



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ROZASE HASTALARINDA DERİ ELASTİSİTESİ, KALINLIĞI VE DOKU
PERFÜZYONUNUN ELASTOGRAFİ VE DİĞER ULTRASON TEMELLİ
RADYOLOJİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ARŞ. GÖR. DR. MURAT DURAK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGÜR GÜNDÜZ

KIRIKKALE

2021



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ROZASE HASTALARINDA DERİ ELASTİSİTESİ, KALINLIĞI VE DOKU
PERFÜZYONUNUN ELASTOGRAFİ VE DİĞER ULTRASON TEMELLİ
RADYOLOJİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ARŞ. GÖR. DR. MURAT DURAK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGÜR GÜNDÜZ

KIRIKKALE

2021

ONAY SAYFASI

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Murat Durak'ın "Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ve diğer ultrason temelli radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Murat Durak, uzmanlık tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi:.....

ÜYE

Prof. Dr. D. Deniz Demirseren

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Can Emeksiz

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Özgür GÜNDÜZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve asistanlık dönemim boyunca sonsuz desteğini yanımda hissettiğim, bilgi birikimi ve mesleki donanımı yanında insani değerler bakımından örnek kişiliği, sonsuz sabrı ve anlayışı ile her daim yanımda olan değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Özgür Gündüz’e,

Asistanlık hayatımın önemli bir bölümünde mesleki tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ayşe Anıl Karabulut’a,

Asistanlığımın son dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz, vizyonu, dinamizmi ve mesleğine olan bağlılığı ile beni derinden etkileyen Doç. Dr. Ömer Faruk Elmas’a,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen, çalışma grubunun radyolojik ölçümlerini gerçekleştiren Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mikail İnal ve Arş. Gör. Dr. Alper Göncüoğlu’ya,

Birlikte mesleki ve hayati tecrübeler edindiğimiz, zor günlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

Her zaman ve her koşulda yanımda yer alan, maddi ve manevi her türlü fedakârlıklarla beni yetiştiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili ailem ve bana hayata tutunma gücü veren kıymetli yavrularım Mete ve Tuna’ya teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Murat DURAK

2021

ÖZET

Amaç: Rozase, yüzün orta hattında geçici veya kalıcı eritem, inflamatuvar papüller veya püstüller, telenjektazi veya bağ dokusu hiperplazisi ile karakterize yüz derisinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Nörovasküler disregülasyon ve abartılı doğal immün yanıt gibi iki majör bozukluk kutanöz inflamasyona yol açabilmektedir. Bu çalışmada fibroblast aktivitesinde artış, vazodilatasyon ve anjiyogeneze bağlı yüz derisinde ortaya çıkan değişikliklerin elastografi ve diğer ultrason temelli radyolojik yöntemlerle non-invazif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hasta grubu için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve rozase klinik tanısı konulan kişiler, kontrol grubuna ise hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, yüz derisinde inflamatuvar değişikliklerin beklenmediği hastalıklar nedeniyle polikliniğe başvuran kişiler dâhil edilmiştir. Çalışma gruplarına başvuran kişilerin deri kalınlığı, elastisitesi ve doku perfüzyon değerleri ölçülerek, hasta ve kontrol grupları arasında ve her iki grupta sosyodemografik özellikler, hastalık süresi, rozase subtipi, tedavi alma durumu, kozmetik ürün kullanımı ve laboratuvar değerleri ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 35 rozase hastası ve 35 kontrol hastası dâhil edilmiştir. Deri kalınlığı, deri sertliği ve doku perfüzyon değerleri hasta grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre radyolojik ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubu ve kontrol grubunun radyolojik ölçüm değerleri ile yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Hasta grubunda tedavi alan ve almayanlar arasında radyolojik ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Hasta grubunda fimatöz subtip ve diğer subtipler arasında radyolojik ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.

Kontrol grubunda deri kalınlığı ve deri sertliği ölçüm değerleri ile laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda rozase hastalarında deri kalınlığı, deri sertliği ve doku perfüzyonu düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, rozase hastalarında bağ doku hiperplazisi ve anjiyogenезin non-invazif yöntemlerle tespit edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Rozase, Elastisite, Deri kalınlığı, Perfüzyon, Ultrason, Elastografi



ABSTRACT

Aim: Rosacea is a chronic inflammatory disease of the facial skin characterized by transient or persistent erythema, inflammatory papules or pustules, telangiectasia or connective tissue hyperplasia in the central part of the face. Two major impairment such as neurovascular dysregulation and exaggerated innate immune response can lead to cutaneous inflammation. In this study, it was aimed to non-invasively investigate the changes in facial skin due to increase in fibroblast activity, vasodilation and angiogenesis using elastography and other ultrasound-based radiological methods.

Methods: The patients group consists of patients who were admitted to the outpatient clinic of the Department of Skin and Venereal Diseases, Kırıkkale University School of Medicine and who were diagnosed with rosacea. The control group consists of patients who age and sex matched with patients group and who applied to the outpatient clinic due to diseases that do not cause inflammatory changes in facial skin. The skin thickness, elasticity and tissue perfusion values of the subjects who applied to the study groups were measured. Radiological measurements were compared between the patient and control groups. The relationship between radiological measurements and sociodemographic characteristics, disease duration, rosacea subtype, treatment status, use of cosmetic products and laboratory values were investigated in both groups.

Results: Our study has been conducted on 35 rosacea patients and 35 control patients. Skin thickness, skin stiffness and tissue perfusion values were found to be statistically significantly higher in the patient group than in the control group. No statistically significant difference was found in the patient group and control group in terms of radiological measurement values by gender. There was no statistically significant correlation between radiological measurement values and age in both patient group and control group. There was no statistically significant difference in radiological measurement values between those who received and did not receive treatment in the patient group. There was no statistically significant difference between the phymatous subtype and other subtypes in terms of radiological

measurement values in the patient group. There was no statistically significant correlation between radiological measurement values and disease duration in the patient group. There was no statistically significant correlation between radiological measurement values and laboratory values in the patient group. There was no statistically significant correlation between the measurement values of skin thickness and skin stiffness and laboratory values in the control group.

Conclusion: In our study, skin thickness, skin stiffness and tissue perfusion levels were found to be significantly higher in rosacea patients than in the control group. This finding shows that connective tissue hyperplasia and angiogenesis can be detected by non-invasive methods in patients with rosacea.

Keywords: Rosacea, Elasticity, Skin thickness, Perfusion, Ultrasound, Elastography

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Rozase	6
2.1.1. Tanım	6
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.2.1. İnsidans ve Prevalans	6
2.1.2.3. Yaş ve Cinsiyet	6
2.1.2.4. Etnisite	7
2.1.3. Etyopatogenez	7
2.1.3.1. Predispozan faktörler	7
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler.....	8
2.1.3.3. İmmün Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler	9
2.1.3.4. Nörovasküler Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler.....	10
2.1.4. Sınıflandırma.....	11
2.1.5. Klinik Alt Tipler.....	12
2.1.6. Histopatoloji.....	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7.1. Primer Lezyonel Görünüm.....	16
2.1.7.2. Primer Eritemli Görünüm	17
2.1.8. Tedavi.....	19
2.1.8.1. Genel Önlemler	19
2.1.8.2. Topikal Tedaviler	20
2.1.8.3. Sistemik Tedaviler	21

2.1.8.4. Oküler Rozase	21
2.1.8.5. Fiziksel Modaliteler	22
2.2. Rozasede Fibrozis, Doku Perfüzyonu ve Elastisite Değişimi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.1.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	26
3.1.2. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:	27
3.2. Çalışmanın Değişkenleri	27
3.2.1. Deri Kalınlığı, Elastisitesi ve Perfüzyonunun Ölçülmesi	27
3.3 İstatistiksel Yöntem.....	31
4. BULGULAR	32
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tanımlayıcı Özellikler.....	32
4.2. Hastalara Ait Klinik Özellikler	35
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Laboratuvar Değerleri	36
4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Radyolojik Ölçüm Değerleri	38
4.5. Hasta Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi.....	40
4.6. Kontrol Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi.....	43
4.7. Hasta Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Klinik Özelliklerin İlişkisi	45
4.8. Hasta Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi.....	47
4.9. Kontrol Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi.....	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	61
EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	75
EK 2. OLGU RAPOR FORMU	79
EK 3. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	81

KISALTMALAR

ETTR: Eritematotelenjektatik rozase

PPR: Papülopüstüler rozase

SSc: Sistemik skleroz

UV: Ultraviyole

ER: Endoplazmik retikulum

CAMP: Katelisin antimikrobiyal peptid

HSPA5: Heat-shock 70-kD protein 5

TLR2: Toll-like reseptör-2

TRPV: Transient receptor potential vanilloid

KLK5: Kallikrein 5

hCAP18: İnsan katyonik antibakteriyel protein 18

MMP: Matriks metalloproteinaz

TRP: Transient receptor potential

TRPA: Transient receptor potential ankirin

NRSEC: National Rosacea Society Expert Committee

LMDF: Lupus miliaris disseminatus faciei

FIGURE: Facial idiopathic granulomas with regressive evolution

AD: Atopik dermatit

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

IPL: Intense pulse light

PDL: Pulsed dye lazer

TGF: Transforming growth factor

ATF4: Aktive edici transkripsiyon faktörü 4

S1P: Sfingozin-1-fosfat

UE: Ultrason elastografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: Beyaz küre

Htc: Hematokrit

Hb: Hemoglobin

Ne%: Nötrofil yüzdesi

Ne#: Nötrofil sayısı

Le%: Lenfosit yüzdesi

Le#: Lenfosit sayısı

Eo%: Eozinofil yüzdesi

Eo#: Eozinofil sayısı

SE: Strain elastography

SWE: Shear wave elastografi

kPa: Kilopaskal

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Rozase alt tipleri ve klinik özellikleri	2
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı özellikler.....	34
Tablo 4.2. Hastalara ait klinik özellikler	36
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri	38
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarına ait radyolojik ölçüm değerleri	40
Tablo 4.5. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile cinsiyet ilişkisi.....	42
Tablo 4.6. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile kozmetik ürün kullanımı ilişkisi	42
Tablo 4.7. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile yaş ilişkisi.....	42
Tablo 4.8. Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile cinsiyet ilişkisi	44
Tablo 4.9. Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile kozmetik ürün kullanımı ilişkisi	44
Tablo 4.10. Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile yaş ilişkisi.....	45
Tablo 4.11. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile tedavi durumu ilişkisi ..	46
Tablo 4.12. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile subtiplerin ilişkisi	47
Tablo 4.13. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi ilişkisi ..	47
Tablo 4.14. Hasta grubunda deri kalınlığı ile laboratuvar değerleri ilişkisi.....	48
Tablo 4.15. Hasta grubunda deri elastisite kPa değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi	49
Tablo 4.16. Hasta grubunda deri perfüzyon değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi	49
Tablo 4.17. Kontrol grubunda deri kalınlığı ile laboratuvar değerleri ilişkisi.....	51
Tablo 4.18. Kontrol grubunda deri elastisite kPa değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi	51
Tablo 4.19. Kontrol grubunda deri perfüzyon değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Eritematotelenjiyektatik rozase	3
Şekil 1.2. Papülopüstüler rozase	3
Şekil 1.3. Oküler rozase	4
Şekil 1.4. Fimatöz rozase	4
Şekil 3.1. Ultrasonografi ile deri kalınlığı ölçümü.	29
Şekil 3.2. Ultrason elastografi ile deri sertliği ölçümü (renk skalası).....	29
Şekil 3.3. Ultrason elastografi ile deri sertliği ölçümü (kantitatif).	30
Şekil 3.4. Doppler ile doku perfüzyonu ölçümü.	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozase, yüzün orta hattında geçici veya kalıcı eritem, inflamatuvar papüller veya püstüller, telenjektazi veya bağ dokusu hiperplazisi ile tutulumuyla karakterize yüz derisinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır [1, 2]. Rozasenin patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte rozasenin farklı alt tiplerinde görülen çeşitli klinik özelliklere tek bir patofizyolojik yolağın sebep olması mümkün görünmemektedir [3]. Yüzde ani başlangıçlı vasküler dilatasyonla karakterize geçici eritem olarak tanımlanan flushing; genellikle beş dakikadan az sürer ve genellikle bir sıcaklık hissi ile birlikte boyun ve göğse yayılabilir. Daha az görülen bulgular arasında eritemli plaklar, skuamlar, ödem, fimatöz değişiklikler (sebase bezlerin hiperplazisine bağlı olarak deri kalınlaşması) ve oküler semptomlar bulunur. Klinik olarak rozase, eritematotelanjektatik (ETTR), papülopüstüler (PPR), oküler ve fimatöz rozase olarak kategorize edilebilir. Ayrıca, diğer rozase alt tiplerinden farklı klinikopatolojik özellikler gösteren ve granulomatöz rozase olarak adlandırılan bir rozase varyantı da tanımlanmıştır [3]. Bu varyantlar ve klinik özellikler Tablo 1.1’de özetlenmiştir. Klasik rozase alt tiplerine sahip hasta fotoğrafları Şekil 1.1-1.4’te görülmektedir.

Tablo 1.1. Rozase alt tipleri ve klinik özellikleri

Alt Tip	Klinik Özellikler
Eritematotelenjiektatik Rozase (ETTR)	- Genellikle Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 - Sıklıkla telenjiektazilerle birlikte fasiyal eritem - Fasiyal vasküler hiperaktivite ve çevresel sıcaklık değişimleri veya bazı diyetle bağlı etkenlerle flushing - Deride hassasiyet ve kuruluk - Güneş ışığı veya sert rüzgârlara intolerans
Papülopüstüler Rozase (PPR)	- Genellikle inflamatuvar lezyonlarla ilişkili santrofasiyal eritem - Telenjiektaziler bulunabilir - Yüzün merkezi alanında eritemli ve kubbe şeklinde, bazen ortasında küçük bir püstül bulunan papül ve papülopüstüller - Flushing ve deri hassasiyeti (ETTR kadar belirgin değil) - Şiddetli olgularda kuruluk/dermatit
Oküler Rozase	- Genellikle bilateral ancak her iki gözde şiddet farklı olabilir. - Kuru, kumlu his, bazen kaşıntı - Gözlerde sulanma - Konjonktival telenjiektaziler - Kirpik diplerinde yakalık tarzı skuam - Blefarit ve krutlanma - Göz kapaklarında şişlik ve eritem - Şalazyon ve hordeolum - Konjonktivit/keratit, episklerit, sklerit, irit (nadir)
Fimatöz Rozase	- Kalınlaşmış, nodüler deri - Belirgin folliküller (erken evre) - Bulböz ve biçimsiz görünüm (ileri evre) - En sık burunda, ancak alın, çene ve kulaklar da etkilenebilir. - Diğer rozase özellikleriyle veya izole olarak görülebilir. - Bazen perinazal telenjiektaziler belirgin olabilir.
Granüloamatöz Rozase	- Ekstrafasiyal lezyonlar görülebilir. - Yüzün orta hattında kubbe şeklinde, monomorf, donuk - kırmızı-kahverengi papüller - Çocuk ve yetişkinler etkilenebilir. - Lezyonlar birkaç yıl içinde kendiliğinden düzelebilir.

Şekil 1.1. Eritematotelenjektatik rozase



Şekil 1.2. Papülopüstüler rozase



Şekil 1.3. Oküler rozase



Şekil 1.4. Fimatöz rozase



Rozase ile ilişkili olarak hastalık sürecinde ortaya çıkan genel komplikasyonlar ve bunların psikolojik etkileri ayrı açılardan ele alınabilir. Fimalar (sebase bez hiperplazisi ile birlikte kalınlaşmış deri) nedeniyle şekil bozuklukları, şiddetli göz bulgularına bağlı görme kaybı gibi sekeller görülebilir [3]. Rozase ayrıca, özellikle flushing atakları yaşayan kadınlarda ve rinofima ortaya çıkan hasta bireylerde belirgin sosyal etkilere neden olmaktadır [3]. Bunun yanın sıra düşük benlik saygısı, utanç ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilebilir. Bir çalışmada, rozaseli hastaların %65'i depresyon belirtileri bildirmiştir [4].

Rozasede etkilenen deri bölgelerinin histopatolojik incelenmesinde fibroblast ve mast hücre sayılarının arttığı görülmüştür. Gene bu histopatolojik incelemeler, klinik olarak belirgin olmasa bile fibrozisin rozasenin erken evrelerinde oluşmaya başladığını göstermektedir.

Rozasede, hastalığın ilerlemesinde daha sonra, fimalar gibi gözle görülür fibrotik değişiklikler ortaya çıkar, bu da kronik inflamatuvar süreçler ile deri fibrozu arasında güçlü bir bağlantı olduğunu düşündürür. Özellikle rinofimada (burnun fimatöz tutulumu) fibrozis önemli bir rol oynar [5].

Rinofima, otofima (kulağın fimatöz tutulumu) gibi durumlarda deri kalınlaşması varlığı rozase için bilinen bir durumdur [3]. Dermal fibrozis ile birlikte ekstrasellüler matriksin yapısı bozulur, fibrotik alanda elastik doku kaybolur, deri kalınlaşır ve elastisite azalır [6].

Rozasede etkilenen yüz derisi alanlarında Doppler perfüzyon görüntülemesi ile akut ve kronik inflamasyona bağlı vasküler dilatasyon sonucu doku perfüzyonunun arttığı gösterilmiştir [7].

Elastografi, mikrometre düzeyinde uzaysal ölçümler ile dokulardaki mekanik kontrastı değerlendirebilen bir tekniktir. Sistemik sklerozis (SSc) hastalarında doku kalınlığı ve elastisitenin değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte SSc'deki deri tutulumunun doğru, derecelendirilmiş bir değerlendirmesini sunabilir [8].

Bu çalışmanın amacı rozase tanısı almış hastalarda deri elastisitesi, kalınlığı ve perfüzyonunda meydana gelen değişimleri radyolojik olarak göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rozase

2.1.1. Tanım

Rozase, yüzün merkezi alanını etkileyen, göz tutulumu yapabilen, ultraviyole (UV) ile tetiklenmesiyle günlük yaşamı etkileyen, deride kalıcı fimatöz değişikliklere yol açabilen, bu yönüyle psikososyal etkileri de olan, farklı klinik özelliklerin bir arada bulunduğu kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır [3]. Robert Willan, günümüzde papülopüstüler rozase olarak sınıflandırılan, “akne rozase”nin en eski tıbbi tanımını yapmıştır. Akne vulgaris gibi, rozasenin de başlangıçta “seboreik” bir patogeneze sahip olduğu düşünülüyordu. Radcliff-Crocker, daha sonra tekrarlayan yıkamanın yüzde vazodilatasyona ve ardından inflamatuvar değişikliklere yol açtığını öne sürdü [9, 10].

