmak üzere, sandviç ELİSA prensibiyle çalışan ticari ELISA kitleriyle gerçekleştirildi. IL-36 analizi için 201-12-9440 katalog numaralı SunRed Biotechnology markalı (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd) Human Interleukin-36 ELISA Kit kullanıldı. IL-37 analizi için EH1120 katalog numaralı FineTest markalı (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.) Human Interleukin-37 ELISA Kit kullanıldı. IL-38 analizi için E3276Hu katalog numaralı Bioassay Technology Laboratory markalı Human Interleukin 38 ELISA Kit kullanıldı. ELISA okuyucu olarak N07710 katalog numaralı Thermo Scientific markalı Multiskan FC kullanıldı. Serum IL-36, IL-37 ve IL-38 düzey analizleri, ilgili kitlerin ve ELISA okuyucu cihazın kullanım kılavuzlarında belirtilen prosedürlere uygun olarak Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi' nde gerçekleştirildi. Sonuçlar IL-36 ve IL-37 için pikogram/mililitre (pg/ml), IL-38 için nanogram/litre (ng/l) olarak ifade edildi.

Çalışma ile elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket Program (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) 20 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı verilerin sunumu için sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılması için grup sayısı iki olan durumlarda Mann-Whitney U testi, grup sayısı ikiden fazla olan durumlarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin korelasyonunun sorgulanması için Spearman Korelasyon Analizi uygulandı. Tüm testlerde sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilebilmesi için gereken ölçüt $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza hasta grubu olarak 33 kadın (%66) ve 17 erkek (%34) olmak üzere toplam 50 birey, kontrol grubu olarak 34 kadın (%68) ve 16 erkek (%32) olmak üzere toplam 50 birey dâhil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0,832$). Hasta grubunun yaş ortalama $\pm$ standart sapması 55,38 $\pm$ 11,78 yıl, kontrol grubunun yaş ortalama $\pm$ standart sapması 45,36 $\pm$ 11,69 yıl olarak bulundu. Hasta grubunun yaş ortancası 56 (minimum 32-maksimum 79) yıl, kontrol grubunun yaş ortancası 41 (minimum 28-maksimum 70) yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve ortancaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunda bulunan bireylerin 39' unda (%78) özgeçmişte sistemik hastalık yönünden özellik bulunmazken 11' inde (%22) özgeçmişte sistemik hastalık yönünden özellik vardı. Kontrol grubunda bulunan 50 bireyin hiçbirinde özgeçmişte sistemik hastalık yönünden özellik yoktu. Özgeçmiş yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hasta ve kontrol gruplarındaki hiçbir katılımcının ailesinde rozasea öyküsü bulunmamaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcıların hiçbirisi sigara ve/veya alkol kullanmamaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1' de sunulmuştur.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	
	n (%)	n (%)	p
Yaş (Yıl) ortalama±standart sapma ortanca (minimum-maksimum)	55,38 ±11,78 56 (32-79)	45,36± 11,69 41 (28-70)	<0,001
Cinsiyet			
Kadın	33 (66)	34 (68)	0,832
Erkek	17 (34)	16 (32)	
Özgeçmiş			
Özellik yok	39 (78)	50 (100)	<0,001
Özellik var	11 (22)	0 (0)	
Aile Öyküsü			
Yok	50 (100)	50 (100)	
Var	0 (0)	0 (0)	
Sigara kullanımı			
Yok	50 (100)	50 (100)	
Var	0 (0)	0 (0)	
Alkol Kullanımı			
Yok	50 (100)	50 (100)	
Var	0 (0)	0 (0)	

Kontrol grubuna dâhil edilen bireylerin 22' sinde (%44) androjenik alopesi, 28' inde (%56) telogen effluvium mevcuttu.

Hasta grubunda rozasea başlangıç yaşı ortalama ± standart sapması 44,08±6,56 yıl, ortancası 44 (minimum 27-maksimum 61) yıl; hastalık süresi ortalama ± standart sapması 11,30±8,17 yıl, ortancası 8,50 (minimum 1-maksimum 35) yıl olarak bulundu. Hasta grubunda özgeçmişinde özellik olan katılımcılar değerlendirildiğinde beş bireyde (%10) diyabet, beş bireyde (%10) hipertansiyon, bir bireyde (%2) hiperlipidemi saptandı. Hastaların rozasea alt tipleri yönünden dağılımı incelendiğinde 38 hasta (%76) eritemotelenjiyektatik rozasea, dört hasta (%8) papülopüstüler rozasea, üç hasta (%6) oküler rozasea, beş hasta (%10) fimatöz rozasea alt tipine sahipti. Oküler rozasea bulunan üç hastanın ikisinde (%4) beraberinde eritemotelenjiyektatik rozasea, birinde (%2) beraberinde papülopüstüler rozasea ile uyumlu bulgular mevcuttu. Fimatöz rozasea bulunan beş hastanın üçünde (%6) beraberinde

eritemotelenjiyektatik rozasea, ikisinde (%4) beraberinde papülopüstüler rozasea ile uyumlu bulgular mevcuttu. Rozasea lezyonlarının yerleşim bölgeleri incelendiğinde 50 hastanın tamamında (%100) malar bölge, 46' sında (%92) burun, 24' ünde (%48) alın, 21' inde (%42) çene ve üçünde (%6) göz etkilenmişti. 50 hastanın hiçbirisi (%0) son üç ayda rozasea tedavisi kullanmamıştı (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta grubunun hastalık özellikleri

	n (%)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	
ortalama±standart sapma	44,08±6,56
ortanca (minimum-maksimum)	44 (27-61)
Hastalık süresi (yıl)	
ortalama±standart sapma	11,30±8,17
ortanca (minimum-maksimum)	8,50 (1-35)
Ek hastalık	
Diyabet	5 (10)
Hipertansiyon	5 (10)
Hiperlipidemi	1 (2)
Rozasea alt tipi	
Eritemotelenjiyektatik	38 (76)
Papülopüstüler	4 (8)
Oküler	3 (6)
Fimatöz	5 (10)
Rozasea lezyonlarının yerleşim bölgesi	
Alın	24 (48)
Burun	46 (92)
Malar bölge	50 (100)
Çene	21 (42)
Göz	3 (6)
Diğer bölgeler	0 (0)
Son üç ayda rozasea için tedavi kullanımı	
Yok	50 (100)
Var	0 (0)

Hasta grubunun serum IL-36 düzeylerinin ortalama ± standart sapması 52,17±24,08, ortancası 45,20 (minimum 16,30-maksimum 131,87) bulundu. Kontrol grubunun serum IL-36 düzeylerinin ortalama ± standart sapması 32,99±19,90, ortancası 27,64 (minimum 0,82-maksimum 78,51) bulundu. Hasta

ve kontrol grupları arasında serum IL-36 düzeyi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunun serum IL-37 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $18,46\pm8,18$, ortancası 17,60 (minimum 5,32- maksimum 45,86) bulundu. Kontrol grubunun serum IL-37 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $44,61\pm22,27$, ortancası 44,16 (minimum 6,98 – maksimum 97,89) bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında serum IL-37 düzeyi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunun serum IL-38 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $25,74\pm8,36$, ortancası 24,93 (minimum 6,86-maksimum 44,61) bulundu. Kontrol grubunun serum IL-38 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $45,61\pm17,32$, ortancası 45,63 (minimum 8,20-maksimum 88,08) bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında serum IL-38 düzeyi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=50)	Kontrol (n=50)	
	ortalama$\pm$standart sapma	ortalama$\pm$standart sapma	p
	ortanca (minimum-maksimum)	ortanca (minimum-maksimum)	
IL-36	$52,17\pm24,07$	$32,99\pm19,90$	<0,001
(pg/ml)	45,20 (16,30-131,87)	27,64 (0,82-78,51)	
IL-37	$18,46\pm8,18$	$44,61\pm22,27$	<0,001
(pg/ml)	17,60 (5,32-45,86)	44,16 (6,98-97,89)	
IL-38	$25,74\pm8,36$	$45,61\pm17,32$	<0,001
(ng/l)	24,93 (6,86-44,61)	45,63 (8,20-88,08)	

Eritemotelenjiyeetik rozasea olgularında serum IL-36 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $53,65\pm24,88$, ortancası 45,20 (minimum 22,59- maksimum 131,87) bulundu. Papülopüstüler rozasea olgularında serum IL-36 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $35,37\pm20,74$, ortancası 32,03 (minimum 16,30-maksimum 61,11) bulundu. Oküler rozasea olgularında serum IL-36 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $70,94\pm21,47$, ortancası 79,20 (minimum 46,57-maksimum 87,06) bulundu. Fimatöz rozasea olgularında serum IL-36 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $43,11\pm12,40$, ortancası 42,25 (minimum 25,73-maksimum 59,15) bulundu. Hasta grubunda rozasea alt

tipleri arasında serum IL-36 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,174$). Eritemotelenjiye tatik rozasea olgularında serum IL-37 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $18,22\pm6,01$, ortancası 18,45 (minimum 5,32-maksimum 32,30) bulundu. Papülopüstüler rozasea olgularında serum IL-37 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $27,67\pm21,00$, ortancası 28,66 (minimum 7,50-maksimum 45,86) bulundu. Oküler rozasea olgularında serum IL-37 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $19,00\pm5,08$, ortancası 21,45 (minimum 13,16-maksimum 22,39) bulundu. Fimatöz rozasea olgularında serum IL-37 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $12,56\pm3,74$, ortancası 11,49 (minimum 8,17-maksimum 17,60) bulundu. Hasta grubunda rozasea alt tipleri arasında serum IL-37 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,171$). Eritemotelenjiye tatik rozasea olgularında serum IL-38 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $25,44\pm8,14$, ortancası 24,89 (minimum 6,86-maksimum 44,61) bulundu. Papülopüstüler rozasea olgularında serum IL-38 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $21,85\pm5,50$, ortancası 20,49 (minimum 17,07-maksimum 29,35) bulundu. Oküler rozasea olgularında serum IL-38 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $29,23\pm10,42$, ortancası 35,01 (minimum 17,20-maksimum 35,47) bulundu. Fimatöz rozasea olgularında serum IL-38 düzeylerinin ortalama $\pm$ standart sapması $29,04\pm11,28$, ortancası 29,48 (minimum 12,57-maksimum 42,00) bulundu. Hasta grubunda rozasea alt tipleri arasında serum IL-38 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,445$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda rozasea alt tiplerinin serum interlökin-36, interlökin-37 ve interlökin-38 düzeylerinin karşılaştırılması

		Eritemotelenjektatik	Papülopüstüler	Oküler	Fimatöz	p
IL-36 (pg/ml)	ortalama	53,65	35,37	70,94	43,11	0,174
	±	±	±	±	±	
	standart sapma	24,88	20,74	21,47	12,40	
	ortanca	45,20	32,03	79,20	42,25	
	(minimum-maksimum)	(22,59-131,87)	(16,30-61,11)	(46,57-87,06)	(25,73-59,15)	
IL-37 (pg/ml)	ortalama	18,22	27,67	19,00	12,56	0,171
	±	±	±	±	±	
	standart sapma	6,01	21,00	5,08	3,74	
	ortanca	18,45	28,66	21,45	11,49	
	(minimum-maksimum)	(5,32-32,30)	(7,50-45,86)	(13,16-22,39)	(8,17-17,60)	
IL-38 (ng/l)	ortalama	25,44	21,85	29,23	29,04	0,445
	±	±	±	±	±	
	standart sapma	8,14	5,50	10,42	11,28	
	ortanca	24,89	20,49	35,01	29,48	
	(minimum-maksimum)	(6,86-44,61)	(17,07-29,35)	(17,20-35,47)	(12,57-42,00)	

Hasta grubunda serum IL-36 düzeyi ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla yaş için $r=0,021$ ve $p=0,887$, hastalık başlangıç yaşı için $r=0,139$ ve $p=0,335$, hastalık süresi için $r=-0,010$ ve $p=0,944$). Hasta grubunda serum IL-37 düzeyi ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla yaş için $r=-0,139$ ve $p=0,335$, hastalık başlangıç yaşı için $r=-0,146$ ve $p=0,312$, hastalık süresi için $r=-0,142$ ve $p=0,325$). Hasta grubunda serum IL-38 düzeyi ile yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla yaş için $r=0,098$ ve $p=0,497$, hastalık başlangıç yaşı için $r=0,096$ ve $p=0,507$, hastalık süresi için $r=0,060$ ve $p=0,679$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunda interlökin-36, interlökin-37, interlökin 38 ile hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi parametrelerinin korelasyonu

		Hasta yaşı	Hastalık başlangıç yaşı	Hastalık süresi
IL-36	r (korelasyon katsayısı)	0,021	0,139	-0,010
	p	0,887	0,335	0,944
IL-37	r (korelasyon katsayısı)	-0,139	-0,146	-0,142
	p	0,335	0,312	0,325
IL-38	r (korelasyon katsayısı)	0,098	0,096	0,060
	p	0,497	0,507	0,679

5. TARTIŞMA

Rozasea, farklı toplumlarda değişen prevalans ile izlenen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (78). Patogenezi halihazırda net bir şekilde aydınlatılamamış olmakla beraber; genetik yatkınlık, çeşitli çevresel etmenler, immün faktörler, nörovasküler disregülasyon, bazı mikroorganizmalar rozasea patogenezinde farklı ölçülerde katkıda bulunmaktadır (7). İmmün disregülasyon rozasea patogenezinde önemli rol sahibi olup doğal immün yanıtın tetiklenmesi neticesinde deride çeşitli sitokinler ve antimikrobiyal peptidler üretilmektedir (7,78). Rozasea olgularında deride doğal immünitenin bir bileşeni olan TLR2 ve MMP ekspresyonunda artış izlenmekte olup bu durum kallikrein-5 ve LL-37 ekspresyonunda artış ile neticelenmektedir (78). İlaveten rozasea olgularında lezyonel deride TLR2 aktivasyonuna bağlı olarak keratinositlerden IL-8, IL-1 β , ve TNF- α üretiminde artış izlenir. Proinflamatuvar sitokin artışının sonucunda katepsin G, elastaz ve proteaz-3 dâhil olmak üzere bazı proteazların üretiminde ve VEGF gibi anjiojenik faktörlerin üretiminde artış gerçekleşir (82,102,103). Doğal immünitenin yanı sıra rozasea patogenezinde edinsel immünite komponentleri de kritik öneme haiz olup rozasea olgularında lezyonel deride saptanan inflamatuvar hücre infiltrasyonunda CD4+ T hücreleri önemli bir oranda yer tutmakta ve bu hücrelerin alt tiplerinden Th1 ve Th17 hücre gruplarında artış saptanmaktadır (120). Yine rozasea hastalarında lezyon izlenen deride Th17 ile ilintili olan IL-17A, IL-22, IL-6, IL-20, ve CCL20 genlerinin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (284). Tüm bu veriler ışığında rozasea patogenezinde doğal ve edinsel immüniteye ait faktörlerin kritik rol oynadığı, ayrıca rozasea hastalığının tedavisinde bu patogenetik basamakların hedeflenmesi ile başarılı sonuçlar alınabileceği çıkarımında bulunmak mümkün görünmektedir.

