

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**ROZASEALI HASTALARDA**  
**VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖR POLİMORFİZMİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Yıldız KANTARCI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA**  
**2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Sibel Ersoy Evans'a;

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında bilimsel ve sıcak bir çalışma, öğrenme, üretme ortamı sağlayan ve desteklerini yakından hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Z.Nilgün Atakan, Prof. Dr.Ayşen Karaduman, Prof.Dr. Gül Erkin Özeygen ve Prof.Dr. Gonca Elçin'e;

Tezin yeterli hasta sayısına ulaşmasını sağlayan, desteklerini ve iyi niyetlerini her an hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma;

Tezimin Biyokimya Anabilim Dalında yapılan değerlendirmelere katkıları için Doç. Dr. İncilay Lay ve Uzm. Dr. Tuba Bozduman'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yapılan fizik incelemeler için Doç. Dr. Cem Mocan'a;

Bana her zaman destek olan aileme ve sevgili eşim Mutlu Hayran'a sonsuz teşekkür ederim.

Mart 2014

Yıldız KANTARCI

## ÖZET

**KANTARCI Y. Rozasea'lı hastalarda vasküler endotelyal büyüme faktör polimorfizminin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.** Rozasea kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte rozasea gelişiminde vasküler bir anormalliğin rol oynadığı düşünülmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenez, vasküler geçirgenlik artışı ve inflamasyonda görev alan, endotele özgü bir büyüme faktörüdür. Rozaseada VEGF'in etkisini araştıran çalışmalarda dokuda VEGF ve reseptörlerinin ekspresyonunda artış izlenmiştir. Çalışmamızda rozasea hastalarında VEGF (+405C/G), VEGF (-460T/C), VEGF (-1540C/A), VEGF (-1451C/T) ve VEGF (-1512Ins18) gen polimorfizmleri ile VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 düzeyleri incelendi. Çalışmaya yaş ve cinsiyet uyumlu rozasea tanısı almış 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta takip formuna kaydedildi. Tüm katılımcılardan tam kan ve serum örnekleri toplandı. PCR ve elektroforez yöntemleriyle VEGF polimorfizmi; ELİSA yöntemi ile VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 serum konsantrasyonları incelendi. Çalışmaya katılan hastaların % 77'si (n=77) kadın, % 23'ü (n=23) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 44,6 ± 12,5 yıl olarak hesaplandı. Eritematotelenjiektatik (ET) tip rozaseanın en sık görülen tipi ve rozasea hastalarının % 95'inde (n=95) değişen şiddette göz bulguları saptandı. Rozasealı hastalarda VEGF (+405 C/G)'nin hem homozigot hem de heterozigot polimorfizm sıklığı kontrollerden yüksekti (p=0,017). VEGF (+405 C/G)'nin heterozigot polimorfizmi rozasea riskini 1,7 kat arttırırken homozigotlarda artış 2,3 kattı (p=0,017). Eritematotelenjiektatik (ET) rozasea şiddeti ile VEGF (+405 C/G) polimorfizmi arasında ve fimatöz rozasea şiddeti ile VEGF (-460 T/C) polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu (p=0,002 ve p=0,01 ). Hardy-Weinberg dengesi değerlendirildiğinde tüm lokuslar için eşitliğin, kontrol ve hasta grubunda VEGF (+405 C/G) polimorfizmi (p<0,001), hasta grubunda (p=0,028) VEGF (-1512 Ins18) polimorfizmi için anlamlı ölçüde bozulduğu saptandı. VEGF polimorfizm sonuçlarının kombinasyonları incelendiğinde en az bir polimorfizm varlığının rozasea riskini 3,27 kat arttırdığı (OR: 3,27, % 95 G.A.:1,77-6,05) görüldü. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin serum konsantrasyonlarının rozasealı hastalar ve kontrol grubunda benzer olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak çalışmamızda Türk toplumunda VEGF (+405 C/G) polimorfizminin rozasea riskini arttırdığı görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Rozasea, vasküler endotelyal büyüme faktörü, VEGF Polimorfizmi

## ABSTRACT

**KANTARCI Y. The investigation of vascular endothelial growth factor polymorphism in patients with rosacea. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, 2014.** Rosacea is a chronic inflammatory skin disease. Its pathogenesis remains unclear, but many studies suggest a vascular etiology. Vascular endothelial growth factor is an endothelial specific growth factor which plays an important role in angiogenesis, vascular permeability and inflammation. In studies investigating the role of VEGF in pathogenesis of rosacea, increased expression of VEGF and its receptors have been detected. We investigated VEGF (+405 C/G), VEGF (-460T/C), VEGF (-1540C/A), VEGF (-1451C/T) and VEGF (-1512Ins18) polymorphisms and serum level of VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 in patients with rosacea. 100 rosacea patients and 100 age and sex-matched controls were included in the study. Demographic and clinical features of the patients were recorded. Blood and serum samples were collected. PCR and gel electrophoresis is used to detect VEGF polymorphism and serum VEGF, VEGFR1, VEGFR2 levels were analyzed with ELISA. % 77 of the patients were female, % 23 were male. Mean of age was  $44,6 \pm 12,5$  years. Erythematotelangiectatic (ET) rosacea was the most common subtype recorded and ocular involvement with variable severity was detected in % 95 of rosacea patients. Both homozygous and heterozygous polymorphism of VEGF (+405 C/G) was more frequent in rosacea patients compared to control group ( $p=0,017$ ). Heterozygous polymorphism of VEGF (+405 C/G) increased rosacea risk 1,7-fold whereas homozygous polymorphism increased rosacea risk 2,3-fold. A positive correlation between severities of ET rosacea and (+405 C/G) polymorphism and phymatous rosacea and VEGF (-460 T/C) polymorphism was found ( $p=0,002$  ve  $p=0.01$ ). Deviation from Hardy-Weinberg equilibrium was found in the patient ( $p < 0.001$ ) and control ( $p < 0.001$ ) groups for VEGF (+405 C/D); in patient group ( $p = 0.028$ ) for VEGF (-1512 Ins18) polymorphism. Analysis of combinations of VEGF polymorphism revealed that presence of at least one polymorphism increased rosacea risk by 3.27 fold (OR:3.27, 95 % CI:1.77-6.05). Serum concentrations of VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2 were similar between rosacea patients and control group. In conclusion, our study revealed that VEGF (+405 C/G) polymorphism increased rosacea risk.

**Keywords:** Rosacea, vascular endothelial growth factor, VEGF polymorphism

# İÇİNDEKİLER

ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Rozasea.....	3
2.1.1.Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Klinik .....	12
2.1.5. Rozasea Alt Tipleri .....	13
2.1.6. Rozasea Varyantları .....	17
2.1.7. Histopatoloji.....	19
2.1.8. Ayırıcı Tanı .....	19
2.1.9. Tanı .....	21
2.1.10. Tedavi .....	21
2.2. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) .....	29
2.2.1. VEGF Tipleri .....	29
2.2.2. VEGF Reseptörleri.....	32
2.2.3. VEGF'in Fizyolojik Anjiyogenezdeki Rolü .....	34
2.2.4. VEGF'in Patolojik Anjiyogenezdeki Rolü .....	36
2.2.5. VEGF'in Anjiyogenez Dışı Görevleri .....	36
2.2.6. VEGF Salınımı ve Regülasyonu .....	37
2.2.7. VEGF ile İlişkili Hastalıklar ve VEGF'in Tedavideki Rolü.....	37
2.2.8. VEGF ve Deri .....	40
2.2.9. VEGF Polimorfizmi.....	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	44
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi.....	44
3.2. Hasta Değerlendirme .....	44
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Serumların Ayrılması.....	45

3.4. Gereçler .....	45
3.4.1. Kullanılan Kimyasal Bileşikler .....	45
3.4.2. Kullanılan Cihazlar .....	46
3.5. Yöntemler .....	46
3.5.1. Tam kandan DNA izolasyonu .....	46
3.5.2. DNA saflığı ve miktar tayini .....	47
3.5.3. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) .....	47
3.5.4. Restriksiyon enzim analizleri .....	51
3.5.5. Agaroz jel elektroforezi .....	54
3.5.6. NuSieve Agaroz Jel Elektroforez .....	54
3.5.7. VEGF Ölçümü .....	54
3.5.8. VEGFR-1 Ölçümü .....	54
3.5.9. VEGFR-2 Ölçümü .....	54
3.5.10. İstatistiksel Yöntem .....	54
4. BULGULAR .....	56
4.1. Demografik Özellikler .....	56
4.2. Klinik Özellikler .....	58
4.3. VEGF Polimorfizminin İncelenmesi .....	62
4.3.1. VEGF (+405 C/G) Polimorfizmi .....	62
4.3.2. VEGF (-460 T/C) Polimorfizmi .....	62
4.3.3. VEGF (-1540 C/A) Polimorfizmi .....	63
4.3.4. VEGF (-1512Ins18) Polimorfizmi .....	64
4.4. VEGF Genotip Dağılımı .....	64
4.5. VEGF Polimorfizm Kombinasyonları ve Hardy -Weinberg dengesi .....	71
4.6. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 Serum Düzeyleri .....	73
5. TARTIŞMA .....	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	88
KAYNAKLAR .....	90
EKLER .....	106
EK 1. Rozasealı Hastalarda VEGF Polimorfizminin İncelenmesi Hasta Takip Formu .....	106
EK 2. Oküler Rozasealı Hastalarda VEGF Polimorfizminin İncelenmesi Hasta Takip Formu .....	109
EK 3. Dermatoloji-Moleküler biyoloji Araştırmaları için Aydınlatılmış Onam Formu Kontrol Grubu .....	110

EK 4. Dermatoloji-Molekiler biyoloji Araştırmaları için Aydınlatılmış Onam Formu Hasta Grubu .....	112
EK 5. Etik Kurul Değerlendirme Raporu.....	114

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AML	: Akut Miyelositik Lösemi
BCC	: Bazal Hücreli Karsinom
CCL20	: Kemokin (c-c motif) ligant 20
CRP	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid
CXCL1	: Kemokin (c-x-c motif) ligant 1
CXCL8	: Kemokin (c-x-c motif) ligant 8
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EG-VEGF	: Endokrin gland kaynaklı Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunassay
ET	: Eritematotelenjektatik
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
flt-1	: <i>Fms Like</i> Tirozin Kinaz-1
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni uyarma faktörü
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HIF	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör
IFN- $\gamma$	: İnterferon- $\gamma$
IGF- 1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-17	: İnterlökin-17
IL-6	: İnterlökin-6
IPL	: İntense Pulse Light
IRES-B	: <i>İnternal Ribosome Entry Site B</i>
KDR	: Kinaz <i>Domain Region</i>
KGF	: Keratinosit Büyüme Faktörü
LASER	: Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation
MHC	: Majör Histokompatibility Kompleks
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz
Nd: YAG	: Neodymium-doped yttrium aluminum garnet
NO	: Nitrik Oksit

Np-1	: Nörofilin-1
Np-2	: Nörofilin-2
NSAID	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDL	: Pulsed-dye Lazer
PLGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PP	: Papülo-püstüler
PRP	: Patern Tanıma Peptitleri
PRR	: Patern Tanıma Reseptörleri
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
SCC	: Skuamoz Hücreli Karsinom
TGF- $\alpha$	: Tranforme Edici Büyüme Faktörü
Th 1	: Yardımcı T hücresi 1
Th 17	: Yardımcı T Hücresi 17
TLR	: Toll Benzeri Reseptörler
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör - $\alpha$
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR-1	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptör 1
VEGFR-2	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptör 2

## TABLolar

<b>Tablo 2.1.</b> Koch Kriterleri [39].....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Rozaseada Klinik Skorlama [92].....	16
<b>Tablo 2.3.</b> Rozasea Papül ve Püstüllerinin Şiddet Derecelendirilmesi [92].....	17
<b>Tablo 2.4.</b> COX inhibisyonu yapan ilaçlar [249] .....	40
<b>Tablo 3.1.</b> Polimorfizm çalışmaları için dizayn edilen primerler ve ilgili gen ürünleri .....	48
<b>Tablo 3.2.</b> VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için PCR tepkime ortamı .....	49
<b>Tablo 3.3.</b> PCR yöntemi için sıcaklık döngüleri .....	49
<b>Tablo 3.5.</b> PCR yöntemi için sıcaklık döngüleri .....	50
<b>Tablo 3.6.</b> VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri için PCR tepkime ortamı .....	51
<b>Tablo 3.7.</b> PCR yöntemi için sıcaklık döngüleri .....	51
<b>Tablo 3.8.</b> <i>BsmFI</i> restriksiyon enzimi için hazırlanan tepkime ortamı.....	52
<b>Tablo 3.9.</b> <i>BstUI</i> ve <i>BgIII</i> restriksiyon enzimi için hazırlanan reaksiyon ortamı.....	53
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı .....	56
<b>Tablo 4.2</b> Rozasea hastalarında Fitzpatrick deri fototipi dağılımı.....	57
<b>Tablo 4.3.</b> Rozasea alt tipleri ve şiddetlerinin dağılımı .....	58
<b>Tablo 4.4.</b> Oküler rozaseada tutulum alanları ve şiddeti .....	59
<b>Tablo 4.5.</b> Rozaseaya eşlik eden semptomlar .....	60
<b>Tablo 4.6.</b> Rozaseada şikayetleri arttıran faktörlerin dağılımı .....	61
<b>Tablo 4.7.</b> Rozasea hastalarında kullanılan tedaviler ve tedavi yanıtları .....	61
<b>Tablo 4.8.</b> VEGF polimorfizmlerinin rozasea ve kontrol grubundaki dağılımı .....	65
<b>Tablo 4.9.</b> Farklı genetik geçiş modelleri için VEGF (+405 C/G) polimorfizminin getirdiği artmış tahmini rozasea riski.....	67
<b>Tablo 4.10.</b> VEGF polimorfizmi ile aile hikayesi varlığı arasındaki ilişki .....	69
<b>Tablo 4.11.</b> VEGF polimorfizminde tedaviye yanıt .....	70
<b>Tablo 4.12.</b> En sık görülen VEGF polimorfizm gen kombinasyonları .....	72
<b>Tablo 4.13.</b> VEGF polimorfizmlerinin Hardy-Weinberg dengesinin rozasea ve kontrol grubundaki incelemeleri .....	73
<b>Tablo 4.14.</b> Hasta ve kontrol gruplarının VEGF, VEGFR1, VEGFR2 düzeyleri .....	74