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. İnsidans ve Prevalans

Açık tenli popülasyonlarda rozase prevalansı tahminleri %2 ila %22 arasında değişir [11-14]. Ancak genel olarak hastalığın ortalama görülme sıklığının %10 olduğu kabul edilmektedir [12]. Almanya'da yapılan yakın tarihli bir prospektif çalışmada genel rozase prevalansı %12 olarak bulunmuştur. ETTR ve PPR alt tiplerinin prevalansı sırasıyla %9 ve %3 olarak bildirilmiştir [12, 15, 16]. Türkiye’de rozase prevalansı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır [17].

2.1.2.3. Yaş ve Cinsiyet

Kutanöz rozase; fimatöz rozase dışında güçlü bir kadın baskınlığı sergiler, genellikle 30 yaşından sonra teşhis edilir ve yaşla birlikte prevalans artar, 50 yaşında

pik yapar [11, 14, 18]. Erkeklerin semptomlarının daha şiddetli olduğu görülmüştür, ancak tedavi istemiyle hekime başvurular kadınlarda daha sıktır [3].

2.1.2.4. Etnisite

Açık tenli güneşe duyarlı (cilt fototipleri I ve II) cilde sahip beyaz ırk rozase için en büyük riske sahip görünmektedir [18-20]. Bol deri pigmenti ile yüzdeki kızarıklığın maskelenmesi, melaninin ultraviyole radyasyona karşı koruyucu etkileri veya rozaseye yatkınlıktaki genetik farklılıkların, daha koyu tenli kişilerde daha düşük tanı oranına katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir [21-23].

2.1.3. Etyopatogenez

Rozasede çeşitli fakat birbiriyle ilişkili patomekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu baskın yollar aynı zamanda klinik özellikleri de yansıtmaktadır. Hem çevresel tetikleyiciler hem de genetik yatkınlık bu mekanizmalarda rol oynarken bazı çalışmalarda hastaların yaklaşık %20'sinde rozase için pozitif aile öyküsü bildirilmiştir. Nörovasküler disregülasyon ve abartılı doğal immün yanıt gibi iki majör bozukluk kutanöz inflamasyona yol açabilmektedir [24].

2.1.3.1. Predispozan faktörler

Genetik: Rozase hastalarının %25 kadarında pozitif bir aile öyküsü olmasına rağmen, henüz rozaseye özgü genler tanımlanmamıştır. Transkriptom profillemesi analizi, her rozase alt tipi için farklı gen profilleri gösterir (belirli genler alt tipler arasında örtüşür) [25].

İlişkili Hastalıklar: Migren, depresyon ve kardiyovasküler hastalıkların rozase ile birlikte ortaya çıktığı öne sürülmüştür, ancak bu koşullar ile rozase arasında bir bağlantı olduğuna dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır [18]. Rozasenin kutanöz lezyonları ile gastrointestinal rahatsızlık arasındaki bir ilişki uzun zamandır düşünülmüştür ve geçmişte rozase tedavisi için diyet önlemleri (hidroklorik asit diyet takviyesi dâhil) önerilmiştir. Vazoaktif nöropeptid salınımına neden olan

midenin *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun olası rolü gündeme getirilmiş, ancak sonraki çalışmalar böyle bir ilişkinin olası olmadığını göstermiştir [26].

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

UV Radyasyon: Rozasenin en kritik indükleyicisi, kronik ultraviyole (UV) maruziyetidir. Akut UV-B radyasyonu, inflamasyon ve vasküler hiperaktivite ile karakterize hastalık alevlenmelerini tetikler. UV radyasyon insan epidermisinde endoplazmik retikulum (ER) stresini indükler. UV-B'ye maruz kalan bu keratinositlerde; katelisin antimikrobiyal peptid (CAMP) dâhil, pek çok proinflamatuvar sitokinin gen ekspresyonunu başlatan anahtar transkripsiyon faktörü NFκB'nin aktive olduğu ve bir ER stres belirteci olan heat-shock 70-kD protein 5'in (HSPA5) intrasellüler miktarının arttığı (upregulation) görülmüştür. Dermal fibroblastların UV-A ışınlanması ayrıca rozase hastalarının derisinde erken bir histopatolojik bulgu olan fibrozisin indüksiyonu ile ilişkili ER stres yanıtını da aktive eder [5].

Mikrobiyal ajanlar: Mikroorganizmaların rozase patogeneziindeki potansiyel rolü, PPR'de Toll-like reseptör-2 (TLR2) reseptörlerinin intrasellüler miktar artışı ve artan katelisin ekspresyonu ve lökosit aktivitesi ile desteklenir. Potansiyel olarak rozaseyi indükleyebilecek mikroorganizmaların yakın tarihli bir incelemesi, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydomyces pneumoniae* ve *Demodex* ile ilişkili bakteri *Bacillus oleronius* dâhil olmak üzere birkaç olası aday tanımlamıştır [27]. Birkaç çalışma, rozase hastalarının yüz derisinde *Demodex* akarlarının artan popülasyonunu belgelemiştir [28, 29].

Diyet: Diyet değişikliği rozase tedavisinde rol oynayabilir. Bazı yiyecek ve içecekler rozase alevlenmeleri için "tetikleyici" olarak hareket edebilir. Bunlar ısıyla ilgili, alkolle ilgili, kapsaisinle ilgili ve sinnamaldehit ile ilgili olarak ayrılabilir. Potansiyel bir patojenik mekanizma, nörojenik vazodilatasyon ile sonuçlanan transient reseptör potansiyel katyon kanallarının aktivasyonu yoluyla olabilir [30].

Isı artışı: Rozase, ısı değişimlerine kolaylıkla yanıt verebilen hipersensitif bir hastalıktır. Keratinositler, nöronlar, immün hücreler ve mast hücreleri üzerinde yer alan transient receptor potential vanilloid (TRPV) kanalları, ısı değişiminden kaynaklanan uyarılara hemen yanıt verir. Bunun sonucunda klinik semptomlara yol açan artmış immün ve vazoreaktif yanıt gelişir [5].

Stres: Mental stres, deride sempatik sinir sistemini uyararak lokal vazodilatasyona yol açmakta, ayrıca lokal inflamasyon ve nörokutanöz vasküler disregülasyon ile rozase semptomlarını şiddetlendirmektedir [31, 32].

2.1.3.3. İmmün Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler

İmmün disregülasyon, rozase patogenezinin önemli bir bileşenidir. Doğal immün sistemin aktivasyonu, sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin üretiminin artmasına neden olur [33]. Rozase hastalarında, tutulan deri bölgelerindeki bazal katelisin ve kallikrein 5 (KLK5) seviyelerinin tutulmayan deri bölgelerindekilere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur [34]. Daha önce keşfedilmiş çeşitli katelisinler diğer memelilerde tanımlanmıştır, ancak tek insan katelisini, 18 kilodaltonluk insan katyonik antibakteriyel proteindir (hCAP18) [35]. Bir katelisin, nötrofil granüllerinde ve keratinositlerin katmanlı gövdelerinde depolanan antimikrobiyal bir proteindir. Aktif olmayan protein hCAP18, KLK5 ve proteinaz 3 tarafından aktif peptid formu olan LL-37'ye dönüştürülür [34, 36, 37]. LL-37 bakteri, mantar ve parazitlere karşı aktiviteye sahiptir ve nötrofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve monosit granüllerinde yapısal olarak eksprese edilir. Mast hücrelerinde LL-37, degranülasyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını destekler [37]. Rozaseli bireylerin derisinde LL-37, daha yüksek seviyelerde eksprese edilir ve daha kısa parçalara ayrılır. LL-37'nin daha kısa fragmanları, antimikrobiyal özelliklere ve immün aktive edici özelliklere sahiptir; anjiyogenezi teşvik ederler, lökosit kemotaksisini indüklerler ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde yer alırlar [38, 39]. Farelere enjekte edildiğinde, LL-37 fragmanları rozasenin karakteristik semptomları olan eritem, vasküler dilatasyon, flushing ve telenjektazilere neden olur [34].

Rozaseli hastalarda, matriks metalloproteinaz enzimlerinin (MMP) ve TLR2'nin seviyesi artmıştır. Membran bağlı bir protein olan TLR2, bakteri, mantar ve viral patojenlere yanıt olarak doğal bağışıklık sistemini aktive eder. Rozaseden etkilenen ciltte keratinositler üzerinde TLR2'nin artan ekspresyonu, ER stresi ve Demodex'in varlığı dâhil olmak üzere birçok faktörün sonucudur ve daha yüksek KLK5 ve LL-37 ekspresyon seviyelerine yol açar. MMP'ler, proenzim olan Pro-KLK5'in bölünmesi yoluyla KLK5'i aktive eder. Rozase hastalarının derisinde MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinde artış vardır, bu da KLK5 ve LL-37 seviyelerinin artmasına neden olabilir [33, 40].

2.1.3.4. Nörovasküler Sistemde Ortaya Çıkan Değişiklikler

Keratinositler ve endotel hücreleri gibi hücrelerde yaygın olarak eksprese edilen transient reseptör potansiyeli (TRP) katyon kanalları, rozasenin patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı artırmıştır. TRP kanal ailesi, vanilloid (TRPV) ve ankirin (TRPA) reseptörleri olmak üzere iki gruptan oluşur. TRP'lerin aktivasyonu, substans P ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit gibi nörojenik inflamasyon ve ağrı araçlarının salınmasına yol açar. Bu vazoregülatör nöropeptitler, rozasenin özelliği olan kalıcı eritemi indükleyen kritik araçlardır. Duyusal sinirler ve keratinositler tarafından eksprese edilen TRPV1 reseptörü, rozase hastalarında daha yüksek seviyelerde eksprese edilir. Isı, etanol, inflamatuvar durumlar ve kapsaisin tarafından aktive edilir ve vazoregülasyon ve nosisepsiyonda rol oynar [33, 41-43]. TRPV1 reseptörlerinin aktivitesi, rozase hastası cilt hassasiyetini ve kapsaisin ile kimyasal benzerlikleri olabilecek parfümlere veya bitki özlerine maruz kalma ile alevlenmeyi açıklayabilir. TRPV2, TRPV3 ve TRPV4, keratinositlerde, endotel hücrelerinde, bağışıklık hücrelerinde ve nöronal hücrelerde bulunur. Bu reseptörler, sağlıklı cilde kıyasla rozaseden etkilenen ciltte daha fazla sayıda bulunur. TRPV2, doğal bağışıklık sistemi, inflamasyon, nosisepsiyon ve ısı algılamada rol oynar, oysa TRPV3 ve TRPV4 ısıya duyarlıdır [42, 43]. TRPA kanallarının, nörojenik vazodilatasyon yoluyla flushing epizodlarına aracılık ederek rozase patogenezinde rol oynadığı varsayılmaktadır. Termosensitif olan TRPA1 kanalları soğuk, formalin, sinnamaldehit ve hardal yağı ile aktive edilebilir [33, 36, 41, 44, 45].

2.1.4. Sınıflandırma

National Rosacea Society Expert Committee (NRSEC) 2002 yılında rozase tanısı için sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır. Komite tarafından 2019 yılında, rozase için NRSEC sınıflandırması ve tanı kriterleri revize edilmiş ve rozase için tanı kriterleri fenotipik olarak yeniden yapılandırılmıştır [46].

Bu sınıflamada:

I. Tanısal fenotipler

1. Periyodik olarak şiddeti artan, karakteristik şekilli kalıcı santrofasyal eritem
2. Fimatöz bulgular

II. Majör fenotipler

1. Flaşing (geçici eritem)
2. Papüller ve püstüller
3. Telenjektaziler,
4. Göz bulguları:
 - a) Göz kapaklarında telenjektaziler
 - b) İnterpalpebral konjonktival injeksiyon
 - c) Korneada kürek şekilli infiltratlar
 - d) Sklerit ve sklerokeratit

III. Sekonder fenotipler

1. Yanma
2. Batma
3. Ödem
4. Deride kuruluk
5. Göz bulguları:
 - a) Bal rengi krutlar ve kirpik diplerinde yakalık tarzı kepeklenme
 - b) Göz kapağı kenarlarında düzensizlik
 - c) Gözyaşı disfonksiyonu (kırılma süresinde kısalma)

Rozase tanısı için gerekli şartlar

- i. Tanısal fenotiplerden biri veya;
- ii. Majör fenotiplerden ikisi varsa

Sekonder fenotiplerden bir veya birden fazlası diğer fenotiplerle birliktelik gösterebilir. Bu kriterlerin ve sınıflamanın ileride geliştirilebileceği de ifade edilmiştir.

2.1.5. Klinik Alt Tipler

Rozase genellikle orta yaşta başlar ve kadınlar genellikle erkeklerden daha genç yaşta etkilenir. Rozase çocuklarda yaygın olarak görülmemekle birlikte rozase benzeri durumlar, periorifisyal dermatit ve steroide bağlı rozase oldukça yaygındır. Klinik bir bakış açısıyla, rozaseyi dört alt tipte sınıflandırabiliriz. Bununla birlikte, bu sınıflandırmada, alt tipler arasında bazı örtüşmeler mevcuttur ve bir hastanın birden fazla alt tipe sahip olabileceği göz önüne alınmalıdır [46, 47].

Eritematotelanjiektatik rozase (subtip 1; ETTR): Bireyler, kalıcı yüz eritemi ve bazen telenjiektazi arka planıyla birlikte flaşinge eğilimlidir. Bu hastalar tipik olarak cilt fototipleri I veya II'ye sahiptirler ve ETTR'yi telenjiektatik foto yaşlanmadan ayırmak zor olabilir, ancak bazı göreceli farklılıklar vardır. Ek olarak, hastaların öncelikli şikâyet nedeni flushing ise, diğer flushing nedenlerini sorgulamak gerekir [24, 48]. Genellikle yüzün santralinde yerleşmesine rağmen bu alanla sınırlı tutulum görülmeyebilir. Yanakların laterali, kulaklar ve bazen boynun yan kısımları da etkilenebilir. Hastalar, yüz derilerinin belirgin şekilde hassas ve yüz bakım ürünleri ile kolaylıkla tahriş olduğunu ifade ederler. Ayrıca yanma ve batma belirtilerinden şikâyetçidirler ve rüzgâr, güneş gibi etmenlerin bu şikâyetleri artırdığını belirtirler. Ayrıca sıklıkla yüzde, kulaklarda veya skalpte aktinik hasarın bulguları (solar lentigo, aktinik keratoz) ETTR hastalarında görülebilir [3].

Papülopüstüler rozase (subtip 2; PPR): Hastalarda, tek başına veya bir arada görülen çok sayıda, küçük (<3 mm), kubbe şeklinde, eritemli papüllerin santrofasyal döküntüsü vardır. Bu inflamatuvar lezyonların çok azında merkezi bir püstül vardır. Karakteristik olarak, papüller ve püstüller çeşitli evrim aşamalarında. Hasta, hafif rahatsızlık veya kaşıntıdan şikâyetçi olabilir ve

lezyonlar hafif hassas olabilirse de, döküntü görünümünden kaynaklanan sosyal sıkıntı genellikle fiziksel semptomları çok aşar. Tek tek papüller veya püstüller yaklaşık iki hafta sürer ve daha sonra yaklaşık 10 gün içinde kademeli olarak kaybolan ve leke bırakan post-inflamatuvar eritem ile yer değiştirir. Rezidüel skar, PPR'nin bir özelliği değildir [24].

Bir eritem halesi daha büyük inflamatuvar lezyonları çevreleyebilir ve bu kenar içinde küçük telenjektatik damarlar görülebilir. Nadiren, daha şiddetli hastalık olduğunda, skuamlar görülebilir ve buna "rozase dermatiti" adı verilir. Son olarak, bazı hastalarda postinflamatuvar eritem, telenjektazi ve vazodilasyonun bir kombinasyonunu temsil edebilen yanaklarda bir dereceye kadar kalıcı eritem olacaktır [24].

Fimatöz rozase (subtip 3): Bu rozase formunda, sebase bez hipertrofisine fibrozis eşlik eder. Rinofima, esas olarak erkeklerde ortaya çıkan en yaygın klinik tablodur. Diğer anatomik bölgelerin tutulumu rapor edilmiştir, ancak bu nadirdir. Rinofima hastalarında rozasenin, genellikle hafif ila orta şiddetli PPR gibi başka özellikler olabilir. Bununla birlikte, fimatöz rozase, daha önce herhangi bir deri değişikliği olmaksızın de novo ortaya çıkabilir ve bu nedenle "son dönem rozase" olarak görülmemelidir [49]. Rinofimanın en erken klinik belirtisi, burnun distal kısımlarında kesikli foliküllerin ("genişlemiş gözenekler") ortaya çıkmasıdır. Aynı yerdeki telenjektatik damarların hipertrofik değişikliklere yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmüştür. Şiddetli rinofima vakalarında, doku hipertrofisi burun yapısında değişikliklere yol açar ve nodüler büyümeler önemli ölçüde şekil bozukluğu ile sonuçlanır. Bazal hücreli karsinomların rinofimadan etkilenen deride ortaya çıktığı bildirilmesine rağmen, bu durumun malign değişime yatkın olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur [24].

Şiddetli inflamatuvar rozase hastalarında bazen görülen ödematöz değişiklikler, fimatöz rozase ile karıştırılmamalıdır. Bu tür değişiklikler, fimatöz rozasenin aksine, genellikle inflamatuvar lezyonların başarılı bir şekilde yönetilmesinin ardından iyileşir; ancak bir dereceye kadar lenfödem devam edebilir [24].

Oküler rozase (subtip 4): Bu duruma rozasenin kutanöz değişiklikleri eşlik edebilir veya etmeyebilir. Kutanöz belirtiler olmadan, oküler rozase tanısının kesin olarak belirlenmesi zor olabilir. ETTR ve PPR'li hastalar, oküler inflamasyon gelişimine özellikle duyarlı görünmektedir. Semptomlar spesifik değildir ve kuruluk,

sertlik hissi, kontakt lens takamama, gözlerde yaşarma, göz kapağı kenarlarında krutlanma, sık arpacık (hordeola) ve bazen kaşıntıyı içerir. Hastalar genellikle bu oküler semptomları rozase ile ilişkilendirmezler ve özel olarak istenmedikçe bu tür bilgileri gönüllü olarak veremezler. Oküler rozasenin klinik belirtileri çok çeşitlidir; kirpik tabanlarında küçük konkresyonlar (konik kepek) veya göz kapağı kenarlarında hafif kepeklenme olabilir. Hastalık daha aktif olduğunda, genellikle göz kapağında şişlik ve konjonktival enjeksiyon ile birlikte görülen blefarit bulgusu vardır; genel görünüm "kırmızı göz" şeklindedir. Meibomian bezlerinden (şalazyon) kaynaklanan kistler, tarsal alanda sert, hassas olmayan şişlikler olarak bulunur. Genelde arpacık olarak adlandırılır. Şiddetli oküler hastalık (örn. Keratit, korneal neovaskülarizasyon, üveit, sklerit, irit) rozase hastalarında nadiren görülür [24].