IL-1 sitokin ailesi, yedi adet agonist etkiye sahip (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ) ve dört adet antagonist etkiye sahip (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-37 ve IL-38) olan toplam 11 üyeden oluşmakta olup IL-36, IL-37 ve IL-38 bu sitokin ailesinin en yeni keşfedilen üyeleri arasında yer almaktadır (10). Bu sitokinler hem doğal immünite, hem de edinsel immünite süreçlerinde dikkate değer ölçüde rol oynamaktadırlar (10). Daha önce yürütülmüş olan farklı çalışmalarda IL-36, IL-37 ve IL-38 sitokinlerinin farklı kutanöz ve sistemik

inflamatuvar hastalıkların patogenetik basamaklarında ve bu hastalıklara yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi bağlamında önemleri sorgulanmıştır (10).

Bilgimiz dâhilinde, yürütmüş olduğumuz bu çalışma IL-36, IL-37 ve IL-38 sitokinlerinin serum düzeylerinin rozasea olgularında değerlendirildiği ilk çalışmadır.

IL-36 T hücreleri, keratinositler, akciğer ve gastrointestinal sistem dâhil olmak üzere birçok dokuda yaygın biçimde eksprese edilmektedir (266). Çalışmalarda IL-36' nın IL-17A, IL-17C, G-CSF, IL-8, CXCL-1, CCL-20, TNF dâhil olmak üzere pek çok farklı inflamatuvar mediatörün ekspresyonunu keratinositlerin dâhil olduğu farklı hücre indükleyici etki oluşturabildiği saptanmıştır (266,272,273). Bu bağlamda sistemik lupus eritematozus (SLE), psoriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit dâhil olmak üzere farklı inflamatuvar hastalıklarda IL-36' nın rolü araştırılmıştır (266).

Deri dâhil olmak üzere birçok organ ve sistemi olumsuz etkileyebilen bir otoimmün hastalık olan SLE olgularında serum örneklerinde ve nefritik tutulum izlenen renal biopsi materyallerinde IL-36 ekspresyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu izlenmiş, IL-36 α ve IL-36 γ ' nın artmış ekspresyonunun SLE hastalık aktivite indeksiyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (266,285). IL-36 stimülasyonu neticesinde SLE patogenezinde rol oynayan IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-17, IL-6 ve IL-8 dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar sitokinün üretiminin arttığı izlenmiştir (286).

Kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis hastalığının patogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra immün sistem disfonksiyonu ve enfeksiyonlar dâhil çevresel etmenler rol oynamakta olup kutanöz inflamasyon ve epidermal keratinizasyon artışı sonucunda hastalığın klinik deri bulguları ortaya çıkmaktadır (266). Psoriasis olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-36 düzeyinin anlamlı derecede yüksek saptandığı ve psoriasis hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (287). IL-36 deride fizyolojik olarak eksprese edilmekteyse de psoriasis olgularında bu ekspresyonun arttığı saptanmıştır (288). IL-17 ile koopere biçimde IL-36

keratinosit farklılaşmasında negatif regülasyona neden olarak ve proinflamatuvar etki göstererek psoriasis lezyonlarının oluşumuna katkı sağlar (10,289,290). IL-36Ra eksikliği (DITRA), monogenik IL-36 aracılı bir hastalık olup IL-36Ra ile ilişkili gende fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyon neticesinde gelişmektedir (266). DITRA olgularında çocukluk ve adolesan dönemden itibaren yineleyici generalize püstüler psoriasis atakları ve sistemik inflamasyon bulgularının izlenmesi, psoriatik lezyonların gelişiminde IL-36' nın rolü olabileceğine dair bir ipucu vermektedir (266). Yakın dönemde yürütülen bir çalışmada IL-36 reseptörünün inhibisyonuna yol açan bir monoklonal antikorun uygulanması ile generalize püstüler psoriasis olgularında klinik bulgularda gerileme sağlanabildiği rapor edilmiştir (291). Tüm bu verilerin ışığında IL-36' nın psoriasis patogenezinde rol oynadığı, bu rolü psoriasis patogenezinde önemli bir basamak olan IL-23/IL-17/IL-22 aksının indüksiyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (266).

Temel patolojik bulguları sinovyal doku inflamasyonu, lenfosit infiltrasyonu, sinovyal hücre proliferasyonu, neovaskülarizasyon olan romatoid artrit, kronik ve inflamatuvar bir otoimmün hastalıktır (266). Romatoid artrit olgularında sinovyal dokuda IL-36 ekspresyonu artmış olarak tespit edilmiş, IL-36 stimülasyonu sonucunda sinovyal fibroblastlardan IL-6 ve IL-8 üretiminin arttığı gösterilmiştir (292). Bu veri ışığında IL-36' nın romatoid artrit patogenezinde etkili unsurlardan biri olduğu sonucuna varılabilmektedir (266). Yine psoriatik artrit olgularında da romatoid artrit olguları ile benzer biçimde IL-36 ekspresyonunda artış sonucunda IL-6 ve IL-8 üretiminin arttığı gösterilmiştir (292).

İnflamatuvar barsak hastalıkları terimi temel olarak Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit hastalıklarını kapsamakta olup gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalıklarını temsil eder (266). İnflamatuvar barsak hastalığı olgularından elde edilen barsak mukozası biyopsi materyallerinde IL-36 α ve IL-36 γ ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir, immünohistokimyasal analizler sonucunda bu sitokinlerin kolon mukozasında kaynağının T hücreleri, monositler ve plazma hücreleri olduğu saptanmıştır (293). IL-36 α 'nın CXC

kemokinlerinin ve akut faz reaktanlarının ekspresyonunu arttırdığı, ayrıca IL-36 α ve IL-36 γ 'nın MyD88, TRAF6, IRAK1 ve TAK1 aracılığıyla NF- κ B aktivasyonunu ve MAPK fosforilasyonunu sağlayabildiği, bu sayede IL-36 sitokinlerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (266,293).

İnflamasyon üzerinde rolü bulunan ve T hücreleri dâhil olmak üzere farklı immünite bileşenlerini stimüle edebilen IL-36'nın malignitede konak immünitesinin kontrolü üzerindeki önemi de sorgulanmıştır (294). Fare modelinde geliştirilen fibrosarkomda IL-36 gen terapisinin etkilerinin sorgulandığı bir deneysel çalışmada IL-36 gen terapisinin IL-36 protein düzeylerini arttırdığı, tümör büyümesinde ve tümöral hücre proliferasyonunda ise belirgin azalmaya yol açtığı saptanmıştır (295). Kolorektal kanserde IL-36'nın öneminin sorgulandığı bir çalışmada kolonik IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ düzeylerinin kolorektal kanser bulunan dokuda kolorektal kanser bulunmayan dokuya kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı; ek olarak bu alt grupların ekspresyonundaki farklılıkların kolorektal kanser sürvisi ile ilişkili olabildiği, IL-36 α ekspresyonunun artmış olduğu olgularda ve IL-36 γ ekspresyonunun azalmış olduğu olgularda sürvinin daha iyi olduğu belirtilmiştir (296).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-36'nın çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde oynadığı rolün yanı sıra, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde hedeflenebilecek bir basamak olarak önemi de sorgulanmıştır (10). Bilindiği üzere, TNF, IL-17/IL-23 aksı gibi farklı proinflamatuvar molekül ve yolakları hedef alan biyolojik ajan tedavileri, derinin en önemli ve en sık izlenen kronik inflamatuvar hastalıklarından biri olan psoriasis de dâhil olduğu birçok kronik inflamatuvar hastalıkta klinik bulgularda belirgin iyileşme sağlamaktadır (10). Yine de hastaların bir kısmında biyolojik ajan tedavilerinin kullanımında tedavinin başlangıcından itibaren veya başlangıçta fayda sağlayabilen tedavinin ilerleyen süreçte kullanımı esnasında klinik yanıt sağlamada başarısızlıkla karşılaşılabilme ihtimali, bu hastalıkların patogenetik basamaklarında yer alabilecek farklı hedeflerin tanımlanması ihtiyacını ortaya koymaktadır (10). Bu bağlamda, generalize püstüler psoriasis

olgularında yürütülen bir çalışmada IL-36 reseptör blokajına yol açan bir monoklonal antikor tedavisinin uygulanmasının olgularda klinik iyileşme sağladığının gösterilmesi önemli bir gelişmedir (291). Ayrıca, IL-36 α ve IL-36 γ sitokinlerinin matürasyonunda ve aktivasyonunda rol oynayan nötrofil elastazların inhibisyonu sonucunda IL-36 sitokin antagonizmasının sağlanmasıyla psoriasis dâhil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklarda klinik iyileşme sağlanabileceği belirtilmektedir (297). IL-36 antagonizmasının kronik inflamatuvar hastalıkların klinik seyri üzerine olan etkilerine dair umut verici veriler bulunmaktaysa da, IL-1/IL-36 aksının kombine inhibisyonu ile daha belirgin klinik yanıt sağlanabileceği de ifade edilmektedir (10). İlâveten, malignitelerin tedavisi bağlamında IL-36' nın önemli bir hedef teşkil edebileceği çıkarımında bulunulmuştur (294).

Bizim çalışmamızda da rozasea hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-36 düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmış olup bu bulgu, literatürde yer alan ve diğer bazı inflamatuvar hastalıklar ile IL-36 arasındaki ilişkiyi irdeleyen diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla uyum göstermektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgu ışığında, IL-36 artışının rozasea hastalarında patogeneze basamaklarında yer alan inflamasyon artışının nedenlerinden ve/veya neticelerinden biri olabileceği sonucu çıkarılabilir. Yine çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguların rehberliğinde, bir proinflamatuvar sitokin olan IL-36' yı ve bu sitokinin yolaklarını hedef alan tedavilerin rozasea hastaları için bir umut ışığı olabileceği çıkarımında bulunulabilir.

IL-37, IL-1 sitokin ailesine mensup bir anti inflamatuvar sitokin olup doğal ve edinsel immünite, bazı immün aracılı hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler dâhil olmak üzere birçok farklı fizyolojik ve patolojik süreçte rolü ve önemi tartışılmalıdır (12). Çeşitli çalışmalarda IL-37' nin IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TNF- α , IFN- γ , CXCL2, CCL12 ve CXCL13 dâhil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi üzerine supresif etki oluşturduğu, doğal immünite üzerine gösterdiği bu baskılayıcı etkiye ilâveten hem edinsel immüniteden bağımsız ele alınamayacak olan doğal immünite bileşenlerini suprese ederek, hem de edinsel immünite bileşeni olan ve antijen

sunumunda önemli rolü olan dendritik hücrelerin immün tolerans geliştirmesini sağlayarak edinsel immünite üzerinde baskılayıcı rolü olduğu saptanmıştır (12,298–300).

IL-37' nin psoriasis patogenezindeki rolü üzerine az sayıda çalışma yürütülmüş olup bu çalışmalarda çelişkili olarak yorumlanabilecek bulgular saptanmıştır (301). Psoriasis olguları ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yürütülen bazı çalışmalarda psoriasis lezyonu bulunan deride, hasta grubundaki psoriasis lezyonu bulunmayan deriye ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan deriye kıyasla IL-37 ekspresyonunun anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (301,302). Ayrıca psoriasis olgularında bir oral Janus Kinaz (JAK) inhibitörü olan tofacitinib tedavisinin klinik etkinliğinin moleküler mekanizmalarının sorgulandığı bir çalışmada tofacitinib tedavisi kullanımı esnasında IL-37 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (303). Ancak farklı bir çalışmada IL-37 ekspresyonunun psoriasis lezyonu bulunan deride sağlıklı deriye kıyasla arttığı, bu ekspresyon artışının hastalık şiddetinde artış ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (304). Yine farklı bir çalışmada serum IL-37 düzeyi ile psoriasis hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon izlenmiş, IL-37 gen ekspresyonunun ise psoriasis olgularında sağlıklı kontrollere göre daha belirgin olsa da bu durumun psoriasis hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir (287). Psoriasis hastalarında antiinflamatuvar bir sitokin olarak bilinen IL-37' nin düzeyinin artışının hastalığın doğasında yer alan inflamatuvar duruma karşı bir kompensatuvar yanıt mekanizması olarak ele alınabileceği bu çalışmada ifade edilmiştir (287). Ayrıca farklı çalışmalarda farklı deneysel ölçümler kullanılmasının veya IL 37' nin farklı izoformlarının mevcut olmasının farklı çalışmalarda elde edilen çelişkili bulguların muhtemel nedenleri olabileceği öne sürülmüştür (13). Netice itibariyle, psoriasisde IL-37' nin muhtemelen hem TNF- α , hem de IL-17 inhibisyonu aracılığıyla bir terapötik hedef olarak ele alınabileceği ancak IL-37' nin ve bu sitokinin farklı izoformlarının psoriasis patogenezindeki rolünün net aydınlatılması için daha ileri çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır (13).