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Rozasea patogenezi.....	11
Şekil 2.2. VEGF, VEGFR ve etkileri [162] .....	34
Şekil 2.3. VEGF, VEGFR ve hücre içi etkileri [161] .....	34
Şekil 3.1. VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için farklı sıcaklıklarda yapılan <i>gradient</i> PCR ..	48
görüntüsü .....	48
Şekil 3.2. <i>BsmFI</i> restriksiyon enziminin kesim bölgesi.....	52
Şekil 3.3. <i>BstUI</i> restriksiyon enziminin kesim bölgesi .....	53
Şekil 3.4. <i>BgIII</i> restriksiyon enziminin kesim bölgesi .....	53
Şekil 4.1. Rozasea hastalarında aile öyküsü varlığı .....	57
Şekil 4.2. Sigara kullanımının fimatöz rozasea şiddetine etkisi.....	60
Şekil 4.3. VEGF (+405 C/G) polimorfizmi <i>BsmfI</i> restriksiyon enzim analizi.....	62
Şekil 4.4. VEGF (-460 T/C) polimorfizmi <i>BstU1</i> restriksiyon enzim analizi. ....	63
Şekil 4.5. VEGF (-1540 C/A) polimorfizmi <i>Bg1II</i> restriksiyon enzim analizi.....	63
Şekil 4.6. VEGF (-1512Ins18) polimorfizmi analizi. ....	64
Şekil 4.7. VEGF (+405 C/G) polimorfizminin rozasea ve kontrol grubundaki dağılımları ....	66
Şekil 4.8. ET rozaseada VEGF (+405 C/G) polimorfizmi ile şiddet arasındaki ilişki.....	66
Şekil 4.9. VEGF -460 T/C polimorfizmi ile fimatöz rozasea şiddeti arasındaki ilişki .....	68
Şekil 4.10. Rozasea ve Kontrol Grubunda VEGF plazma konsantrasyonlarının dağılımı .....	74
Şekil 4.11. Rozasea ve Kontrol Grubunda VEGFR-1 plazma konsantrasyonlarının dağılımı	75
Şekil 4.12. Rozasea ve Kontrol Grubunda VEGFR-2 plazma konsantrasyonlarının dağılımı	75

## 1. GİRİŞ

Rozasea genellikle yüzün orta kısmını tutan eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklığı çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte %1 ile %22 arasındadır. Genellikle 30-50 yaş arası, deri fototipi 1 ve 2 olan erişkinlerde görülmekle birlikte tüm yaş ve deri fototiplerinde bildirilmiştir [1-6].

Rozaseanın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların çoğunda yüzün kolay kızarması ve kademeli olarak artan eritemin izlenmesi, eritematotelenjektatik (ET) rozasealı hastalarda izlenen telenjektaziler vasküler bir anormalliğin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Vasküler yanıt ve kan akımındaki değişiklikler, vazodilatasyon ve anjiyogenezin fizyokimyasal uyarımı, ilerleyen kronik vazodilatasyon ve anjiyogenez sonucu oluşan sabit damar değişiklikleri ve kalıcı eritem rozaseada izlenen vasküler değişikliklerdir [7].

Vazodilatasyon ve anjiyogenezin kimyasal uyarımında nitrik oksit (NO), katekolaminler ve VEGF gibi birçok medyatör rol oynamaktadır [7].

VEGF; geni kromozom 6p.21'de lokalize, normal epidermis ve deri uzantılarında ekspres edilen endotele spesifik bir büyüme faktörüdür [8, 9]. Embriyogenez, iskelet büyümesi, yara iyileşmesi ve reproduktif sistem fonksiyonları üzerindeki fizyolojik görevleri dışında inflamatuvar hastalıklar ve tümörde patolojik anjiyogenez ve vasküler geçirgenlik artışının en önemli pozitif düzenleyicilerinden biridir [10-13].

Vasküler değişiklikler ve inflamasyonun, patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen rozaseada VEGF'in rolünü inceleyen çalışmalar oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda rozasealı hastalardan alınan deri biyopsilerinde VEGF, VEGF reseptör 1 (VEGF-R1) ve reseptör 2 (VEGF-R2) ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur [14, 15]. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde rozaseada VEGF polimorfizmini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, Türk popülasyonunda rozaseaya duyarlılığın VEGF +405C/G, -460T/C, -1540C/A ve -1451C/T gen polimorfizmleri ile ilişkisini açığa çıkarmak ve bu genetik varyasyonların VEGF protein düzeyine etkisini analiz etmek, VEGF'in bağlanarak etkisini gösterdiği serum VEGF-R1 (flt-1) ve VEGF-R2 (KDR) düzeylerini incelemektir. Rozasealı hastalarda VEGF polimorfizminin gösterilmesi ve fonksiyonel çalışmaların (VEGF ve VEGF reseptör düzeyleri) yapılması hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına ve özellikle Türk hastalarda etnik duyarlılığın belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Çalışmamız

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rozasea

#### 2.1.1. Tanım

Rozasea, sık görülen, özellikle yüz orta kısmını etkileyen; kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Pembe rengi nedeniyle halk arasında “gül hastalığı” olarak bilinmektedir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Rozasea sık görülen bir deri hastalığıdır ve sıklığı etnik köken, yaş ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir.

#### Coğrafya

Rozasea sıklığı Estonya ve Almanya’da yapılan çalışmalarda sırasıyla % 22 [1] ve % 2,2 [3] olarak bulunmuştur. Doe ve arkadaşlarının yaptığı Gana ve İngiltere’de görülen deri hastalıklarının karşılaştırıldığı çalışmada ise rozasea sıklığı İngiltere’de %1,6 iken Gana’da rozaseaya hiç rastlanmamıştır [2].

Rozasea deri fototipi I ve II olan Kuzey Avrupalılarda daha sıktır fakat Afrikalı-Amerikalılar ve Asyalılarda da bildirilmiştir [5, 6, 16].

#### Yaş ve Cinsiyet

Rozasea genellikle 30-50 yaş arasında başlar [6] ve sıklığı yaş ile birlikte artar [17]. Ancak, seyrek de olsa pediatrik hastalarda da rozasea bildirilmiştir [18].

Rozaseanın kadınlarda daha sık görüldüğü kabul görmekle birlikte [6, 19, 20] son yıllarda yapılan çalışmalar farklı sonuçlara da işaret etmiştir. Rozaseanın her iki cinsiyeti de eşit sıklıkta etkilediği bilgisi ilk kez Marks ve arkadaşlarının 1968’de yaptığı çalışma ile ileri sürülmüş [21], sonrasında Abram ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile desteklenmiştir [1].

Rozaseanın alt tiplerine göre cinsiyet dağılımına baktığımızda rinofimanın [22] ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da papülopüstüler (PP) rozaseanın erkeklerde [23], ET tipin kadınlarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir [1].

Kyriakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasea başlangıç yaşı 35 yaş ve altı, 36-50 yaş ve 50 yaş üstü olmak üzere 3 periyodda incelenmiş, 35 yaş ve altı hastalarda rozaseanın her iki cinsiyeti eşit olarak etkilediği ve sıklığının diğer yaş gruplarından düşük olduğu bulunmuştur. 36-50 yaş arası hastalarda ise rozasea sıklığının arttığı ve belirgin bir kadın

hâkimiyeti olduğu izlenmiştir. Elli yaş üstü hastalarda ise rozasea en fazla sıklıkta ve her iki cinsiyette eşit oranda bulunmuştur [4]. Yunanistan’da yapılan benzer bir çalışmada ise hastalar 30-50, 50-70 ve 70 yaş üstü olacak şekilde gruplanmış ve ilk iki grupta rozasea sıklığı kadınlarda fazla iken, 70 yaş ve üzerinde erkek hâkimiyeti izlenmiştir [19].

### **2.1.3. Etyopatogenez**

Rozaseada etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir [24].

#### **Genetik faktörler**

Rozaseadaki risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada, rozasea tanısı almış ya da geçici eritem atakları olan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, en az bir 1<sup>0</sup> ya da 2<sup>0</sup> yakınlarında rozasea sıklığında artış saptanmasına rağmen rozasea geni tanımlanamamıştır [25].

Steinhoff ve arkadaşlarınının 313 geni içeren çalışmasında rozasea hastalarındaki gen profilinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu, hatta bu genlerin farklı rozasea tiplerinde bile farklılık gösterdiği bulunmuştur. Rozasealı hastalarda doğal ve adaptif bağışıklık sisteminde görev alan yüzlerce proteini kodlayan genlerin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Farklı rozasea tiplerinde var olan ortak genler, aynı hastada birden fazla rozasea tipi varlığını ve rozasea tipleri arasındaki geçişleri açıklamaktadır [24].

#### **Termal uyarı ve UV**

Rozaseanın mesleki ısı maruziyetinin yüksek olduğu kişilerde sık görülmesi, rozasea hastalarında şikâyetlerin güneş sonrası ve sıcak ortamlarda artması, rozasea hastalarının çoğunlukla fotosensitif deri tiplerine sahip olmaları patogenezde termal uyarıların ve UV radyasyonun görev alabileceğini akla getirmiştir [5, 25, 26].

Termal uyarıların rozasea patogenezindeki rolünü inceleyen bir çalışmada, hastalara 20 °C’de kahve, 60 °C’de sıcak su ve kahve içirilerek malar deri sıcaklığı ve malar termal dolaşım indeksi hesaplanmış ve kızarma yanıtı değerlendirilmiştir. 20 °C’de kahve içen hastalarda eritem izlenmezken 60 °C’de hem kahve hem de su ile benzer eritem yanıtı izlenmiştir. Bu da sıcak kahvenin neden olduğu eritemin kafeine değil suyun sıcaklığına bağlı olduğunu göstermiştir [27].

Termal uyarı sonrası deride kan akımı, ısı ağrı eşiği, deri sıcaklığı ve subjektif yanma hissini incelediği bir başka çalışmada rozasea hastalarında ısı ağrı eşiği daha düşük bulunmuş, kan

akımı (PP tipte) ve subjektif yanma hissi rozasea hastalarında belirgin olarak artmış iken, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında deri sıcaklığında belirgin bir fark gözlenmemiştir [28].

Rozaseadaki eritem ve telenjektaziler yüzün güneş gören konveks yüzeylerinde izlenirken supraorbital ve submental bölge gibi güneşten korunan alanların tutulmaması, şikâyetlerin ilkbahar aylarında alevlenmesi ve biyopside solar elastozun izlenmesi patogeneizde ultraviyole (UV) ışınlarının rol oynayabileceğini akla getirmektedir [29]. UV'nin etkisi farklı rozasea tipleri üzerinde farklıdır. Günlük güneş ışığı maruziyet süresi, ET rozaseanın gelişimi ve şiddeti ile korelasyon gösterirken, PP, oküler ve fimatöz rozaseada böyle bir ilişki saptanmamıştır [5].

### **Mikrobiyal ajanlar**

#### *Demodeks folliculorum*

Demodeks folliculorum, nadiren de Demodeks brevis semptomu neden olmadan insan pilosebase ünitesinde bulunabilen akarlardır. Morfolojik olarak *D. brevis*, *D. folliculorum*'dan biraz daha kısa olmasıyla ayırt edilebilmektedir. Özellikle yüzün alın burun bölgesinde, ayrıca kirpikte, kulak ve genital bölgede daha sık olmak üzere birçok bölgede bulunabilmektedir. Sayıca arttığında ve dermisi invaze ettiğinde patolojilere neden olabilirler. Deri yüzey biyopsisi ile incelendiğinde sağlıklı kişilerde *D. folliculorum* yoğunluğu  $cm^2$ 'de 0-7 arasında değişmekle birlikte %98'inde yoğunluk  $cm^2$ 'de 5'in altındadır. Rozasealı hastalarda ise *D. folliculorum* yoğunluğunun kontrollerden fazla olduğu bulunmuştur (ortalama 10.8/  $cm^2$ ). Rozasea alt tipleri ayrı ayrı incelendiğinde bu farkın yalnızca PP grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır [30]. Kırk yedi yayının derlendiği bir metaanalizde de demodeks akar yoğunluğunun rozasealı hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu bilgisi desteklenmiştir [31].

Rozaseada demodeksler önce sayıca çoğalır. Bu çoğalmanın nedeni hastanın sahip olduğu primer ya da sekonder bir immün yetmezlik ya da akara spesifik immün yetmezlik nedeni ile gerçekleşmektedir [32-35]. Demodekslerin çoğalma kapasitesi hastaların genetik profili ile de yakından ilişkilidir. HLA A2 demodikozis için koruyucu iken, A3-Cw4, A3-Cw2, A3-B17, A3-B35 ve B35-Cw4 haplotipleri ile demodikozis arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır [36]. Sayıca çoğalan demodeksler folikül epitelini yıkarak dermise geçer [37] ve dermiste tip IV hipersensitivite reaksiyonuna neden olur [38].

Bir hastalık ile bir mikroorganizma arasında nedensel bir ilişki kurabilmek için Koch kriterlerinin 4'ünü de tamamlaması gerekir (Tablo 2.1.). Rozasea etyolojisinde demodeksin etken olduğunu destekleyen çalışmalar olmasına rağmen, Koch kriterlerinin tümünün tamamlanmaması nedeniyle demodeksin rozasea patogenezinde kesin olarak etken olduğunu söylemek mümkün değildir [39].

**Tablo 2.1.** Koch Kriterleri [39].

Koch Kriterleri
1. Mikroorganizma tüm hastalıklı organizmalarda yüksek oranda bulunmalı, sağlıklı organizmalarda ise bulunmamalıdır.
2. Mikroorganizma hastalıklı organizmadan ayrılıp (izole edilip), saf kültürde üretilmelidir
3. Kültürdeki mikroorganizmalar sağlıklı bir organizmaya nakledildiğinde hastalığa yol açmalıdır.
4. Spesifik bir ajanla aşlanmış organizmadan, aşılandığı mikroorganizma tekrar ayrılmalı (izole edilmeli) ve orijinal spesifik nedensel ajan (mikroorganizma) ile aynı olduğu tespit edilmelidir.

### *Bacillus oleronius*

*Bacillus oleronius* rozasea hastalarındaki *D. Folliculorum*'da izole edilen, Gram (-), endospor oluşturabilen hareketsiz bir bakteridir [40, 41]. *Bacillus oleronius*'a ait bakteriyel proteinler, nötrofillerde migrasyon, degranülasyon ve sitokin üretimini arttırarak rozaseadaki inflamatuvar eritemin oluşumuna yol açmaktadır [42].