Daha sık olarak granümatöz varyantta ekstrasfasyal lezyonlar (örneğin kafa derisi, boyun ve üst gövdede) görülür. Granümatöz rozasede, kubbe şeklinde, yüzün santralini daha çok tutan ve genellikle 1–3 mm çapında olan daha monomorf ve kalıcı, deri renginden donuk kırmızı-kahverengiye değişen renkte papüller vardır. Bu varyant hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülür ve lezyonlar ilk ortaya çıktıktan ve tekrarlamadıktan birkaç yıl sonra kendiliğinden düzelebilir. Histolojik olarak, dermis içinde kazeifiye olmayan epitelooid granülomlar bulunur. Bazı yazarlar, lupus miliaris disseminatus faciei'yi (LMDF), perioküler bölgeyi (ve aynı zamanda santral yüzü) tutan ve diaskopide bir "elma-jöle" görünümü oluşturan şiddetli bir granümatöz rozase formu olarak kabul etmektedir. Bununla birlikte, biyopsi örneklerinde görülen dermal granülomlar genellikle santral kazeasyon nekrozuna sahiptir, bu nedenle bu bozukluğun neden başlangıçta bir tüberküloz olarak kabul edildiğini açıklar. Daha yakın zamanlarda, “facial idiopathic granulomas with regressive evolution” (FIGURE), LMDF için alternatif bir terim olarak önerilmiştir [50]. Skar dokusu, yüz derisinde belirgin bir sekel olarak kalabilir. Nadiren, sarkoidoz, kütanöz tüberküloz veya granüloma annularenin nekrobiyotik formu gibi diğer granümatöz hastalıklarla karıştırılabilen ekstrasfasyal tutulum vardır [24].

2.1.6. Histopatoloji

Farklı rozase alt tiplerine sahip hastalardan alınan deri biyopsilerinde patolojik bulgular önemli ölçüde farklılıklar gösterebilir [3]. Yaygın bir bulgu olan ve çoğu biyopside izlenen kronik aktinik hasarın histolojik görüntüsü, baskın olarak orta yaş popülasyonunda beklenebilir.

ETTR'nin histopatolojisi, dermisin üst kısmında büyümüş ve genişlemiş tuhaf şekilli kapillerler ve venlerin varlığı ile karakterizedir. Bu alt tipte sıklıkla plazma hücreleriyle birlikte hafif bir perivasküler ve interstisyel lenfositik infiltrat görülür. Ara sıra Demodex akarları foliküllerde bulunabilir. Solar elastoz ETTR hastalarında belirgin bir bulgudur [3].

PPR'de inflamatuvar infiltrat çok daha belirgindir. Sıklıkla perivasküler lenfosit infiltratı olsa da, en belirgin değişiklikler çok sayıda nötrofil, plazma hücresi ve daha az sıklıkla eozinofil içeren folikülleri içerir. Rozase hastalarının lezyonlu derisinde artan sayıda mast hücresi rapor edilmiştir ve bunlar inflamasyonun indüklenmesine ve nötrofillerin toplanmasına katılabilir. Demodex akarları ile foliküler enfestasyon derecesiyle proinflamatuvar genlerin up-regülasyonu arasında bir korelasyon gösterilmiştir. Florid olgularda granümatöz değişikliklere sahip rüptüre foliküller mevcut olabilir. Bazen bu granülomlar veya apseler içinde Demodex akar kalıntıları görülür [51, 52].

Çarpıcı dermal fibrotik değişiklikler ve değişken derecelerde perivasküler lenfositik/nötrofilik infiltrasyon ile sebase bez hiperplazisi (şiddetli rinofimada belirgindir) fimatöz rozasenin histolojik özellikleridir.

Oküler rozasenin histolojik bulguları spesifik değildir. Rozasedeki blefarit esas olarak posterior meibomian bezlerini içerir (posterior blefarit). Durumun şiddetine göre değişen inflamatuvar bir infiltrat (lenfositik/histiyoitik/nötrofilik) vardır.

Rozasenin tüm kutanöz formları olan hastalardan alınan biyopsilerde bir dereceye kadar granümatöz inflamasyon görülebilir [53]. Bununla birlikte, granümatöz rozase (lupus miliaris disseminatus faciei, acnitis, akne agminata) terimi, yaygın olmayan bir varyant için ayrılmıştır. Bu durumda, bazı geç lezyonlarda belirgin olan perifoliküler fibrozisli 25 hastadan alınan biyopsilerde apse oluşumu olan veya olmayan sarkoidal veya tüberküloid granülomlar gözlenmiştir [54].

2.1.7. Ayırıcı Tanı

2.1.7.1. Primer Lezyonel Görünüm

Akne vulgaris: Akne, özellikle geç başlangıçlı aknesi olan erişkinlerde rozase ile karıştırılabilir. Komedonlar sıklıkla akne vulgariste bulunur ve rosacede yoktur. Telenjektaziler sıklıkla rozasede bulunur ve akne vulgariste yoktur [1]. Göz semptomlarının varlığı da tanıyı rozaseye doğru kaydırır [1, 55]. Rozase çocukları ve adolesanları nadiren etkilerken akne yaşlılara göre gençlerde daha sık görülür. Akne hastalarının rozase hastalarına kıyasla kızarma şikâyeti bildirme olasılığı daha düşük olabilir. Son olarak, aknede yüz dışı bölgelerin (göğüs ve sırt) tutulumu yaygın, rozasede ise nadirdir. Rozase esas olarak merkezi yüzü etkiler (yanaklar, burun ve alın). Akne, çene, çene çizgisi ve boyunda daha fazla yoğunlaşan hormonal sivilce ile yüzün herhangi bir yerinde görünebilir [56].

Steroidle indüklenen akne/rozase/perioral dermatit: Topikal veya inhaler kortikosteroidlerin kullanımı, papülopüstüller rozaseye benzeyen akneiform bir döküntü ile sonuçlanabilir. Ancak steroide bağlı akne genellikle perioral dağılımda görülür, komedonlar yoktur ve hasta tipik akne hastalarından daha yaşlı olabilir [1]. Steroid kullanımı kesildiğinde lezyonlar düzelir. Anamnez alırken hastalara son steroid kullanımı sorulmalıdır. Bu tip dermatit, ağız çevresinde küçük papüller ve pullanma ile birlikte - vermilyon sınırını koruyarak - pullu veya kırmızı bir döküntü olarak kendini gösterir. Yüz kremleri ve nemlendiricilerin aşırı kullanımı öyküsü olan hastalarda da görülebilir. En çok genç kadınlarda görülür, ancak çocuklarda ve erkeklerde de görülebilir [57].

Demodikoz: Yüzde çok sayıda inflamatuvar papül olarak ortaya çıkar ve Demodex akarları pilosebase üniteyi istila ettiğinde veya dermal dokuya nüfuz ettiğinde ortaya çıkar [58]. Klinik olarak değişen derecelerde cilt pürüzlülüğü, eritem, papül ve püstüller olabilir; hastalar ciltte yanma veya kaşıntı hissi bildirebilir. Dermoskopi, foliküler açıklıkların içinde ve çevresinde Demodex bölümlerini gösterebilir [59]. Akarlar mikroskopta da görülebilir. Demodex akarları normal cilt

florasının bir parçasıdır ancak rozase hastalarında Demodex akarlarının yoğunluğunun arttığına dair kanıtlar vardır. Demodikoşlu hastalar anti-demodeks ilaçlara olumlu yanıt verirler [58].

Gram negatif follikülit: Akne vulgaris veya rozase için uzun süreli oral antibiyotik kullanan hastalarda kalıcı bir papülopüstüler döküntü olan gram-negatif folikülit gelişebilir. Antibiyotikler, yerleşik deri florasını değiştirerek burun deliklerinde gram-negatif organizmaların çoğalmasına izin verir ve bu organizmalar daha sonra yakın deri bölgelerine yayılabilir. Lezyonların kültüründe gram negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Proteus* türleri) oluşur ve hastalar tedavide herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen sıklıkla ani bir akne alevlenmesi bildirirler [57].

2.1.7.2. Primer Eritemli Görünüm

Lupus eritematozus: Rozaseye benzeyebilen deri bulguları olan otoimmün bir hastalıktır. Lupusun malar döküntülerinde püstüller nadirdir [60]. Diskoid lupus, yanaklarda, burunda, kulaklarda ve kafa derisinde görülen madeni paraya benzer kırmızı, skuamlı lezyonlar için adlandırılmıştır. Lupus ayrıca seboreik dermatite benzer kırmızı ve skuamlı lezyonlarla da ilişkilendirilebilir. Koyu tenli hastalarda, lupusun doğru şekilde teşhis edilmesi için serolojik testler ve deri biyopsisi gerekebilir. Bu, özellikle hasta tipik rozase rejimlerine yanıt vermiyorsa önemlidir [61].

Seboreik dermatit: Seboreik dermatit erkeklerde sık görülür ve sıklıkla ergenlik döneminde başlar. Klinik prezentasyon simetrik, iyi sınırlı, sarımsı kırmızı yama/plaklar ve sebace bezler açısından zengin bölgelerde sarımsı yağlı skuamlarla kaplıdır [62]. Dermoskopik ipuçları, seboreik dermatiti rozaseden ayırmada faydalı olabilir. Dermoskopide, rozase poligonal bir ağ şeklinde düzenlenmiş lineer damarlara sahipken seboreik dermatitte noktasal damarlar yamalı bir dağılıma sahiptir [59]. Rozase ve seboreik dermatit sıklıkla aynı hastada bir arada bulunur ve bu da tanıyı daha da zorlaştırır. Dissebace terimi genellikle pilosebace ünite de rozase,

seboreik dermatit ve sebase hiperplazi dâhil olmak üzere birden fazla sorunu olan hastalar için kullanılır.

Fotohasar: Tipik olarak pürüzlü cilt ve kırısklıkların yanı sıra yüzdeki eritem ve telenjektaziyi içerir. Helfrich ve ark. önemli telenjektazi ve diğer rozase semptomları (flaşing, yanma, batma) olmayan kalıcı yüz eritemi ile karakterize bir fotohasar alt tipi olduğunu iddia etmişlerdir. Bunun genellikle yaşlı erkeklerde meydana geldiğini ve ayırt edici bir klinik özelliğın telenjektazi ve eritemin santral yüzden ziyade lateral yüze doğru lokalizasyonu olduğunu belirtmişlerdir [48]. Fotohasar, sıklıkla perioküler bölgede kümelenen kistler ve çok sayıda açık ve kapalı komedonlarla birliktelik gösteren nodüler bir kutanöz elastoz olan Favre-Racouchot Sendromu olarak da ortaya çıkabilir [63].

Atopik dermatit: Atopik dermatit (AD) en sık çocukları, genellikle 1 yaşında önce etkiler ancak yetişkinlikte de gelişebilir. Atopik dermatit, yetişkin popülasyonun %2-10'unda görülür. Semptomlar, eritemin eşlik edebileceğı kserotik ve/veya kaşıntılı deriyi içerir. Rozaseden farklı olarak, AD vücudun herhangi bir bölümünü tutabilir. AD tipik olarak yüz ve kafa derisine ek olarak ellerde, antekübital ve popliteal bölgelerde bulunur [64].

Rozaseyi taklit edebilen çeşitli hastalıklar: Psoriasis, en sık olarak vücudun çeşitli bölgelerinde gümüşü beyaz skuamlarla kalın, kırmızı plaklar olarak kendini gösterir; ancak eritrodermik psoriasis, rozaseye benzer şekilde yüzde kızarıklık ve eriteme neden olabilir. Püstüler psoriasis yüzde mevcut olduğunda da benzer görünebilir, ancak bunlara rozase ile ilgili olmayan palmar ve plantar lezyonlar eşlik edebilir.

Stafilokok veya Streptokoklara bağılı bir cilt enfeksiyonu olan impetigo, yetişkinlerde rozaseye benzeyen lezyonlara neden olabilir; bununla birlikte impetigo en tipik olarak çocukları etkiler [65]. Üst dermisi tutan yüzeysel bir selülit olan erizipel, yüzde kızarıklığa neden olabilir. Bununla birlikte, erizipel genellikle hızla yayılan, ağrılı, iyi tanımlanmış parlak kırmızı lezyonlarla ortaya çıkar. Alt ekstremiteler en sık etkilenir, ancak yüzde de oluşabilir. Rozaseden farklı olarak, yüz erizipelleri genellikle asimetriktir ve nazolabial veya periorbital alanlar korunmaz [66].

2.1.8. Tedavi

Tarihsel olarak rozasenin, hacamat ve rozaseden etkilenen deriye sülük uygulanmasıyla tedavi edildiğine dair kayıtlar mevcuttur [67]. Rozase tedavisi o zamandan beri değişmiştir, ancak henüz küratif bir tedavi yaklaşımı geliştirilmemiştir.

Mevcut rozase tedavisi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek, progresyonu önlemek ve remisyonu sürdürmek için semptomların baskılanmasına odaklanmıştır. Güncel kılavuzların çoğu, uygun tedaviyi seçmek için rozase alt tipinin tanımlanmasına dayanmaktadır. Ancak gerçekte bazı hastalarda rozase alt tipleri arasında klinik özelliklerin örtüşmesi vardır ve bu durum optimal sonuç için çeşitli terapötik stratejilerin kombine edilmesini gerektirebilir. Bu nedenle, tüm rozase hastalarını tedavi etmenin tek bir en iyi yolu yoktur [68-70].

Genellikle tetikleyici faktörlerden kaçınma, günlük cilt bakımı uygulamaları, topikal veya sistemik tedavilerin kullanımı ve fiziksel modaliteleri içeren bir dizi müdahaleye ihtiyaç vardır.

2.1.8.1. Genel Önlemler

İlk görüşmede hastayı, durumun kronik tekrarlayan doğası ve alevlenme olasılığı konusunda eğitmek ve hastaya bilinen tetikleyicilerden kaçınmasını tavsiye etmek önemlidir. Bilindiği kadarıyla, rozase hastaları için herhangi bir spesifik cilt bakım ürünü önermek için hiçbir kontrollü çalışma yapılmamıştır. Genel tavsiyeler, cildin nemini ve bariyer işlevini sürdürmek için nazik bir cilt bakım uygulamasını ve foto korumayı (güneşten korunma ve güneş koruma faktörü 30 veya daha fazla olan güneş kremi) içerir. Ek olarak, kapatıcı veya renk düzeltici pudralar rozasenin psikososyal etkisini hafifletmeye yardımcı olabilir. Rozasenin psikososyal etkisi doktorlar tarafından hafife alınma eğiliminde olduğundan, bu konu her hastada gündeme getirilmeli ve tedavi planında dikkate alınmalıdır. Topikal metronidazol, azelaik asit, ivermektin ve brimonidin tartarat dâhil olmak üzere birçok topikal ilaç, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından rozase için

onaylanmıştır. Rozase için onaylanmış tek oral ilaç, düşük doz doksisisiklindir. Çoğu tedavi, rozasede yer alan inflamatuvar yolları inhibe etmede genellikle etkilidir [71].

2.1.8.2. Topikal Tedaviler

Hafif ila orta dereceli rozase hastalığında, topikal terapötik yaklaşım ilk seçenek olarak kabul edilir [71-74]. Metronidazol %0.75 (jel, krem ve losyon; günde iki kez uygulama), %1 metronidazol (jel ve krem; günde bir kez uygulama), %15 azelaik asit jel (günde iki kez uygulama) [75], ve ivermektin %1 krem (günde bir kez uygulama) [76] rozasenin inflamatuvar lezyonlarını tedavi etmek için ABD’de FDA tarafından onaylıdır ve çoğu hasta tarafından genellikle iyi tolere edilir [77]. Topikal metronidazol, azelaik asit ve ivermektinin, plaseboya kıyasla, primer olarak papülopüstüler rozasede iyileşme sağladığı bildirilmiştir [74, 78]. Topikal ivermektin, papülopüstüler rozase için topikal metronidazolden biraz daha etkili gibi görünmektedir [74, 79].

Brimonidin tartrat %0.33 jel (günde bir kez uygulama) FDA tarafından rozase ile ilişkili kalıcı yüz eriteminin topikal tedavisi için ilk ilaç olarak onaylanmıştır. Brimonidin jel, hastaların çoğunda kalıcı yüz eriteminde azalma sağlayan vazokonstriktif aktiviteye sahip seçici bir $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör agonistidir [80, 81]. Sistematik bir derlemede, topikal brimonidin tartrat jelin yüz eriteminde iyileşme sağladığı belirtilmiştir [74]. Topikal brimonidin tartrat jel genellikle iyi tolere edilir; en yaygın yan etkiler, yanma hissi, kontakt dermatit ve rebound eritem dâhil ciltle ilgilidir [82-85].

Bununla birlikte, eşlik eden depresyon, kardiyovasküler hastalık, Raynaud fenomeni ve diğerlerinin yanı sıra ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda dikkatli olunması önerilir [86].

Sodyum sülfasetamid %10, %5 sülfürlü veya sülfürsüz formülasyonlar (temizleyici, krem, jel, losyon) uzun süredir papülopüstüler rozaseyi kontrol etmek için kullanılsa da [87], sınırlı etkinlik verisi nedeniyle FDA tarafından onaylanmamıştır. Makrolidler ve makrolid analogları [88, 89], permetrin [90], retinoidler [91], topikal kalsinörin inhibitörleri [92] ve diğerleri gibi rozase için endikasyon dışı tedaviler olarak çeşitli başka topikal tedaviler kullanılır, genellikle yalnızca anekdotal kanıtlara dayalıdır [77]. Bu alternatif FDA onaylı olmayan

tedaviler, doktorun değerlendirmesine dayalı olarak belirli hastalarda yardımcı olabilir.

2.1.8.3. Sistemik Tedaviler

Rozase tedavisi için çeşitli doz rejimlerinde oral tetrasiklin ve doksisisiklinin yaygın kullanımına rağmen, FDA tarafından inflamatuvar rozase lezyonlarını tedavi etmek için onaylanan tek oral ajan, 2006 yılında onaylanan modifiye salınımlı bir doksisisiklindir (günde bir kez 40 mg) [77]. Bu, günde bir kez 40 mg doksisisiklin dozu (30 mg hemen salınan ve 10 mg gecikmeli salınan boncuklar), antimikrobiyal etkiler olmaksızın anti-inflamatuvar etki sağlar; in vivo mikrobiyolojik çalışmalar, oral kavite, deri, bağırsak yolu ve vajinanın bakteriyel florası üzerinde uzun vadeli etkiler göstermedi [93-96]. Güncel kanıtların çoğuna göre, oral tetrasiklin ve doksisisiklin, plaseboya kıyasla papülopüstüler rozasede iyileşme sağlamaktadır [74]. 100 mg ve 40 mg doksisisiklin arasında etkinlik açısından bir fark yoktur, ancak daha düşük dozla daha az yan etki olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir [74, 95]. Not olarak, oral tetrasiklin topikal metronidazol ile karşılaştırılmış ve iki tedavi arasında hiçbir fark görülmemiştir [97]. Tetrasiklin kullanamayan inflamatuvar rozase hastalarında, etkinlik ve güvenlik verileri sınırlı olsa da oral azitromisin iyi bir alternatif gibi görünmektedir [74, 98].