Yineleyici oral ve genital ülserler, üveit, deri lezyonları, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem tutulumu ve trombotik hadiseler ile seyredabilen bir multisistemik inflamatuvar hastalık olan Behçet hastalığında patogeneze Th1 ve Th17 hücre gruplarının ve IL-17, IL-23, IL-21, IL-26 gibi farklı proinflamatuvar sitokinlerin rol oynayabileceği ifade edilmekte olup Behçet hastalarında ilgi çekici biçimde Th17 grubu sitokinler olan IL-17 ve IL-23'ün artışına yol açan ve bu sayede proinflamatuvar etki gösteren IL-26 ve anti inflamatuvar özellikli bir sitokin olan IL-37 arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir (13,305,306). Yine Behçet hastalığı patogenezinde IL-37' nin rolü üzerine yürütülen bir çalışmada aktif Behçet hastalığı olgularının serum ve periferik kan mononükleer hücre kültürü örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinde artışın yanısıra IL-37 ekspresyonunda azalma izlendiği, rekombinant IL-37 uygulanması sonucunda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin ve IL-17 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş, buna karşın Behçet hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanımı ile IL-37 üretiminde artış belirlenmiştir (307). Behçet hastalığı ile serum IL-37 düzeyi arasındaki ilişkinin irdelendiği bir başka çalışmada ise Behçet hastalarının serum örneklerinde sağlıklı kontrollere kıyasla IL-37 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek seyrettiği, serum IL-37 düzeyinin hastalık aktivitesiyle ilişki göstermediği, ancak sistemik bulguları olan Behçet hastalığı olgularına kıyasla mukokutanöz tutulum izlenen Behçet hastalığı olgularında serum IL-37 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek seyrettiği saptanmış, bu bulgulardan hareketle IL-37' nin Behçet hastalığında özellikle mukokutanöz tutulumu bulunan olgularda daha şiddetli klinik bulguların gelişmesini engellemeye yönelik protektif bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (308). Farklı çalışmalardan elde edilen bulgulardaki uyumsuzlukların deneysel ölçüm farklılıkları ve uyumsuz gruplama yöntemleri nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği ifade edilmiş olup Behçet hastalığı tanısı, prognoz tayini ve tedavisinde IL-37' nin rol oynayabileceği, ancak daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim duyulduğu çıkarımında bulunulmuştur (13).

SLE hastalığı ile IL-37 arasındaki ilişkiyi değerlendiren farklı çalışmalarda IL-37' nin SLE hastalarında artış gösterdiği, renal tutulum bulunan SLE olgularında IL-37' nin ekspresyonunun daha belirgin olduğu, IL-37' nin IL-18, IL-

18BP, IL-6, IFN- γ ve SLE hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği, glukokortikoid tedavisi kullanımı sonucunda şiddetli hastalık seyrine sahip olan SLE olgularında IL-37 ekspresyonunun inhibe olduğu tespit edilmiştir (309–313). IL-37' nin bu artışının SLE' de mevcut olan inflamasyon üzerine negatif feedback mekanizmasının eseri olarak değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır (13).

Fare modelinde inflamatuvar barsak hastalıkları üzerine yürütülen bir deneysel çalışmada IL-37 eksprese eden transgenik farelerde ve IL-37 eksprese etmeyen olağan farelerde dekstran sülfat sodyum kullanılarak deneysel biçimde kolit bulguları oluşturulmuş, transgenik farelerde klinik ve histopatolojik kolit bulgularının ve kolon dokusunda IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokin ekspresyonunun olağan tip farelere kıyasla anlamlı ölçüde az izlendiği tespit edilmiştir (314). Bir başka çalışmada ise kolon epitelyal dokusunda IL-37b ekspresyonunun inflamatuvar barsak hastalığı olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin ölçüde yüksek saptandığı ve IL-37b ekspresyon düzeyinin hastalık derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (315). Farklı bir çalışmada, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olgularında kolon dokusunda IL-37 ekspresyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu, buna karşın serum IL-37 düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu, ayrıca serum IL-37 düzeyinin ülseratif kolit olgularında hastalık aktivite skoru ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (316). Bu bulgulardan hareketle inflamatuvar barsak hastalıklarında IL-37' nin patogeneizde rolü olduğu ve protektif bir etkiye sahip olabileceği çıkarımında bulunulmuştur (12).

Romatoid artrit ile IL-37 ilişkisini araştıran farklı çalışmalarda romatoid artrit olgularında serum IL-37 düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek seyrettiği, romatoid artrit tedavisi ile serum IL-37 düzeyinin azaldığı, IL-37 düzeyinin IL-17A ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (317–319).

İnsan IL-37 prekürsör geni transplante edilmiş transgenik fare modelinde yürütülen bir deneysel çalışmada, gram negatif bakteri kökenli bir endotoksin

olan ve TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 dâhil olmak üzere farklı proinflamatuvar mediatörlerin üretiminin artışı marifetiyle septik şok bulguları oluşturabilen lipopolisakkaritlerin IL-37 prekürsör geni transplante edilmiş farelerde bu genin transplante edilmediği farelere kıyasla septik şok bulgularını dikkate değer biçimde daha zayıf oluşturduğu izlenmiş, bu bulgudan hareketle IL-37' nin proinflamatuvar sitokin üretiminin engellenmesi sonucunda septik şok bulgularının gelişimini önleyebileceği çıkarımında bulunulmuştur (12,299). Kronik *Hepatit B Virüs* (HBV) enfeksiyonu bulunan olgularda IL-37 düzeyini araştıran bir çalışmada serum IL-37 düzeyinin normal kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek seyrettiği, serum IL-37 düzeyinin viral yük ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, bu bulgulardan hareketle IL-37' nin kronik HBV enfeksiyonunda immün tolerans bağlamında önemli bir rol sahibi olabileceği çıkarımında bulunulmuştur (12,320).

Çeşitli maligniteler ve IL-37 ilişkisini irdeleyen farklı çalışmalar yürütülmüştür (12). Fare fibrosarkom modeli üzerinde yürütülen bir deneysel çalışmada intratümöral olarak adenovirüs aracılı IL-37 gen transferi uygulanmış ve sonucunda tümör büyümesinde anlamlı supresyon izlenmiştir (321). Hepatoselüler karsinom olguları üzerinde yürütülen bir çalışmada hepatoselüler karsinom olgularında kontrol grubuna kıyasla IL-37 ekspresyon düzeyinin azalmış olduğu ve tümöral dokuda IL-37 ekspresyonunun tümör boyutuyla negatif korelasyon gösterdiği, tümöral dokuda yüksek IL-37 ekspresyonunun hastalık süresine olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir (322). Fare modelinde küçük hücreli olmayan akciğer kanseri üzerine yürütülen bir deneysel çalışmada kontrol grubuna kıyasla IL-37 eksprese eden farelerde tümör büyümesinin daha yavaş olduğu izlenmiş, bu tespitten IL-37' nin proinflamatuvar yanıt ve tümör angiogenezi üzerine olan inhibitör etkisinin sorumlu olabileceği sonucu çıkarılmıştır (323). Ayrıca farklı çalışmalarda IL-37' nin renal hücreli karsinom, serviks karsinomu, oral skuamöz hücreli karsinom üzerinde tümör büyümesine yönelik inhibitör etki gösterdiğine dair bulgular saptanmıştır (324–326).

Farklı patolojik süreçlerde IL-37 düzeylerine ilişkin elde edilmiş farklı bulgulara ilişkin yorumlarda, bazı durumlarda IL-37' nin aşırı inflamasyona karşı

koruyucu bir yanıt olarak ekspresyonunun arttığı, bazı farklı durumlarda ise IL-37' nin düşük düzeylerinin inflamasyona karşı uyumsuz bir yanıtı yansıttığı ve inflamasyonu baskılamakta yetersiz kalabildiği çıkarımında bulunulmuş olup gelecekte farklı kronik enfeksiyonlar ve maligniteler üzerinde yürütülebilecek çalışmalarla IL-37' nin patofizyolojik mekanizmaları üzerine daha fazla bilgi sahibi olmanın mümkün olabileceği, IL-37' nin 'farklı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda terapötik hedef olarak da değerlendirilebileceği belirtilmiştir (275).

Bizim çalışmamızda da rozasea hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-37 düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. IL-37' nin patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı diğer bazı hastalıklar ile ilişkisi üzerine literatür verileri de gözden geçirildiğinde, bizim çalışmamız azalan IL-37 düzeylerinin rozasea hastalığında artan inflamasyonun sebebi olabileceği sonucuna bizi ulaştırmaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguların ışığında, IL-37' nin düzeyinin azalması sonucunda rozasea hastalığında bazı inflamatuvar yolların tetiklenebileceği çıkarımında bulunulabilir. Literatürde bazı inflamatuvar hastalıklarda serum IL-37 düzeyinin yüksek saptandığına dair yer alan bazı veriler ile bizim çalışmamızda saptadığımız sonuç arasında bir uyumsuzluk mevcut görünse de bu uyumsuzluk farklı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde farklı yolların rol oynayabilmesi ve/veya inflamasyon cevabının şiddetindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bazı durumlarda IL-37' nin aşırı inflamasyona karşı koruyucu bir yanıt olarak ekspresyonunun arttığı düşünülmüştür. Bu hususta daha doğru ve kesin sonuçların elde edilmesi için daha geniş ve kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

IL-1 sitokin ailesine mensup bir anti inflamatuvar sitokin olan IL-38' in çeşitli mekanizmalarla T hücreleri, periferik kan mononükleer hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde düzenleyici etkisinin olduğu bilinmektedir (15). IL-38 keratinositler, periferik kan mononükleer hücreleri, B hücreleri dâhil olmak üzere çok çeşitli hücrelerden salınabilmekte olup deri, tonsilla, akciğer, dalak ve timus dâhil olmak üzere farklı dokularda yüksek düzeylerde eksprese edilebilmektedir (15,252,279). IL-38' in çeşitli inflamatuvar

hastalıklar, enfeksiyon ve malignite bağlamında önemi farklı çalışmalarda sorgulanmıştır (15,327,328).

Patogenezinde Th1 ve Th17 sitokinlerinin önemli yeri olduğu ve IL-23/IL-17 aksının kilit rol oynadığı bilinen bir kronik inflamatuvar deri hastalığı olan psoriasisde hastalarda hem deride hem de dolaşımda IL-38 ekspresyonunun belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır (274,283,288,329–331). Ayrıca psoriasisde kullanılan, IL-17A' yı hedefleyen bir biyolojik ajan tedavisi olan sekukinumab tedavisinin kullanımı esnasında IL-38 ekspresyonunun artış gösterdiği, IL-38 ekspresyonunun psoriasis olgularında sekukinumab tedavisinin terapötik etkinliği ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (331). Psoriasisde IL-36γ, IL-17 ve IL-22 sitokinleri tarafından tetiklenen keratinosit farklılaşma bozukluğunun IL-38 ekspresyonunda azalma ile yakın ilişkili olduğu da bildirilmiştir (331). Farklı bir çalışmada ise periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-38 transkripsiyonunun psoriasis hastalarında artmış olduğu ve IL-38 düzeyinin psoriasis şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (332). Bir çalışmada ise püstüler psoriasis olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek serum IL-38 düzeyi saptanmış fakat bu yüksekliğin hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir (333). Yine de farklı bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla psoriatik deride IL-38 ekspresyonunda anlamlı bir fark izlenmediği belirtilmiştir (302). IL-38' in Th17 hücrelerinin supresyonu üzerinden anti inflamatuvar etki oluşturabileceği, psoriasis patogenezindeki rolü üzerine tartışmalı veriler mevcut olmakla birlikte, moleküler mekanizmalarının ve aktivasyonunun net anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğu belirtilmektedir (15).

Patogenezinde Th17' nin önemli rol oynadığı bilinen SLE olgularında yürütülen bir çalışmada serum IL-38 düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı biçimde yüksek olduğu ve SLE hastalık aktivitesi ile güçlü bir biçimde korelasyon gösterdiği, ayrıca inaktif SLE olgularına kıyasla aktif SLE olgularında IL-38 düzeyinin daha yüksek olduğu, IL-38 konsantrasyonunun SLE renal ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile belirgin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (334,335). Anti inflamatuvar bir sitokin olan IL-38' in hastalık aktivitesi ile pozitif

korelasyon göstermesi, immün sistem homeostazisinin bir parçası olarak SLE' de artan inflamasyona karşı IL-38' in negatif feedback mekanizması gereği artabileceği şeklinde yorumlanmıştır (335). Fare modelinde SLE ile IL-38 arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada kontrollere kıyasla SLE bulguları bulunan farelerde dalak ve timus dokusunda IL-38 ekspresyonunun belirgin biçimde düşük düzeyde olduğu, SLE bulguları bulunan farelere IL-38 enjeksiyonu sonucunda Th17 ile ilişkili genlerin ekspresyonunda azalma, regülatör T hücreleri ile ilişkili genlerin ekspresyonunda ise artış izlendiği, IL-6, IL-17, IL-22, CXCL10, IL-1 , IFN- , TNF-  dâhil olmak üzere proinflamatuvar mediatörlerin serum düzeyinde anlamlı azalma izlendiği ve SLE klinik ve histopatolojik bulgularında gerileme izlendiği tespit edilmiştir (336). Bu bulgulardan hareketle IL-38' in SLE patogenezinde protektif bir fonksiyonu olabileceği belirtilmiştir (15).

Sinovyal inflamasyon ve progresif kartilaj hasarı ile seyreden kronik ve inflamatuvar bir otoimmün hastalık olan romatoid artrit patogenezinde Th1 ve Th17 hücrelerinin önemli rol sahibi olduğu belirtilmektedir (337,338). Sinovyal membranda bulunan T hücreleri tarafından bol miktarda IFN- , IL-1 , IL-6 ve IL-17 üretilmekte olup bu proinflamatuvar sitokinlerin romatoid artritte izlenen destrüktif seyir ile ilişki gösterdiği d   n lmektedir (15,339). Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında romatoid artrit olgularında serumda ve sinovyal membranda IL-38 ekspresyonunun belirgin ölçüde arttığı gösterilmiştir (340–342). IL-38 ekspresyon artı ının TNF- , IL-1 , IL-6 dâhil olmak üzere farklı inflamatuvar mediat rlerle ilişkili olabileceği, bu bağlamda romatoid artritte muhtemel bir biyobelirteç olarak vazife görebileceği belirtilmiştir (15,340,342). Ek olarak, romatoid artrit tedavisi ile IL-38 ekspresyonunun anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır (342). Çalışmalarda IL-38, IL-36 ve IL-36Ra ile romatoid artrit hastalık şiddeti arasında ilişki tespit edilmiştir (283,342). Tüm bu veriler ışığında IL-38' in romatoid artrit gelişimiyle ve progresyonuyla potansiyel bir ilişkili rolü olabileceği yorumunda bulunulmuştur (15). Fare modelinde yürütülen bir çalışmada farelerde deneysel olarak artrit oluşturulmuş, takiben gen transferiyle IL-38 ekspresyonunun artı ı sağlanmış ve bunun sonucunda Th17 ilişkili sitokinler olan IL-17, IL-23, IL-22 sitokinlerinin ve TNF-  sitokininin

ekspresyonunda ve artrit klinik bulgularında gerileme rapor edilmiştir (343). Yine fare modelinde yürütülen bir deney sonucunda IL-38 knock out farelerde kontrol farelere kıyasla artrit şiddetinin ve proinflamatuvar sitokin üretiminin belirgin ölçüde arttığı saptanmıştır (340). Veriler beraber ele alındığında IL-38 ekspresyonunda artışın romatoid artrit hastalık şiddetini azaltma yönünde etki mekanizması olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir (15).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında IL-38' in öneminin sorgulandığı bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olgularında kolonik hücrelerde ve immün hücrelerde IL-38 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (344). Yine kolon biyopsi materyallerinin değerlendirildiği farklı bir çalışmada da aktif Crohn hastalığı olgularında IL-36 α , IL-36 γ ve IL-38 düzeylerinin arttığı ve bu durumun IL-1 β ve IL-17A ile ilişki arzettiği saptanmıştır (283). Yakın dönemde yürütülen bir başka çalışmada da IL-38 ekspresyonunun inflamatuvar barsak hastalığı olgularında artış gösterdiği doğrulanmış olup bu çalışmada ayrıca IL-38 serum düzeyinin inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkisi de değerlendirilmiş, fakat anlamlı bir bulgu saptanamamıştır (345). Dekstran sodyum sülfat ile yapay olarak kolit tablosu oluşturulan fare modelinde rekombinant IL-38 tedavisi ile kolit klinik ve histopatolojik bulgularında ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunda gerileme sağlanabildiği gösterilmiş olup çalışmada IL-38' in inflamatuvar barsak hastalığında protektif rol oynayabileceği vurgulanmıştır (345).