### *Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus epidermidis* insan derisinin normal florasında en çok bulunan bakteridir. PP rozasealı hastalarda bir yanaktaki püstül içeriğinden yapılan kültürde *S. epidermidis* tek başına üretilirken, hastaların lezyonsuz diğer yanaktan alınan örnekler ve sağlıklı gönüllerde *S. epidermidis* diğer normal flora bakterileri ile birlikte üremiştir. *S. epidermidis*'in rozasea püstülünde diğer flora elemanlarından bağımsız üremesi bu üremenin kontaminasyon nedeniyle olmadığını, *S. epidermidis*'in püstülde patojen olduğu fikrini desteklemektedir. Rozasealı hastalarda izlenen artmış kan akımı ve deri sıcaklığının *S.epidermidis*'in patojenite kazanmasında önemli olabileceği düşünülmektedir [43].

## *Helikobakter pylori*

Helikobakter pylori gastrik mukozada bulunan Gram (-) helikal bir bakteridir. Genel popülasyonun %50'den fazlasını etkilemektedir.

Rozasea ile *H. pylori* ilişkisi çelişkilidir. Rozasealı hastalarda *H.pylori* sıklığının artmış olduğunu ve *H. pylori* eradikasyonu ile rozasea şiddetinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [44-47]. Bunun yanı sıra rozasea ile sağlıklı kontroller arasında *H.pylori* insidansı açısından fark olmadığını, *H.pylori* eradikasyon tedavisi ile plasebo arasında rozasea şiddetini azaltma açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [48, 49]. *H. pylori*'nin ürettiği nitrik oksit ve gastrin rozaseadaki geçici ve sabit eritemin oluşumunda rol alırken, bazı suşları proinflamatuvar sitokin salınımına yol açarak inflamatuvar lezyonların oluşumunu kolaylaştırmaktadır [50, 51].

Patern tanıma peptitleri (PRP) mikrobiyal ajanların yüzeylelerinde bulunan patojenle ilişkili moleküler paternleri tanıyarak bağışıklık sistemini uyarmakla görevli peptitlerdir. Normal flora elemanları PRP'leri aktive ederek ya da toleransı değiştirerek inflamasyonu başlatabilir. PRP'lerin bu yolla rozasea patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir [40].

Özet olarak, mikrobiyal ajanların rozasea patogenezindeki rolü şu şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir; rozaseaya yatkın fakat henüz hastalık oluşmamış deride normal flora elemanları ve artmış PRP'ler mevcuttur. PRP'ler mikrobiyal ajanların yüzeylelerinde bulunan patojenle ilişkili moleküler paternleri tanıyarak bağışıklık sistemini uyarmakla görevli peptitlerdir. Normal flora elemanları PRP'leri aktive ederek ya da toleransı değiştirerek inflamasyonu başlatabilir. Rozasealı derideki fizyolojik ya da inflamatuvar değişiklikler mikroorganizmanın büyümesi ve metabolizması için gerekli uygun ortamı yaratır. Değişen normal flora ve normal florada bulunmayan mikroorganizmaların eklenmesi inflamasyonu artırır. İmmun sistem aktivasyonu ile semptomları alevlendiren ajanlar uzaklaştırılabilirse rozasea semptomlarında geçici bir rahatlama olur ve mikrobiyal hemostaz sağlanmış olur [40].

## **Nörovasküler İnstabilite**

Rozasealı hastaların çoğunda yüzün kolay kızarması ve kademeli olarak artan eritemin izlenmesi, telenjektaziler, vasküler instabilitenin hakim olduğu perimenapozal dönemde rozasea insidansının artış göstermesi, rozasealı hastalarda migren tipi baş ağrısı varlığı ve

Parkinson hastalığı sıklığının rozasealı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla olması nörovasküler bir anormalliğin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [6, 52-54].

Videokapilleroskopi ile saptanan damar çapındaki artış, belirgin telenjiyektazi, neoanjiyogenez ve geniş kapiller ağlar ile biyopside izlenen dilate, irregüler vasküler kanallar ve mikrovasküler dansite artışı, rozasea patogenezinde vasküler problemlerin rol oynadığı teorisini desteklemektedir [55, 56].

Geçici eritem atakları vasküler instabilitenin önemli bir göstergesidir. Sağlıklı bireylerde utanma sırasında, egzersiz sonrası ve sıcak ortamlarda birkaç dakikalık geçici eritem izlenebilir, fakat rozasealı hastalardaki eritem daha yoğun ve uzun sürelidir [57]. Stres, sıcak içecekler, baharatlı yiyecekler, sıcak ve soğuk hava, sıcak banyo geçici eritem ataklarını başlatabildiği gibi bazı ataklarda herhangi bir uyaran olmayabilir [29].

Diğer bölgelerle karşılaştırıldığında yüz derisinin daha ince ve geçirgen olması; kan damarlarının sayıca fazla, geniş ve yüzeysel olması; ısı dengesinden sorumlu şant damarlarının yalnızca yüzde olması geçici eritemin neden özellikle yüzde belirgin olduğunu açıklamaktadır [58].

Geçici eritemin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte damar duvarındaki düz kasları direk etkileyen ajanlar ya da vazomotor sinirler aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir [59]. Guarrera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adrenalin, noradrenalin, histamin, asetilkolin ve kafein ile indüklenen vasküler yanıtın normal olduğu ve geçici eritem atakları sırasında kan bradikinin seviyelerinin arttığı saptanmış, bunun sonucunda rozasea hastalarında görülen eritemin artmış bradikinin seviyelerine bağlı olabileceği görüşü öne sürülmüştür [60].

Sinir sisteminin rozasea patogenezindeki rolünü araştıran birçok çalışma mevcuttur. Schwab ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasealı hastalardan alınan biyopsilerde duyu sinirleri, kan damarları ve inflamatuvar hücreler arasında anatomik yakınlık ve nörovasküler iletişimin bir kanıtı olan vazodilatasyon saptanmıştır [61].

Nöral sistem deride inflamasyon ve vazodilatasyonun kontrolünde önemli rol oynar. Ekzojen (ısı, iritanlar, allerjenler, UV) ya da endojen uyaranlar (pH değişiklikleri, stress, sitokinler, kininler, histamin, proteazlar, hormonlar, nörotransmitterler) afferent nöronların sinir sonlanmalarını direkt ya da indirekt yollarla uyarırlar. Bu uyarılar santral sinir sistemine taşınarak ağrı, kaşıntı, somatosensör reaksiyonlar ile ilgili bölgeleri uyarırlar. Periferden gelen bilgi merkezi sinir sisteminde değerlendirilir ve uyarana verilecek tepki belirlenir. Sonrasında

yine periferik sinirler yardımı ile merkezden gelen bilgi perifere taşınır. Gelen uyarılar doğrultusunda epidermis ve dermisteki komşu sinirler uyarılır ve deride bu uyarılara karşı bir yanıt oluşur. Bu olaya akson refleksi adı verilir. Akson refleksi sonucu salınan nöropeptitler vasküler yanıt (vazodilatasyon, ödem ve plazma ekstravazasyonu), inflamatuvar hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi ( mast hücrelerinden mediatör salınımı vb), keratinosit ve Langerhans hücrelerinden sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. [62] Nörovasküler sistem, inflamatuvar hücreler, keratinosit ve Langerhans hücreleri arasındaki iletişimde kalsitonin gen ilişkili peptid (calcitonin gene related peptide, CGRP), P maddesi ve vazoaaktif intestinal polipeptid öne çıkan nöropeptitlerdir [63].

Serotonin, trombosit ve monositlerden salınan, nosisepsiyon ve vazodilatasyonda görev alan önemli bir mediatördür [64]. Afferent sinir uçlarında eksprese edilen serotonin reseptörü HTR3A, nöronların uyarımı ve sensitizasyonunda görev alır. Rozasea hastalarında bu reseptörün geninde up-regülasyon saptanmıştır [61]. HTR3A antagonisti olan ondansetron kullanan rozasea hastaların semptomlarında azalma izlenmesi HTR3A'nın gelecek tedaviler için hedef molekül olabileceğini göstermektedir [65].

Yüz ve konjonktivayı drene eden fasiyal angüler venler termoregülasyonda görev almaktadır. Hipertermi ve sıcak yiyecek-içecek tüketimi sonrası fasiyal angüler venler aracılığı ile jugüler ven ve karotid arterde ısı değişimi olur. Bu değişim hipotalamustaki intrakraniyel soğutma sisteminin aktifleştirilmesini sağlayarak yüzden beyne kan akımının artışı ile sonuçlanmaktadır. Rozasea hastalarında fasiyal angüler venlerin mikrosirkülasyonunda bozukluk ve buna ikincil olarak venöz konjesyon ve termoregülasyon bozukluğu izlenmiştir [29, 66, 67].

Özet olarak, tekrarlayan eritem sonucu damar duvarında endotel hasarı ve plazma ekstravazasyonu izlenir. Plazma ekstravazasyonu dermiste inflamasyonu uyarır ve inflamatuvar hücreler damar endotelinden vazodilatatör salınımını uyarır ve geçici eritem ataklarının oluşumunu kolaylaştırır. Vasküler hasar sonrasında geçirgenliği artmış yeni damarlar oluşur. Geçirgenliği artmış damarlardan plazma ekstravazasyonu kolaylaşır ve bu kısır bir döngüye yol açar [54, 68, 69].

### **İmmün sistem**

Rozasea hastalarında yapılan gen analizinde hem doğal hem adaptif immün sistem ile ilgili birçok genin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Doğal bağışıklık sistemi ile ilgili genlerin

artmış ekspresyonu tüm rozasea alt tiplerinde izlenirken, adaptif immün sistem genlerindeki artmış ekspresyonu yalnızca PP rozasea ve fimatöz rozaseada saptanmıştır [24].

Derideki doğal bağışıklık sistemi mikroorganizmalar, UV ile tetiklenen apoptoz ya da ekstrasellüler matriks hasarı gibi doku hasarlarını algılamak üzere programlanmıştır. Patern tanıma reseptörleri (PRR) ailesinin bir üyesi olan Toll benzeri reseptörler (TLR) bu hasarların algılanmasında rol oynayan, kendi ve yabancı yapıları birbirinden ayıran, transmembran bir glikoproteindir [70-72]. Doğal bağışıklık sisteminin, özellikle TLR2 (Toll benzeri reseptör 2)'nin anormal uyarımının rozasea patogeneğinde önemli rol oynadığı görüşü yaygındır [70, 73].

Rozaseada UV radyasyon, ısı, alkol, baharatlı yiyecekler, stress doğrudan ya da TLR2 üzerinden TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz edici Faktör - $\alpha$ ) ve IL-1(interlökin-1) yapımını uyarır. Bu kemokinlerin üretimi önce T lenfositlerin (Th1 ve Th17) daha sonra da nötrofillerin uyarı alanına göçü ile sonuçlanır. T hücrelerinden salınan IL-17 ve IL-22, UV radyasyonu ile birlikte keratinositlerden CCL20 (kemokin (c-c motif) ligant 20), CXCL1 (kemokin (c-x-c motif) ligant 1) ve CXCL8 (kemokin (c-x-c motif) ligant 8), kemokinlerinin salınımını uyarır. CCL20, CXCL1 ve CXCL8 makrofaj, nötrofil ve epitel hücrelerinde eksprese edilen, anjiyogenez ve inflamasyonda rol oynayan kemokinlerdir. CCL20, T lenfositleri çekerken CXCL1 ve CXCL8 püstül oluşumu ile sonuçlanan nötrofil göçünden sorumludur. Bakteriyel proteinlerce uyarılan nötrofiller, IL-8 ve TNF- $\alpha$  salgılayarak inflamasyonu uyarır ve dolaşımdan nötrofil göçünü artırır. T lenfositlerden salınan IL-17 (VEGF üzerinden) ve keratinositlerden salınan CCL2, CXCL1, CXCL8 anjiyogenezi uyararak rozaseada görülen vasküler fenotipi oluşturmaktadırlar [42, 74].

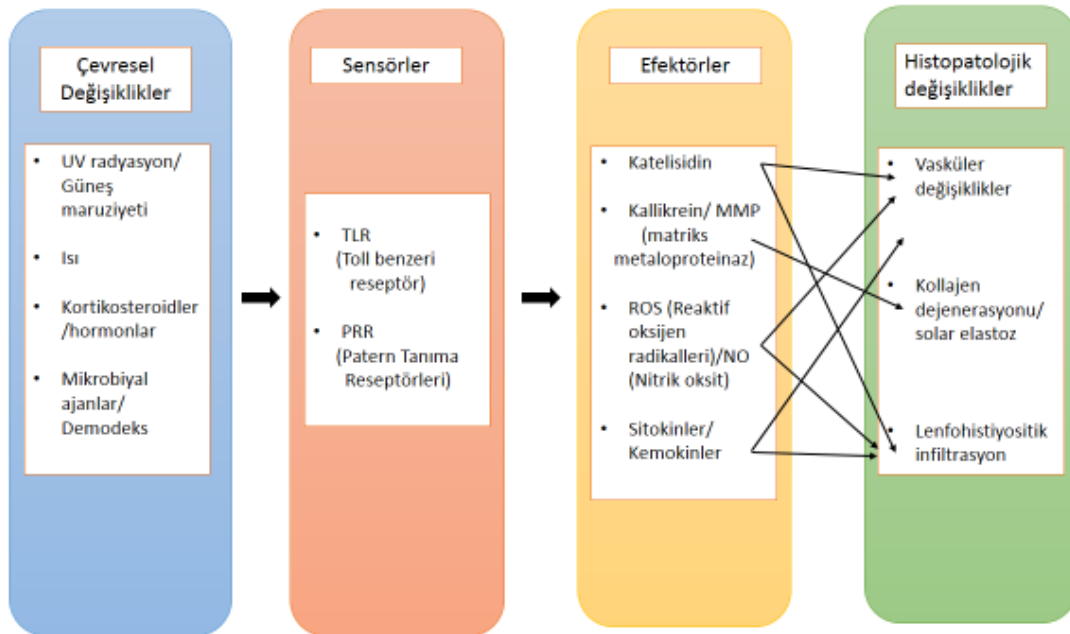
Mast hücreleri çeşitli inflamatuvar hastalıklarda anjiyogenezden sorumludurlar. Mast hücre mediatörleri vasküler endotel hücrelerinde migrasyon ve proliferasyonu uyarır. Ayrıca bağ dokuyu parçalayarak yeni oluşan damarlar için boş alan yaratırlar [75]. Mast hücreleri rozasea lezyonlarında sayıca fazladır ve sayıları hastalık süresiyle ilişkilidir. Rinofimalı hastalarda lezyonlarda mast hücrelerinin varlığı bu hücrelerin inflamasyon, anjiyogenez ve doku fibrozunda önemli olduğunu düşündürmektedir [56].