Daha şiddetli veya kalıcı papülopüstüler ve erken fimatöz rozase vakalarında, oral izotretinoin tedavisi gerekebilir. Düşük doz izotretinoinin (günlük 0,3 mg/kg), 50-100 mg/gün doksisisiklin ile karşılaştırıldığında papülopüstüler rozasede benzer düzeyde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, akne vulgaris'teki izotretinoin kullanımının aksine, tedavinin kesilmesinden sonra nüks yaygındır [99, 100].

2.1.8.4. Oküler Rozase

Hafif oküler rozaseli hastalar genellikle gözlerde kuru, kumlu bir his ile başvururlar; genellikle kapak hijyeni ve kayganlaştırıcı göz damlaları ile tedavi edilebilirler. Daha şiddetli oküler rozaseli hastalar, gözlerde yanma veya batma,

kapak kenarlarında krutlanma veya şalazyon ve hordeolum oluşumu ile başvururlar. Sıklıkla topikal veya sistemik antibiyotiklere veya siklosporine ihtiyaç duyarlar.

Topikal siklosporin %0.05 oftalmik emülsiyonun oküler rozasea tedavisinde suni gözyaşlarından daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Daha şiddetli oküler rozase için bir göz doktoruna başvuru önerilmelidir [74, 101].

2.1.8.5. Fiziksel Modaliteler

Telenjektazi: Rozase için şu anda mevcut olan topikal ajanların hiçbirisiyle telenjektazide azalma beklenmemektedir. Ancak bu özellik sıklıkla psikolojik bir yük haline gelir ve rozase hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir.

Vasküler lazerler veya intense pulse light (IPL) ile dilate damarların yok edilmesi, telenjektaziyi azaltmak için birincil tedavidir. Işık enerjisi kutanöz damarlarda hemoglobin tarafından emilir, bu da damar ısınmasına ve pıhtılaşmaya yol açar. Rozase hastalarında eritem ve telenjektazi tedavisinde en sık kullanılanlar pulsed dye lazer (PDL, 585–595 nm) ve IPL cihazlarıdır [102, 103]. En son Cochrane sistematik derlemesine göre, PDL ve IPL tedavisinin her biri eritem ve telenjektazi iyileşmesi ile ilişkilendirmiş, ancak tedaviler arasında fark bulunamamıştır [74].

Fimatöz rozase: Hafif rinofima, izotretinoin ile sistemik tedaviye yanıt verebilir. İzotretinoin yağ bezlerini küçültür, ancak izotretinoin kesildiğinde fimatöz değişikliklerin uzun süreli remisyonu oluşmaz [104]. Deformiteli, daha şiddetli hastalık en iyi cerrahi eksizyon, elektrocerrahi ve karbondioksit lazer tedavisine yanıt verir [103, 105, 106]. Ancak, fimatöz rozasenin tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmalar eksiktir [74].

2.2. Rozasede Fibrozis, Doku Perfüzyonu ve Elastisite Değişimi

Rozase hastalarının derisinde mast hücrelerinin ve fibroblastların sayısının arttığı gösterilmiştir [5]. Histolojik çalışmaların sonuçları, klinik olarak henüz belirgin bulgular ortaya çıkmasa bile fibrozisin hastalık sürecinde erken bir sonuç olduğunu göstermektedir. Rozasede, hastalık progresyonu ile birlikte daha sonra, fimalar gibi gözle görülür hale gelen fibrotik değişiklikler ortaya çıkar, bu da kronik

inflamatuvar süreçler ile deri fibrozu arasında güçlü bir bağlantı olduğunu düşündürür. Özellikle rinofimada fibrozisin önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur [107].

Transforming growth factor- β 1'i (TGF β 1) ve TGF β 2'yi dönüştüren fibrojenik sitokinlerin rinofima patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Yanlış katlanmış (misfolded) sekretuar ve transmembran proteinlerin bu organelde birikmesine yol açan durumu ifade eden ER stresinin [108] ayırt edici özelliklerinden biri fibrozistir. ER stresi ile aktive edilen, aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF4), kollajen sentezini teşvik eder ve ER stresıyla ilişkili fibrozis, çeşitli kronik hastalıklarda ortaya çıkar. ER stresinin inhibisyonu, TGF β 'yı bloke eder ve fibrozisi azaltır. ER stresinin TGF β sinyalinin aktivasyonunda doğrudan profibrojenik rolü akciğer fibroblastlarında ve karaciğer fibrozunda doğrulanmıştır [5].

ER stresinin önemli bir lipid aracısı olan sfingozin-1-fosfat (S1P), insan derisi fibrozunun önemli bir indükleyicisi olarak tanımlanmıştır. S1P ve Toll-like receptor-2 (TLR2) sinyal iletimi, proinflamatuvar sitokin üretimi ve miyofibroblast farklılaşmasında işbirliği yapar ve S1P'ye bağlı bir şekilde deri fibroblastlarının hücre göçünü destekler. Dolayısıyla, translasyonel kanıtlar, rozasede artan ER stres sinyalinin fibrozis gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir [5].

Doppler perfüzyon görüntülemesi ile yapılan bir çalışmada rozasede etkilenen yüz derisi alanlarında PPR ve ETTR subtiplerinde akut ve kronik inflamasyona bağlı vasküler dilatasyon sonucu doku perfüzyonunun arttığı gösterilmiştir. Ancak perfüzyon artışı PPR grubundan farklı olarak ETTR hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır [109]. Öte yandan araştırmalar sonucunda radyasyon kaynaklı doku fibrozu gelişen hastalarda perfüzyonun azaldığı ortaya konulmuştur. Bunun sebebinin de fibrotik dokuların düşük metabolik ihtiyaçları olabileceği düşünülmüştür [110]. Ancak transkutanöz monitörizasyon (oksimetre) kullanılarak bakılan radyasyon kaynaklı doku fibrozunda perfüzyon değerlerinin ölçümü ile sağlıklı doku ve fibrotik doku karşılaştırıldığında anlamlı fark elde edilemeyen çalışmalar da mevcuttur [111].

Rinofima, otofima gibi durumlarda rozase hastalarında deri kalınlığının arttığı bilinmektedir [3]. Dermal fibrotik aktivite sonucunda ekstrasellüler matriksin yapısı bozulur, fibrotik alanda elastik doku kaybolur, yüzey düzensizlikleri ortaya çıkar, deri kalınlaşır ve sertleşir [6, 70, 112, 113]. Elastin, güneş ışığının verdiği hasar nedeniyle bozulduktan sonra, lenfatik damarların destekleyici yapısı tahrip olur, bu

da metabolik kalıntıların ve araçların birikmesine neden olur. Biyopside, anti-DNA ve anti-tip 4 kollajen immünoglobulinlerin papiller dermis ve bazal tabakada biriktiği görülür. Bu birikim, bağ dokusu hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir [17, 114].

Dokunun mekanik özellikleri, yağ ve kollajen gibi yapısal makromoleküllere ve yapısal organizasyona bağlıdır. Doku elastikiyeti, kompresyona tepki olarak doku yer değiştirmesinin derecesi ile karakterize edilir. Geleneksel ultrason ile bu özellik değerlendirilemez. Vücut dokularının ekojenitesi ile mekanik özelliklerinin ilişkili olmadığı göz önüne alındığında, ultrason görüntüleme ile doku yapısı ve/veya patoloji arasındaki boşluğu kapatmak için yeni bir araç olan ultrason elastografi (UE) önerilmiş ve uygulanmıştır [115]. UE, doku elastikiyetini ölçmek için onkolojide yaygın olarak kullanılır, malign lezyonların saptanmasına ve meme, prostat ve tiroid gibi farklı kanser türlerinin teşhisine ve karakterizasyonuna yardımcı olur [116-118]. Operatör tarafından ultrason probu aracılığıyla belirlenen ardışık sıkıştırma ve gevşeme hareketlerinden sonra meydana gelen doku deformitelerini tespit ederek doku elastikiyetini değerlendirmek için kullanılabilecek yeni bir teknik olarak kabul edilir. UE, değiştirilmiş yazılıma sahip geleneksel gerçek zamanlı ultrason ekipmanı kullanarak doku elastikiyetinin noninvaziv değerlendirmesine izin verir [119].

Bu yöntem deride fibrotik aktivitenin arttığı SSc hasta modellemelerinde doku kalınlığı ve elastisitesinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Derinin biyomekanik özelliklerini değerlendirmede yararlanılan bu yöntemin SSc'deki deri tutulumunun doğru, derecelendirilmiş bir değerlendirmesini sunduğu belirtilmiştir [8].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu araştırma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KA EK) tarafından etik kurul onayı (KÜTF-KA EK karar no: 06/05, tarih:06.05.2021) verilmesini takiben, Mayıs 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışma grubunu; 35'er erişkin bireyden oluşan, hasta ve kontrol grubunun oluşturması planlanmıştır. Hasta grubuna KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvurarak NRSEC kriterlerine [113] göre rozase klinik tanısı konulmuş olan hastalar; kontrol grubuna ise, polikliniğe başvuran kişilerden rozaseli hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş, malar eriteme veya deride fibrozise neden olabilecek herhangi bir hastalığı bulunmayanlar dâhil edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubundaki olgular; çalışma konusunda bilgilendirildikten ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna (Ek-1) imzaları alınarak onam verdikten sonra çalışmaya dâhil edilmeleri koşulu aranmıştır. Hasta ve kontrol gruplarına dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmaktadır.

Çalışma gruplarına alınacak hasta ve kontrol sayılarına karar verilirken, literatürde, çalışmanın bağımlı değişkenleri olan deri kalınlığı, elastisite ve perfüzyon değerlerine yönelik araştırma yapıldı. Literatürde, rozase hastaları ve kontrollerde deri kalınlığı, elastisite ve perfüzyon değerlerini karşılaştıran herhangi bir araştırma bulunamadığı için bu değerleri etkileyebilecek rozase dışında fotosensitif hastalıkların toplumdaki yaklaşık insidansı ve rozase insidansı değerleri kullanılmıştır. Literatürde yapılan araştırma sonucunda, örneklem hesabı için, inflamasyon ve fibrozis için yaklaşık insidans hasta grubunda %30 ve kontrol grubunda %10 olarak alınmıştır. Çalışmanın gücü %90 ve güven aralığı %95 olacak şekilde, çalışmaya en az 70 kişi dâhil edilmesi gerektiği bulunmuştur [24, 120].

Rozase grubundaki hastalar, göz tutulumları açısından oftalmologlar tarafından değerlendirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

A) Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin
- 18 yaşından büyük olmak
- Rozase tanısı almış olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) imzalamak
- Malar eriteme yol açabilecek, inflamatuvar, otoimmün veya fotosensitif başka bir hastalığa (seboreik dermatit, iritan/allerjik kontakt dermatit, liken simpleks kronikus, lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi) sahip olmamak
- Deride fibrozise sebep olabilecek bir işte (boya endüstrisi gibi) çalışmamış olmak ve skleroderma gibi deride fibrozise yol açan bir hastalığa sahip olmamak
- Üç ay içinde, fotosensitiviteye yol açabilecek veya otonom sinir sistemi üzerinde vazodilatör/vazokonstriktör etkili sistemik veya topikal ilaç tedavileri almamak

B) Hasta grubu için çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin
- 18 yaşından büyük olmak
- Rozase tanısı almamış olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek BGOF imzalamak
- Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımı göstermek
- Malar eriteme yol açabilecek, inflamatuvar, otoimmün veya fotosensitif başka bir hastalığa (seboreik dermatit, iritan/allerjik kontakt dermatit, liken simpleks kronikus, lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi) sahip olmamak

- Deride fibrozise sebep olabilecek bir işte (boya endüstrisi gibi) çalışmamış olmak ve skleroderma gibi deride fibrozise yol açan bir hastalığa sahip olmamak
- Üç ay içinde, fotosensitiviteye yol açabilecek veya otonom sinir sistemi üzerinde vazodilatör/vazokonstriktör etkili sistemik veya topikal ilaç tedavileri almamak
- Dermatoloji polikliniklerine başvuran ve ilgili alanda deride fibrotik aktivite, deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyon düzeylerinde değişim beklenmeyen hastalar kontrol grubu olarak alınacaktır

3.1.2. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- Çalışma sırasında kendi isteği ile ayrılmak isteyenler

3.2. Çalışmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, tedavi alma durumu, alınan tedaviler, sigara kullanımı, sıcak içecek tüketimi, alkol kullanımı, kontakt dermatit öyküsü, kozmetik kullanımı, rozase tipi, beyaz küre (WBC), hematokrit (Htc), hemoglobin (Hb), nötrofil yüzdesi (Ne%), nötrofil sayısı (Ne#), lenfosit yüzdesi (Ne%), lenfosit sayısı (Ne#), eozinofil yüzdesi (Eo%), eozinofil sayısı (Eo#), tanısal, majör ve sekonder fenotiplerin varlığıydı.

Çalışmanın bağımlı değişkenleri; deri kalınlığı, deri elastisitesi ve deri perfüzyon değerleriydi.

3.2.1. Deri Kalınlığı, Elastisitesi ve Perfüzyonunun Ölçülmesi

Hasta ve kontrol grubu için seçilen olgularda, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D. tarafından elastografik değerlendirmeler, gerçek zamanlı doku elastografi yazılımına (LOGIQ E9; GE Healthcare, 2014, Wauwatosa, WI) sahip bir dijital sonografi ünitesi kullanılarak yapıldı. B-modu ve strain elastography

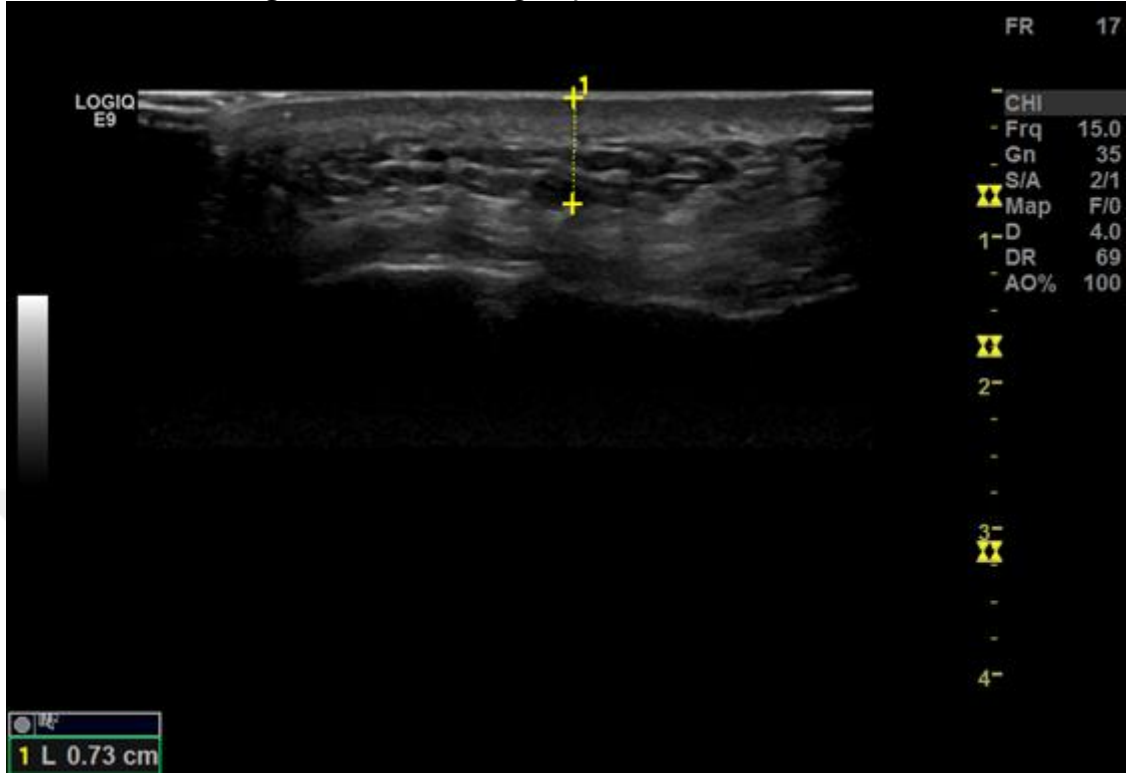
(SE) görüntüleri 6–15 D (4–15 MHz) çok frekanslı lineer prob ile elde edildi ve shear wave elastografi (SWE) görüntüleri 9L-D (2–8 MHz) çok frekanslı lineer prob ile elde edildi. SE sonuçları, aşağıdaki gibi 3 tip deri elastikiyetine dayalı olarak renk haritalanmıştır: Tip 1 (en sert doku), ağırlıklı olarak mavi; Tip 2 (sert doku), ağırlıklı olarak yeşil/sarı; ve Tip 3 (ara doku), ağırlıklı olarak kırmızı.

Her hastanın SWE muayenesi aksiyel düzlemde kompresyon olmadan uygulandı ve tek bir ekranda B-modu ve SWE görüntüleri aynı anda görüntülendi. SWE değerlendirmesi, cihazın dijital video formatı kullanılarak daha fazla analiz için kaydedildi ve saklandı. Deri sertliği nicel olarak analiz edildi ve kilopaskal (kPa) olarak ifade edildi. Dairesel bir olarak 1,5 ila 2,5 mm aralıklarla her bir deri alanının üç ölçümü alındı.