Multisistemik bir kronik otoimmün hastalık olan Behçet hastalığı olgularında ve sağlıklı kontrollerde serum IL-38 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada serum IL-38 düzeyinin Behçet hastalığı olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı dercede düşük seyrettiği bildirilmiş olup bu çalışmada IL-38' in Behçet hastalığı patogenezinde muhtemel bir anti inflamatuvar rolü olabileceği vurgulanmıştır (346). Yine aynı çalışmada paterji testi pozitif olan Behçet hastalarında paterji testi negatif olan Behçet hastalarına kıyasla serum IL-38 düzeyinin daha yüksek seyrettiği, oküler tutulum izlenen Behçet hastalarında oküler tutulum izlenmeyen Behçet hastalarına kıyasla serum IL-38 düzeyinin daha yüksek seyrettiği rapor edilmiştir (346). Serum IL-38 düzeyinin arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan SLE gibi diğer bazı kronik

inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla kıyaslandığında Behçet hastalığı olgularında kontrollere nazaran serum IL-38 düzeyinin düşük saptanmış olması, söz konusu hastalıkların biyolojik ve patogenetik özelliklerinde farklılıklar bulunabilmesi ile açıklanmıştır (346).

IL-38 ile sepsis, kronik HBV enfeksiyonu gibi farklı enfeksiyöz durumların ilişkisini sorgulayan çalışmalar yürütülmüştür (328,347,348). Kronik HBV enfeksiyonunda serum IL-38 düzeyini sorgulayan bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla kronik HBV enfeksiyonu bulunan olgularda serum IL-38 düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek seyrettiği ve bu yüksekliğin 12 haftalık telbivudin tedavisinin kullanımıyla gerilediği gösterilmiştir (347). Kronik *hepatit B virüs* olgularında serum IL-38 düzeyi ile bazal karaciğer fonksiyon testi düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmiş, bu durum IL-38 düzeyindeki yüksekliğin karaciğer hasarının habercisi olabileceği lehine yorumlanmıştır (347). Ayrıca serum IL-38 düzeyi yüksek seyreden kronik *hepatit B virüs* olgularında serum IL-38 düzeyi düşük seyreden kronik *hepatit B virüs* olgularına kıyasla tedaviye virolojik yanıt olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (347). Fare modeli üzerinde lipopolisakkarit kullanımıyla sepsis oluşturularak yürütülen bir deneysel çalışmada ise lipopolisakkarit stimülasyonu sonucunda septik farelerde CD4+ CD25+ regülatör T hücrelerinde IL-38 ekspresyonunda ve IL-38 reseptörünün ekspresyonunda artış izlendiği, ayrıca rekombinant IL-38 uygulanan septik farelerde mortalitenin azaldığı, anti-IL-38 antikoru kullanılarak IL-38 blokajı uygulanan septik farelerde ise mortalitenin arttığı izlenmiş olup IL-38' in sepsis olgularında konak immünitesi ve hastalık prognozu üzerine katkılarının CD4+ CD25+ regülatör T hücrelerinin immünsüpresif aktivitesinde artış ile ilişkili olarak gerektiği kanısına varılmıştır (348).

IL-38 ile malignite ilişkisini irdeleyen çalışmalar mevcuttur (327,349,350). Akciğer adenokarsinomu ile IL-38 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada IL-38 ekspresyonunda artış ile akciğer adenokarsinomunda kötü differansiasyon gelişimi ve hastalık sağ kalımında kötüleşme arasında ilişki tespit edilmiştir, bu ilişkinin muhtemel nedeni olarak IL-38' in IL-36 inhibisyonu sağlayabilmesi, tümör ile ilişkili transkripsiyonel faktörlerin regülasyonunu etkileyebilmesi, konak

immünitesi veya tümöral mikroçevre üzerine sergileyebileceği etki gibi faktörler öne sürülmüştür (350). Akciğer adenokarsinomu olgularında IL-38' in etkilerini sorgulayan ve fare modeli üzerinde yürütülen bir başka çalışmada ise IL-38 ekspresyonundaki artışın, tümörü infiltre eden CD8+ T lenfositler ile IFN- γ , TNF- α ve IL-17A gibi intratümöral inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu üzerine etki göstererek anti tümöral inflamasyonun baskılanması neticesinde tümöral büyümeyi hızlandırabildiği belirtilmiştir (349). Bu verilere karşın, kolorektal kanser ile IL-38 ilişkisinin sorgulandığı bir çalışmada, kolorektal kanser olgularında tümöral dokuda, tümör izlenmeyen sağlıklı dokuya kıyasla IL-38 ekspresyonunun belirgin olarak daha az olduğu, IL-38 ekspresyonunun kolorektal kanser differansiasyonu ile direkt korelasyon gösterdiği, düşük IL-38 ekspresyon düzeyinin tümör büyümesi ve yayılımı ile ilişki gösterebildiği, IL-38 ekspresyonunun düzeyinin hastalık sağkalımının öngörülmesinde bağımsız bir prognostik faktör olarak ele alınabileceği belirtilmiştir (327). Kolorektal kanser olgularında IL-38 ekspresyonu ile izlenen bu ilişkinin bir açıklaması olarak, inflamasyon artışının tümöral büyümeyi ve metastazı kolaylaştırıcı etkisinin olduğu, anti inflamatuvar bir sitokin olan IL-38' in kolorektal kanser dokusunda ekspresyonunun azalması ile kolorektal kanser prognozunun bu sayede kötüleşebileceği yorumunda bulunulmuştur (327,351). IL-38 ekspresyonunun kolorektal kanser ve akciğer adenokarsinomu üzerine zıt etkiler gösterebilmesinin, barsak ve akciğer mikroçevresinin ve bu organların flora özelliklerinin farklılığı ile bu organların konak mukozal savunma mekanizmalarındaki farklılıkları üzerinden bir ölçüde açıklanabileceği belirtilmektedir (327,352).

Bizim çalışmamızda da rozasea hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-38 düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. IL-38' in patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı diğer bazı hastalıklar ile ilişkisi üzerine literatür verileri de gözden geçirildiğinde, bizim çalışmamız azalan IL-38 düzeylerinin rozasea hastalığında artan inflamasyonun sebebi olabileceği sonucuna bizi ulaştırmaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguların ışığında, IL-38' in düzeyinin azalması sonucunda rozasea hastalığında bazı inflamatuvar yolların tetiklenebileceği çıkarımında bulunulabilir. Literatürde bazı

inflamatuvar hastalıklarda serum IL-38 düzeyinin yüksek saptandığına dair yer alan bazı veriler ile bizim çalışmamızda saptadığımız sonuç arasında bir uyumsuzluk mevcut görünse de bu uyumsuzluk farklı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde farklı yolların rol oynayabilmesi ve/veya inflamasyon cevabının şiddetindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bazı durumlarda IL-38' in aşırı inflamasyona karşı koruyucu bir yanıt olarak ekspresyonunun arttığı düşünülmüştür. Bu hususta daha doğru ve kesin sonuçların elde edilmesi için daha geniş ve kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamızda rozasea alt tipleri arasında serum IL-36, IL-37 ve IL-38 düzeyleri yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgu, hasta grubumuzun çoğunluğunun eritemotelenjiyektatik rozasea olgularından oluşması ve diğer alt tiplerin daha az sayıda temsil edilmesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda serum IL-36, IL-37 ve IL-38 düzeyleri ile hasta yaşı, rozasea başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu hususlarda, daha fazla sayıda katılımcı içeren ve rozasea alt tiplerinin daha homojen biçimde temsil edildiği hasta grupları üzerinde yürütülecek çalışmalarda daha farklı sonuçlar alınabileceğini tahmin etmekteyiz.

6. SONUÇ

Rozasea hastalığının patogeneğinde inflamatuvar süreçlerin oynadığı rol günümüzde net bir biçimde bilinmektedir. IL-1 sitokin ailesinin üyeleri birçok farklı inflamatuvar hastalıkta kritik rol oynamaktadır. Bizim çalışmamız rozasea hastalarında serumda proinflamatuvar bir sitokin olan IL-36 ve anti inflamatuvar sitokinler olan IL-37 ve IL-38 düzeylerinin değerlendirilmesini hedefledi. Literatürde daha önce yürütölmüş olan çalışmalar incelendiğinde IL-36' nın çeşitli inflamatuvar hastalıklarda dokularda ekspresyonunun arttığı ve serum düzeyinin arttığı anlaşılmaktadır. Farklı inflamatuvar hastalıklar üzerine daha önce yürütölmüş olan farklı çalışmalar IL-37 ve IL-38 sitokinlerinin doku ekspresyonu ve serum düzeyi üzerine farklı sonuçlar ifade etmekte, farklı inflamatuvar hastalıklarda bu anti inflamatuvar özellikli sitokinlerin doku veya serum düzeyinin artabildiğı veya azalabildiğı vurgulanmaktadır. Genel olarak bu sitokinlerin inflamatuvar hastalıkta düzeyinin artışı, immün sistemin hastada artan inflamasyonu kompanse etmeyi hedeflemesiyle açıklanabilirken bu sitokinlerin düzeylerinin azalması ise anti inflamatuvar yolların yetersizliğı ve buna bağılı inflamasyon artışı ile ilişkilendirilebilmektedir. Ayrıca farklı inflamatuvar hastalıklarda farklı patogenetik mekanizmaların rol oynaması nedeniyle farklı yönde sitokin yanıtları izlenebildiğı de düşünölmektedir.

Bizim çalışmamız 50 rozasea hastası ve 50 sağılıklı kontrol ile yürütölmüşür. Çalışmamızda serum IL-36 düzeyi rozasea hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek, serum IL-37 ve IL-38 düzeyleri ise rozasea hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Rozasea alt tipleri arasında ise serum IL-36, IL-37 ve IL-38 düzeyleri yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile IL-36, IL-37 ve IL-38 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ancak daha fazla sayıda hasta ve kontrol grupları ile yürütölecek ve rozasea alt tiplerinin daha fazla sayıda ve eşit bir biçimde temsil edileceğı daha geniş ve kapsamlı çalışmalar ile daha net sonuçlara ulaşılabilmesi olası görünmektedir.

Çalışmamıza ait bu bulgulardan hareketle rozasea patogeneğinde yer alan inflamasyon ile proinflamatuvar IL-36 ve anti inflamatuvar IL-37 ve IL-38 sitokinleri arasında bir neden sonuç ilişkisi bulunabileceği kanısına varılabilir. Ayrıca rozasea hastalarında günümüzde kullanılan tedavi seçenekleri kür sağlamaktan ziyade semptomları yatıştırmaya yönelik olup kesin etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu sitokinleri hedefleyen yeni tedaviler geliştirildiği takdirde hem rozasea hastalarının tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesi, hem de rozasea ile benzer patogenetik yolların rol oynadığı, rozasea hastalarında sıklığı artmış olan, farklı sistemleri etkileyen ve ciddi sonuçlara neden olabilen farklı hastalıkların tedavisinde önemli mesafe katedilmesi ihtimal dâhilindedir.

7. KAYNAKÇA

1. Arıcan Ö. Rozaseada etyopatogenezi, tanı ve tedavi. Genel Tıp Derg 2005;15(1). 2005;15(4):35–41.
2. 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 1;46(4):584–7.
3. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: Updated data. In: Annales de Dermatologie et de Venereologie [Internet]. 2011 [cited 2020 Jun 9]. p. S179-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183096>
4. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol. 2010;90(3):269–73.
5. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea [14] [Internet]. Vol. 53, Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 [cited 2020 Jun 9]. p. 918–9. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)01643-9/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)01643-9/abstract)
6. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2011 Dec;25(12):1428–31.
7. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. Vol. 72, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2015. p. 749–58.
8. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.

9. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. Vol. 36, Dermatologic Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 115–22.
10. Boutet MA, Nerviani A, Pitzalis C. IL-36, IL-37, and IL-38 cytokines in skin and joint inflammation: A comprehensive review of their therapeutic potential. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
11. Buhl AL, Wenzel J. Interleukin-36 in infectious and inflammatory skin diseases. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.
12. Jia H, Liu J, Han B. Reviews of interleukin-37: Functions, receptors, and roles in diseases [Internet]. Vol. 2018, BioMed Research International. 2018 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/3058640>
13. Pan Y, Wen X, Hao D, Wang Y, Wang L, He G, et al. The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases [Internet]. Vol. 122, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson SAS; 2020 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109705>
14. Xu WD, Huang AF. Role of interleukin-38 in chronic inflammatory diseases: A comprehensive review [Internet]. Vol. 9, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2018 [cited 2020 Jun 24]. Available from: [/pmc/articles/PMC6023968/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3023968/)
15. Xie L, Huang Z, Li H, Liu X, Zheng S, Su W. IL-38: A new player in inflammatory autoimmune disorders [Internet]. Vol. 9, Biomolecules. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Jun 22]. Available from: [/pmc/articles/PMC6723600/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/323600/)
16. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe Da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: Results of a case-control study A portion of this work was presented at the Society for Investigative Dermatology Annual Meeting in Albuquerque, New Mexico, May 7-10. J Am Acad Dermatol.