Katelisidin antimikrobiyal bir peptittir. LL-37 ise, insanlarda eksprese edilen özgün bir katelisidindir. Öncü molekülünden bir serin proteaz olan kallikrein yardımı ile sentezlenir. LL-37 ayrıca antimikrobiyal ve immünmodülatör etkisi farklı olan daha küçük peptit parçalarına ayrılabilir. Rozaseada LL-37, proteaz aktivitesi ve LL-37 peptit fragmanlarında

artış saptanmıştır. LL-37 peptit fragmanlarındaki artış rozasealı hastalarda eritem kemotaksis ve inflamasyondan sorumludur. Ayrıca UV vitamin D üzerinden, stress de direkt olarak katelisin LL-37 seviyelerini arttırarak; demodeks ise TLR 2 aracılığı ile proteaz aktivitesini hızlandırarak sürece katkıda bulunmaktadır [76].

İnflamatuvar rozasea lezyonlarının oluşumunda reaktif oksijen radikallerinin (ROS) ve nitrik oksitin (NO) etkinliğini araştıran çalışmalar da mevcuttur. İnflamatuvar hücrelerden salınan ROS ve endotel hücrelerinden salınan NO doku harabiyeti, vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış ve inflamatuvar hücrelerde ekstrasvazyona neden olmaktadır. Matriks metalloproteinazlar da dermal kollajeni yıkararak inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırmaktadır [73].

Rozasea patogenezi özetleyecek olursak çevresel değişiklikler, hormonal dengesizlikler ve mikrobiyal ajanlar TLR ve diğer PRP tarafından algılanarak katelisin, kallikrein, matriks metallo proteinaz (MMP), reaktif oksijen radikalleri (ROS), nitrik oksit (NO), sitokinler ve kemokinler gibi efektör molekülleri uyararak vasküler değişikliklere, kollajen dejenerasyonuna ve lenfositik infiltrasyona neden olmaktadır (Şekil 2.1) [73].



Şekil 2.1. Rozasea patogenezi

#### **2.1.4. Klinik**

Rozasea birçok farklı klinik özelliği bulunan, etyoloji ve patogenezi bilinmeyen, histolojik ve serolojik belirteçleri bulunmayan bir hastalıktır. Amerikan Ulusal Rozasea Derneği, Mayıs 2004'te, tanı koyma ve araştırmalar sırasında kullanılabilir standart bir sınıflama geliştirmiştir. Bu provizyonel sınıflama sisteminde rozaseanın primer ve sekonder özellikleri ile rozaseaya ait 4 alt tip ve 1 varyant tanımlanmıştır [77].

#### ***Primer Özellikler***

- Geçici eritem (Epizodik eritem)
- Kalıcı eritem (Eritema konjestivum)
- Papül ve püstüller
- Telenjektaziler

Primer özelliklerden bir ya da daha fazlasının yüzün orta kısmında izlenmesi rozasea göstergesidir. Geçici eritem en sık izlenen başlangıç belirtisidir. Sıklığı ve süresi artan geçici eritem atakları kalıcı eritemin gelişmesine neden olur. Yüzün orta kısmını tutan papül ve püstüllere nodüller de eşlik edebilir. Komedonların izlenmemesi rozaseayı akneden ayıran önemli bir özelliktir.

Crawford ve arkadaşları primer özelliklerin tanı için yeterli olup olmadığını sorgulamışlardır. Tek başına kızarma hikayesinin tanı için yeterli olamayacağını, yüzün orta kısmını tutan papüllerin rozasea için yeterince karakterisitik olmadığını, geçici eritemin süresinin belirlenmesi ve primer özelliklerin geliştirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir [29].

#### ***Sekonder Özellikler***

- Yanma/ batma hissi
- Plak
- Kaba ve kuru deri
- Ödem
- Göz bulguları
- Periferik (ekstrafasiyal) tutulum
- Fimatöz değişiklikler

Sekonder bulgular genellikle bir ya da daha fazla primer bulgu ile birlikte görülür; fakat bazı hastalarda tek başına görülebilmektedir.

Yanma-batma hissi özellikle malar bölgelerde belirgindir. UV, sıcak ortam, acı ve baharatlı yiyecekler bu şikayetleri arttırabilir. Rozasea hastalarında temel yakınmaların başında gelmektedir.

Epidermal değişikliklerin izlenmediği eritemli plaklar bazen çevre deride izlenebilir. Bu plakların vasküler dilatasyon ve artmış kapiller geçirgenliğe sekonder oluştuğu düşünülmektedir.

Rozaseada genel yüz kuruluğu nadir olmayan bulgulardandır. Kuruluk tek başına rozaseaya bağlı gelişebildiği gibi, rozasea hastalarında tabloya eklenen seboreik ya da kontakt dermatite sekonder de olabilir.

Ödem eritem ile birlikte ya da sonrasında ortaya çıkabilir. Bazen günlerce sürebilir ya da inflamatuvar değişikliklerle artabilir. Solid fasiyal ödem PP rozaseanın bir sekeli olabilir ya da eritem, papül, püstül ve fimatöz değişikliklerden bağımsız izlenebilir.

Göz semptomları çok çeşitlidir. Yanma, batma, kaşıntı, sulanma en sık görülen semptomlardır. Göz bulgularının şiddeti her zaman deri bulguları ile korele olmayabilir.

Fimatöz değişiklikler açık foliküller, deride kalınlaşma ve fibröz ve soğan benzeri görünüm şeklinde tanımlanabilir. Rinofima en sık görülen fimatöz değişikliktir.

Rozaseada yüz dışında sırt, boyun ve ekstremitelerde de tutlum izlenmiş fakat ayrıntılı tanımlanamamıştır [6, 77].

### **2.1.5. Rozasea Alt Tipleri**

Rozaseanın ET, PP, oküler ve fimatöz olmak üzere 4 alt tipi bulunmaktadır. Klinik özellikleri ve davranışları çok farklı olan alt tiplerin tedavileri de çeşitli olduğundan tanı sırasında tipin belirlenmesi önemlidir [78]. Hastalarda, sıklıkla birden çok tipin görülebildiği ve bazı yazarlara göre bir alt tipin diğerine ilerleyebileceği unutulmamalıdır [77, 79].

#### ***ET Rozasea (Tip I)***

En sık görülen rozasea alt tipidir. Geçici eritem ve yüzün orta kısmını tutan kalıcı eritem ET rozaseanın karakteristik özelliklerindedir. Rozaseadaki geçici eritem ataklarını sağlıklı insanlarda görülen eritemden (utanma, sıcak ortam ve egzersiz sonrası) ayırmak önemlidir. Rozasea hastalarında izlenen eritem atakları 10 dakikadan daha uzun sürer, süresi ve sıklığı

giderek artar ve zamanla kalıcı eritem halini alır. En sık etkilenen bölge yanaklardır ve bunu burun, boyun, çene ve alın izler. Telenjektaziler tekrarlayan geçici eritem atakları sonrası izlenebilir fakat tanı için gerekli değildir. ET rozaseada deri ödemli, kuru, kaba, hafif skuamli olabilir ve göz bulguları eşlik edebilir. Yanma, batma, irritasyon gibi sekonder bulgular en sık bu tipte izlenmektedir [16, 20, 29, 77, 79].

### ***PP Rozasea (Tip II)***

Yüzün orta kısmını tutan, eritemli zeminde küçük papül ve püstüllerle karakterizedir. Papül ve püstüller çoğunlukla sebase bezlerden nadiren de kıl foliküllerinden köken alırlar. Fasiyal porlar belirgin hale gelir ve kronik güneş maruziyeti hikayesi olan hastalarda beraberinde elastoz, solar komedonlar ve heliodermatoz gibi solar hasarın karakteristik özellikleri izlenir. ET rozaseada olduğu gibi yanaklar en sık tutulan bölgedir. Geçici eritem hikayesi hastaların çoğunda mevcuttur fakat ET rozaseada olduğu gibi şiddetli değildir. İnflamasyona sekonder kronik ödem, solid fasiyal ödem ve fimatöz değişiklikler PP rozasealı erkeklerde daha sıktır [6, 29, 77, 79].

### ***Fimatöz Rozasea (Tip III)***

Fimatöz rozasea deride belirgin kalınlaşma, irregüler görünüm, inflamatuvar nodüller, sebase bez ve doku hiperplazisinin izlendiği seyrek bir formdur. ET ve PP rozasea ile birlikte ya da sonrasında gelişmektedir. Rozasea ile ilişkili doku büyümesi fima olarak bilinir ve rinofima en sık görülen formudur. Fimatöz değişiklikler burun (rinofima) dışında çenede (gnatofima), alında (metofima), kulaklarda (otofima) ve göz kapaklarında (blefarofima) da oluşabilmektedir [6, 29, 77, 80].

Rinofima genellikle yaşlı erkeklerde görülen rozaseanın kronik, ağır bir formudur [4].

İlerleyici bağ doku artışı, sebase hiperplazi, kronik derin inflamasyon sonucu soğan benzeri burun gelişir [16, 20]. Rinofimanın tanımlanan 4 formu mevcuttur. Bunlar, sebum salgısının arttığı glandüler form, pilosebace yapıların yerini sklerotik bantların aldığı fibröz form, geniş ektatik venler ve püstüllerin izlendiği fibroanjyomatöz form ve fotoharabiyete sekonder elastik doku nodülleri ile karakterize aktinik formdur.

Rinofima bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) gibi malignensiler ile ilişkili olduğundan ve tedavi seçenekleri rozaseanın diğer tiplerinden çok farklı olduğundan diğer alt tiplerden ayırt edilmesi gerekmektedir [81-85].

### ***Oküler Rozasea (Tip IV)***

Rozaseanın göz bulguları genellikle non-spesifik ve değişkendir. İnflamasyonun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ciddi komplikasyonlarına rağmen kesin tanı koydurucu bir testin olmaması nedeniyle oküler rozasea tanısı gerçekte olduğundan az konulmaktadır. Oküler rozasea kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenir ve başlangıç yaşı rozaseadan geçtir [86, 87]. Rozasea hastalarındaki göz tutulumu % 58'e ulaşmaktadır [87]. Göz bulguları genellikle deri bulguları ile birlikte ya da sonrasında ortaya çıkarken hastaların % 20'sinde rozaseanın ilk belirtisi olup rozasea tanısı ilk kez oftalmologlarca tespit edilmektedir [80]. En sık semptomlar gözde kaşıntı, sulanma ve yabancı cisim hissi; en sık bulgular meibomian bez disfonksiyonu, göz kapakları kenarlarında telenjiektaziler ve blefaritir [88]. Göz tutulumu şiddeti rozasea şiddetinden bağımsızdır fakat geçici eritem öyküsü ile güçlü bir korelasyonu mevcuttur [87]. Oküler rozaseada tedavi almamış hastalarda stromal ülserasyon, skar, perforasyon ve körlük gelişebildiğinden erken tanı ve tedavi önem kazanmaktadır [89-91].

### **Rozaseada Klinik Şiddetin Belirlenmesi**

Wilkin ve arkadaşları tarafından, 2004 yılında rozasea için standart bir derecelendirme sistemi tanımlanmıştır [92]. Bu skorlama sistemi 3 başlık altında incelenebilir: primer özellikler, sekonder özellikler ve global değerlendirme (Tablo 2.2) .

Primer özellikler, geçici eritem, kalıcı eritem, papül ve püstüller ile telenjiektaziden oluşmaktadır. Şiddetleri 0 ile 3 arasında derecelendirilir (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli).

Sekonder özellikler yanma, batma, kuruluk, ödem, periferik lokalizasyon ve fimatöz değişikliklerdir. Şiddet skorlaması ödem ve periferik lokalizasyon dışında primer özelliklere benzer şekilde 0 ile 3 arasında derecelendirilebilir (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli).

Ödem tanımlanırken öncelikle akut ya da kronik oluşu not edilir. Kronik ise gode bırakıp bırakmamasına dikkat edilir.

Periferik lokalizasyonlar rozaseada yüz dışında tutulan bölgelerdir. Yüz dışında en sık gövde üst kısım nadiren de ekstremiteler tutulur. Periferik lokalizasyon 'var' ya da 'yok' şeklinde not edilir. Periferik lokalizasyon varsa yeri belirtilir.

Global değerlendirmede hasta ve hekimin değerlendirmeleri yer almaktadır. Hekim rozaseanın 4 rozasea alt tipinin şiddetini ayrı ayrı 0 ile 3 arasında derecelendirir (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli). PP rozaseada papül, püstül ve plak sayısı derecelendirilmede kullanılmaktadır. Tek tük papül ve püstül varlığında rozasea hafif, birkaç lezyon varlığında

orta ve çok sayıda lezyon varlığında şiddetli olarak derecelendirilmektedir (Tablo 2.3). Hastanın genel değerlendirmesi kısmında hastanın subjektif görüşlerine yer verilmiştir. Hastalar genel olarak hastalık şiddetlerini yine 0-3 arasında subjektif olarak derecelendirirler.

**Tablo 2.2.** Rozaseada Klinik Skorlama [92]

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

**Tablo 2.3.** Rozasea Papül ve Püstüllerinin Şiddet Derecelendirilmesi [92]

Şiddet	Papül ve Püstüller	Plak
Hafif	Tek tük	Yok
Orta	Birkaç	Yok
Şiddetli	Çok sayıda	Var

### 2.1.6. Rozasea Varyantları

#### *Granülomatöz Rozasea*

Sert, kahverengi/ kırmızı papül ve nodüllerle karakterizedir. Klasik rozasea papül ve püstüllerinden daha az inflamedir ve zeminleri çoğunlukla normal görünümündedir. Şiddetli olgularda skar izlenmektedir [77]. Yanaklar ve periorifisyel bölgeler en sık tutulan alanlardır ve %15 hastada ektrafasial tutulum izlenmektedir [93]. Granülomatöz varyantta rozaseanın primer ve sekonder özellikleri de görülebilmekle birlikte diğer varyantlardan farklı olarak granülomatöz rozasea tanısı için bu özelliklerin mutlaka bulunması gerekmemektedir [77].