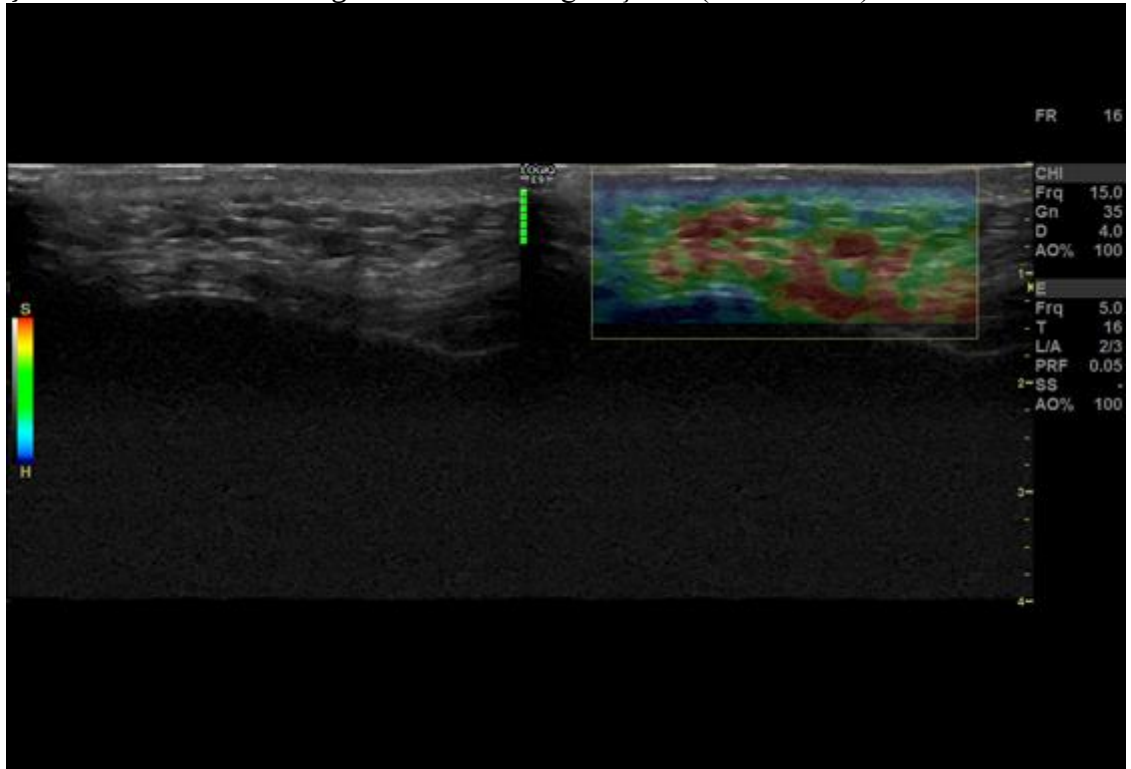
Deri kalınlığı düzeyini belirlemek için epidermisten subkutan yağ dokusuna kadar olan mesafe milimetre (mm) cinsinden ölçüldü. Perfüzyon değerleri 2x2cm boyutlarında doppler penceresi içerisinde vasküler renk kodlanma sayısı ile ölçüldü.

Ultrasonografi ile deri kalınlığı ölçümü Şekil 3.1’de, ultrason elastografi ile deri sertliği ölçümü (renk skalası) Şekil 3.2’de, ultrason elastografi ile deri sertliği ölçümü (kantitatif) Şekil 3.3’te, doppler ile doku perfüzyonu ölçüm Şekil 3.4’te verildi.

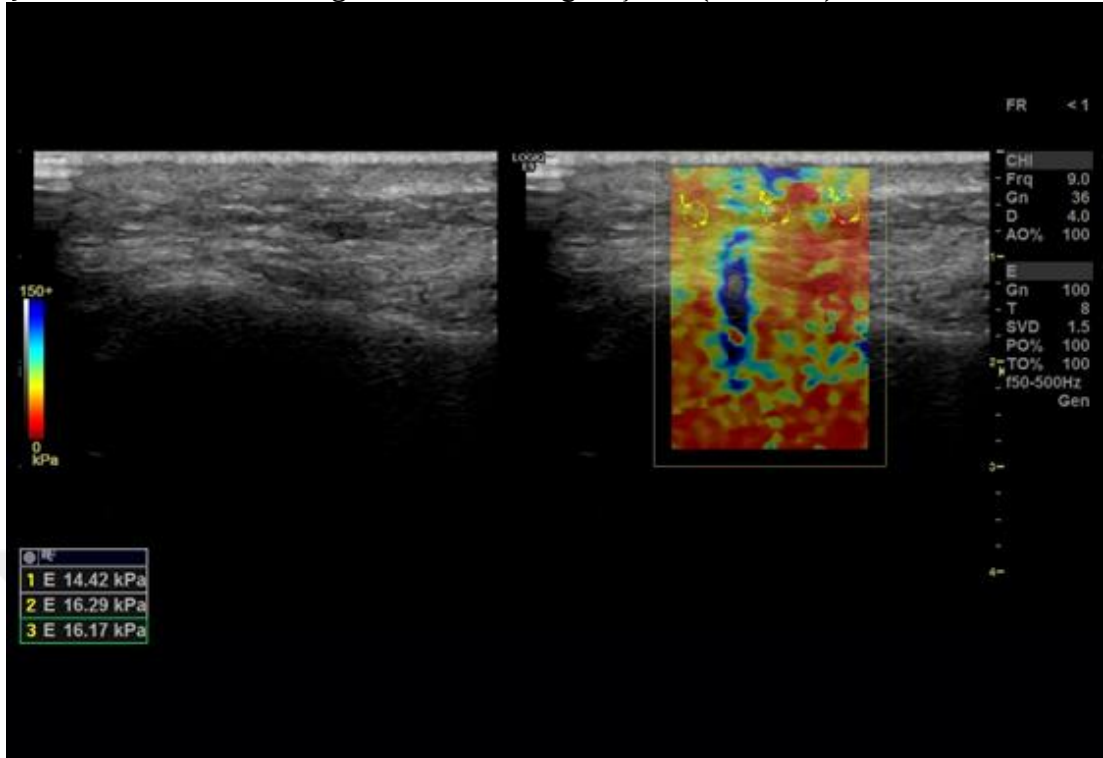
Şekil 3.1. Ultrasonografi ile deri kalınlığı ölçümü.



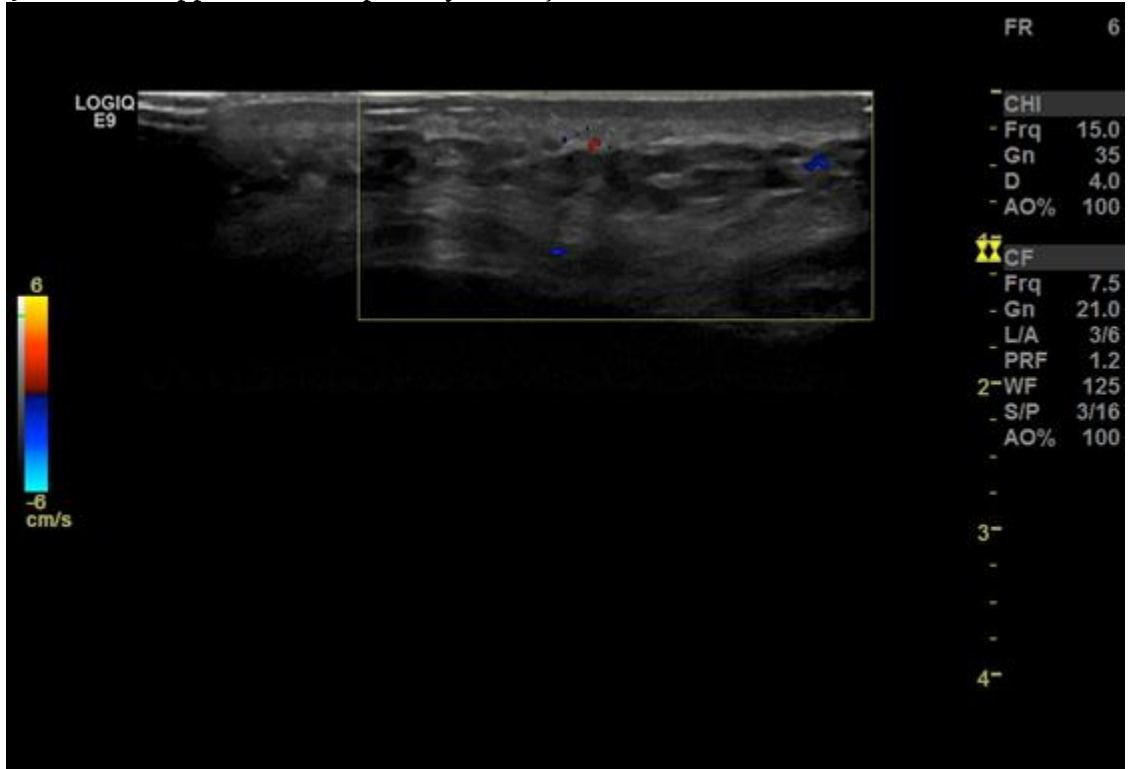
Şekil 3.2. Ultrason elastografi ile deri sertliği ölçümü (renk skalası).



Şekil 3.3. Ultrason elastografi ile deri sertliği ölçümü (kantitatif).



Şekil 3.4. Doppler ile doku perfüzyonu ölçümü.



3.3 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences version 22 (SPSS v22) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmasında öncelikle normal dağılıma uyup uymadıkları normalite testleri olan Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri, histogram, detrended plot grafiği, varyasyon katsayısı ve skewness/kurtosis değerlerine bakılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kullanıldı. Sayısal iki değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken normal dağılıma uyanlarda Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılıma uymayanlarda Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya 35 rozase hastası ve 35 kontrol hastası olmak üzere toplam 70 hasta dâhil edildi. Dâhil edilen hasta ve kontrollerin tamamı çalışmayı tamamladı. Toplam katılımcıların %74,3'ü (n=52) kadın, %25,7'si (n=18) erkekti. Hasta grubunun %82,9'u (n=29) kadın, %17,1'i (n=6) erkekti. Kontrol grubunun %65,7'si (n=23) kadın, %34,3'ü (n=12) erkekti. Cinsiyet dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Pearson KiKare testi; p=0,171).

Çalışmaya dâhil edilen hasta grubunun yaşları 18-60 yıl aralığında olup, grup ortalaması 39,9±12,2 yıldır. Kontrol grubunun yaşları 21-56 yıl aralığında olup, grup ortalaması 35,8±9,7 yıldır. Yaş ortalaması bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t-testi; p=0,126).

Mesleklere göre; hastaların %60'ı (n=21) ev hanımı, %14,3'ü (n=5) öğrenci, %5,7'si (n=2) işçi, %5,7'si (n=2) memur, %5,7'si (n=2) öğretmen, %2,9'u (n=1) asker, %2,9'u (n=1) esnaf, %2,9'u (n=1) mühendisti. Kontrollerin %22,9'u (n=8) ev hanımı, %22,9'u (n=8) öğrenci, %17,1'i (n=6) işçi, %8,6'sı (n=3) memur, %8,6'sı (n=3) sekreter, %5,7'si (n=2) asker, %5,7'si (n=2) esnaf, %5,7'si (n=2) güvenlik görevlisi, %2,9'u (n=1) muhasebeciydi.

Medeni durumlarına göre; hasta grubunun %71,4'ü (n=25) evli ve %28,6'sı (n=10) bekârdı. Kontrollerin %57,1'i (n=20) evli ve %42,9'u (n=15) bekârdı. Medeni durumlarına göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (Pearson KiKare testi; p=0,318).

Hasta grubunun boy uzunluğu 145-185 cm aralığında olup, grup ortalaması 164,3±8 olarak bulundu. Kontrol grubunun boy uzunluğu 150-187 cm aralığında olup, grup ortalaması 169,6±8,7 olarak bulundu. Kontrol grubunun boy ortalaması hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Student's t-testi; p=0,010).

Hasta grubunun kilo değerleri 51-125 kg aralığında olup, grup ortalaması 79,1±17,3 olarak bulundu. Kontrol grubunun kilo değerleri 43-102 kg aralığında olup, grup ortalaması 73,1±12,9 olarak bulundu. Kilo ortalamaları bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Student's t-testi; p=0,104).

Hastaların VKİ'si 20,5-44,2 kg/m² aralığında olup, grup ortalaması 29,2±5,6 kg/m²'ydi. Kontrollerin VKİ'si 18,9-34,4 kg/m² aralığında olup, grup ortalaması 25,2±3,3 kg/m²'ydi. Hasta grubunun VKİ'si kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Student's t-testi; p=0,001).

Eğitim düzeyleri bakımından hasta grubunun %54,3'ü (n=19) ilköğretim, %14,3'ü (n=5) lise, %31,4'ü (n=11) lisans ve üzeri düzey mezunuydu. Kontrol grubunun %17,1'i (n=6) ilköğretim, %34,3'ü (n=12) lise, %48,6'sı (n=17) lisans ve üzeri düzey mezunuydu. Kontrol grubunun eğitim düzeyi, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Pearson KiKare testi; p=0,007).

Hastaların %11,4'ü (n=4), kontrol grubunun %28,6'sı (n=10) sigara kullanıyordu. Her iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Pearson KiKare testi; p=0,073).

Hastaların %100'ü (n=35), kontrol grubunun %88,6'sı (n=31) çay ve kahve gibi sıcak içecekler tükettiğini belirtmişlerdir. Her iki grup arasında sıcak içecek tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Fisher's exact test; p=0,114).

Hastaların hiçbirisi alkol tüketmezken, kontrol grubunun %11,4'ü (n=4) alkollü içecekler tükettiğini belirtmiştir. Her iki grup arasında alkollü içecek tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Fisher's exact test; p=0,014).

Hastaların %2,8'inde (n=1) daha önceden yüz bölgesinde kontakt dermatit geçirme öyküsü mevcutken, kontrol grubunda kontakt dermatit geçirme öyküsü olan hasta bulunmamaktadır. Kontakt dermatit geçirme öyküsü yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Fisher's exact test; p=1,000).

Hastaların %60'ı (n=21), kontrol grubunun %22,9'u (n=8) kozmetik ürünler kullandıklarını belirtmişlerdir. Hasta grubunun kozmetik ürün kullanım oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Pearson KiKare testi; p=0,003).

Tanımlayıcı özellikler Tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı özellikler

		Hasta Grubu				Kontrol Grubu				p*
		n	%	ort±SS	min-max	n	%	ort±SS	min-max	
Cinsiyet	Kadın	29	82,9			23	65,7			0,171
	Erkek	6	17,1			12	34,3			
Yaş				39,9±12,2	18-60			35,8±9,7	21-56	0,126
Meslek	Ev hanımı	21	60			8	22,9			_**
	Öğrenci	5	14,3			8	22,9			
	Memur	2	5,7			3	8,6			
	Öğretmen	2	5,7			-	-			
	İşçi	2	5,7			6	17,1			
	Sekreter	-	-			3	8,6			
	Asker	1	2,9			2	5,7			
	Esnaf	1	2,9			2	5,7			
	Güvenlik gör.	-	-			2	5,7			
	Mühendis	1	2,9			1	2,9			
	Muhasebeci	-	-			-	-			
Medeni Durum	Evli	25	71,4			20	57,1			0,318
	Bekar	10	28,6			15	42,9			
Boy				164,3±8	145-185			169,6±8,7	150-187	0,010
Kilo				79,1±17,3	51-125			73,1±12,9	43-10	0,104
VKİ				29,2±5,6	20,5-44,2			25,2±3,3	18,9-34,4	0,001
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	19	54,3			6	17,7			0,007
	Lise	5	14,3			12	34,3			
	Lisans ve üzeri	11	31,4			17	48,6			
Sigara İçiciliği		4	11,4			10	28,6			0,073
Sıcak İçecek Tüketimi		35	100			31	88,6			0,114
Alkol Tüketimi		0	0			4	11,4			0,114
Kontakt Dermatit Öyküsü		1	2,8			0	0			1,000
Kozmetik Ürün Kullanımı		21	60			8	22,9			0,003

* Cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara içiciliği ve kozmetik ürün kullanımı karşılaştırmalarında Pearson KiKare testi; yaş, boy, kilo, VKİ, değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t-testi; sıcak içecek tüketimi, alkollü içecek tüketimi, kontakt dermatit öyküsü karşılaştırmalarında Fisher's exact test kullanıldı.

** Beklenen değerler Pearson Ki-Kare testi varsayımlarını karşılamadığı için karşılaştırma yapılamadı.

4.2. Hastalara Ait Klinik Özellikler

Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı 10-56 yaş aralığında iken ortalama hastalık başlangıç yaşı $33,6 \pm 13,8$ yıl olarak bulundu. Hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre 0,5-25 yıl aralığında olup, medyan hastalık süresi 6 yıl olarak bulundu.

Hastaların %54,3'ü (n=19) tedavi almış iken, %45,7'si (n=16) tedavi almamıştır. En sık kullanılan tedavi %68,4 ile (n=13) topikal metronidazol iken, en sık kullanılan sistemik tedavi %26,3 ile (n=5) doksisisiklin olarak bulunmuştur. En sık kullanılan ilaç dışı tedavi yöntemi %21 ile (n=4) lazer olarak bulunmuştur. Tedavi alanların %57,8'i (n=11) birden fazla veya kombine tedaviler kullanmıştır.

Hastaların %80'i (n=28) eritematotelenjektatik, %14,3'ü (n=5) fimatöz, %5,7'si (n=2) eritematotelenjektatik ve oküler tip overlap olarak bulunmuştur.

Tanısal fenotiplerden hastaların %97,1'inde (n=34) kalıcı santrofasiyal eritem, %14,3'ünde (n=5) fimatöz bulgular mevcuttu.

Majör fenotiplerden hastaların %71,4'ünde (n=25) flaşing, %25,7'sinde (n=9) papül ve püstüller, %80'inde (n=28) telenjektaziler, %5,7'sinde (n=2) göz bulguları mevcuttu.

Sekonder fenotiplerden hastaların %77,1'inde (n=27) yanma, %51,4'ünde (n=18) batma, %11,4'ünde (n=4) ödem, %34,3'ünde (n=12) deride kuruluk, %17,1'inde (n=6) göz bulguları mevcuttu.

Hastalara ait klinik özellikler Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2. Hastalara ait klinik özellikler

		n	%	ort±SS/ medyan	min-max
Hastalık Başlangıç Yaşı				33,6±13,8	10-56
Hastalık Süresi (yıl)				6*	0,5-25
Tedavi Durumu	Almış	19	54,3		
	Almamış	16	45,7		
Subtip	ET	28	80		
	Fimatöz	5	14,3		
	ET ve Oküler	2	5,7		
Tamamlayıcı Fenotipler					
Kalıcı santrofasial eritem		34	97,1		
Fimatöz bulgular		5	14,3		
Major Fenotipler					
Flaşing		25	71,4		
Papül ve püstüller		9	25,7		
Telenjektaziler		28	80		
Göz bulguları		2	5,7		
Sekonder Fenotipler					
Yanma		27	77,1		
Batma		18	51,4		
Ödem		4	11,4		
Deride kuruluk		12	34,3		
Göz bulguları		6	17,1		

* Medyan değeri kullanıldı.

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Laboratuvar Değerleri

Hasta grubunun beyaz küre (Wbc) değerleri 4080-12800/mm³ arasında, ortalaması 8052±2098/mm³, kontrol grubunun beyaz küre değerleri 5790-6010/mm³ arasında, ortalaması 7927±1336/mm³ olarak bulundu. Beyaz küre değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Student's t-testi; p=0,769).

Hasta grubunun hematokrit (Htc) değerleri %31-51,3 arasında, ortalaması %40,2±3,9 iken kontrol grubunun hematokrit değerleri %34,6-49 arasında, ortalaması 41,5±3,9 olarak bulundu. Hematokrit değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Student's t-testi; p=0,180).