2015 Oct 1;73(4):604–8.

17. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2020 Jun 9];24(5):565–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x>
18. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6 SUPPL.1).
19. Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Jul 1;17(1):70–3.
20. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017 Jan;9(1):e1361574.
21. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. Vol. 80, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2019. p. 1722-1729.e7.
22. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Rosacea in skin of color: Not a rare diagnosis [Internet]. Vol. 20, *Dermatology Online Journal*. 2014 [cited 2020 Jun 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25526008>
23. Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. *Cutis*. 2016;98(1):49–53.
24. 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 1;25(2):188–200.
25. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012 Sep 1;167(3):598–605.
26. Michel J-L, Cabibel F. [Frequency, severity and treatment of ocular

- rosacea during cutaneous rosacea]. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Jun 9];130(1 Pt 1):20–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605152>
27. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. Vol. 96, *Acta Dermato-Venereologica*. Medical Journals/Acta D-V; 2016. p. 579–89.
 28. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatology*. 2015 Nov 1;151(11):1213–9.
 29. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006 Aug;22(4):208–10.
 30. 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 Jan 1;135(6):1548–55.
 31. van Steensel MAM, Badeloe S, Winnepeninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2020 Jun 9];17(12):1057–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0625.2008.00753.x>
 32. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E, Kourmouli N, Veletza S. Assessment of Tachykinin Receptor 3' Gene Polymorphism rs3733631 in Rosacea. *Int Sch Res Not* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 9];2015:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/469402>
 33. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. Vol. 51, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004. p. 327–41.

34. Wlaschek M, Bolsen K, Herrmann G, Schwarz A, Wilmroth F, Heinrich PC, et al. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived-collagenase by IL-6: A possible mechanism in dermal photodamage? *J Invest Dermatol.* 1993;101(2):164–8.
35. Cribier B. Rosacea under the microscope: Characteristic histological findings. Vol. 27, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2013. p. 1336–43.
36. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271(36):21793–7.
37. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol.* 1998;111(5):864–72.
38. Brink N, Szamel M, Young AR, Wittern KP, Bergemann J. Comparative quantification of IL-1 β , IL-10, IL-10r, TNF α and IL-7 mRNA levels in UV-irradiated human skin in vivo. *Inflamm Res* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jun 24];49(6):290–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10939619/>
39. Lee Y, Kim H, Kim S, Shin MH, Kim YK, Kim KH, et al. Myeloid differentiation factor 88 regulates basal and UV-induced expressions of IL-6 and MMP-1 in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2020 Jun 24];129(2):460–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18719610/>
40. D J. Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis.* 2004 Sep 1;74(3 Suppl):17–20, 32.
41. Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD, Manikam R. Major pathophysiological correlations of rosacea: A complete clinical appraisal. Vol. 12, *International Journal of Medical Sciences.* Ivyspring International Publisher; 2015. p. 387–96.

42. 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.
43. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, Brcic L, Dobric I, Lipozencic J, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):270–6.
44. Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: Key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2014 Dec 1;23(12):868–73.
45. Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N, Baskan E, Ozkol H. Rosacea and exposure to tandoor heat: Is there an association? *Int J Dermatol*. 2015 Dec 1;54(12):1429–34.
46. Guzman-Sanchez DA, Ishiuiji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):800–5.
47. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol*. 2001;91(4):1619–26.
48. Metzler-Wilson K, Kube M, Mann S, ... OD-TF, 2016 U. Altered vascular endothelial control of facial skin blood flow in rosacea. *fasebj.org* [Internet]. [cited 2020 Jun 10]; Available from: https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1_supplement.736.3
49. 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;132(4):1253–62.
50. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental stress elicits sustained and reproducible increases in skin sympathetic nerve activity. *Physiol Rep*.

2013;1(1).

51. Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. Vol. 16, Brain, Behavior, and Immunity. Brain Behav Immun; 2002. p. 622–53.
52. Metzler-Wilson K, Toma K, Sammons DL, Mann S, Jurovcik AJ, Demidova O, et al. Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients. J Neurophysiol. 2015 Jul 1;114(3):1530–7.
53. Hall JMF, Cruser D, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological stress and the cutaneous immune response: Roles of the HPA Axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. Vol. 2012, Dermatology Research and Practice. Hindawi Publishing Corporation; 2012. p. 11.
54. SLOMINSKI A, WORTSMAN J, PISARCHIK A, ZBYTEK B, LINTON EA, MAZURKIEWICZ JE, et al. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. FASEB J. 2001 Aug;15(10):1678–93.
55. Kim JE, Cho BK, Cho DH, Park HJ. Expression of Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases:Evidence of its association with stress-related Disease Activity. Vol. 93, Acta Dermato-Venereologica. Acta Derm Venereol; 2013. p. 387–93.
56. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. Dermatol Pract Concept. 2017 Oct 31;7(4):31–7.
57. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B6 and B12. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2001;15(5):484–5.
58. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Devliotou-Panagiotidou D.

- Phosphodiesterase-5 inhibitors and rosacea: Report of 10 cases. Vol. 160, British Journal of Dermatology. Br J Dermatol; 2009. p. 719–20.
59. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey B. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. Dermatology. 2011 May;222(2):144–7.
 60. Cuétara MS, Aguilar A, Martin L, Aspiroz C, Del Palacio A. Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and Malassezia sympodialis [1]. Vol. 155, British Journal of Dermatology. Br J Dermatol; 2006. p. 477–9.
 61. Ocvirk J, Heeger S, Mccloud P, Hofheinz RD. A review of the treatment options for skin rash induced by egfr-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a metaanalysis. Vol. 47, Radiology and Oncology. Association of Radiology and Oncology; 2013. p. 166–75.
 62. Bhat Y, Manzoor S, Qayoom S. Steroid - induced rosacea: A clinical study of 200 patients. Indian J Dermatol [Internet]. 2011 [cited 2020 Jun 10];56(1):30. Available from: <http://www.e-ijdr.org/text.asp?2011/56/1/30/77547>
 63. Hameed AF. Steroid Dermatitis Resembling Rosacea: A Clinical Evaluation of 75 Patients. ISRN Dermatol [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 10];2013:1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.4236/isrn.2013.2013101>
 64. Rathi SK, Kumrah L. Topical corticosteroid-induced rosacea-like dermatitis: A clinical study of 110 cases. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011 Jan;77(1):42–6.
 65. Ljubojević S, Basta-Juzbašević A, Lipozenčić J. Steroid dermatitis resembling rosacea: Aetiopathogenesis and treatment. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2002;16(2):121–6.
 66. Sneddon I. Adverse Effect of Topical Fluorinated Corticosteroids in Rosacea. Br Med J. 1969 Mar 15;1(5645):670–3.
 67. Fujiwara S, Okubo Y, Irisawa R, Tsuboi R. Rosaceaiform dermatitis

- associated with topical tacrolimus treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun 1;62(6):1050–2.
68. Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of Rosaceiform Dermatitis during Treatment of Facial Inflammatory Dermatoses with Tacrolimus Ointment. *Arch Dermatol*. 2004 Apr;140(4):457–60.
 69. Yoon TY, Kim HJ, Kim MK. Pimecrolimus-induced rosacea-like demodicidosis [2]. Vol. 46, *International Journal of Dermatology*. *Int J Dermatol*; 2007. p. 1103–5.
 70. El Sayed F, Ammourey A, Dhaybi R, Bazex J. Rosaceiform eruption to pimecrolimus [4]. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):548–50.
 71. Wollina U, Hansel G. The use of topical calcineurin inhibitors in lupus erythematosus: An overview. Vol. 22, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2008. p. 1–6.
 72. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. In: *Nature Reviews Cancer*. *Nat Rev Cancer*; 2006. p. 803–12.
 73. Sherertz EF. Acneiform eruption due to “megadose” vitamins B6 and B12. *Cutis* [Internet]. 1991 Aug [cited 2020 Jun 10];48(2):119–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1834437>
 74. Davidson MH. Niacin Use and Cutaneous Flushing: Mechanisms and Strategies for Prevention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Apr 17 [cited 2020 Jun 10];101(8 SUPPL. 1):14B-19B. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375236>
 75. Rezaković S, Mokos ZB, Paštar Z. Pyridoxine induced rosacea-like dermatitis. *Acta Clin Croat*. 2015;54(1):99–102.
 76. Natale F, Cirillo C, Granato C, Concilio C, Siciliano A, Credendino M, et al. Worsening of rosacea in patients treated with dihydropyridine calcium channel blockers: A clinical observation. Vol. 34, *Hypertension Research*.

Hypertens Res; 2011. p. 790–1.

77. Rezaković S, Mokos ZB, Paštar Z. Drug-Induced Rosacea-Like Dermatitis. Vol. 24, Acta Dermatovenerologica Croatica. 2016. p. 49–54.
78. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Vol. 36, Dermatologic Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 81–6.
79. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol. 1993;28(3):443–8.
80. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: Pityriasis folliculorum as a missing link. Vol. 26, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol; 2012. p. 19–28.
81. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: A case-control study using standardized skin-surface biopsy. Br J Dermatol. 1993;128(6):650–9.
82. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. Exp Dermatol. 2012 Dec;21(12):906–10.
83. Koller B, Müller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. PLoS One. 2011;6(2).
84. 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.
85. Dahl M V., Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: Possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50(2):266–72.

86. 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.
87. O'Reilly N, Gallagher C, Reddy Katikireddy K, Clynes M, O'Sullivan F, Kavanagh K. Demodex-associated *Bacillus* proteins induce an aberrant wound healing response in a corneal epithelial cell line: possible implications for corneal ulcer formation in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):3250–9.
88. McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, et al. Activation of Neutrophils via IP3 Pathway Following Exposure to Demodex-Associated Bacterial Proteins. *Inflammation*. 2016 Feb 1;39(1):425–33.
89. Li J, O'Reilly N, Sheha H, Katz R, Raju VK, Kavanagh K, et al. Correlation between Ocular Demodex Infestation and Serum Immunoreactivity to *Bacillus* Proteins in Patients with Facial Rosacea. *Ophthalmology*. 2010;117(5).
90. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated *Bacillus* proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1032–6.
91. Gravina AG, Federico A, Ruocco E, Schiavo A Lo, Masarone M, Tuccillo C, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(1):17–24.
92. Tüzün Y, Keskin S, Kote E. The role of *helicobacter pylori* infection in skin diseases: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Sep;28(5):478–82.
93. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: A ROS-inducing bacterial species in the stomach. Vol. 59, *Inflammation Research*.

Inflamm Res; 2010. p. 997–1003.

94. Huang FY, Chan AOO, Rashid A, Wong DKH, Cho CH, Yuen MF. Helicobacter pylori induces promoter methylation of E-cadherin via interleukin-1 β activation of nitric oxide production in gastric cancer cells. Cancer. 2012 Oct 15;118(20):4969–80.
95. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. Int J Dermatol. 2003 Aug 1;42(8):601–4.
96. Zhou M, Xie H, Cheng L, Li J. Clinical characteristics and epidermal barrier function of papulopustular rosacea: A comparison study with acne vulgaris. Pakistan J Med Sci. 2016 Nov 1;32(6):1344–8.
97. Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin [Internet]. Vol. 30, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2016 [cited 2020 Jun 11]. p. 2–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13532>
98. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. Br J Dermatol. 2004 Jun;150(6):1136–41.
99. Ní Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. Br J Dermatol. 2014 Aug 1;171(2):259–66.
100. 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;131(3):688–97.
101. Ozlu E, Karadag AS, Ozkanli S, Oguztuzun S, Kilic M, Zemheri E, et al. Comparison of TLR-2, TLR-4, and antimicrobial peptide levels in different lesions of acne vulgaris. Cutan Ocul Toxicol. 2016 Oct 1;35(4):300–9.

102. Meyer-Hoffert U, Schröder JM. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. In: Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. J Investig Dermatol Symp Proc; 2011. p. 16–23.
103. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. In: Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. J Investig Dermatol Symp Proc; 2011. p. 40–7.
104. Larrick JW, Hirata M, Balint RF, Lee J, Zhong J, Wright SC. Human CAP18: A novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. Infect Immun. 1995;63(4):1291–7.
105. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. FASEB J. 2006 Oct;20(12):2068–80.
106. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2011 May;25(5):544–8.
107. Tewari A, Grys K, Kollet J, Sarkany R, Young AR. Upregulation of MMP12 and its activity by UVA1 in human skin: Potential implications for photoaging. J Invest Dermatol. 2014 Jan 1;134(10):2598–609.
108. 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.
109. Marcinkiewicz M, Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. Vol. 33, Postepy Dermatologii i Alergologii. Termedia Publishing House Ltd.; 2016. p. 6–12.
110. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. J Clin Invest. 2003;111(11):1665–72.

111. Salzer S, Ruzicka T, Schaubert J. Face-to-face with anti-inflammatory therapy for rosacea. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):379–81.
112. Kim M, Kim KE, Jung HY, Jo H, Jeong SW, Lee J, et al. Recombinant erythroid differentiation regulator 1 inhibits both inflammation and angiogenesis in a mouse model of rosacea. *Exp Dermatol*. 2015 Sep 1;24(9):680–5.
113. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting Edge: Mast Cell Antimicrobial Activity Is Mediated by Expression of Cathelicidin Antimicrobial Peptide. *J Immunol*. 2003 Mar 1;170(5):2274–8.
114. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. J Invest Dermatol Symp Proc; 2011. p. 12–5.
115. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. J Invest Dermatol Symp Proc; 2011. p. 53–62.
116. Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, Nagaoka I, Ikeda S, Okumura K, et al. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human α -defensins from neutrophils. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1124–31.
117. Ekiz Ö, Balta I, Şen BB, Dikilitaş MC, Özüğuz P, Rifaioğlu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Mar;33(1):60–2.
118. Schaubert J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology*. 2006 Aug;118(4):509–19.
119. Morizane S, Yamasaki K, Kabigting FD, Gallo RL. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes

- by calcium, vitamin D 3, and retinoic acid. *J Invest Dermatol.* 2010 May;130(5):1297–306.
120. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol.* 2015 Sep 18;135(9):2198–208.
 121. Sakabe JI, Umayahara T, Hiroike M, Shimauchi T, Ito T, Tokura Y. Calcipotriol increases hCAP18 mRNA expression but inhibits extracellular LL37 peptide production in IL-17/IL-22-stimulated Normal human epidermal keratinocytes. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(5):512–6.
 122. Jung MK, Park Y, Song SB, Cheon SY, Park S, Houh Y, et al. Erythroid differentiation regulator 1, an interleukin 18-regulated gene, acts as a metastasis suppressor in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2096–104.
 123. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Vol. 26, *Experimental Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 659–67.
 124. Ryu JH, Yoo JY, Kim MJ, Hwang SG, Ahn KC, Ryu JC, et al. Distinct TLR-mediated pathways regulate house dust mite-induced allergic disease in the upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):549–61.
 125. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6 SUPPL.1).
 126. Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* 2007 Oct;34(10):748–53.
 127. Baylie RL, Brayden JE. TRPV channels and vascular function. Vol. 203,

Acta Physiologica. Acta Physiol (Oxf); 2011. p. 99–116.

128. Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, Fisher GJ, Chubb H, Fligiel S, et al. Clinical, histologic, and molecular analysis of differences between erythematotelangiectatic rosacea and telangiectatic photoaging. *JAMA Dermatology*. 2015 Aug 1;151(8):825–36.
129. Greeno EW, Mantyh P, Vercellotti GM, Moldow CF. Functional Neurokinin 1 Receptors for Substance P Are Expressed by Human Vascular Endothelium. *J Exp Med*. 1993 May 1;177(5):1269–76.
130. 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. Vol. 61, *Journal of Medical Microbiology*. J Med Microbiol; 2012. p. 1504–10.
131. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. J Investig Dermatol Symp Proc; 2011. p. 2–11.
132. Pecze L, Szabó K, Széll M, Jósavay K, Kaszás K, Kúsz E, et al. Human keratinocytes are vanilloid resistant. *PLoS One*. 2008 Oct 14;3(10).
133. Chen Y, Moore CD, Zhang JY, Hall RP, MacLeod AS, Liedtke W. TRPV4 Moves toward Center-Fold in Rosacea Pathogenesis. Vol. 137, *Journal of Investigative Dermatology*. Elsevier B.V.; 2017. p. 801–4.
134. Pozsgai G, Bodkin J V, Graepel R, Bevan S, Andersson DA, Brain SD. Evidence for the pathophysiological relevance of TRPA1 receptors in the cardiovascular system in vivo. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jun 12];87(4):760–8. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract/87/4/760/320509>
135. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic*

Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.

136. Jansen T, Plewing G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. Vol. 14, Facial Plastic Surgery. Thieme Medical Publishers, Inc.; 1998. p. 241–53.
137. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 1999 Oct 20 [cited 2020 Jun 12];79(6):460–1. Available from: <http://journalsonline.tandf.co.uk/Index/10.1080/000155599750009915>
138. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017 Feb 1;176(2):431–8.
139. Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. Vol. 36, Dermatologic Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 127–34.
140. Greaves MW, Burova EP. Flushing: Causes, investigation and clinical consequences. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 1997 Apr 1;8(2):91–100.
141. Wilkin JK. Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution? *J Am Acad Dermatol*. 1988 Aug 1;19(2):309–13.
142. MARKS R, JONES EW. DISSEMINATED ROSACEA. *Br J Dermatol*. 1969;81(1):16–28.
143. Webster GF. Acne and rosacea. *Med Clin North Am* [Internet]. 1998 [cited 2020 Jun 15];82(5):1145–54. Available from: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=0cD-CAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&ots=mhEuSq5idy&sig=Wvbc8LjWIGA1WmOj8KzkyLS8UG4>
144. 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. J Am Acad Dermatol; 2005. p. 918–9.
145. Powell FC. Rosacea [Internet]. Vol. 352, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2005 [cited 2020 Jun 15]. p. 793–803. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp042829>
 146. Carlson JA, Mazza J, Kircher K, Tran TA. Otophyma: A case report and review of the literature of lymphedema (elephantiasis) of the ear. Am J Dermatopathol [Internet]. 2008 [cited 2020 Jun 15];30(1):67–72. Available from: <https://journals.lww.com/co-criticalcare/00000372-200802000-00016.fulltext>
 147. Celiker H, Toker E, Ergun T, Cinel L. An unusual presentation of ocular rosacea. Arq Bras Oftalmol. 2017 Nov 1;80(6):396–8.
 148. Khokhar O, Khachemoune A. A case of granulomatous rosacea: Sorting granulomatous rosacea from other granulomatous diseases that affect the face. Dermatol Online J. 2004;10(1):6.
 149. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004 Jun 1;50(6):907–12.
 150. Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol. 1991;25(6):1038–43.
 151. Sánchez JL, Berlingeri-Ramos AC, Dueño DV. Granulomatous rosacea. Am J Dermatopathol [Internet]. 2008 Feb [cited 2020 Jun 15];30(1):6–9. Available from: <http://journals.lww.com/00000372-200802000-00002>
 152. Adams AK, Davis JL, Davis MDP, Rogers RS. What is your diagnosis?

- Granulomatous rosacea (Lupus miliaris disseminatus faciei, acne agminata). *Cutis* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2020 Jun 16];82(2):103, 111–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18792540>
153. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous Rosacea and Periorificial Dermatitis: Controversies and Review of Management and Treatment. Vol. 33, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2015. p. 447–55.
 154. Coutinho JC, Westphal DC, Lobato LC, Schettini APM, Santos M. Rosacea fulminans: Unusual clinical presentation of rosacea. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep 1;91(5):151–3.
 155. Fender AB, Ignatovich Y, Mercurio MG. Pyoderma faciale. *Cutis*. 2008;81(6):488–90.
 156. Ferahbas A, Utaş S, Mistik S, Uksal U, Peker D. Rosacea fulminans in pregnancy: Case report and review of the literature. Vol. 7, *American Journal of Clinical Dermatology*. Am J Clin Dermatol; 2006. p. 141–4.
 157. Bormann G, Gaber G, Fischer M, Marsch WC. Dapsone in rosacea fulminans. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2001;15(5):465–7.
 158. Massa MC, Su WPD. Pyoderma faciale: A clinical study of twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(1):84–91.
 159. Cabral F, Lubbe LC, Nóbrega MM, Obadia DL, Souto R, Gripp AC. Morbihan disease: A therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*. 2017 Nov 1;92(6):847–50.
 160. Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease: A case series report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2012 Dec;148(12):1395–8.
 161. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(4):595–602.

162. Chen DM, Crosby DL. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Aug 1;37(2 II SUPPL.):346–8.
163. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, Chen KR. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: Formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):764–7.
164. Romiti N. Morbus morbihan: Edema e eritema solido e persistente da face. *An Bras Dermatol*. 2000;75(5):599–603.
165. Ranu H, Lee J, Hee TH. Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. *Dermatol Ther*. 2010 Nov;23(6):682–5.
166. Veraldi S, Francia C, Persico M. Morbihan syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(2):122.
167. Wollenberg A, Bieber T, Dirschka T, Luger T, Meurer M, Proksch E, et al. Perioral dermatitis | Periorale dermatitis. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9(5).
168. Tempark T, Shwayder TA. Perioral dermatitis: A review of the condition with special attention to treatment options. Vol. 15, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2014. p. 101–13.
169. Leyden JJ, Thew M, Kligman AM. Steroid Rosacea. *Arch Dermatol*. 1974 Oct 1;110(4):619–22.
170. Marks R, Harcourt Webster JN. Histopathology of Rosacea. *Arch Dermatol*. 1969 Dec 1;100(6):683–91.
171. Aroni K, Tsagrioni E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of Rosacea: How angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res*. 2008 Mar;300(3):125–31.

172. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(3):468–72.
173. Jansen T, Plewig G. Rosacea: Classification and treatment. Vol. 90, *Journal of the Royal Society of Medicine*. SAGE Publications Ltd; 1997. p. 144–50.
174. Murray AH. Differential diagnosis of a red face. Vol. 2, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 1998.
175. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A review. P and T. 2009. p. 38–45.
176. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. Vol. 15, *Journal of the American Board of Family Practice*. 2002. p. 214–7.
177. Sadeghian A, Rouhana H, Oswald-Stumpf B, Boh E. Etiologies and management of cutaneous flushing: Nonmalignant causes. Vol. 77, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2017. p. 391–402.
178. Rozasea D, Teoman Erdem M, Metin N. Rozasea. *Dermatoz*. 2012;3(1).
179. Dessinioti C, Antoniou C. The “red face”: Not always rosacea. *Clin Dermatol*. 2017 Mar 1;35(2):201–6.
180. Hsu CK, Hsu MML, Lee JYY. Demodicosis: A clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar 1;60(3):453–62.
181. Olazagasti J, Lynch P, Fazel N. The great mimickers of rosacea. Vol. 94, *Cutis*. Quadrant Healthcom Inc.; 2014. p. 39–45.
182. Chougule A, Chatterjee D, Yadav R, Sethi S, De D, Saikia UN. Granulomatous rosacea versus lupus miliaris disseminatus Faciei—2 faces of facial granulomatous disorder: A clinicohistological and molecular study. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Jun 17];40(11):819–23. Available from: <http://journals.lww.com/00000372-201811000-00004>

183. Van De Scheur MR, Van Der Waal RIF, Starink TM. Lupus miliaris disseminatus faciei: A distinctive rosacea-like syndrome and not a granulomatous form of rosacea. *Dermatology*. 2003;206(2):120–3.
184. Hodak E, Trattner A, Feuerman H, Feinmesser M, Tsvieli R, Mitrani-Rosenbaum S, et al. Lupus miliaris disseminatus faciei - The DNA of *Mycobacterium tuberculosis* is not detectable in active lesions by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1997;137(4):614–9.
185. Chandani JP, Adler YD, Dippel E, Zouboulis CC. Impressive skin manifestation of systemic sarcoidosis. In: *International Journal of Dermatology*. 2002. p. 232–6.
186. Katta R. Cutaneous sarcoidosis: A dermatologic masquerader. *Am Fam Physician* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jun 17];65(8):1581–4. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2002/0415/p1581.html>
187. Günaşti S, Aksungur VL. Granulomatous disorders. Vol. 32, *Clinics in Dermatology*. Elsevier; 2014. p. 47–65.
188. Akbas A, Kılınc F, Sener S, Kandemir O, Metin A. Rozasea Benzeri Bir Kutanöz Papülopüstüler Sarkoidoz Olgusu. *Türkiye Klin J Case Rep* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 17];21(2):59–62. Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/turkiye-klinikleri-journal-of-case-reports/>
189. Kim MG, Hong SJ, Son SJ, Song HJ, Kim IH, Oh CH, et al. Quantitative histopathologic findings of Erythromelanosus follicularis faciei et colli. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):160–4.
190. Al Hawsawi K, Aljuhani O, Niaz G, Fallatah H, Alhawsawi A. Erythromelanosus Follicularis Faciei: A Case Report and Review of the Literature. Vol. 7, *Case Reports in Dermatology*. S. Karger AG; 2015. p. 335–9.
191. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, David M, Feinmesser M, Halpern M,

- et al. Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. *Arch Dermatol*. 2012 Jul 1;148(7):824–31.
192. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. Vol. 72, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2015. p. 761–70.
193. 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.
194. Baldwin HE. Diagnosis and treatment of rosacea: State of the art. Vol. 11, *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012. p. 725–30.
195. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. Vol. 51, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2004. p. 499–512.
196. Draelos ZD. Facial hygiene and comprehensive management of rosacea. Vol. 73, *Cutis*. 2004. p. 183–7.
197. Draelos ZD. Cosmetics in acne and rosacea. Vol. 20, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2001. p. 209–14.
198. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. Vol. 59, *International Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e175–82.
199. Yeager DG, Lim HW. What's New in Photoprotection: A Review of New Concepts and Controversies. Vol. 37, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 149–57.
200. Narayanan S, Hünerbein A, Getie M, Jäckel A, Neubert RHH. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J Pharm Pharmacol*. 2007;

201. Dahl M V., Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2001;
202. Van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: Summary of a Cochrane systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2011.
203. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. Vol. 2, Skin Appendage Disorders. S. Karger AG; 2016. p. 26–34.
204. Van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1754–64.
205. Del Rosso JQ. A status report on the medical management of rosacea: Focus on topical therapies [Internet]. Vol. 70, *Cutis*. 2002 [cited 2020 Jun 18]. p. 271–5. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/3fce/ec4fc91b4ba505efeac15b86cbefacc82b6c.pdf>
206. Del Rosso JQ. Medical treatment of rosacea with emphasis on topical therapies. Vol. 5, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004. p. 5–13.
207. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. Vol. 55, *Journal of Dermatological Science*. *J Dermatol Sci*; 2009. p. 77–81.
208. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A Comparison of the Efficacy of Topical Tretinoin and Low-Dose Oral Isotretinoin in Rosacea. *Arch Dermatol*. 1994 Mar 1;130(3):319–24.
209. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Nov 1;41(5 I):775–7.
210. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea: A randomized double-blind placebo-controlled study.

Dermatology. 2002;205(2–3):265–70.