#### *Rozasea Fulminans*

Piyoderma fasiyale olarak da bilinen rozasea fulminans ani başlangıçlı papül, püstül, nodül ve drene olan sinüslerle karakterizedir. 2. dekatta ve kadınlarda sık görülür [77]. Yüzde yaygın eritem mevcuttur ve sebore eşlik etmektedir. Hastaların çoğunda akne ya da rozasea öyküsü bulunmazken bazı hastalar geçici eritem tarifleyebilir [6]. Hastalarda subfebril ateş, kas eklem ağrısı, sedimentasyon ve beyaz küre yüksekliği saptanabilir [54]. Etyolojisi bilinmemektedir. Stres en sık suçlanan faktördür fakat bazı hastalarda stres öyküsü mevcut değildir. Kliniğinin çok gürültülü olmasına karşın prognoz mükemmeldir. Tedavi edildikten sonra tekrarlamaz [6].

#### *Rozasea benzeri hastalıklar:*

##### Morbihan hastalığı

Fasiyal eritemin eşlik ettiği yüzün üst orta kısmını tutan progresif, gode bırakmayan ödemdir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte azalmış lenfatik drenaj ve alerjik kontakt dermatitin patogenezi de rol oynadığı düşünülmektedir [94]. Efektif bir tedavisi yoktur fakat

uzun dönem düşük doz oral steroidler, izotretinoin, talidomid, tetrasiklin, ketotifen, klofazimin ve antihistaminiklerin etkili olduğu bildirilmiştir [54, 95].

#### Periorifisyal dermatit

Genç kadınlarda, perioral bölge başta olmak üzere periorifisyal bölgelerde gruplaşmış küçük papülovezikül ya da papülopüstüllerle karakterizedir. Hastaların bazılarında topikal veya inhale steroid kullanımı hikayesi mevcuttur. Perioral dermatiti olan kişiler güneş, kozmetikler ve sıcak suya intolerans tarif ederler. Rozaseada izlenen aktinik elastoz, telenjiektaziler ve *D. folliculorum* konsantrasyonunda artış periorifisyal dermatitte mevcut değildir. Tedavide sistemik antibiyotikler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, azitromisin) 4-6 hafta süre ile kullanılabilir [20, 54].

#### Steroidle indüklenen rozasea

Topikal ya da sistemik steroidlerin uzun süre kullanımı sonucu yüzde kalıcı eritem, papül, püstül, telenjiektazi ve atrofi oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli ağrı eşlik edebilir. Steroidlerin aniden kesilmesi dermatozu şiddetlendireceğinden steroid gücü azaltılarak yavaş yavaş kesilmelidir [16, 20, 54].

#### Rozaseiform dermatit:

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin yüzde kullanımı sonucu oluşan bir ilaç reaksiyonudur. Rozaseadaki santrofasiyal tutulumun aksine, rozaseiform dermatitte papül ve püstüller tüm yüze dağılmıştır. *D. folliculorum* miktarı rozaseada olduğu gibi artmıştır. Bu artış ilacın immünomodülatuar etkisi ile ilişkilendirilmiştir [54].

#### Pitriyazis folikülorum:

Sürekli nemlendirici ve kozmetik ürünler kullanan ve yüzünü sık yıkamayan genç/ orta yaş kadınlarda sık görülür. Klinikte özellikle çene ve yanaklarda beyaz, sert, foliküler çıkıntılar dikkati çekmektedir. Lam yardımı ile kazıntı alınıp incelendiğinde çok sayıda ölü ve canlı demodeks gözlemlenebilir. Sabunlu su ile yüzün sık yıkanması ve permetrin krem tedavide yardımcıdır. Pitriyazis folikülorumlu hastadaki demodeks yoğunluğu rozasealı hastalarla karşılaştırıldığında yoğunluğun artmış olduğu görülmektedir. Artmış demodeks yoğunluğuna rağmen rozaseada izlenen eritem ve telenjiektazilerin izlenmemesinin nedeninin demodekslerin dermise ulaşmaması olduğu tahmin edilmektedir [39, 54].

### **2.1.7. Histopatoloji**

Rozasea genellikle klinik olarak tanı almakla birlikte histopatoloji, tanısı zor hastalarda klinisyene yardımcı olmaktadır. Rozaseadaki histopatolojik özellikler hastalığın tipi ve şiddetine göre değişiklik gösterir.

ET rozaseada üst dermiste şekilsiz, dilate kapillerler ve venüllere ek olarak üst dermiste ödem, lenfositik infiltrasyon, epidermiste sponjiyoz ve demodeksler izlenmektedir.

PP rozaseada yüzeysel ve derin dermiste eozinofil ve plazma hücrelerinden zengin mikso inflamatuvar yanıt dikkati çekmektedir. ET rozaseaya benzer şekilde epidermal sponjiyoz ve demodeksler mevcuttur. Solar elastoz PP rozaseanın önemli özelliklerinden biridir.

Fimatöz rozaseada sebace bezde genişleme ve fibrozis belirgindir. Sebace lobüller senil sebace hiperplaziye benzer şekilde genişlemiştir fakat bez yapısı normaldir. İnfundibulum genişlemiş ve lameller keratin ile doludur. İnflamasyon PP rozasea kadar şiddetli olmamakla birlikte mevcuttur. Fimatöz rozaseanın başlangıç evresinde dermiste, inflamasyon ve ödem, ilerleyen dönemlerde fibrozis görülür [61]. Granülomatöz rozasea yüzeysel ve derin dermiste kazeifikasyon göstermeyen geniş epitelooid granülomlarla karakterizedir [96].

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

Rozasea ile en sık karıştırılan hastalıklardan biri aknedir. Akne vulgaris adölesan ve genç erişkinlerde görülen açık/ kapalı komedonlar, papül, püstül, nodül ve skarlarla karakterize bir hastalıktır. Rozasea ise en sık 30-50 yaş arasında görülür ve komedon ve skar karakteristik özelliklerinden değildir. İkinci ve üçüncü dekatta her iki hastalık da görülebilir. Ancak bu yaş grubunda akne lezyonları kadınlarda daha çok çene çevresinde izlenir [54, 97]

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer tanı da yüz, saçlı deri, kaşlar, nazolabial sulkus, dış kulak kanalında, eritemli zeminde ince sarı skuamlar şeklinde görülen seboreik dermatittir. Genellikle rozaseaya eşlik etmektedir. Seboreik dermatiti olan hastalarda, oküler rozasea genellikle blefarit olarak yanlış tanı alır ve yanlış tedavi uygulanır [54, 97].

Demodeks foliküliti özellikle lösemi, HIV pozitifliği gibi immünsüpresyon durumlarında daha sık görülen foliküler, eritemli papül ve püstüller ile karakterize bir hastalıktır. Deri kazıntısı ya da yüzeysel deri biyopsisinde çok sayıda ( $> 5$  adet/cm<sup>2</sup>) demodeksin izlenmesi ile tanı konulmaktadır. Yüzeysel deri biyopsisinde rozaseada da çok sayıda demodeks saptanır ancak demodeks folikülitinde rozaseanın primer ve sekonder özellikleri gözlenmez [54].

Keratozis pilariste her iki yanakta eritemli zeminde foliküler, küçük, keratotik tıkaçlar izlenmektedir. Zemindeki eritem nedeniyle ET rozasea ile karışmasına rağmen keratotik foliküler papüllerin varlığı keratozis pilaris için tanı koydurucudur [54, 97].

Lupus eritematozusta malar eritemin rozaseadan ayrımı zordur. Lupus tanısı almış birçok hastada sistemik steroidlerin azaltılması ile alevlenen rozasea da mevcuttur. Papül, püstül ve blefarit varlığı rozaseayı düşündürürken pullanma, pigment değişikliği, foliküler tıkaç ve skarlar lupus tanısı için klinisyene yardımcı ipuçlarıdır. Histolojik özellikleri farklı bu iki hastalığın ayrımı için biyopsi gerekli olabilir [54, 97]. Diskoid lupus yüz ve boyunun tutulduğu rozasea ile karışabilecek lupus tiplerinden biridir. Diskoid lupusta izlenen atrofi, rozasea ayrımında kullanılan en önemli bulgulardan biridir.

Lupus miliyaris disseminatus fasiei yüzde birbirinden ayrı, sarı kahverengi, 2-5mm çaplarında papüller şeklinde görülür. Genç kadın hastalarda, periorbital bölge ve yanaklarda yerleşme eğilimindedir. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Tanı histopatolojik inceleme ile konur. Dermiste santral kazeifikasyon alanları içeren granülomlar lupus miliyaris disseminatus fasiei lezyonlarını rozaseadan ayırır.

Güneş maruziyetinden saatler ya da günler sonra maruz kalan alanlara sınırlı eritemli papül ve papüloveziküller polimorf ışık reaksiyonunun karakteristik özelliğidir. Yüz, boyun V'si ve el dorsumları en sık tutulan bölgelerin başında gelmektedir. Lezyonların morfolojisi ve dağılımı nedeniyle rozasea ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. El dorsumları dahil tüm güneş gören yerlerde bulunması ve ilkbahar aylarında artıp kışın kaybolması polimorf ışık reaksiyonunu rozaseadan ayıran önemli özelliklerdir. Polimorf ışık reaksiyonu histopatolojisinde izlenen dermal ödem, perivasküler lenfositik infiltrasyon, bazal tabakada minimal vakuoler değişiklik ve epidermiste apopitotik keratinositler polimorf ışık reaksiyonunu rozaseadan ayırır.

Dematomyozit yüz tutulumunun belirgin olduğu dermatozlardan biri olması nedeniyle rozaseadan ayrımının yapılması gereken bir diğer hastalıktır. Heliotrop raş göz çevrelerinde simetrik olarak yerleşen, bazen telenjiektazi ve ödemin de eşlik ettiği mor-kırmızı renkli poikilodermik yamalardır. Eritem ve ödem, bazen yanaklara ve yüzün diğer kısımlarına yayılım gösterebilir. Lezyonların histopatolojisinde epidermal atrofi, bazal vaküoler dejenerasyon, mûsin depolanması ve lenfositik infiltrasyon dikkati çeker.

Haber sendromu, yüzde erken başlangıçlı rozasea benzeri lezyonların izlendiği otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Yüzde eritem ve telenjiektazilerin yanı sıra, rozaseadan

farklı olarak komedon, atrofi ve küçük papüller izlenmektedir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde gövde ve ekstremitelerde sikatrisyel keratotik plaklar gelişir. Bazı hastalarda Dowling-Degos hastalığına ait bulgular da eşlik edebilir.

### **2.1.9. Tanı**

Rozasea tanısı en az bir ya da daha fazla primer özelliğin varlığı ile konulur.[77] Rozaseaya ait özgün bir laboratuvar ya da histolojik bulgu bulunmamaktadır. Ancak klinik olarak karışabilen diğer hastalıklardan ayırt edebilmek için deri biyopsisi yapılmalıdır. Rozasea tanısında invaziv olmayan bir yöntem olan ve deride demodeks varlığını ve sayısını saptamaya yarayan yüzeysel deri biyopsisi de pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Yüzeysel deri biyopsisi, demodeks akarının saptanmasında kullanılan kolay ve ucuz bir yöntemdir. Biyopsinin uygulanacağı bölge alkol ile silindikten sonra, 1 cm<sup>2</sup>'lik bir alanı işaretlenmiş ve üzerine siyanoakrilat yapıştırıcı uygulanmış olan lam deriye yapıştırılır. Birkaç dakika beklendikten sonra lam deriden nazikçe kaldırılır ve mikroskopta incelenir. Sağlıklı kişilerde 1 cm<sup>2</sup>'lik alandaki akar sayısı 5'in altındadır. Sayı 5'in üzerinde ise demodeks enfestasyonu tanısı doğrulanmış olur.

### **2.1.10. Tedavi**

Rozasea tedavi edilebilen fakat nadiren kür olan bir hastalıktır. Kronik seyirlidir ve alevlenme ataklarıyla seyreder. Hastalığın kronik seyri ve alevlenmeler bazen hastalarca tedavi başarısızlığı olarak algılanabildiğinden hastaların öncelikle hastalık seyri hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir.

Rozaseayı alevlendiren termal uyarılar, acı ve baharat gibi bazı faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler her hasta için değişebilir. Yalnızca tetikleyici faktörlerden uzak durulması rozasea hastalarının %78'inde klinik düzelmeye sağlamaktadır [6, 80].

Rozasea hastalarının önemli bir kısmında topikal ilaç ve kozmetiklere karşı duyarlılık mevcuttur. Yapılan çalışmalarda hastalarda özellikle nikel, Peru balsamı ve fragrance mix I'e karşı artmış hassasiyet saptanmıştır [98-100]. Bu nedenle hastalara gereksiz kozmetik önerilmemeli, önerilecek kozmetikler dikkatle seçilmelidir.

Günlük güneş koruyucu kullanımı rozaseanın UV ile şiddetlenmesini engellediğinden dolayı önemlidir. Koruma faktörü SPF 15 ve üzerinde olan, hem UVA hem UVB'ye karşı koruyucu geniş spektrumlu koruyucular tercih edilmelidir. Renkli güneş koruyucular (tinted) yüzdeki eritemin görünürlüğünü azalttığından rozasea hastaları tarafından sıkça tercih edilir. Rozasea

hastalarında artmış duyarlılık nedeniyle güneş koruyucuları ile iritan reaksiyon gelişebilir. Nichols ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada güneşten koruyuculara eklenen dimetikon ve siklometikonun iritasyonu azalttığı gösterilmiştir [101].

Topikal steroid kullanan hastalarda steroid mutlaka kesilmelidir. Uzun süre yüksek güçlü topikal steroid kullanan hastalarda steroidin kesilmesi ile şikayetlerde artış izlenebilir. Bunun önlenmesi için steroidler yavaşça ve potensi düşürülerek kesilmelidir.

Rozasea tedavisinde kullanılan tedavileri topikal, oral ve lazer tedavisi olmak üzere üç grupta incelemek mümkündür.

### ***Topikal Tedavi***

#### **Metronidazol**

Topikal metronidazolün rozasea tedavisinde kullanılabileceği ilk kez 1980 yılında gösterilmiştir. Bugün ise azelaik asitle birlikte rozaseanın ilk basamak tedavisini oluşturmaktadır [102]. Topikal metronidazol'un % 0.75 ve %1'lik konsantrasyonlarda jel ve krem formları mevcuttur ve özellikle PP rozaseada, günde iki kez kullanımı önerilmektedir. Majör etkisi papül ve püstüller üzerinde iken eritemin azalmasına da yardımcı olmaktadır. Metronidazol anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle rozaseada kullanılmaktadır [16, 20].