Hasta grubunun hemoglobin (Hb) değerleri 9,6-17,6 g/dL arasında, ortalaması 13,4±1,6 g/dL, kontrol grubunun hemoglobin değerleri 11-17 g/dL arasında, ortalaması 14±1,5 g/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun hemoglobin değerleri

ortalaması hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Student's t-testi; $p=0,045$).

Hasta grubunun nötrofil yüzdesi (Ne%) 42,2-85,4 arasında, ortalaması $61,6\pm9,5$, kontrol grubunun nötrofil yüzdesi 44,9-74,1 aralığında, ortalaması $60,7\pm6,4$ olarak bulundu. Nötrofil yüzdesi değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Student's t-testi; $p=0,614$).

Hasta grubunun nötrofil sayısı (Ne#) 2370-10280/mm³ arasında, medyan değer 4680/mm³, kontrol grubunu nötrofil sayısı 2910-7300/mm³ arasında, medyan değer 4680/mm³ olarak bulundu. Nötrofil sayısı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,729$).

Hasta grubunun lenfosit yüzdesi (Lym%) 11,2-49,9 arasında, ortalaması $30,7\pm8,7$, kontrol grubunun lenfosit yüzdesi 19-41,4 aralığında, ortalaması $29,5\pm5,7$ olarak bulundu. Lenfosit yüzdesi değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Student's t-testi; $p=0,493$).

Hasta grubunun lenfosit sayısı (Lym#) 1170-4270/mm³ arasında, medyan değer 2380/mm³, kontrol grubunun lenfosit sayısı 1550-7330/mm³ arasında, medyan değer 2370/mm³ olarak bulundu. Lenfosit sayısı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,833$).

Hasta grubunun eozinofil yüzdesi (Eo%) 0-4,1 arasında, ortalaması $1,6\pm1$, kontrol grubunun eozinofil yüzdesi 0,5-5,4 aralığında, ortalaması $2,7\pm1,3$ olarak bulundu. Kontrol grubunun eozinofil yüzdesi değerleri hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Student's t-testi; $p=0,000$).

Hasta grubunun eozinofil sayısı (Eo#) 0-310/mm³ arasında, medyan değer 120/mm³, kontrol grubunun eozinofil sayısı 40-430/mm³ arasında, medyan değer 180/mm³ olarak bulundu. Kontrol grubunun eozinofil sayısı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Mann-Whitney U testi; $p=0,001$).

Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri Tablo 4.3'te verildi

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p*
	ort±SS/medyan	min-max	ort±SS/medyan	min-max	
Wbc (/mm3)	8052±2098	4080-12800	7927±1336	5790-6010	0,769
Htc (%)	40,2±3,9	31-51,3	41,5±3,9	34,6-49	0,180
Hb (mg/dL)	13,4±1,6	9,6-17,6	14±1,5	11-17	0,045
Ne%	61,6±9,5	42,2-85,4	60,7±6,4	44,9-74,1	0,614
Ne# (/mm3)	4680	2370-10280	4680	2910-7300	0,729
Lym%	30,7±8,7	11,2-49,9	29,5±5,7	19-41,4	0,493
Lym# (/mm3)	2380	1170-4270	2370	1550-7330	0,833
Eo%	1,6±1	0-4,1	2,7±1,3	0,5-5,4	0,000
Eo# (/mm3)	120	0-310	180	40-430	0,001

* Wbc, Htc, Hb, Ne%, Lym%, Eo% değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t-testi; Ne#, Lym#, Eo# değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Radyolojik Ölçüm Değerleri

Yapılan ölçümlerde hasta grubunda deri kalınlığı 8-17 mm aralığında olup ortalama kalınlık 12,9±1,8 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda deri kalınlığı 6,8-15 mm aralığında olup ortalama kalınlık 10,6±2 olarak bulunmuştur. Hasta grubunun ortalama deri kalınlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Student's t-testi; p=0,000).

Yapılan ölçümlere göre hasta ve kontrol grubunun elastisite değerleri renk skalasında 6 farklı renk grubuyla ifade edilmiştir. Hastaların %2,9'u (n=1) mavi-yeşil (1. grup), %57,1'i (n=20) yeşil (2. grup), %31,4'ü (n=11) yeşil-sarı (3. grup), %2,9'u (n=1) sarı-kırmızı (5. grup), %5,7'si (n=2) kırmızı (6. grup) grupta iken kontrollerin %74,3'ü (n=26) yeşil (2. grup), %8,6'sı (n=3) yeşil-sarı (3. grup),

%2,9'u (n=1) sarı (4. grup), %8,6'sı (n=3) sarı-kırmızı (5. grup), %5,7'si (n=2) kırmızı grupta (6. grup) yer almıştır. İstatistiksel değerlendirme için gruplar 1-2-3 ve 4-5-6 olarak iki grupta birleştirildi. Elastisite renk grupları yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Fisher's exact test; p=0,514).

Ölçüm çıktılarına göre yazılımsal olarak yapılan gruplamada hastaların %2,9'u (n=1) grup-1, %88,6'sı (n=31) grup-2, %8,6'sı (n=3) grup-3'te yer almaktaydı. Kontrol grubunun %85,7'si (n=30) grup-2, %14,3'ü (n=5) grup-3'te yer almaktaydı. İstatistiksel değerlendirme için 1. ve 2. grup birleştirildi. Elastisite grupları yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Fisher's exact test; p=0,735).

Deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri hasta grubunda 18-50 aralığında bulunurken ortalama kPa değeri $30,5 \pm 8,5$ olarak bulundu. Kontrol grubunda kPa değerleri 11,5-40 aralığında bulunurken ortalama kPa değeri $24,8 \pm 7,6$ olarak bulundu. Hastalar, elastisite kPa değerleri yönünden kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek deri sertliğine sahipti (Student's t-testi; p=0,005).

Hasta grubunun deri perfüzyon değerleri 1-8 arasında, ortalama $5,1 \pm 1,7$ iken kontrol grubunun perfüzyon değerleri 1-7 arasında, ortalama $3,5 \pm 1,8$ olarak bulundu. Hasta grubunun deri perfüzyon değerleri ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Student's t-testi; p=0,000).

Hasta ve kontrol gruplarına ait radyolojik ölçüm değerleri Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarına ait radyolojik ölçüm değerleri

		Hasta grubu				Kontrol grubu				p*
		n	%	ort±SS	min-max	n	%	ort±SS	min-max	
Deri Kalınlığı (mm)				12,9±1,8	8-17			10,6±2	6,8-15	0,000
Elastisite Renk Grubu	1. grup	1	2,9			-	-			0,514
	2.grup	20	57,1			26	74,3			
	3.grup	11	31,4			3	8,6			
	4.grup	-	-			1	2,9			
	5.grup	1	2,9			3	8,6			
	6.grup	2	5,7			2	5,7			
Elastisite Grup	Grup-1	1	2,9			-	-			0,735
	Grup-2	31	88,6			30	85,7			
	Grup-3	3	8,6			5	14,3			
Elastisite kPa				30,5±8,5	18-50			24,8±7,6	11,5-40	0,005
Deri Perfüzyonu				5,1±1,7	1-8			3,5±1,8	1-7	0,000

* Deri kalınlığı, elastisite kPa değeri ve perfüzyon değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t-testi; elastisite renk grupları ve elastisite gruplarının karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı.

4.5. Hasta Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi

Cinsiyetlere göre deri kalınlığı; hasta grubunda kadınlarda 8-17 mm aralığında, medyan değer 13 mm bulundu. Hasta grubunda erkeklerde 12-16 mm aralığında, medyan değer 12 mm bulundu. Hasta grubunda cinsiyetlere göre deri kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,685).

Cinsiyetlere göre deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri, hasta grubunda kadınlarda 18-48 aralığında, medyan değer 28 bulundu. Hasta grubunda erkeklerde 20-50 aralığında, medyan değer 32,5 bulundu. Hasta grubunda cinsiyetlere göre elastisite kPa değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,593).

Cinsiyetlere göre deri perfüzyonu değerleri, hasta grubunda kadınlarda 1-8 aralığında, medyan değer 5 bulundu. Hasta grubunda erkeklerde 3-6 aralığında, medyan değer 5 bulundu. Hasta grubunda cinsiyetlere göre deri perfüzyonu değerleri

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,848$).

Kozmetik rn kullanımına göre deri kalınlığı; hasta grubunda kullanmayanlarda 11-17 mm aralığında, medyan değer 13, mm bulundu. Hasta grubunda kullananlarda 8-16 mm aralığında, medyan değer 13 mm bulundu. Hasta grubunda kozmetik ürün kullanımına göre deri kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,829$).

Kozmetik rn kullanımına göre deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri, hasta grubunda kullanmayanlarda 20-50 aralığında, medyan değer 30 bulundu. Hasta grubunda kullananlarda 18-48 aralığında, medyan değer 28 bulundu. Hasta grubunda kozmetik ürün kullanımına göre elastisite kPa değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=1,000$).

Kozmetik rn kullanımına göre deri perfüzyonu değerleri, hasta grubunda kullanmayanlarda 2-8 aralığında, medyan değer 5 bulundu. Hasta grubunda kullananlarda 1-7 aralığında, medyan değer 5 bulundu. Hasta grubunda kozmetik ürün kullanımına göre deri perfüzyonu değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,829$).

Hasta grubunda deri kalınlığı değerleri ile yağ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=-0,092$; $p=0,600$).

Hasta grubunda deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri ile yağ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,245$; $p=0,156$).

Hasta grubunda deri perfüzyonu değerleri ile yağ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,234$; $p=0,177$).

Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile cinsiyet iliğkisi Tablo 4.5'te, kozmetik ürün kullanımı iliğkisi Tablo 4.6'da, yağ iliğkisi Tablo 4.7'de verildi.

Tablo 4.5. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile cinsiyet ilişkisi

	medyan		min-max		p*
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Deri Kalınlığı (mm)	13	12	8-17	12-16	0,685
Elastisite (kPa)	28	32,5	18-48	20-50	0,593
Deri Perfüzyonu	5	5	1-8	3-6	0,848

* Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.6. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile kozmetik ürün kullanımı ilişkisi

	medyan		min-max		p*
	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	
Deri Kalınlığı (mm)	13	13	11-17	8-16	0,829
Elastisite (kPa)	30	28	20-50	18-48	1,000
Deri Perfüzyonu	5	5	2-8	1-7	0,829

* Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.7. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile yaş ilişkisi

	r*	p*
Deri Kalınlığı (mm)	-0,092	0,600
Elastisite (kPa)	0,245	0,156
Deri Perfüzyonu	0,234	0,177

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4.6. Kontrol Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Tanımlayıcı Özelliklerin İlişkisi

Cinsiyetlere göre deri kalınlığı; kontrol grubunda kadınlarda 6,8-15 mm aralığında, ortalama kalınlık $10,6 \pm 2,1$ mm bulundu. Kontrol grubunda erkeklerde 8-15 mm aralığında, ortalama kalınlık $10,7 \pm 2$ mm bulundu. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre deri kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Student's t-testi; $p=0,951$).

Cinsiyetlere göre deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri, kontrol grubunda kadınlarda 12-40 aralığında, ortalama değer $24,4 \pm 7,7$ bulundu. Kontrol grubunda erkeklerde 11,5-35 aralığında, ortalama değer $25,6 \pm 7,7$ bulundu. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre elastisite kPa değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Student's t-testi; $p=0,656$).

Cinsiyetlere göre deri perfüzyonu değerleri, kontrol grubunda kadınlarda 1-7 aralığında, medyan değer 3 bulundu. Kontrol grubunda erkeklerde 1-7 aralığında, medyan değer 4 bulundu. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre deri perfüzyonu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,234$).

Kozmetik ürün kullanımına göre deri kalınlığı; kontrol grubunda kullanmayanlarda 6,8-15 mm aralığında, medyan değer 11 mm bulundu. Kontrol grubunda kullananlarda 8,5-13 mm aralığında, medyan değer 9,5 mm bulundu. Kontrol grubunda kozmetik ürün kullanımına göre deri kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,363$).

Kozmetik ürün kullanımına göre deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri, kontrol grubunda kullanmayanlarda 11,5-40 aralığında, medyan değer 27 bulundu. Kontrol grubunda kullananlarda 15-33 aralığında, medyan değer 21 bulundu. Kontrol grubunda kozmetik ürün kullanımına göre elastisite kPa değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,166$).

Kozmetik ürün kullanımına göre deri perfüzyonu değerleri, kontrol grubunda kullanmayanlarda 1-7 aralığında, medyan değer 3 bulundu. Kontrol grubunda kullananlarda 1-5 aralığında, medyan değer 4 bulundu. Kontrol grubunda kozmetik

ürün kullanımına göre deri perfüzyonu değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,954$).

Kontrol grubunda deri kalınlığı değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,151$; $p=0,387$).

Kontrol grubunda deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,248$; $p=0,151$).

Kontrol grubunda deri perfüzyonu değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,119$; $p=0,497$).

Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile cinsiyet ilişkisi Tablo 4.8’de, kozmetik ürün kullanımı ilişkisi Tablo 4.9’da ve yaş ilişkisi Tablo 4.10’da verildi.

Tablo 4.8. Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile cinsiyet ilişkisi

	ort±SS/medyan		min-max		p*
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Deri Kalınlığı (mm)	10,6±2,1	10,7±2	6,8-15	8-15	0,951
Elastisite (kPa)	24,4±7,7	25,6±7,7	12-40	11,5-35	0,656
Deri Perfüzyonu	3	4	1-7	1-7	0,234

* Deri kalınlığı ve deri sertliği değerlerinin karşılaştırılmasında Student’s t-testi; deri perfüzyonu değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.9. Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile kozmetik ürün kullanımı ilişkisi

	medyan		min-max		p*
	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	
Deri Kalınlığı (mm)	11	9,5	6,8-15	8,5-13	0,363
Elastisite (kPa)	27	21	11,5-40	15-33	0,166
Deri Perfüzyonu	3	4	1-7	1-5	0,954

* Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.10. Kontrol grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile yaş ilişkisi

	r*	p*
Deri Kalınlığı (mm)	0,151	0,387
Elastisite (kPa)	0,248	0,151
Deri Perfüzyonu	0,119	0,497

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4.7. Hasta Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Klinik Özelliklerin İlişkisi

Tedavi alma durumuna göre hasta grubunda deri kalınlığı tedavi almayanlarda 11-17 mm aralığında, medyan değer 13 mm bulundu. Hasta grubunda tedavi alanlarda 8-16 mm aralığında, medyan değer 13 mm bulundu. Hasta grubunda tedavi durumuna göre gruplar arasında deri kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,659).

Tedavi alma durumuna göre hasta grubunda deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri tedavi almayanlarda 20-42 arasında, ortalama değer $27,9 \pm 6,9$ bulundu. Hasta grubunda tedavi alanlarda 18-50 aralığında, ortalama değer $32,6 \pm 9,3$ bulundu. Hasta grubunda tedavi durumuna göre gruplar arasında elastisite kPa değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Student's t-testi; p=0,097).

Tedavi alma durumuna göre hasta grubunda deri perfüzyonu tedavi almayanlarda 2-8 aralığında, ortalama değer $5,1 \pm 1,7$ bulundu. Hasta grubunda tedavi alanlarda 1-8 aralığında, ortalama değer $5,1 \pm 1,7$ bulundu. Hasta grubunda tedavi durumuna göre gruplar arasında deri perfüzyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Student's t-testi; p=0,986).

Fimatöz subtipteki hastalarda deri kalınlığı 11-14 mm aralığında, medyan değer 12 mm bulundu. Diğer hastalarda deri kalınlığı 8-17 mm aralığında, medyan değer 13 mm bulundu. Gruplar arasında deri kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; p=0,155).

Fimatöz subtipteki hastalarda deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri 20-50 aralığında, medyan değer 32 bulundu. Diğer hastalarda elastisite kPa değerleri 18-48 mm aralığında, medyan değer 29 bulundu. Gruplar arasında elastisite kPa

değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,631$).

Fimatöz subtipteki hastalarda deri perfüzyon değeri 5-6 aralığında, medyan değeri 5 bulundu. Diğer hastalarda deri perfüzyon değeri 1-8 aralığında, medyan değeri 5 bulundu. Gruplar arasında deri perfüzyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi; $p=0,732$).

Hasta grubunda deri kalınlığı değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,057$; $p=0,743$).

Hasta grubunda deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,135$; $p=0,434$).

Hasta grubunda deri perfüzyonu değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,050$; $p=0,777$).

Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile tedavi durumu ilişkisi Tablo 4.11’de, radyolojik ölçüm değerleri ile subtiplerin ilişkisi Tablo 4.12’de, radyolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi ilişkisi Tablo 4.13’te verildi.

Tablo 4.11. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile tedavi durumu ilişkisi

	ort $\pm$ SS/medyan		min-max		p*
	Almamış	Almış	Almamış	Almış	
Deri Kalınlığı (mm)	13	13	11-17	8-16	0,659
Elastisite (kPa)	27,9 $\pm$ 6,9	32,6 $\pm$ 9,3	20-42	18-50	0,097
Deri Perfüzyonu	5,1 $\pm$ 1,7	5,1 $\pm$ 1,7	2-8	1-8	0,986

* Deri sertliği ve deri perfüzyonu değerlerinin karşılaştırılmasında Student’s t-testi; deri kalınlığı değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.12. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile subtiplerin ilişkisi

	ort±SS		min-max		p*
	Fimatöz	Diğer	Fimatöz	Diğer	
Deri Kalınlığı (mm)	12	13	11-14	8-17	0,155
Elastisite (kPa)	32	29	20-50	18-48	0,631
Deri Perfüzyonu	5	5	5-6	1-8	0,732

* Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4.13. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi ilişkisi

	r*	p*
Deri Kalınlığı (mm)	0,104	0,551
Elastisite (kPa)	0,057	0,743
Deri Perfüzyonu	0,050	0,777

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4.8. Hasta Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

Hasta grubunda deri kalınlığı değerleri ile sırasıyla Wbc ($r=0,252$; $p=0,145$), Htc ($r=0,015$; $p=0,930$), Hb ($r=0,099$; $p=0,572$), Ne% ($r=-0,079$; $p=0,652$), Ne# ($r=0,126$; $p=0,470$), Lym% ($r=0,111$; $p=0,524$), Lym# ($r=0,301$; $p=0,079$), Eo% ($r=-0,089$; $p=0,613$), Eo# ($r=0,032$; $p=0,856$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

Hasta grubunda deri elastisite kPa değerleri ile sırasıyla sırasıyla Wbc ($r=-0,058$; $p=0,740$), Htc ($r=0,065$; $p=0,712$), Hb ($r=0,066$; $p=0,705$), Ne% ($r=-0,068$; $p=0,698$), Ne# ($r=-0,056$; $p=0,750$), Lym% ($r=-0,058$; $p=0,740$), Lym# ($r=-0,014$; $p=0,937$), Eo% ($r=0,097$; $p=0,580$), Eo# ($r=0,096$; $p=0,584$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

Hasta grubunda deri perfüzyon değerleri ile sırasıyla sırasıyla Wbc ($r=0,167$; $p=0,338$), Htc ($r=0,144$; $p=0,409$), Hb ($r=0,112$; $p=0,522$), Ne% ($r=0,053$; $p=0,764$), Ne# ($r=0,111$; $p=0,525$), Lym% ($r=-0,076$; $p=0,664$), Lym# ($r=0,018$; $p=0,917$),

Eo% (r=0,1150; p=0,391), Eo# (r=0,197; p=0,257) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

Hasta grubunda deri kalınlığı ile laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 4.14'te, deri elastisite kpa değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 4.15'te, deri perfüzyon değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 4.16'da verildi.