211. Abokwidir M, Fleischer AB. Additional evidence that rosacea pathogenesis may involve demodex: New information from the topical efficacy of ivermectin and praziquantel. Vol. 21, *Dermatology Online Journal*. 2015.
212. Mills OH, Kligman AM. Topically Applied Erythromycin in Rosacea. Vol. 112, *Archives of Dermatology*. 1976.
213. WILKIN JK, DeWITT S. TREATMENT OF ROSACEA: TOPICAL CLINDAMYCIN VERSUS ORAL TETRACYCLINE. *Int J Dermatol*. 1993;32(1):65–7.
214. Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol*. 2004 May;43(5):381–7.
215. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Şahin MT, Afşar FŞ. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol*. 2004;31(8):610–7.
216. Faghihi G, Khosravani P, Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Assaf F, Zeinali N, et al. Dapsone gel in the treatment of papulopustular rosacea: A double-blind randomized clinical trial. *J Drugs Dermatology*. 2015;14(6):602–6.
217. Bamford JTM, Elliott BA, Haller I V. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):107–8.
218. KIM M-B, KIM G-W, PARK H-J, KIM H-S, CHIN H-W, KIM S-H, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2020 Jun 19];38(12):1135–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2011.01223.x>
219. Weissenbacher S, Merkl J, Hildebrandt B, Wollenberg A, Braeutigam M,

- Ring J, et al. Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: A randomized vehicle-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2007 Apr;156(4):728–32.
220. SNEDDON IB. A CLINICAL TRIAL OF TETRACYCLINE IN ROSACEA. *Br J Dermatol*. 1966;78(12):649–52.
221. Maddin S, Degreef H, Dover JS, Dermatology -Surgical, Alam M, Arndt KA, et al. ASSOCIATE EDITORS ASSISTANT ASSOCIATE EDITOR EDITORIAL ADVISORY BOARD Mark Lebwohl, MD MANAGING EDITOR Psychosocial Impact of Acne Vulgaris: Evaluating the Evidence [Internet]. Citeseer. [cited 2020 Jun 19]. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.512.7283&rep=rep1&type=pdf>
222. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2020 Jun 19];23(8):876–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508315>
223. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb;54(2):258–65.
224. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: Clinical uses and pharmacology [Internet]. Vol. 48, *Cutis*. 1991 [cited 2020 Jun 19]. p. 411–7. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/1764965>
225. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, Rendon M, Rich P, Torok H, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jun 19];56(5):791–802. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962206040436>
226. Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-

- dose doxycycline [Internet]. Vol. 43, Drugs of Today. 2007 [cited 2020 Jun 19]. p. 27–34. Available from: https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/dot/20074301/pdf/dt430027.pdf%3Fp_JournalId%3D4&p_refId%3D1025697&p_IsPs%3DN
227. Alvarez-Elcoro S,ENZLER MJ. The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 1999. p. 613–34.
 228. Pye RJ, BURTON JL. TREATMENT OF ROSACEA BY METRONIDAZOLE. Lancet [Internet]. 1976 [cited 2020 Jun 19];307(7971):1211–2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673676921607>
 229. SAIHAN EM, BURTON JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. Br J Dermatol. 1980;102(4):443–5.
 230. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1976 [cited 2020 Jun 19];39(4):403–5. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
 231. Wienbren M, Perinpanayagam RM, Camba L, Lee CA. Convulsions and encephalopathy in a patient with leukaemia after treatment with metronidazole. Vol. 38, Journal of Clinical Pathology. BMJ Publishing Group; 1985. p. 1076.
 232. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, Martín-Arias LH, Alvarez Requejo A, Pinilla ER. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 1997 Aug;44(2):179–82.
 233. Marks R, Ellis J. COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TETRACYCLINE AND AMPICILLIN IN ROSACEA. A Controlled Trial. Lancet [Internet]. 1971 Nov 13 [cited 2020 Jun 22];298(7733):1049–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4106909/>
 234. Lehmann P. Rosazea. Klinik, pathogenese, therapie [Internet]. Vol. 56,

- Hautarzt. 2005 [cited 2020 Jun 22]. p. 871–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00105-005-1009-3>
235. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M, Schöfer H, Lehmann P, et al. Rosacea-S1 guideline. JDDG - J Ger Soc Dermatology. 2013;11(8):768–80.
236. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea [9] (multiple letters) [Internet]. Vol. 134, Archives of Dermatology. American Medical Association; 1998 [cited 2020 Jun 22]. p. 884–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9681365/>
237. Jansen T, Regele D, Schirren CG, Trautner B, Plewig G. Persistierendes erythem und odem des gesichts bei rosazea und lymphgefassdysplasie. Hautarzt [Internet]. 1998 [cited 2020 Jun 22];49(12):932–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9914893/>
238. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. J Invest Dermatol [Internet]. 2012 [cited 2020 Jun 22];132(9):2198–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513780/>
239. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2017 Nov 1;31(11):1775–91.
240. Rebora A. The management of rosacea [Internet]. Vol. 3, American Journal of Clinical Dermatology. Am J Clin Dermatol; 2002 [cited 2020 Jun 22]. p. 489–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180896/>
241. Wilkin JK. Effect of Subdepressor Clonidine on Flushing Reactions in Rosacea: Change in Malar Thermal Circulation Index During Provoked Flushing Reactions. Arch Dermatol [Internet]. 1983 Mar 1 [cited 2020 Jun

- 22];119(3):211–4. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/543967>
242. BERNSTEIN JE, SOLTANI K. Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone. *Br J Dermatol* [Internet]. 1982 [cited 2020 Jun 22];107(1):59–62. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6213251/>
243. Wollina U. The response of erythematous rosacea to ondansetron [18] [Internet]. Vol. 140, *British Journal of Dermatology*. *Br J Dermatol*; 1999 [cited 2020 Jun 22]. p. 561–2. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233299/>
244. Bryld LE, Jemec GBE. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients [Internet]. Vol. 21, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2020 Jun 22]. p. 1199–202. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2007.02219.x>
245. Goldberg DJ. Lasers and light sources for rosacea. In: *Cutis* [Internet]. 2005 [cited 2020 Jun 22]. p. 22–6. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15810807>
246. Say EM, Okan G, Gökdemir G. Treatment Outcomes of Long-Pulsed Nd: YAG Laser for Two Different Subtypes of Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Jun 22];8(9):16–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26430486>
247. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HAM. Effective Treatment of Rosacea Using Intense Pulsed Light Systems. *Dermatologic Surg*. 2006 Mar 21;31(10):1285–9.
248. Bahmer F, Drosner M, Hohenleutner U, Kaufmann R, Kautz G, Kimmig W, et al. Recommendation for laser and intense pulsed light (IPL) therapy in dermatology [Internet]. Vol. 5, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2007 [cited 2020 Jun 22]. p. 1036–42. Available from:

https://www.dr-kimmig.de/global/download/j.1610-0387.2007.06513_Englisch.pdf

249. Goon PKY, Dalal M, Peart FC. The Gold Standard for Decortication of Rhinophyma: Combined Erbium-YAG/ CO₂ Laser. Springer [Internet]. [cited 2020 Jun 22]; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00266-004-0012-x.pdf>
250. Oppenheim JJ. Cytokines: Past, present, and future. Int J Hematol [Internet]. 2001 [cited 2021 Mar 23];74(1):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11530802/>
251. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain [Internet]. Vol. 45, International Anesthesiology Clinics. NIH Public Access; 2007 [cited 2021 Mar 23]. p. 27–37. Available from: [/pmc/articles/PMC2785020/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11530802/)
252. Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, Tierney L, Tzimas MN, Griswold DE, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. J Biol Chem [Internet]. 2000 Apr 7 [cited 2020 Jun 22];275(14):10308–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744718/>
253. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future [Internet]. Vol. 39, Immunity. NIH Public Access; 2013 [cited 2020 Jun 22]. p. 1003–18. Available from: [/pmc/articles/PMC3933951/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744718/)
254. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity [Internet]. Vol. 281, Immunological Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [cited 2020 Jun 23]. p. 8–27. Available from: [/pmc/articles/PMC5756628/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744718/)
255. Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA, et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity. J Biol Chem [Internet]. 2011 [cited 2020 Jun 22];286(49):42594–602. Available from:

<http://www.jbc.org/>

256. Macleod T, Doble R, McGonagle D, Wasson CW, Alase A, Stacey M, et al. Neutrophil Elastase-mediated proteolysis activates the anti-inflammatory cytokine IL-36 Receptor antagonist. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2020 Jun 22];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101808/>
257. Guo J, Tu J, Hu Y, Song G, Yin Z. Cathepsin G cleaves and activates IL-36 γ and promotes the inflammation of psoriasis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 22];13:581–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804664/>
258. Clancy DM, Sullivan GP, Moran HBT, Henry CM, Reeves EP, McElvaney NG, et al. Extracellular Neutrophil Proteases Are Efficient Regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 Cytokine Activity but Poor Effectors of Microbial Killing. *Cell Rep* [Internet]. 2018 Mar 13 [cited 2020 Jun 22];22(11):2937–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539422/>
259. Bulau AM, Nold MF, Li S, Nold-Petry CA, Fink M, Mansell A, et al. Role of caspase-1 in nuclear translocation of IL-37, release of the cytokine, and IL-37 inhibition of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Feb 18 [cited 2020 Jun 22];111(7):2650–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24481253/>
260. Ellisdon AM, Nold-Petry CA, D'Andrea L, Cho SX, Lao JC, Rudloff I, et al. Homodimerization attenuates the anti-inflammatory activity of interleukin-37. *Sci Immunol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 22];2(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783685/>
261. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors [Internet]. Vol. 281, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [cited 2020 Jun 23]. p. 197–232. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imr.12606>
262. Riva F, Bonavita E, Barbati E, Muzio M, Mantovani A, Garlanda C.

- TIR8/SIGIRR is an interleukin-1 receptor/toll like receptor Family member with regulatory functions in inflammation and immunity [Internet]. Vol. 3, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2012 [cited 2020 Jun 23]. Available from: [/pmc/articles/PMC3482685/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482685/)
263. Murrieta-Coxca JM, Rodríguez-Martínez S, Cancino-Díaz ME, Markert UR, Favaro RR, Morales-Prieto DM. IL-36 cytokines: Regulators of inflammatory responses and their emerging role in immunology of reproduction [Internet]. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Jun 23]. Available from: [/pmc/articles/PMC6479377/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6479377/)
 264. Debets R, Timans JC, Homey B, Zurawski S, Sana TR, Lo S, et al. Two Novel IL-1 Family Members, IL-1 δ and IL-1 ϵ , Function as an Antagonist and Agonist of NF- κ B Activation Through the Orphan IL-1 Receptor-Related Protein 2. *J Immunol* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2020 Jun 22];167(3):1440–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11466363/>
 265. Towne JE, Garka KE, Renshaw BR, Virca GD, Sims JE. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 Signal Through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to Activate the Pathway Leading to NF- κ B and MAPKs. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Apr 2 [cited 2020 Jun 22];279(14):13677–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734551/>
 266. Yuan ZC, Xu WD, Liu XY, Liu XY, Huang AF, Su LC. Biology of il-36 signaling and its role in systemic inflammatory diseases [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2020 Jun 23]. Available from: [/pmc/articles/PMC6839525/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6839525/)
 267. Zhou, Todorovic V, Kakavas S, Sielaff B, Medina L, Wang L, et al. Quantitative ligand and receptor binding studies reveal the mechanism of interleukin-36 (IL-36) pathway activation. *J Biol Chem* [Internet]. 2018 Jan 12 [cited 2020 Jun 22];293(2):403–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180446/>

268. Ding L, Wang X, Hong X, Lu L, Liu D. IL-36 cytokines in autoimmunity and inflammatory disease [Internet]. Vol. 9, *Oncotarget. Impact Journals* LLC; 2018 [cited 2020 Jun 23]. p. 2895–901. Available from: [/pmc/articles/PMC5788690/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111111/)
269. van de Veerdonk FL, Netea MG. New insights in the immunobiology of IL-1 family members [Internet]. Vol. 4, *Frontiers in Immunology. Front Immunol*; 2013 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23847614/>
270. Franzke CW, Cobzaru C, Triantafyllopoulou A, Löffek S, Horiuchi K, Threadgill DW, et al. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand- dependent terminal keratinocyte differentiation. *J Exp Med* [Internet]. 2012 Jun 4 [cited 2020 Jun 23];209(6):1105–19. Available from: [/pmc/articles/PMC3371728/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/)
271. Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 24 [cited 2020 Jun 23];118(22):5813–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860022/>
272. Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM, Afonina IS, Kulms D, Martin SJ. Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through Activation of IL-36 Family Cytokines. *Cell Rep* [Internet]. 2016 Feb 2 [cited 2020 Jun 23];14(4):708–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776523/>
273. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2020 Jun 23];104(1):282–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17185418/>
274. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in

- vivo: Implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Jun 23];131(12):2428–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21881584/>
275. Cavalli G, Dinarello CA. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol Rev* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jun 22];281(1):179–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247987/>
 276. Kumar S, Hanning CR, Rieman DJ, Lee JC, Lotze MT, Brigham-Burke MR, et al. Interleukin-1F7b (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7b binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN- γ production. *Cytokine* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jun 22];18(2):61–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12096920/>
 277. Bufler P, Azam T, Gamboni-Robertson F, Reznikov LL, Kumar S, Dinarello CA, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Oct 15 [cited 2020 Jun 22];99(21):13723–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12381835/>
 278. Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, Elgass KD, Li S, Gantier MP, et al. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. *Nat Immunol* [Internet]. 2015 Mar 19 [cited 2020 Jun 22];16(4):354–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25729923/>
 279. Lin H, Ho AS, Haley-Vicente D, Zhang J, Bernal-Fussell J, Pace AM, et al. Cloning and Characterization of IL-1HY2, a Novel Interleukin-1 Family Member. *J Biol Chem* [Internet]. 2001 Jun 8 [cited 2020 Jun 22];276(23):20597–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11278614/>
 280. Van De Veerdonk FL, Stoeckman AK, Wu G, Boeckermann AN, Azam T, Netea MG, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological

- effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2012 Feb 21 [cited 2020 Jun 22];109(8):3001–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315422/>
281. Mora J, Schlemmer A, Wittig I, Richter F, Putyrski M, Frank AC, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 22];8(5):426–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892022/>
 282. Pavlowsky A, Zanchi A, Pallotto M, Giustetto M, Chelly J, Sala C, et al. Neuronal JNK pathway activation by IL-1 is mediated through IL1RAPL1, a protein required for development of cognitive functions. *Commun Integr Biol* [Internet]. 2010 May [cited 2020 Jun 23];3(3):245–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20714405/>
 283. Boutet MA, Bart G, Penhoat M, Amiaud J, Brulin B, Charrier C, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 24];184(2):159–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26701127/>
 284. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea [version 1; referees: 3 approved]. Vol. 7, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2018.
 285. Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Yabuki A, Ohta H, Takiguchi M, et al. Local overexpression of interleukin-1 family, member 6 relates to the development of tubulointerstitial lesions. *Lab Invest* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Jan 27];90(3):459–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101239/>
 286. Mai S zhen, Li C jun, Xie X ying, Xiong H, Xu M, Zeng F qin, et al. Increased serum IL-36 α and IL-36 γ levels in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and arthritis. *Int*