Wolf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada topikal metronidazolün hafif ve orta şiddetteki PP rozaseada etkisi araştırılmıştır. 12. haftanın sonunda ölçülen eritem şiddet skorunda ortalama % 50 azalma, semptomlarda % 25 iyileşme ve rozaseanın sosyal hayat üzerindeki olumsuz etkisinde % 31 iyileşme saptanmıştır [103]. Aynı çalışmada metronidazolün yan etkileri de değerlendirilmiş ve hastalarca iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

Topikal metronidazolün günde iki kez kullanılması gerektiğini söyleyen çalışmaların aksine Dahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada günde bir kez uygulamanın iki kez uygulama kadar etkili olduğu gösterilmiştir [104].

Topikal metronidazolün plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda metronidazolün plasebodan daha etkili olduğu ve günde bir kez kullanım ile iki kez arasında fark olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yan etkilerin de nadir ve hafif olması nedeniyle metronidal rozaseanın topikal tedavisinde önerilmiştir [104-106]. Beutner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metronidazol su bazlı jelin yan etki profili bakımından daha güvenli olduğu, iritasyon ve fototoksositeye daha az neden olduğu saptanmıştır [107].

Topikal metronidazolün topikal azelaik asitle karşılaştırıldığı çalışmalarda hastaların değerlendirmeleri göz önüne alınarak iki tedavinin etkisinin benzer olduğu görülürken, hekimlerin global değerlendirmelerine bakıldığında azelaik asidin daha etkin olduğu görülmüştür [108, 109]. Yapılan diğer çalışmalarda topikal metronidazolün topikal benzamisin, eritromisin ve oral tetrasiklin kadar etkili olduğu görülmüştür [108-111]. Topikal permetrin ve metronidazolün karşılaştırıldığı bir başka çalışmada topikal permetrinin püstüler lezyonlarda etkisiz olması nedeniyle metronidazol daha etkili bulunmuştur [112].

### Azelaik asit

Azelaik asit doğal olarak oluşan doymuş bir dikarboksilik asittir ve metronidazole birlikte rozasea tedavisinde en çok kullanılan topikal tedavilerdendir. Hafif ve orta şiddetteki rozaseada önerilen % 15 jel ve % 20 krem formları mevcuttur. Azelaik asit katelisinin, kallikrein ve serin proteaz aktivitesini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir [113].

Azelaik asit hastalarda hem PP lezyon sayısını hem de eritemi azaltmaktadır [114]. Azelaik asidin rozaseadaki etkinliğini inceleyen iki büyük çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda azelaik asit ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında eritem ve PP lezyonlarda belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir. Tedavilerin yan etkileri karşılaştırıldığında azelaik asit grubunda yan etkilerin fazla olduğu, fakat bu yan etkilerin hafif ve geçici olduğu belirtilmektedir [115, 116].

Azelaik asit krem (% 20) ile topikal metronidazolün karşılaştırıldığı çalışmalarda azelaik asit kullanan hastalarda PP lezyonlardaki azalmanın metronidazolden fazla olduğu gözlenmiştir. Yine azelaik asit grubunda hasta memnuniyeti daha fazladır ve hastaların büyük çoğunluğu (% 92'si) tedaviye azelaik asit ile devam edeceklerini belirtmiştir [108, 117].

Azelaik asit tek başına kullanılabilirdiği gibi diğer rozasea tedavileri ile kombine de edilebilir. Şiddetli rozaseası olan hastalarda azelaik asit ve oral minosiklin kombinasyonunu oral izotretinoin ile karşılaştıran bir çalışmada tedavi etkinlikleri ve yan etkiler karşılaştırılmıştır. Azelaik asit- minosiklin tedavisi oral izotretinoin kadar etkili olmasa da PP lezyonların % 70'ini derin inflamatuvar lezyonların % 88'ini tedavi etmiştir. Kombinasyon tedavisi hastalarca daha iyi tolere edilmiş ve yan etkiler daha az görülmüştür. Bu nedenle yazarlar şiddetli akne de azelaik asit-minosiklin kombinasyonunun oral izotretinoine alternatif olabileceğini belirtilmiştir [118].

### Benzoil peroksit

Benzoil peroksit nadiren tek başına, sıklıkla da diğer rozasea tedavileriyle kombine edilerek hafif ve orta şiddette rozaseada kullanılabilir. Benzoil peroksit, topikal tedavi ve kozmetiklere karşı duyarlılık tarifleyen hastalarda eritemde artış, yanma-batmaya neden olabilmektedir. Duyarlılığı olmayan hastalarda ise PP lezyonlarda hızlı bir iyileşme sağlamaktadır [78].

Benzoil peroksit-klindamisin kombinasyonunun rozasea tedavisindeki etkinliğini inceleyen bir çalışmada kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. 12 hafta sonunda tedavi grubunda, PP lezyonlarda %71,3'lük bir azalma saptanırken plasebo grubunda bu oran % 19,3 olarak hesaplanmıştır [119]. Leyden ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada bu sonuçlar desteklenmiştir [120].

Benzoil peroksit eritromisin ile de kombine edilerek rozaseada kullanılabilir. Benzoil peroksit eritromisin kombinasyonunun metronidazol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada PP lezyon sayısının yanı sıra demodeks yoğunluğu da değerlendirilmiştir. Erken dönemde kombinasyon tedavisi alan hastalarda demodeks yoğunluğundaki azalma daha belirginken tedavi sonunda her iki grupta da benzerdir. Tedavi sonunda metronidazol kullanan grupta PP lezyonlarının azalma oranı kombine tedavi kullanan grupla karşılaştırıldığında, azalmanın metronidazol grubunda daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yazarlar demodeks yoğunluğunun çok olduğu hastalarda kombine tedavinin metronidazol tedavisine bir alternatif olabileceğini ileri sürmüşlerdir [111].

### Permetrin

Özellikle demodeks yoğunluğu yüksek olan rozasealı hastalarda etkilidir. %5 permetrin kremin etkisinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 hafta sonunda tedavi yanıtları karşılaştırılmıştır. Hem ET hem de PP rozaseası olan hastalarda, tedavi grubu ile plasebo arasında tedavi etkinliği bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi sonunda demodeks yoğunluğu incelendiğinde tedavi grubunda demodeks yoğunluğunun azaldığı gözlenmiştir [121]. Permetrin krem ve metronidazolün karşılaştırıldığı bir çalışmada permetrin kremin PP lezyonlar ve eritemi azaltmada metronidazol kadar etkili olduğu ve demodeks yoğunluğunu metronidazolden daha fazla azalttığı görülmüştür [112].

İmmünyetmezliği ve tedaviye dirençli rozaseası olan bir hastada oral ivermektin tedavisiyle birlikte topikal permetrin kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir [122].

### Tretinoin

Topikal retinoidler genellikle iritan olmaları nedeniyle rozaseada nadiren önerilen tedavilerdendir. Topikal tretinoin tedavisinin rozaseadaki yerini araştıran çalışmalarda tretinoin kremin eritem ve telenjektazileri bir miktar azalttığı fakat bu etkinin geç ortaya çıktığı saptanmıştır [116]. Klindamisin ile kombine edildiğinde tretinoinin özellikle ET rozaseada etkili olabileceği gösterilmiştir. Kombine tedavinin plaseboyla karşılaştırıldığı bu çalışmada kombine tedavi kullanan hastalarda eritem ve deskuamasyon izlenirken yan etkileri nedeniyle hiçbir hastanın tedaviyi bırakmadığı belirtilmiştir [123].

### Takrolimus

T hücre aktivasyonu ve sitokin üretimini inhibe ederek immünmodülatuar etki gösteren takrolimus uzun yıllardır atopik dermatitli hastalarda kullanılmaktadır. Rozaseada ise yalnızca steroid kullanımına sekonder rozaseada etkili bulunmuştur. Steroidle ilişkili rozaseası olan 3 hastayı içeren bir vaka raporunda 10 gün boyunca günde iki kez takrolimus kullanımı sonunda kaşıntı, eritem ve gerginlik hissinde belirgin azalma bildirilmiştir [124]. Pelle ve arkadaşları 100 mg minosiklin ile takrolimus kombine edildiğinde 1-2 aylık tedavi sonunda rozaseada tama yakın iyileşme saptamışlardır [78].

Topikal sodyum sülfasetamid, sülfür, pimekrolimus, eritromisin, rozasea tedavisinde kullanılan diğer topikal tedavilerdir [111, 125-131].

### ***Sistemik Tedavi***

Topikal tedavilere yanıt vermeyen ya da şiddetli rozasealı hastalarda sistemik tedaviler önerilmektedir. Rozaseada en sık kullanılan sistemik tedaviler antibiyotikler ve retinoidlerdir. Oral antibiyotikler genellikle şiddetli PP rozasea ve oküler rozaseada kullanılırken, oral izotretinoin rozaseanın dört tipinde de uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

## Tetrasiklinler

Tetrasiklinler uzun yıllardır rozasea tedavisinde kullanılan geniş spektrum oral antibiyotiklerdir. Tetrasiklin (250-1000 mg/gün), doksisisiklin (100-200 mg/gün) ve minosiklin (50-100 mg/gün) rozasea tedavisinde kullanılan tetrasiklinlerdir [132]. Minosiklin ve doksisisiklin gibi ikinci jenerasyon tetrasiklinlerin tetrasikline göre biyoyararlanımı daha fazla, yarı ömrü daha uzun ve yan etkileri daha azdır [133]. Doksisisiklinin rozaceadaki tedavi dozu 100-200 mg/gün'dür ancak 40 mg/gün dozunda kullanılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur. 40 mg/gün doksisisiklin anti-mikrobiyel dozun altındadır bu nedenle yan etkiler daha nadir görülür ve direnç gelişimi azalmıştır. Anti-mikrobiyal dozun altındaki dozlar daha uzun kullanılabilir ve risk/yarar oranının azaldığı bilinmektedir [134].

Tetrasiklinlerin düşük dozda da etkili olmalarının nedeni anti-inflamatuvar özellikleridir. Ayrıca matriks metalloproteinazları inhibe ederek, serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştırarak, nitrik oksit sentezini inhibe ederek ve VEGF'i baskılayarak rozaseada izlenen eritem, inflamasyon ve matriks hasarını engellemektedir [135-137].

Rozasea hastalarında tetrasiklin tedavisinin etkinliğini araştıran birçok plasebo kontrollü çalışmada 4-6 haftalık tetrasiklin kullanımı hem PP hem de oküler rozaseada plasebodan daha etkili bulunmuş ve remisyonun tedavi sonlandırıldıktan sonra 3-6 ay devam ettiği görülmüştür [138, 139].

Tetrasiklinler tek başına kullanılabilirdiği gibi topikal tedavilerle kombine edilerek de kullanılabilir. Fowler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral tetrasiklin ve topikal metronidazol kombinasyonunun tek başına topikal metronidazolden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak kombine tedavinin tek başına oral tetrasiklinden üstün olup olmadığı bilgisi mevcut değildir [102].

## Makrolidler

Oral eritromisin (250-1000 mg/gün) rozaseada etkili bir tedavi olmasına rağmen gastrointestinal yan etkileri nedeniyle sık tercih edilmez [132]. Eritromisin tedavisi tetrasiklin alerjisi olanlarda ve gebelik gibi tetrasiklin kullanımının kontraendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır [78].

İkinci kuşak makrolidlerden olan klaritromisin ve azitromisin tetrasiklinlere göre daha hızlı etki eder ve daha iyi tolere edilir [140]. Klaritromisin ve doksisisiklinin tedavi etkinliklerinin

karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalara 500 mg/gün klaritromisin ve 200 mg/gün doksisisiklin tedavileri 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Tedavi sonunda her iki grupta da benzer etkiler görülmesine rağmen klaritromisin grubunda yanıtın daha kalıcı olduğu gözlenmiştir [141]. Klaritromisin ve doksisisiklin tedavilerini karşılaştıran bir başka çalışmada 6 haftalık klaritromisin tedavisi ile 8 doksisisiklin tedavilerinin etki bakımından benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Hastaların 3 yıllık takiplerinde klaritromisin kullanan grupta yıllık klaritromisin ihtiyacı 10,2 hafta, doksisisiklin grubunda yıllık doksisisiklin ihtiyacı 14,6 hafta olarak belirlenmiştir. Klaritromisin ve doksisisiklin grupları arasındaki en önemli fark yan etkilerde izlenmiştir. Klaritromisin kullanan hastalarda görülen yan etkilerin minimal ve hafif şiddette olduğu vurgulanmıştır [141].

Azitromisin hızlı etkisi ve düşük yan etki potansiyeli nedeniyle rozaseada sıkça tercih edilir. Azitromisin tedavisinin rozaseadaki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada azitromisin kullanan hastalarda 12 haftalık tedavi sonucunda inflamatuvar lezyonların şiddet skorunda %89 ve total şiddet skorunda %75'lik bir azalma saptanmıştır [142]. Bir başka çalışmada azitromisin ile doksisisiklin karşılaştırıldığında, etki ve yan etki bakımından benzer olduğu görülmüştür [143].

### İzotretinoin

İzotretinoin (13- cis- ritinoik asid) şiddetli ve tedaviye dirençli rozaseanın tüm alt tiplerinde ve varyantlarında kullanılmaktadır. Özellikle granümatöz rozasea, rinofima ve rozasea fulminans gibi oral antibiyotiklere dirençli formlarda birinci basamak tedavilerden biridir. İzotretinoin tedavisinin fibrozis gelişmeden önceden başlanması tedavi etkinliğini arttırmaktadır. Rozaseada 3 tedavi rejimi kullanılmaktadır: [16, 54]

1. Standart doz: 0.5 mg/kg/gün olup akne tedavisinde kullanılan dozdur. Oftalmolojik yan etkiler (kuruluk ve blefarit) ve oküler rozaseayı şiddetlendirmesi nedeniyle bu rejimin kullanım alanları rozasea fulminans ve rinofimada cerrahi öncesi preopeatif küçültme ile sınırlıdır.
2. Düşük doz: 0.1-0.2 mg/kg/gün dozu rozaseada en çok kullanılan dozdur. 10 mg/gün izotretinoin kullanan, tedaviye dirençli rozasea hastalarında 9. hafta sonunda eritem, telenjiektazi, papül ve püstüllerde azalma izlenirken yan etkiler görülmemiştir [144].
3. Mini doz: 2.5-5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tedavi süresi diğer rejimlerden uzun olmasına rağmen kümülatif dozun düşük olması bu rejimin avantajıdır.