Tablo 4.14. Hasta grubunda deri kalınlığı ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	r*	p*
Wbc	0,252	0,145
Htc	0,015	0,930
Hb	0,099	0,572
Ne%	-0,079	0,652
Ne#	0,126	0,470
Lym%	0,111	0,524
Lym#	0,301	0,079
Eo%	-0,089	0,613
Eo#	0,032	0,856

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 4.15. Hasta grubunda deri elastisite kPa değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	r*	p*
Wbc	-0,058	0,740
Htc	0,065	0,712
Hb	0,066	0,705
Ne%	-0,068	0,698
Ne#	-0,056	0,750
Lym%	0,058	0,740
Lym#	-0,014	0,937
Eo%	0,097	0,580
Eo#	0,096	0,584

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 4.16. Hasta grubunda deri perfüzyon değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	r*	p*
Wbc	0,167	0,338
Htc	0,144	0,409
Hb	0,112	0,522
Ne%	0,053	0,764
Ne#	0,111	0,525
Lym%	-0,076	0,664
Lym#	0,018	0,917
Eo%	0,150	0,391
Eo#	0,197	0,257

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

4.9. Kontrol Grubunda Radyolojik Ölçüm Değerleri ile Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

Kontrol grubunda deri kalınlığı değerleri ile sırasıyla; Wbc ($r=0,077$; $p=0,661$), Htc ($r=-0,069$; $p=0,693$), Hb ($r=-0,073$; $p=0,675$), Ne% ($r=-0,112$; $p=0,521$), Ne# ($r=-0,037$; $p=0,834$), Lym% ($r=0,110$; $p=0,529$), Lym# ($r=0,195$; $p=0,261$), Eo% ($r=0,309$; $p=0,071$), Eo# ($r=0,329$; $p=0,053$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

Kontrol grubunda deri elastisite kPa değerleri ile sırasıyla; Wbc ($r=0,094$; $p=0,590$), Htc ($r=-0,041$; $p=0,815$), Hb ($r=-0,068$; $p=0,699$), Ne% ($r=-0,025$; $p=0,885$), Ne# ($r=-0,006$; $p=0,973$), Lym% ($r=-0,096$; $p=0,584$), Lym# ($r=0,083$; $p=0,634$), Eo% ($r=0,146$; $p=0,403$), Eo# ($r=0,259$; $p=0,133$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı.

Kontrol grubunda deri perfüzyon değerleri ile sırasıyla; Wbc ($r=0,181$; $p=0,299$), Htc ($r=-0,082$; $p=0,639$), Hb ($r=-0,041$; $p=0,815$), Ne% ($r=-0,308$; $p=0,072$), Ne# ($r=0,062$; $p=0,721$), Eo% ($r=0,299$; $p=0,081$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı; Lym% ($r=0,339$; $p=0,047$), Lym# ($r=0,461$; $p=0,005$) ve Eo# ($r=0,356$; $p=0,036$) değerleri ile pozitif korelasyon bulundu.

Kontrol grubunda deri kalınlığı ile laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 4.17’de, deri elastisite kPa değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 4.18’de, deri perfüzyon değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi Tablo 4.19’da verildi.

Tablo 4.17. Kontrol grubunda deri kalınlığı ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	r*	p*
Wbc	0,077	0,661
Htc	-0,069	0,693
Hb	-0,073	0,675
Ne%	-0,112	0,521
Ne#	-0,037	0,834
Lym%	0,110	0,529
Lym#	0,195	0,261
Eo%	0,309	0,071
Eo#	0,329	0,053

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 4.18. Kontrol grubunda deri elastisite kPa değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	r*	p*
Wbc	0,094	0,590
Htc	-0,041	0,815
Hb	-0,068	0,699
Ne%	-0,025	0,885
Ne#	-0,006	0,973
Lym%	-0,096	0,584
Lym#	0,083	0,634
Eo%	0,146	0,403
Eo#	0,259	0,133

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Tablo 4.19. Kontrol grubunda deri perfüzyon değerleri ile laboratuvar değerleri ilişkisi

	r*	p*
Wbc	0,181	0,299
Htc	-0,082	0,639
Hb	-0,041	0,815
Ne%	-0,308	0,072
Ne#	0,062	0,721
Lym%	0,339	0,047
Lym#	0,461	0,005
Eo%	0,299	0,081
Eo#	0,356	0,036

* Spearman korelasyon testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Rozase, yüz derisi tutulumu ile günlük yaşamı etkileyebilen, yüzde kalıcı deformasyonlara yol açabilen, bu yönüyle psikososyal etkilerinin ön planda olduğu kronik bir inflamatuvar deri hastalığıdır [3].

Yapılan çalışmalar özellikle doğal immün sistemde meydana gelen değişimlerin, çeşitli tetikleyici faktörlerin de etkisiyle yüz derisinde akut ve kronik inflamasyonu ortaya çıkardığını göstermektedir [121].

İmmün sistem değişiklikleri rozase patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Doğal immün sistemin aktivasyonu ile çeşitli sitokinler ve antimikrobiyal peptidler artmaktadır [33].

Antimikrobiyal peptidlerden olan katelisidinler, nötrofillerin granüllerinde ve keratinositlerinde gövdesinde depolanmaktadır. Bir insan katelisidini olan hCAP18; KLK5 ve proteinaz-3 ile aktif formu olan LL-37'ye dönüştürülmektedir [34, 36, 37]. LL-37 antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra proinflamatuvar sitokin üretimi ve lökosit kemotoksisi ile immün aktivasyon ve anjiyogenezi destekleyici özelliklere sahiptir [38, 39]. Schaubert ve ark. rozase ile birlikte psoriasis ve atopik dermatit gibi inflamatuvar dermatozlar için de LL-37'nin rolünü araştırmıştır [122].

Rozaseli hastalarda ayrıca TLR2 ve MMP düzeyleri artmıştır. Membrana bağlı bir protein olan TLR2, bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı doğal bağışıklığın aktivasyonunda rol oynamaktadır. Aynı zamanda artmış TLR2 ekspresyonu, dış uyaranlara verilen inflamatuvar yanıtın artışına yol açmaktadır [33]. Picardo ve ark. rozase hastalarında deri mikrobiyomunun TLR2 üzerinden epidermal inflamasyonu tetiklediğini öne sürmüşlerdir [123]. Rozase hastalarında etkilenen deride artan MMP düzeyleri ile birlikte KLK5'in aktivasyonu artmıştır. Bununla birlikte hCAP18'in LL-37'ye dönüşümü de artacaktır [33, 38].

Nörovasküler sistemde ortaya çıkan değişiklikler de rozase etyopatogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Çeşitli çevresel etmenlerin nörovasküler sistem üzerinde etkilerinin ortaya çıkarılması rozasenin patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı geliştirmiştir [124].

TRP katyon kanallarının aktivasyonu, subtans P ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi nörojenik inflamasyon ve nosiseptif araçların salınımına yol açar. Bu vazoregülatuar maddeler rozasenin temel bulgusu olan kalıcı eritemin ortaya çıkmasına neden olur. Rozase hastalarında hem duyuusal sinirlerde hem de keratinositlerde TRPV1 reseptörünün daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra TRPA kanallarının da nörojenik vazodilatasyon yoluyla flaşing epizodlarına neden olduğu varsayılmaktadır [33, 36, 41-43]. Misery ve ark. hassas cilt tanımı üzerinden yayınladıkları çalışmada TRPV1'in iç, dış, fiziksel ve kimyasal uyarılara atfedilmiş bir termokanal olduğunu ortaya koymuştur [125].

Çeşitli tetikleyici faktörler de bu ve benzeri yollar üzerinden rozase patogeneze katkı sağlamaktadır. UV radyasyon; rozasenin en kritik indükleyicisi olarak ER stresini tetikleyerek katelisidin gibi antimikrobiyal peptidleri tetikler [5]. Mikrobiyal ajanlar TLR2'nin upregülasyonuna yol açar [27]. Diyetle ilişkili olarak sıcak, alkol, kapsaisin gibi maddeler TRP kanallarının aktivasyonuna neden olur [30]. Mental stres, sempatik sistemi nörokutanöz vasküler disregülasyona yol açar [31].

Vasküler, inflamatuvar veya fibrotik değişikliklerin etiyojisi, genetiği veya patofizyolojik temeli iyi anlaşılamamıştır. Klinik spektrum, eritemden (vazodilatasyon) papüllere/püstüllere (inflamatuvar infiltrat) ve fimalara (fibrozis, glandüler hiperplazi) kadar büyük bir değişkenlik içerir ve bu da onu nörovasküler sistem ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimi ve kronik inflamasyondan ciltte fibrozise kadar ilerlemeyi anlamak için değerli bir insan hastalığı modeli yapar. Uygun hayvan modellerinin olmaması, hastalık koşulları altında gözlemlenen moleküler yolları doğrulayan daha ileri translayonel araştırmaların önemini artırmaktadır [124]. Histolojik çalışmalar anjiogenezin, rozase hastalarında etkilenen deride ER stresi ile birlikte VEGF ve IL-8 artışının anjiyogeneze yol açtığını göstermiştir. Aynı zamanda yine ER stresinin anahtar mediyatörlerinden aktive transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) ve lipid mediatör S1P'nin, fibrojenik sitokinler TGFβ1 ve TGFβ2'nin deri fibrozisi ve rinofima patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. S1P ve TLR2 sinyalizasyonu proinflamatuvar sitokin üretimi, miyofibroblast farklılaşması ve deri fibroblastlarının göçünde birlikte rol almaktadır.

Ayrıca fibrozisin, geç dönem bulgusu değil, klinik bulgular henüz yerleşmeden histolojik olarak gösterilebilen erken bir bulgu olduğu bilinmektedir [5].

Çalışmamızın amacı rozase hastalığında kronik inflamasyon, anjiogenez ve fibrotik aktivite artışı sonucunda deri kalınlığı, elastisitesi ve doku perfüzyonunda meydana gelen değişimleri ortaya koymaktır. Bunun için, ultrason elastografi yöntemi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda deri kalınlığı, deri sertliğini ifade eden elastisite kPa değeri ve doku perfüzyonu düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bizim bilgilerimize göre rozase hastaları ile kontrolleri deri kalınlığı, elastisitesi ve doku perfüzyonu yönünden değerlendiren başka bir çalışma yoktur. Literatürde benzer bir çalışma bulunmadığı için bizim çalışmamızda elde edilen bulgularla karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte elastografi yöntemi ile deri ve doku elastisitesinin araştırıldığı başka hastalıklar da bulunmaktadır.

Elastografi tabanlı görüntüleme teknikleri, son yıllarda doku mekanik özelliklerinin invazif olmayan değerlendirmesi için büyük ilgi görmüştür. Bu teknikler, çeşitli patolojilerde değişen yumuşak doku elastikiyetinden yararlanarak tanı amaçlı kullanılabilecek nitel ve nicel bilgiler sağlar. Ölçümler, uygulanan bir mekanik kuvvete (kompresyon veya shear wave) yanıt olarak doku sertliğini tespit edebilen özel görüntüleme modlarında elde edilir [126]. Elastografi, karaciğer fibrozisi, bilier atrezi, hepatik vasküler konjesyon, serebral palsy (kas sertliği ölçümünde) [127], portal hipertansiyon [128] gibi hastalıklar ile meme, tiroid, prostat, karaciğer ve lenf nodu görüntülemelerinde kullanılmıştır [126].

Yong ve ark. tarafından farelerde bleomisin ile indüklenen sistemik skleroz modelinde yapılan çalışmada hasta grubunda deri sertliğinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece arttığı ifade edilmiştir. Ayrıca çalışmada kollajen liflerinin kalınlığının sklerotik deride arttığı histopatolojik olarak gösterilmiştir [8]. Bizim çalışmamızda rozase hastalarında etkilenen deride kronik inflamasyona bağlı fibrosis gelişimi ile beklenildiği üzere deri kalınlığı ve doku sertliği, yüz derisinde inflamatuvar bulguların olmadığı varsayılan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu.

Gao ve ark. rozase hastalarında lazer doppler yöntemi kullanarak burun çevresindeki deri dokusunun perfüzyonunu ölçmüşlerdir. Bu çalışmada akupunktur tedavisi öncesi ve sonrasında etkilenen deride perfüzyon değerleri karşılaştırılmış ve tedavi sonrası perfüzyon değerlerinin azaldığı belirtilmiştir. Böylelikle doku perfüzyon değerlerine dayanarak akupunktur tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir [129]. Hendriks ve ark. doppler perfüzyon görüntüleme yöntemi kullanarak psoriasis hastalarında tedavi öncesi ve sonrası deride doku perfüzyon değerlerini karşılaştırmışlardır. Tedavi ile gerileyen lezyonlarda tedavi sonrası ölçülen perfüzyon değerlerinin tedavi öncesine göre azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada perfüzyon değerlerinde saptanan azalma, tedavi başarısı ile ilişkilendirilmiştir [130]. McCoy ve ark. kadın paterni saç kaybında minoksidil tedavisi sonrası skalpte doku perfüzyonunu lazer doppler yöntemiyle değerlendirmiş ve tedavi sonrası doku perfüzyonunun artmış olduğunu saptamışlardır [131]. Bizim çalışmamızda doku perfüzyonu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz bu bulgunun, rozase hastalarında beklenildiği üzere kronik inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan anjiyogenez ve vasküler permeabilite artışı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde; kontrol grubunda boy ortalaması hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunun nedeninin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundaki erkek katılımcı sayısının hasta grubundan fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Rosenfeld yayınladığı çalışmada, evrimsel süreçte erkeklerin boy ortalamasının kadınlardan daha fazla olduğunu belirtmiştir [132]. Çalışmamızda hasta grubunun VKİ'si, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durumun, her iki grupta vücut ağırlığı bakımından fark saptanmamasına rağmen, kontrol grubunun boy ortalamasının hasta grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunun eğitim düzeyi, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu farkın, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubunda yaş ortalamasının hasta grubuna göre daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda hasta grubunda kozmetik ürün kullanım oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunun sebebinin, hasta grubunun hastalık semptomlarını

yatıştırmak veya saklamak için güneş koruyucu, yatıştırıcı krem veya pudra gibi kozmetik ürünleri daha fazla kullanmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Rosamila, yayınladığı çalışmada, rozase hastalarının tedavi arayışında öncelikle kozmetik ürünlere yöneldiğini belirtmiştir [133].

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri incelendiğinde; kontrol grubunda hemoglobin değerleri, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunun sebebinin; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubundaki erkek sayısının, hasta grubundan fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Rushton ve ark. yayınladıkları çalışmada, üreme çağıdaki kadınların, aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük hemoglobin ve ferritin seviyelerine sahip olduklarını belirtmiştir [134]. Çalışmamızda eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi değerleri kontrol grubunda, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca kontrol grubunda lenfosit yüzdesi, lenfosit sayısı ve eozinofil sayısı ile perfüzyon değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Ancak laboratuvar değerleri ile ilgili bu bulgularda neden-sonuç ilişkisi kurulamadı.

Çalışmamızda rozase hastalarında deri kalınlığı, deri sertliği, deri perfüzyonu değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre; kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan rozasede, deri kalınlığı, sertliği ve perfüzyonu ile inflamasyon sonucu ortaya çıkan doku fibrozisi ve anjiyogenezi arasında bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca bu ölçüm değerleri, inflamasyon ve hastalık aktivitesinin erken ve önemli göstergeleri olabilir. Bunlarla birlikte, çalışmamız kesitsel özellikte olduğu için neden sonuç ilişkisi tam anlamıyla kurulamamaktadır. Çalışmaya katılan hastalarda, hastalık aktivite skorlaması yapılmadığından, elde edilen ölçüm değerlerinin hastalık aktivitesi ile hangi ölçüde değişebileceği de öngörülememiştir. Ayrıca radyolojik ölçümlerde, hasta grubunda etkilenmemiş deri alanları ile etkilenen deri alanları karşılaştırması yapılmadığından, ölçümler için kişisel varyasyonların etkisi değerlendirilememiştir. Bunlar aynı zamanda çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Çalışmamız, rozase hastalarında, gelecekte yapılması planan klinik araştırmalar için bir basamak teşkil etmektedir. Deri kalınlığı, deri elastisitesi ve doku perfüzyonu değerlerinin, hastalığın erken tanısında ve hastalık aktivitesinin bir

belirteci olarak hastalık takibinde kullanılabilmesi için araştırmacılar standardize bir yöntem tayin etmelidirler. Böyle bir yöntem belirlenmesi durumunda, bir sonraki aşamada hastalık progresyonunun durdurulması ve kalıcı değişikliklerin ortaya çıkmadan önlenmesi için gerekli tedbirler ile tedaviler ve bunların etkinliği araştırılmalıdır.



6. SONUÇ

1. Çalışmamız, 35 rozase hastası ve 35 kontrol hastası ile yürütülmüştür. Çalışma gruplarında deri kalınlığı, elastisitesi ve doku perfüzyonu düzeyleri ölçülmüş, bu değerler, çalışma grupları arasında karşılaştırılmış; çalışma gruplarının kendi içlerinde, tanımlayıcı özellikler, klinik özellikler ve laboratuvar özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.
2. Deri kalınlığı değerleri hasta grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
3. Deri sertliği değerleri hasta grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
4. Doku perfüzyonu değerleri hasta grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
5. Hasta grubunda ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre radyolojik ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
6. Hasta grubu ve kontrol grubunun radyolojik ölçüm değerleri ile yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
7. Hasta grubunda tedavi alan ve almayanlar arasında radyolojik ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.
8. Hasta grubunda fimatöz subtip ve diğer subtipler arasında radyolojik ölçüm değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır.
9. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.
10. Hasta grubunda radyolojik ölçüm değerleri ile laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.
11. Kontrol grubunda deri kalınlığı ve deri sertliği ölçüm değerleri ile laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.