- Immunopharmacol [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jan 27];58:103–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571080/>
287. Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikoueinejad H, Akbari H. Evaluating Serum Levels of IL-33, IL-36, IL-37 and Gene Expression of IL-37 in Patients with Psoriasis Vulgaris. Iran J Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2018 Apr 28 [cited 2021 Jan 27];17(2):179–87. Available from: <http://ijaai.tums.ac.ir>
 288. Johnston A, Xing X, Guzman AM, Riblett M, Loyd CM, Ward NL, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: A Novel IL-1 Family Signaling System That Is Active in Psoriasis and Promotes Keratinocyte Antimicrobial Peptide Expression. J Immunol [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2021 Jan 27];186(4):2613–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242515/>
 289. Wang W, Yu X, Wu C, Jin H. IL-36 γ inhibits differentiation and induces inflammation of keratinocyte via Wnt signaling pathway in psoriasis. Int J Med Sci [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2021 Jan 27];14(10):1002–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28924372/>
 290. Pfaff CM, Marquardt Y, Fietkau K, Baron JM, Lüscher B. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function. Sci Rep [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jan 27];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29142248/>
 291. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, Burden AD, Tsai T-F, Morita A, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. N Engl J Med [Internet]. 2019 Mar 7 [cited 2021 Jan 27];380(10):981–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855749/>
 292. Frey S, Derer A, Messbacher ME, Baeten DLP, Bugatti S, Montecucco C, et al. The novel cytokine interleukin-36 α is expressed in psoriatic and

- rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Jan 28];72(9):1569–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268368/>
293. Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, et al. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016 Jan 11 [cited 2021 Jan 28];22(2):303–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752465/>
 294. Neurath MF. IL-36 in chronic inflammation and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;55(May):70–9.
 295. Solahaye-Kahnamouii S, Farhadi F, Rahkare-Farshi M, Pakdel F, Kashefimehr A, Pournalibaba F, et al. The effect of interleukin 36 gene therapy in the regression of tumor. *Iran J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 30];7(4):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711022/>
 296. Chen F, Qu M, Zhang F, Tan Z, Xia Q, Hambly BD, et al. IL-36 s in the colorectal cancer: Is interleukin 36 good or bad for the development of colorectal cancer? *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2021 Jan 30];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013927/>
 297. Sullivan GP, Davidovich PB, Sura-Trueba S, Belotcerkovskaya E, Henry CM, Clancy DM, et al. Identification of small-molecule elastase inhibitors as antagonists of IL-36 cytokine activation. *FEBS Open Bio* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jan 28];8(5):751–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744290/>
 298. Tetè S, Tripodi D, Rosati M, Conti F, Maccauro G, Saggini A, et al. IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation [Internet]. Vol. 25, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. Biolife s.a.s.; 2012 [cited 2021 Jan 28]. p. 31–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507315/>

299. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Jan 28];11(11):1014–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935647/>
300. Luo Y, Cai X, Liu S, Wang S, Nold-Petry CA, Nold MF, et al. Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2021 Jan 28];111(42):15178–83. Available from: </pmc/articles/PMC4210310/?report=abstract>
301. Rønholt K, Nielsen AL-L, Johansen C, Vestergaard C, Fauerbye A, López-Vales R, et al. IL-37 Expression Is Downregulated in Lesional Psoriasis Skin. *ImmunoHorizons*. 2020 Nov 1;4(11):754–61.
302. Keermann M, Köks S, Reimann E, Abram K, Erm T, Silm H, et al. Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-38 is altered in psoriatic skin [Internet]. Vol. 80, *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2015 [cited 2021 Jan 28]. p. 150–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319074/>
303. Krueger J, Clark JD, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Wang CQ, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr 1;137(4):1079–90.
304. Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, et al. IL-37 Ameliorates the Inflammatory Process in Psoriasis by Suppressing Proinflammatory Cytokine Production. *J Immunol*. 2014 Feb 15;192(4):1815–23.
305. Kaabachi W, Bouali E, Berraïes A, Dhifallh I Ben, Hamdi B, Hamzaoui K, et al. Interleukin-26 is overexpressed in Behçet's disease and enhances Th17 related –cytokines. *Immunol Lett*. 2017 Oct 1;190:177–84.
306. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease [Internet]. Vol. 11,

- Autoimmunity Reviews. *Autoimmun Rev*; 2012 [cited 2021 Jan 28]. p. 687–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197900/>
307. Bouali E, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Interleukin-37 expression is decreased in Behçet's disease and is associated with inflammation. *Immunol Lett*. 2015 Oct 1;167(2):87–94.
 308. Özgüçlü S, Duman T, Ateş FSÖ, Küçükşahin O, Çolak S, Ölmez Ü. Serum interleukin-37 level and interleukin-37 gene polymorphism in patients with Behçet disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2021 Jan 29];38(2):495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225559/>
 309. Ghobrial EE, Marzouk HM, Khorshied MM, Sayed MG. Level of interleukin 37 (IL-37) in children with systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity. *Iran J Pediatr*. 2018;28(1).
 310. Song L, Qiu F, Fan Y, Ding F, Liu H, Shu Q, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Jan 29];33(1):111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22961070/>
 311. Ye L, Ji L, Wen Z, Zhou Y, Hu D, Li Y, et al. IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: Its correlation with disease activity. *J Transl Med* [Internet]. 2014 Mar 16 [cited 2021 Jan 29];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629023/>
 312. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2021 Jan 29];6(1):1–10. Available from: www.nature.com/scientificreports/
 313. Wu GC, Li HM, Wang JB, Leng RX, Wang DG, Ye DQ. Elevated plasma interleukin-37 levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Jan 29];25(12):1377–80. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125292/>

314. McNamee EN, Masterson JC, Jedlicka P, McManus M, Grenz A, Collins CB, et al. Interleukin 37 expression protects mice from colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Oct 4 [cited 2021 Jan 30];108(40):16711–6. Available from: [/pmc/articles/PMC3189085/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125292/)
315. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Kasumi E, Ban H, Bamba S, et al. Epithelial expression of interleukin-37b in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Jan 30];172(3):410–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23600829/>
316. Li Y, Wang Y, Liu Y, Wang Y, Zuo X, Li Y, et al. The possible role of the novel cytokines IL-35 and IL-37 in inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 30];2014. Available from: [/pmc/articles/PMC4151582/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254151582/?report=abstract)
317. Zhao PW, Jiang WG, Wang L, Jiang ZY, Shan YX, Jiang YF. Plasma levels of IL-37 and correlation with TNF- α , IL-17A, and Disease activity during DMARD treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2021 Jan 30];9(5):95346. Available from: [/pmc/articles/PMC4006923/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254006923/?report=abstract)
318. Yang L, Zhang J, Tao J, Lu T. Elevated serum levels of Interleukin-37 are associated with inflammatory cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis. *APMIS* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Jan 30];123(12):1025–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547368/>
319. Xia T, Zheng XF, Qian BH, Fang H, Wang JJ, Zhang LL, et al. Plasma interleukin-37 is elevated in patients with rheumatoid arthritis: Its correlation with disease activity and Th1/Th2/Th17-related cytokines. *Dis Markers* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 30];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435567/>
320. Li C, Ji H, Cai Y, Ayana DA, Lv P, Liu M, et al. Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during

- telbivudine treatment. *J Interf Cytokine Res* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 Jan 30];33(10):612–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23697556/>
321. Gao W, Kumar S, Lotze MT, Hanning C, Robbins PD, Gambotto A. Innate Immunity Mediated by the Cytokine IL-1 Homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) Induces IL-12-Dependent Adaptive and Profound Antitumor Immunity. *J Immunol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Jan 30];170(1):107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496389/>
 322. Zhao JJ, Pan QZ, Pan K, Weng DS, Wang QJ, Li JJ, et al. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in hepatocellular carcinoma: Role for CD57+ NK Cells. *Sci Rep* [Internet]. 2014 Jun 5 [cited 2021 Jan 30];4. Available from: [/pmc/articles/PMC4046124/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811111/)
 323. Ge G, Wang A, Yang J, Chen Y, Yang J, Li Y, et al. Interleukin-37 suppresses tumor growth through inhibition of angiogenesis in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Dec 20 [cited 2021 Jan 30];35(1):13. Available from: <http://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-016-0293-3>
 324. Jiang Y, Wang Y, Liang L, Gao Y, Chen J, Sun Y, et al. IL-37 mediates the antitumor activity in renal cell carcinoma. *Med Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Jan 30];32(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464282/>
 325. Wang S, An W, Yao Y, Chen R, Zheng X, Yang W, et al. Interleukin 37 expression inhibits STAT3 to suppress the proliferation and invasion of human cervical cancer cells. *J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 30];6(10):962–9. Available from: [/pmc/articles/PMC4543756/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464282/)
 326. Lin L, Wang J, Liu D, Liu S, Xu H, Ji N, et al. Interleukin-37 expression and its potential role in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2016 May 26 [cited 2021 Jan 30];6.

Available from: [/pmc/articles/PMC4880905/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786620/)

327. Chen F, Zhang F, Tan Z, Hambly BD, Bao S, Tao K. Interleukin-38 in colorectal cancer: a potential role in precision medicine. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jan 31];69(1):69–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786620/>
328. Xu F, Lin S, Yan X, Wang C, Tu H, Yin Y, et al. Interleukin 38 protects against lethal sepsis. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 Aug 24 [cited 2021 Jan 31];218(7):1175–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762676/>
329. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data [Internet]. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2021 Jan 31]. p. 10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666819/>
330. Han Y, Mora J, Huard A, da Silva P, Wiechmann S, Putyrski M, et al. IL-38 Ameliorates Skin Inflammation and Limits IL-17 Production from $\gamma\delta$ T Cells. *Cell Rep* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2021 Jan 31];27(3):835–846.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995480/>
331. Mercurio L, Morelli M, Scarponi C, Eisenmesser EZ, Doti N, Pagnanelli G, et al. IL-38 has an anti-inflammatory action in psoriasis and its expression correlates with disease severity and therapeutic response to anti-IL-17A treatment. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jan 31];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377293/>
332. Kim HJ, Kim SH, Park J, Lee M, Kim DS, Lee MG. Up-regulation of receptor antagonist interleukin-1 family members in psoriasis and their regulation by pro-inflammatory cytokines [Internet]. Vol. 82, *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2016 [cited 2021 Jan 31]. p. 204–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917344/>
333. Li J, Liu L, Rui W, Li X, Xuan D, Zheng S, et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of

- Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jan 31];233(1):37–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490011/>
334. Alunno A, Bartoloni E, Bistoni O, Nocentini G, Ronchetti S, Caterbi S, et al. Balance between regulatory T and Th17 cells in systemic lupus erythematosus: The old and the new. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 31];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22761634/>
335. Rudloff I, Godsell J, Nold-Petry CA, Harris J, Hoi A, Morand EF, et al. Interleukin-38 exerts antiinflammatory functions and is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Jan 31];67(12):3219–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314375/>
336. Chu M, Tam LS, Zhu J, Jiao D, Liu DH, Cai Z, et al. In vivo anti-inflammatory activities of novel cytokine IL-38 in Murphy Roths Large (MRL)/lpr mice. *Immunobiology* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jan 31];222(3):483–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769564/>
337. Mo BY, Guo XH, Yang MR, Liu F, Bi X, Liu Y, et al. Long non-coding RNA GAPLINC promotes tumor-like biologic behaviors of fibroblast-like synoviocytes as microRNA sponging in rheumatoid arthritis patients. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2021 Feb 1];9(APR). Available from: [/pmc/articles/PMC5902673/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC5902673/?report=abstract)
338. Boissier MC, Assier E, Falgarone G, Bessis N. Shifting the imbalance from Th1/Th2 to Th17/treg: The changing rheumatoid arthritis paradigm [Internet]. Vol. 75, *Joint Bone Spine*. Joint Bone Spine; 2008 [cited 2021 Feb 1]. p. 373–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571969/>
339. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A, et al.

- Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World J Orthop* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 1];5(4):516–36. Available from: [/pmc/articles/PMC4133458/?report=abstract](#)
340. Takenaka SI, Kaieda S, Kawayama T, Matsuoka M, Kaku Y, Kinoshita T, et al. IL-38: A new factor in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Reports* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Feb 1];4:386–91. Available from: [/pmc/articles/PMC5669445/?report=abstract](#)
 341. Wang M, Wang B, Ma Z, Sun X, Tang Y, Li X, et al. Detection of the novel IL-1 family cytokines by QAH-IL1F-1 assay in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Biol*. 2016;62(4):31–4.
 342. Xu WD, Su LC, He CS, Huang AF. Plasma interleukin-38 in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Feb 1];65:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268016/>
 343. Boutet MA, Najm A, Bart G, Brion R, Touchais S, Trichet V, et al. IL-38 overexpression induces anti-inflammatory effects in mice arthritis models and in human macrophages in vitro. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Feb 1];76(7):1300–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288964/>
 344. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Iturriaga-Goyon E, Yamamoto-Furusho JK. Differential Expression of IL-36 Family Members and IL-38 by Immune and Nonimmune Cells in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease. In: *BioMed Research International* [Internet]. Hindawi Limited; 2018 [cited 2021 Feb 1]. Available from: [/pmc/articles/PMC6311241/?report=abstract](#)
 345. Xie C, Yan W, Quan R, Chen C, Tu L, Hou X, et al. Interleukin-38 is elevated in inflammatory bowel diseases and suppresses intestinal inflammation. *Cytokine* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Feb

- 1];127:154963. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466619303928>
346. Zarrabi M, Gholijani N, Shenavandeh S, Aflaki E, Amirghofran Z. IL-38 serum levels in patients with Behcet's disease and the relationship with clinical features. *Eur Cytokine Netw*. 2019 Sep 1;30(3):82–7.
 347. Wang HJ, Jiang YF, Wang XR, Zhang ML, Gao PJ. Elevated serum interleukin-38 level at baseline predicts virological response in telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 May 14 [cited 2021 Feb 1];22(18):4529–37. Available from: [/pmc/articles/PMC4858634/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/)
 348. Ge Y, Huang M, Wu Y, Dong N, Yao YM. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 Jan 27 [cited 2021 Feb 1];24(2):2027–39. Available from: [/onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.14902](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.14902)
 349. Kinoshita F, Tagawa T, Akamine T, Takada K, Yamada Y, Oku Y, et al. Interleukin-38 promotes tumor growth through regulation of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2020 Jan 11 [cited 2021 Feb 1];70(1):123–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00262-020-02659-9>
 350. Takada K, Okamoto T, Tominaga M, Teraishi K, Akamine T, Takamori S, et al. Clinical implications of the novel cytokine IL-38 expressed in lung adenocarcinoma: Possible association with PD-L1 expression. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Feb 1];12(7). Available from: [/pmc/articles/PMC5519175/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111111/)
 351. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 1];140(6):1807-1816.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530747/>

352. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. In: Annals of the American Thoracic Society [Internet]. American Thoracic Society; 2015 [cited 2021 Feb 1]. p. S150–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26595731/>