Oral izotretinoin tedavisi ile hem inflamatuvar lezyonlarda hem de telenjektazilerde belirgin azalma izlenmektedir [116]. Oral antibiyotiklerle karşılaştırıldığında etkisinin daha geç ortaya çıkması ve yan etkileri oral izotretinoin tedavisinin dez avantajlarıdır [144, 145].

İzotretinoin tedavisi rinofimalı hastalarda da başarıyla uygulanmaktadır. Tedavi sonucu hastalarda burun hacminde küçülme, biyopside sebace bez sayı ve boyutlarında küçülme saptanmaktadır. En iyi etki genç hastalarda ve orta/hafif şiddette rinofimalarda izlenmiştir [78, 146, 147].

Beta blokörler, klonidin, spiranolakton, ondansetron, trimetoprim-sülfametaksazol, metronidazol ve siprofloksasin rozasea tedavisinde kullanılabilen diğer oral tedavilerdir [65, 148-152].

### ***Lazer Tedavisi***

“LASER” kelimesi uyarılmış radyasyon yoğunlaştırılması ile güçlendirilmiş ışık (Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation) ifadesinin baş harflerinden oluşmaktadır. Görünür ışıktan, monokromatik (tek renkten oluşan) ve tek dalga boyunda olmaları ile ayrılır. Lazerlerde ışık artırılarak dokuya verilir. Lazerin doku üzerinde istenen etkiyi oluşturmasında rol oynayan faktörler ışığın dalga boyu, enerji yoğunluğu, ışığın çapı, uygulama süresi ve aralığı ile dokunun optik özellikleridir. Dokuda bu ışık yüzeyden direk yansıyabilir, doku içinde dağılabilir, değişmeden iletilebilir ya da emilir [153].

Dokuda lazer ışığını emen hedef yapılara kromofor denir. Derideki en önemli kromoforlar su, melanin ve hemoglobindir. Her kromofor farklı dalga boyundaki ışığı abzorbe ettiğinden lazer seçimi bu özellikler göz önüne alınarak yapılmalıdır. Örneğin yüzeysel ince damarlarda vurulu-boyalı lazer (pulsed dye lazer, PDL) potasyum titanil fosfat lazer, yoğun atımlı lazer (intense pulse light, IPL) kullanılırken derin ve geniş damarlar Alexandrite (755 nm), diode (800 nm, 940 nm) ve Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) (1064 nm) ile tedavi edilmektedir [153].

Lazer tedavisi özellikle ET rozasea ve rinofimada kullanılmaktadır. Nd:YAG, PDL ve IPL, rozasea hastalarında eritem ve telenjektazilerin görünümünü, lezyonlu deride P maddesi düzeyini ve rozasea semptomlarını azaltırken hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır [154-156].

Rozasea hastalarında kullanılacak tedavi, rozasea tipi ve şiddetine göre seçilmektedir [6, 139]. Sınırlı sayıda papül ve püstülü olan hastalarda metronidazol, klindamisin, permetrin, tretinoin,

sülfasetamid sülfür, azelaik asit, takrolimus ve nikotinamid gibi topikal tedaviler önerilmektedir. Lezyonları daha yaygın olan hastalar için tetrasiklin, ampisilin, metronidazol, eritromisin gibi oral antibiyotikler tek başına ya da topikal tedavilerle kombine edilmektedir. Vasküler semptomların tedavisinde PDL ve IPL gibi lazer tedavilerinin etkili olduğu görülmüştür. Belirgin telenjektazisi olmayan fakat eritem ataklarından şikayetçi hastalarda klonidin ve rilmenidin denenmektedir. Topikal tedavi, oral antibiyotik ya da kombine tedavilerden fayda görmeyen, şiddetli rozasea hastalarında oral izotretinoin tedavisi önerilmektedir. Rinofimada topikal tedavilerin ve oral antibiyotiğin etkisi sınırlıdır. Bu nedenle rinofimada oral izotretinoin, lazer tedavisi ya da cerrahi eksizyon önerilmektedir.

## **2.2. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)**

VEGF trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin bir üyesidir. İlk kez 1983 yılında Senger tarafından tanımlanmış, 1989 yılında Ferrara ve Henzel tarafından endotele olan özgünlüğünü vurgulamak amacıyla ‘‘ vasküler endotelial büyüme faktörü’’ ismi verilmiştir [157-160]. VEGF ailesinin bugüne kadar tanımlanmış yedi üyesi ve üç reseptörü mevcuttur. Bunlar VEGF-A (insan VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, plasenta büyüme faktörü (PIGF), VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3’tür [161] .

### **2.2.1. VEGF Tipleri**

VEGF ailesinin bugüne kadar tanımlanmış yedi üyesi mevcuttur. Bunlar VEGF-A (insan VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve plasenta büyüme faktörüdür (PIGF) [161].

#### ***VEGF-A***

VEGF-A geni kromozom 6p21.3’te lokalizedir ve yedi intron ile ayrılmış 8 ekzondan meydana gelmektedir. Alternatif ekzon birleştirme yöntemiyle amino asit sayıları farklı 6 izotopu belirlenmiştir. VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub> ve VEGF<sub>206</sub> [162-164]. Asidik polipeptid yapıda olan VEGF<sub>121</sub> dışındaki tüm izotoplar heparini bağlar. VEGF<sub>189</sub> ve VEGF<sub>206</sub> bazik olduklarından heparini en güçlü bağlayan izotoplardır. Bu bağlanma özellikleri izotopların diffüzyon özelliklerini etkilemektedir. VEGF<sub>121</sub> serbestçe diffüze olurken VEGF<sub>189</sub> ve VEGF<sub>206</sub> ekstrasellüler matrikse hapsolmuş durumdadırlar [162].

VEGF izotoplarının fonksiyonlarının araştırıldığı transgenik fare çalışmalarından VEGF’in homozigot eksikliğinde embriyonik gelişim sırasında farelerin kan adacıklarını oluşturamadıkları izlenmiştir. VEGF’in heterozigot eksikliğinde ise erken damar oluşumunda

bozukluk nedeniyle tüm farelerin erken embriyonik gelişim sırasında kaybedildikleri gözlenmiştir. Yalnızca VEGF<sub>120</sub> eksprese eden fareler embriyonik dönemi tamamlayabilmiş, ancak doğumdan hemen sonra iskemik kardiyomiyopati ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. VEGF<sub>188</sub> eksprese eden farelerde arterioller gelişim bozukluğu saptanmış ve yarısı doğumda kaybedilmiştir. Yalnızca VEGF<sub>164</sub> (insandaki formu VEGF<sub>165</sub>) eksprese eden farelerin sağ ve sağlıklı oluşu, VEGF<sub>164</sub>'ün ana VEGF olmadığı görüşünü ortaya koymuştur [165-167].

VEGF-A'nın deri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, VEGF-A'nın ekspresyonunun arttığı farelerde artmış kütanöz anjiyogenez, psoriasis benzeri inflamatuvar deri lezyonları ve deneysel tümör büyümesinde hızlanma gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise VEGF ekspresyonunun inhibisyonu sonucu deride yara iyileşmesinde gecikme ve kimyasallarla uyarılmış deri papillomlarının oluşumunda azalma gözlenmiştir [168-170].

VEGF, anjiyogenezin yanısıra lenfanjiyogenezde de önemli rol oynar. Farelerde VEGF<sub>164</sub> ekspresyonunda artış dev lenfatik damarların oluşumu ile sonuçlanırken insanda VEGF<sub>165</sub> artışı yalnızca lenfatik dilatasyon ile sonuçlanmaktadır [171-173].

VEGF-A, VEGFR1 ve VEGFR2'e güçlü, nörofilin-1'e hafif bağlanırken, VEGFR3'e hiç bağlanmaz [162, 163, 165].

### **VEGF-B**

VEGF-B insanlarda VEGF<sub>167</sub> ve VEGF<sub>186</sub> olmak üzere iki izoformda bulunur. VEGF<sub>167</sub> glikolize olmayan formdadır ve ekstrasellüler matrikste bağlı olarak bulunurken VEGF<sub>186</sub> O kutbundan glikolize olarak serbestçe diffüze olabilmektedir [163, 174]. VEGF-B'nin kesin görevi tam olarak bilinmemektedir fakat çizgili kas, kalp kası ve kahverengi yağ dokusunda eksprese edildiğinden, yüksek enerji metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir [175].

VEGF-B'nin damar duvarı üzerindeki etkileri damarların durumuna göre değişiklik göstermektedir. Damar duvarında dejenerasyon ve hasar mevcut ise koruyucu etki gösterir [176]. Endotel hücreleri, perisitler ve düz kas hücrelerini apoptozdan koruyan bir faktör olarak görev alır. VEGF-B defekti olan farelerde oksidatif stres sonucu endotel ve düz kas hücrelerinde artmış apoptoz izlenmektedir [177]. Damar yoğunluğu ve yapısının normal olduğu durumlarda etkisizken vasküler aşırı büyümenin olduğu durumlarda VEGF-A'yı inhibe ederek anti-anjiyogenetik özellik sergilemektedir [176].

VEGF-B'nin kardiyak etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. VEGF-B iskemik miyokarda kardiyak kan damarı yoğunluğunu arttırmakta, kardiyomiyosit metabolizmasını yeniden programlamakta ve kalbi iskemik hasardan korumaktadır. VEGF-B ayrıca kardiyak hipertrofiye de neden olmaktadır fakat patolojik kardiyak yeniden yapılandırma ve kardiyak yetmezlikle sonuçlanmadığından bu hipertrofinin kardiyak iskemide yararlı olduğu saptanmıştır [178, 179].

VEGF-B'nin kardiyak etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. VEGF-B iskemik miyokarda kardiyak kan damarı yoğunluğunu arttırmakta, kardiyomiyosit metabolizmasını yeniden programlamakta ve kalbi iskemik hasardan korumaktadır. VEGF-B ayrıca kardiyak hipertrofiye de neden olmaktadır fakat patolojik kardiyak yeniden yapılandırma ve kardiyak yetmezlikle sonuçlanmadığından bu hipertrofinin kardiyak iskemide yararlı olduğu saptanmıştır [180, 181].

VEGF-B direkt anti-apoptotik etkilerinin yanında hücre metabolizmasını da değiştirerek hücrelerin hayatta kalmalarına katkıda bulunmaktadır. VEGF-B, VEGFR1 ve nörofilin-1 üzerinden endotel hücrelerindeki yağ asidi transportunu ve insülin sensitivitesini düzenler. VEGF-B'nin sinyal yolağının farmakolojik inhibisyonu sonucu glukoz toleransının arttığı, pankreatik adacık hücrelerinin yapısının korunduğu,  $\beta$  hücre fonksiyonlarının arttığı ve dislipidemiye iyileştirdiği gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında VEGF-B'nin tip 2 diyabetin tedavisinde önemli olabileceği görüşü ortaya atılmıştır [182, 183].

### ***VEGF-C***

VEGF-C hücre içinde öncül protein şeklinde sentezlenir ve proteolitik işlemler sonucu izoformlarını oluşturur [184]. VEGFR-2 ve 3'e yüksek afiniteyle bağlanarak endotel hücrelerinde mitoz ve migrasyonu uyarır [185]. VEGF-C, VEGFR-2 üzerinden vasküler geçirgenliği arttırırken VEGFR-3'e bağlanarak lenfanjiyogenezi uyarır [173, 186]. VEGF-C eksikliği olan farelerde lenfatiklerde gelişim defektleri ve ödemin izlenmesi VEGF-C'nin lenfanjiyogenezdeki rolünü desteklemektedir [187].

VEGF-C ile immün sistem arasında yakın bir ilişki mevcuttur. VEGF-C ekspresyonu, başta TNF- $\alpha$  ve IL-1 olmak üzere inflamatuvar sitokinlerce regüle edilebilmektedir. Bu regülasyon, lenfatiklerin immün sistem fonksiyonlarında ve lökosit trafiğinde önemli olabileceğini düşündürmektedir [188]. VEGF-C ayrıca doğal immün sistem hücreleri tarafından direk salgılanabilmektedir. Renal transplant hastalarında yapılan bir çalışmada renal rejeksiyon sırasında inflamatuvar infiltratta bulunan makrofajlarca salınan VEGF-C'nin, VEGFR-3

üzerinden lenfanjiyogenezi uyardığı ve rejeksiyona katkıda bulunduğu saptanmıştır [189].

VEGF-C tümör hücreleri ve tümör stromasındaki fibroblastlar tarafından salgılanarak birçok kanserin gelişmesi ve yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda VEGF-C ekspresyonu ile lenfatik vasküler invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı, uzak metastaz, hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım arasındaki ilişki incelenmiştir. VEGF-C ekspresyonunun invazyon ve metastazı arttırmadığı, sağ kalımı değiştirmediği saptanmıştır [190-196].

### ***VEGF-D***

VEGF-D öncül protein olarak salgılanır. N ve C terminallerindeki proteolitik işlemler sonrasında aktif forma dönüşür. VEGFR-2 ve 3'ü aktive ederek endotel hücrelerinde mitozu artırır, anjiyogenezi ve lenfanjiyogenezi uyarır [163]. VEGF-C'ye benzer şekilde tümörlerde anjiyogenezi, lenfanjiyogenezi ve lenfatik metastazı uyararak prognozu etkilemektedir [197].

### ***VEGF-E***

Amino asit diziliminin %25'i VEGF-A ile aynıdır. VEGFR-2'ye bağlanarak mitozu ve vasküler geçirgenliği arttırmaktadır [161].

### ***VEGF-F***

VEGF-F Güney Japonya'da yaşayan Habu yılanının zehrinden elde edildiğinden dolayı snake-venom anlamına gelen svVEGF olarak da bilinmektedir. VEGF-F'in C terminalinde heparin bağlayan kısa bir bölge bulunmaktadır. Bu bölge VEGF-A'nin bir alt tipi olan VEGF<sub>165</sub>'i spesifik olarak bloke etme özelliğine sahiptir [198].