12. Kontrol grubunda doku perfüzyon değerleri ile Lym%, Lym# ve Eo# değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

13. Kontrol grubunda Eo% ve Eo# değerleri, hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.



7. KAYNAKLAR

1. Blount BW, Pelletier AL. Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. *Am Fam Physician*. 2002;66(3):435-440.
2. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352(8):793-803.
3. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. *Rook's textbook of dermatology*: Wiley-Blackwell 2016.
4. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey--Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1176-1181.
5. Plewig G, Melnik B, Chen W. *Plewig and Kligman's Acne and Rosacea*: Springer 2019.
6. Chauhan R, Loewenstein SN, Hassanein AH. Rhinophyma: Prevalence, Severity, Impact and Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:537-551.
7. Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(3):16-25.
8. Du Y, Liu CH, Lei L, Singh M, Li J, Hicks MJ, et al. Rapid, noninvasive quantitation of skin disease in systemic sclerosis using optical coherence elastography. *J Biomed Opt*. 2016;21(4):46002.
9. Powell FC. *Rosacea: diagnosis and management*: CRC Press 2008.
10. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):S2-14.

11. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598-605.
12. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):419-423.
13. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):269-273.
14. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138 Suppl 3:S179-183.
15. Michel JL, Cabibel F. [Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea]. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130(1 Pt 1):20-24.
16. Ramelet AA. Rosacea: a reaction pattern associated with ocular lesions and migraine? *Arch Dermatol*. 1994;130(11):1448.
17. Bakar Ö, Demirçay Z. The Etiopathogenesis and the new classification system of rosacea. *Türkderm*. 2007;41(3):77-80.
18. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):604-608.
19. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565-571.
20. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):S27-35.
21. Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(1):70-73.
22. Alexis AF. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare. *Cutis*. 2010;86(2):60-62.

23. Melnik BC. Rosacea: The Blessing of the Celts - An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):147-156.
24. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*: Elsevier 2017.
25. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):2-11.
26. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):875-876.
27. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1025-1032.
28. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(3):443-448.
29. 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):650-659.
30. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatology practical & conceptual.* 2017;7(4):31-37.
31. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental Stress Elicits Sustained and Reproducible Increases in Skin Sympathetic Nerve Activity. *Physiological reports.* 2013;1(1).
32. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).

33. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-758; quiz 759-760.
34. 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;13(8):975-980.
35. 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):1291-1297.
36. Chen Y, Moore CD, Zhang JY, Hall RP, 3rd, MacLeod AS, Liedtke W. TRPV4 Moves toward Center-Fold in Rosacea Pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):801-804.
37. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):989-998.
38. 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):1665-1672.
39. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):135-143.
40. 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 Dermatol Venereol*. 2011;25(5):544-548.
41. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579-586.

42. Pecze L, Szabó K, Széll M, Jósvey K, Kaszás K, Kúsz E, et al. Human keratinocytes are vanilloid resistant. *PLoS One*. 2008;3(10):e3419.
43. 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):1253-1262.
44. Pozsgai G, Bodkin JV, Graepel R, Bevan S, Andersson DA, Brain SD. Evidence for the pathophysiological relevance of TRPA1 receptors in the cardiovascular system in vivo. *Cardiovasc Res*. 2010;87(4):760-768.
45. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Suppl 1):S15-26.
46. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1501-1510.
47. Léoni S, Mesplé N, Aitali F, Chamaillard M, Boralevi F, Marques da Costa C, et al. [Metronidazole: alternative treatment for ocular and cutaneous rosacea in the pediatric population]. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(10):703-710.
48. 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;151(8):825-836.
49. Roberts JO, Ward CM. Rhinophyma. *J R Soc Med*. 1985;78(8):678-681.
50. Michaels JD, Cook-Norris RH, Lehman JS, Gibson LE. Adult with papular eruption on the central aspect of the face. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):410-412.
51. Powell FC. The histopathology of rosacea: 'where's the beef?'. *Dermatology*. 2004;209(3):173-174.

52. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1336-1343.
53. Sánchez JL, Berlingeri-Ramos AC, Dueño DV. Granulomatous rosacea. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(1):6-9.
54. el Darouti M, Zaher H. Lupus miliaris disseminatus faciei--pathologic study of early, fully developed, and late lesions. *Int J Dermatol*. 1993;32(7):508-511.
55. Kligman AM. Ocular rosacea. Current concepts and therapy. *Arch Dermatol*. 1997;133(1):89-90.
56. Tidman MJ. Improving the management of rosacea in primary care. *Practitioner*. 2014;258(1775):27-30, 23.
57. Kuflik JH, Schwartz RA. Acneiform Eruptions Clinical Presentation Available: <https://emedicine.medscape.com/article/1072536-clinical>. Accessed 05.07.21.
58. Friedman P, Sabban EC, Cabo H. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicidosis. *Dermatology practical & conceptual*. 2017;7(1):35-38.
59. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatology and therapy*. 2016;6(4):471-507.
60. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365-381.
61. Taylor SC, David JN. Acne and Rosacea: A Closer Look at Skin of Color Available: <https://www.medscape.org/viewarticle/770773>. Accessed 05.07.21.
62. Ooi ET, Tidman MJ. Improving the management of seborrhoeic dermatitis. *Practitioner*. 2014;258(1768):23-26, 23.

63. Sonthalia S, Arora R, Chhabra N, Khopkar U. Favre-Racouchot syndrome. Indian dermatology online journal. 2014;5(Suppl 2):S128-129.
64. Barankin B, Guenther L. Rosacea and atopic dermatitis. Two common oculocutaneous disorders. Can Fam Physician. 2002;48:721-724.
65. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2014;90(4):229-235.
66. Datta I, CasbDas B, Vincent AL, Greene JN. The red face: Erysipelas versus, Parvovirus B19, SLE, and Rosacea. J Asian Biomed. 2009;3:681-688.
67. de Bersaques J. Historical notes on (Acne) rosacea. Eur J Dermatol. 1995;5(1):16-22.
68. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2016;14 Suppl 6:4-15.
69. Gauwerky K, Klovekorn W, Korting HC, Lehmann P, Meigel EM, Reinel D, et al. Rosacea. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2009;7(11):996-1003.
70. Tan J, Almeida LM, 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;176(2):431-438.
71. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M, Schöfer H, Lehmann P, et al. Rosacea - S1 guideline. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2013;11(8):768-780; 768-779.

72. 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 Dermatol Venereol*. 2011;25(2):188-200.
73. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E, Webster G, Thiboutot D. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis*. 2013;91(3 Suppl):1-8.
74. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):651-662.
75. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):836-845.
76. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2014;13(3):316-323.
77. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):761-770; quiz 771-762.
78. Taieb A, Passeron T, Ruzicka T, Berth-Jones J, Jacovella J, Huang MY, et al. Ivermectin cream improves health-related quality of life in patients with rosacea: data from a randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1366-1368.
79. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1103-1110.

80. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):633-641.
81. Layton AM, Schaller M, Homey B, Hofmann MA, Bewley AP, Lehmann P, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2405-2410.
82. Holmes AD, Waite KA, Chen MC, Palaniswamy K, Wiser TH, Draelos ZD, et al. Dermatological Adverse Events Associated with Topical Brimonidine Gel 0.33% in Subjects with Erythema of Rosacea: A Retrospective Review of Clinical Studies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(8):29-35.
83. Cookson H, McFadden J, White J, White IR. Allergic contact dermatitis caused by Mirvaso®, brimonidine tartrate gel 0.33%, a new topical treatment for rosaceal erythema. *Contact Dermatitis*. 2015;73(6):366-367.
84. Lowe E, Lim S. Paradoxical Erythema Reaction of Long-term Topical Brimonidine Gel for the Treatment of Facial Erythema of Rosacea. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2016;15(6):763-765.
85. Ilkovitch D, Pomerantz RG. Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):e109-110.
86. Johnson AW, Johnson SM. The Role of Topical Brimonidine Tartrate Gel as a Novel Therapeutic Option for Persistent Facial Erythema Associated with Rosacea. *Dermatology and therapy*. 2015;5(3):171-181.
87. Del Rosso JQ. Evaluating the role of topical therapies in the management of rosacea: focus on combination sodium sulfacetamide and sulfur formulations. *Cutis*. 2004;73(1 Suppl):29-33.
88. Mills OH, Jr., Kligman AM. Letter: Topically applied erythromycin in rosacea. *Arch Dermatol*. 1976;112(4):553-554.

89. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afşar FS. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol*. 2004;31(8):610-617.
90. Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, Naraghi Z, Jebraeili R. Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2105-2117.
91. Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, Chang TC, Cheng C, Chung CM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2012;11(3):333-339.
92. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):107-108.
93. Rashid MU, Panagiotidis G, Bäckström T, Weintraub A, Nord CE. Ecological impact of doxycycline at low dose on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(4):352-357.
94. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol*. 2000;71(9):1472-1483.
95. 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*. 2007;56(5):791-802.
96. Walker C, Preshaw PM, Novak J, Hefti AF, Bradshaw M, Powala C. Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *J Clin Periodontol*. 2005;32(11):1163-1169.

97. Schachter D, Schachter RK, Long B, Shiffman N, Lester R, Miller S, et al. Comparison of metronidazole 1% cream versus oral tetracycline in patients with rosacea. *Drug Investig.* 1991;3(4):220-224.
98. Modi S, Harting M, Rosen T. Azithromycin as an alternative rosacea therapy when tetracyclines prove problematic. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2008;7(9):898-899.
99. Sbidian E, Vicaud É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1124-1129.
100. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1081-1083.
101. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* 2009;26(6):651-659.
102. Hofmann MA, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2016;14 Suppl 6:38-43.
103. Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Eichenfield LF, et al. Consensus recommendations from the American acne & rosacea society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices. *Cutis.* 2014;93(2):71-76.
104. Jansen T, Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg.* 1998;14(4):241-253.
105. Schweinzer K, Kofler L, Spott C, Krug M, Schulz C, Schnabl SM, et al. Surgical treatment of rhinophyma: experience from a German cohort of 70 patients. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):281-285.

106. Göktay F, Erfan G, Çelik NS, Öztürk C, Doruk T, Albayrak H, et al. Early Cosmetic Results and Midterm Follow-up Findings of Rhinophyma Patients Treated With High-Frequency Electrosurgery and a Discussion on the Severity Assessment of the Disease. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3):221-226.
107. Payne WG, Wang X, Walusimbi M, Ko F, Wright TE, Robson MC. Further evidence for the role of fibrosis in the pathobiology of rhinophyma. *Ann Plast Surg.* 2002;48(6):641-645.
108. Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:173-194.
109. 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;57(5):800-805.
110. Chin MS, Freniere BB, Bonney CF, Lancerotto L, Saleeby JH, Lo YC, et al. Skin perfusion and oxygenation changes in radiation fibrosis. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(4):707-716.
111. Agishev TT, Topuzov EE, Krasnozhan DA, Petrachkov AO, Pavlov RV, Doniyarov SH. Determination of oxygen perfusion in the area of radiation-induced fibrosis of the skin in patients with breast cancer and its role in pathogenesis of late radiation injury. *Exp Oncol.* 2018;40(3):235-238.
112. 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;50(6):907-912.
113. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):148-155.
114. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer 2009.

115. Sohn YM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Kim SJ. Sonographic elastography combined with conventional sonography: how much is it helpful for diagnostic performance? *J Ultrasound Med.* 2009;28(4):413-420.
116. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology.* 2006;239(2):341-350.
117. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, et al. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(6):394-398.
118. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 2008;18(5):523-531.
119. Rivaz H, Boctor E, Foroughi P, Zellars R, Fichtinger G, Hager G. Ultrasound elastography: a dynamic programming approach. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008;27(10):1373-1377.
120. Baldwin HE. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2012;11(6):725-730.
121. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-376.
122. Schaubert J, Ruzicka T, Rupec RA. [Cathelicidin LL-37. A central factor in the pathogenesis of inflammatory dermatoses?]. *Hautarzt.* 2008;59(1):72-74.
123. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S85-86.
124. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol.* 2017;26(8):659-667.

125. Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 1:2-8.
126. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329.
127. Thumar V, Squires JH, Spicer PJ, Robinson AL, Chan SS. Ultrasound Elastography Applications in Pediatrics. *Ultrasound quarterly*. 2018;34(4):199-205.
128. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol*. 2017;67(2):399-411.
129. Gao Y, Lin W, Zhou S, Shi G, He J, Chen Y. Treatment of Rosacea using acupuncture for improving the local skin microcirculation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11931.
130. Hendriks AG, van de Kerkhof PC, de Jonge CS, Lucas M, Steenbergen W, Seyger MM. Clearing of psoriasis documented by laser Doppler perfusion imaging contrasts remaining elevation of dermal expression levels of CD31. *Skin Res Technol*. 2015;21(3):340-345.
131. McCoy J, Kovacevic M, Situm M, Stanimirovic A, Bolanca Z, Goren A. Doppler laser imaging predicts response to topical minoxidil in the treatment of female pattern hair loss. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(1):131-134.
132. Rosenfeld RG. Gender differences in height: an evolutionary perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17 Suppl 4:1267-1271.
133. Rosamilia LL. Over-the-counter treatments for acne and rosacea. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(2):87-95.
134. Rushton DH, Barth JH. What is the evidence for gender differences in ferritin and haemoglobin? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(1):1-9.

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih: .../.../2021

Versiyon No:01

Sayfa 1/2

“İLAÇ DIŞI / GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK OLAN “HASTALAR” İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Rozase hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında, Dr. Özgür GÜNDÜZ’ün sorumluluğu altındadır.

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

- Araştırmanın temel amacı: Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirmektir.
- Araştırma tek merkezli bir çalışmadır. Rozase tanısı konulmuş 35 kişilik bir hasta grubu çalışmaya dâhil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Bir olgu rapor formu doldurulup bilgileriniz alındıktan sonra onamınız alınacaktır.

- Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin(alışılmış) tanı ve tedavi işlemlerinizi yapılacaktır.
- Önceden belirlenen deri alanlarında Radyoloji Anabilim Dalında elastografi isimli yöntemle deri yapınız non-invaziv olarak (cerrahi işlem gerektirmeyecek şekilde) değerlendirilecektir.
- Araştırmanın 6 ayda tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Size rutin takip ve tedaviniz ile birlikte yalnızca non-invaziv olarak elastografi yöntemi uygulanacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmamızda; hipotezin doğrulanmasıyla, rozasenin erken evrelerinde elastografi ile erken tanı konulabilme imkânının sağlanabileceği düşünülmüştür ve bu çalışma sonraki birçok araştırmaya referans olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

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

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Dr. Murat DURAK GÖREVİ: Araştırma Görevlisi TELEFON: /

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Murat DURAK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Murat DURAK'ı, e Ankara Yolu 7.Km Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. Yahşıhan/Kırıkkale adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

**“İLAÇ DIŞI / GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK OLAN “KONTROL GRUBU” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

“Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Özgür GÜNDÜZ’ün sorumluluğu altındadır.

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

- Araştırmanın temel amacı: Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirmektir.
- Araştırma tek merkezli bir çalışmadır. 35 rozase hasta grubu ve 35 kontrol grubu alınacaktır.
- Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, çalışma konusunu oluşturan hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin de (veya/duruma göre diğer bireylerin de) katılımına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.
- Kontrol grubu; polikliniğe başvuran, 18 yaşından büyük, rozase tanısı olmayan, deri kalınlığını, elastisitesini ve doku perfüzyonunu etkileyen, seboreik dermatit, sistemik sklerozis, diskoid lupus eritematozus gibi hastalıkları olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllüler alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Bir olgu rapor formu doldurulup bilgileriniz alındıktan sonra onamınız alınacaktır.

- Hastaneye gelme nedeniniz için yapılan rutin(alışılmış) tetkik ve tedavi işlemlerinizi sonrasında elastografi isimli yöntemle Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda deri ölçümlerinizi yapılacaktır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir ek girişim yapılmayacaktır.
- Araştırmanın 6 ayda tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Size rutin takip ve tedavinizin yanı sıra non-invaziv bir yöntem olan elastografi dışında herhangi başka bir ek girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz.

Çalışmada yer almanın yararları nelerdir?

Araştırmamızda; hipotezin doğrulanmasıyla, rozasenin erken evrelerinde elastografi ile erken tanı konulabilme imkanının sağlanabileceği düşünülmüştür ve bu çalışma sonraki birçok araştırmaya referans olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

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

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Dr. Murat DURAK GÖREVİ: Araştırma Görevlisi TELEFON:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında, Dr. Murat DURAK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Murat DURAK'ı, Ankara Yolu 7.Km Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. Yahşihan/Kırıkkale adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK 2. OLGU RAPOR FORMU

Olgu Rapor Formu

Hasta	
Kontrol	

Dosya No:

Cinsiyet: Erkek () Kadın ()

Yaş:

Meslek:

Medeni durum:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Eğitim durumu: ilköğretim() lise() lisans ve üzeri()

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Daha önceki tedavi durumu: Almamış ()

Almış ()

Sigara kullanımı: Var () Yok ()

Çay-kahve tüketimi:

Alkol kullanımı:Var() Yok()

Kontakt dermatit öyküsü: ()

Kozmetik kullanımı:

Rozase Alt Tipi	
Eritematotelanjiyektatik	[]
Papülopüstüler	[]
Fimatöz	[]
Oküler	[]

Radyolojik Ölçüm Sonuçları	
Deri kalınlığı	
Elastisite	
Perfüzyon	

WBC	HTC	HB	NE%	NE#	LYM%	LYM#	EO%	EO#
ANA:			Anti-dsDNA					

- Tanısal fenotipler:
 - Periyodik olarak şiddeti artan, karakteristik şekilli kalıcı santrofasyal eritem []
 - Fimatöz bulgular []
- Majör fenotipler:
 - Flaşing (geçici eritem) []
 - Papüller ve püstüller []
 - Telenjektaziler []
 - Göz bulguları []
 - Göz kapaklarında telanjektaziler
 - İnterpalpebral konjonktival injeksiyon
 - Korneada kürek şekilli infiltratlar
 - Sklerit ve sklerokeratit
- Sekonder fenotipler:
 - Yanma []
 - Batma[]
 - Ödem []
 - Deride kuruluk []
 - Göz bulguları []
 - Bal rengi krutlar ve kirpik diplerinde yakalık tarzı kepeklenme
 - Göz kapağı kenarlarında düzensizlik
 - Gözyaşı disfonksiyonu (kırılma süresinde kısalma)

EK 3. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHSİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Özgür GÜNDÜZ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlensel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Nisan 2021	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (2 Adet)	Nisan 2021	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Nisan 2021	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BAŞVURU FORMU	Nisan 2021	02	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06/05	Tarih: 06.05.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Aydanur EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmamalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında deri elastisitesi, kalınlığı ve doku perfüzyonunun elastografi ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Oğuz EROĞLU	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Nesrin BÜYÜKTORTOP GÖKÇİNAR	Göz Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğrt. Üyesi Funda Bulut ARIKAN	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.