### ***PlGF***

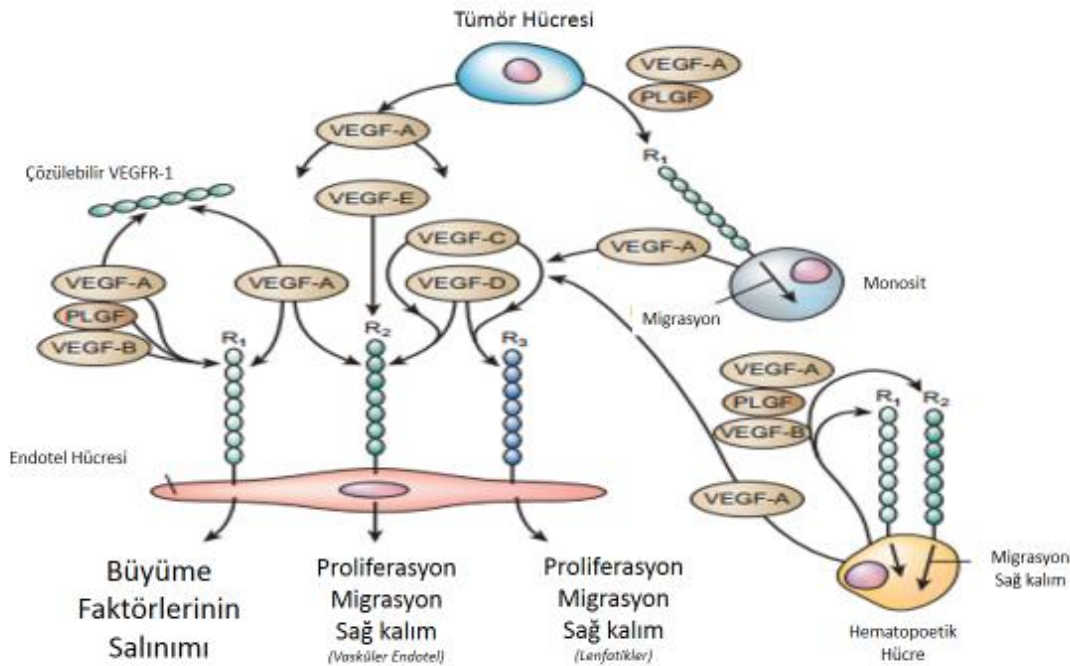
VEGF ailesinin bir üyesi olan PlGF, VEGFR-1'e bağlanmaktadır. VEGFR-1'in aktivitesi VEGFR-2'den zayıf olduğundan PlGF'in anjiyogenetik özelliği de VEGF-A'nın onda biri kadardır. Fakat kanser ya da inflamatuvar hastalıklarda düzeyi artan PlGF, monosit/makrofajların kemik iliğinden dokuya göçünü ve patolojik anjiyogenezi güçlü bir şekilde uyarabilmektedir [199].

## **2.2.2. VEGF Reseptörleri**

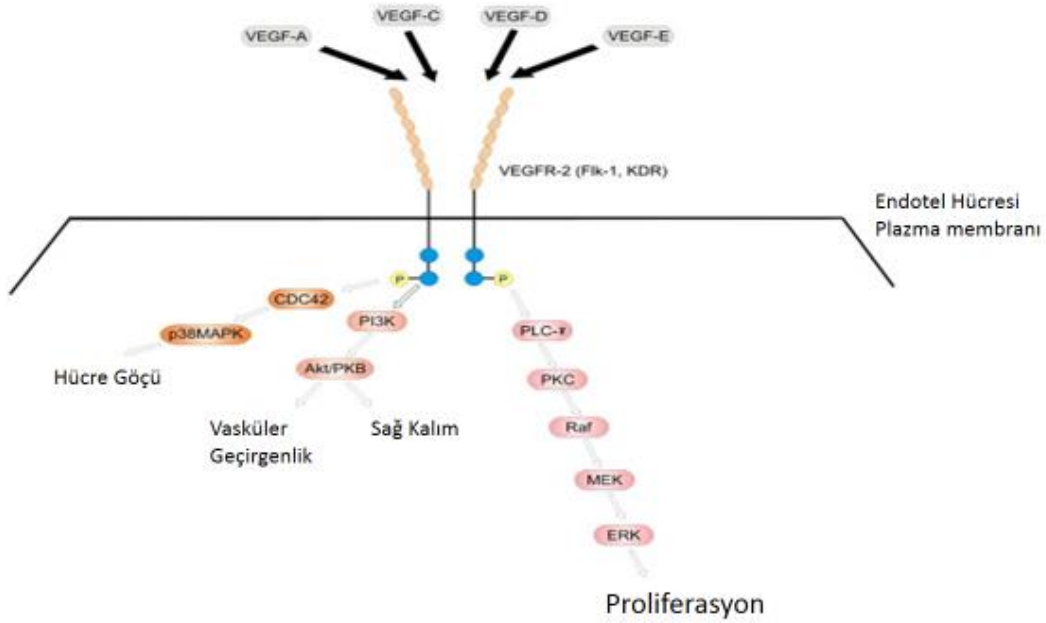
Tirozin kinaz ailesine ait 3 adet VEGF reseptörü tanımlanmıştır: fms-like tyrosine kinase (Flt-1), "fetal liver kinase" (Flk-1) ve insan humoloğu" kinase insert domain-containing receptor"

(KDR) ve “fms-like tirozin kinaz 4 (Flt-4). “Fetal liver kinase” (Flk-1) ve insan humoğu “kinase insert domain-containing receptor” (KDR) aynı reseptöre (VEGFR-2) verilmiş iki farklı isimdir. Reseptörler ayrıca VEGFR-1 ( Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1/KD) ve VEGFR-3 (Flt-4) olarak da adlandırılmıştır [200]. VEGFR-1 vasküler endotel hücreler, trofoblastlar, monositler ve renal mezenkimal hücrelerde eksprese edilirken VEGFR-2 vasküler endotel hücreler yanı sıra hematopoetik kök hücreleri, megakaryositler ve retinal progenitör hücrelerde bulunmaktadır [200]. VEGFR-1 ve 2 özellikle anjiyogenezden sorumlu iken VEGFR-3 lenfanjiyogenezde rol almaktadır [199]. VEGF, VEGFR ve etkileri Şekil 2.2’de özetlenmiştir [162].

VEGFR’ ler immünglobülin benzeri 7 ekstrasellüler parça, bir transmembran bölge ve tirozin kinaz aktivitesine sahip intrasellüler alandan oluşmaktadır. Ekstrasellüler immünglobülin benzeri parçalarda VEGF’lerin bağlanabilecekleri özel bölgeler bulunur [201]. VEGF dimerlerinin reseptörlere bağlanması ile reseptör dimerleri oluşur. Birbirine yakın olan reseptörler, birbirlerini fosforile ederek sinyal yolağının ilk ve temel basamağını tamamlamış olurlar. Fosforilasyon işleminden sonra VEGFR çeşitli intrasellüler reseptör ve adaptör molekülü bağlayarak aktive eder. Ras-Raf-MAP kinaz yolağı bu şekilde aktive olarak endotel proliferasyonunu uyaran en önemli yollardan birisidir (Şekil 2.3) [164].



**Şekil 2.2.** VEGF, VEGFR ve etkileri [162]



**Şekil 2.3.** VEGF, VEGFR ve hücre içi etkileri [161]

Hipoksi VEGF'in yanı sıra VEGFR'ların da ekspresyonunu regüle etmektedir. Hipoksi durumunda VEGFR seviyeleri artmaktadır fakat bu etkinin direk olup olmadığı tartışmalıdır. VEGFR seviyesindeki artışın, hipoksinin indüklediği VEGF artışına sekonder de olabileceği düşünülmektedir [200].

VEGF'in yapı ve fonksiyonlarının incelendiği çalışmalarda bazı tümör ve endotel hücrelerinde, VEGF'i bağlayan fakat VEGFR'lerden yapı ve afinite bakımından farklı reseptörler olduğu gösterilmiştir [202]. Daha sonra Soker ve arkadaşları tarafından bu reseptörlerin kollepsin/semaformin ailesine bağlanan ve nöral gelişimde önemli rol oynayan nörofilin-1 (NP-1) ve nörofilin-2 (NP-2) olduğu anlaşılmıştır [203].

### 2.2.3. VEGF'in Fizyolojik Anjiyogenezdeki Rolü

VEGF'in embriyonik ve postnatal gelişimdeki rolünü inceleyen çalışmalarda heterozigot VEGF eksikliğinde erken embriyonik kayıplar gözlenmiştir. VEGF +/- embriyolarda birçok organda çoklu gelişim defektleri ve ilk oluşan kan damarlarında çekirdekli eritrosit sayılarında azalma saptanmıştır. Bu bulgular VEGF'in erken embriyonik dönemde hem anjiyogenez hem de hematopoezde görev aldığını kanıtlamaktadır [204, 205].

VEGF'in eksikliği kadar aşırı ekspresyonu da gelişimsel anomali ve embriyo ölümü ile sonuçlanabilmektedir. VEGF ekspresyonunda artış olduğunda, özellikle kardiyak dokuda trabeküllerin aşırı üretimi, defektif ventriküler ayrılma ve anormal koroner damarlar izlenmiştir [206]. VEGF'in kardiyak etkileri özellikle VEGF-A üzerinden olmaktadır. VEGF-B ve PlGF eksikliği majör gelişimsel bozukluklardan çok, kalp boyutlarında küçülme ve deneysel miyokardiyal iskemi sonrası bozulmuş iyileşme ile sonuçlanmaktadır [207, 208].

VEGF nöral doku gelişiminde de görev almaktadır. VEGF-A aktivitesi azaltılmış farelerde; beyin korteksi ve retina azalmış sayıda dallanan kan damarları, korteks ve retina yoğunluğunda azalma izlenmiştir. VEGF-A seviyelerinde ciddi düşüş, nöronal proliferasyonun azalması, hipoksi ve nöronal apoptoz ile sonuçlanmıştır [209].

VEGF'in post-natal inhibisyonu ise büyümede duraklama, hepatik endotel hücrelerinde apoptotik indekste artış ve bozulmuş glomerüler endotelial gelişim ile sonuçlanmaktadır [210]. Bu etkiler VEGF düzeyine göre farklılık gösterir. Örneğin renal podositlerde VEGF heterozigot delesyonu olan farelerde, renal hastalık 2-5 hafta civarında gelişirken homozigot delesyon perinatal dönemde ölümcüldür [211].

Juvenil dönemde VEGF'in eksikliği, büyüme plaklarının süpresyonu ve overyen anjiyogenezde azalma dışında majör bir etki yaratmamaktadır [212].

VEGF'in kemik gelişimi üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. VEGF'in monoklonal antikolarla bloklanması (anti-VEGF ajanlar) büyüme plaklarındaki vasküler invazyonu durdurarak trabeküler kemik oluşumunu inhibe etmektedir. Kondrositlerin proliferasyon, diferansiyasyon ve matürasyonu etkilenmezken, hipertrofik kondrositlerin rezorpsiyonu azaldığından normal kemik yapısı sağlanamaz. Anti-VEGF ajanlar kesildikten sonra kapiller invazyon, kemik büyümesi ve büyüme plağının yapısı yeniden yapılanmaktadır [165].

Anjiyogenez, siklik overyen fonksiyonların sürdürülmesinde anahtar rol oynar. Foliküler büyüme ve korpus luteum oluşumu kapiller proliferasyona bağlıdır. VEGF ve dolayısıyla anjiyogenezin inhibisyonu foliküler gelişimi yavaşlatır [165, 213]. VEGF ekspresyonu foliküler siklusun evrelerine göre farklılık göstermektedir. Örneğin kapiller pleksusun olduğu erken korpus luteum evresinde VEGF ekspresyonu yüksekken orta luteal fazda azalmaktadır [13].

Endokrin bez kaynaklı VEGF (EG-VEGF) steroidojenik dokular tarafından eksprese edilen yeni tanımlanmış bir anjiyogenetik faktördür ve insan overlerinde anjiyogenezin

düzenlenmesinde rol oynamaktadır [214]. Erken korpus luteum evresinde artış, orta luteal fazda azalan VEGF'in aksine EG-VEGF seviyeleri orta ve geç luteal fazın erken dönemlerinde yüksek kalmaktadır. Bu da EG-VEGF'in korpus luteumun devamlılığı ve yeterliliğinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir [13].

#### **2.2.4. VEGF'in Patolojik Anjiyogenezdeki Rolü**

VEGF solid tümörler, hematolojik malignansiler, inflamatuvar hastalıklar, kalp damar hastalıkları ve gözdeki patolojik anjiyogenezden de sorumludur [12, 215-217].

#### **2.2.5. VEGF'in Anjiyogenez Dışı Görevleri**

VEGF, anjiyogenezin yanısıra vasküler geçirgenliğin artışında da görev almaktadır. VEGF endotel hücreleri arasındaki bağların bütünlüğünü bozar, hücreler arası küçük pencereler (fenestra) oluşturur ve endotel hücreleri içinde vezikülo-vakuoler organeller oluşturarak vasküler geçirgenliği artırır. Vasküler geçirgenlikteki artış ve buna ikincil oluşan doku ödemi, inme ve miyokardiyal enfarktüs sonrası görülen reperfüzyon hasarından ve kanserde tümör hücrelerinin ekstrasvazyonu ve metastazından sorumludur [218]. VEGF hücre içi kalsiyum girişini ve buna sekonder mikrodamarlardaki hidrolik iletkenliği arttırarak da vasküler geçirgenliği arttırabilmektedir [219].

VEGF'in damarlardaki etkilerinden biri de vazodilatasyondur. Ku ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, VEGF'in koroner arter vazodilatasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Prostaglandin F2 alfa ile vazokonstriksiyona uğratılmış damarlarda VEGF ile relaksasyon izlenmiştir. Endoteli hasarlanmış damarda ve nitrit oksit (NO) sentetaz inhibitörü eklenerek aynı işlem iki kez tekrarlandığında tekrarlandığında bu etki gözlenmemiştir. VEGF'in NO gibi endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri üzerinden vazodilatasyon oluşturabildiği bulunmuştur [220].

VEGF'in iyi bilinen bir görevi lenfanjiyogenezi uyarmasıdır. VEGF-C ve VEGF-D, VEGFR-3 ve nadiren VEGFR-2 aracılığı ile lenfanjiyogenezi uyarmaktadır [163]. VEGF-C eksikliği olan farelerde lenfatiklerde gelişim defektleri ve ödemin izlenmesi VEGF-C'nin lenfanjiyogenezdeki rolünü desteklemektedir [187]. Monositlerin yüzeylerinde VEGFR-1 bulunmaktadır. Normal ya da transforme olmuş hücrelerden salgılanan VEGF-A, VEGF-B ve PIGF bu reseptöre bağlanarak monosit kemotaksisi, advantisyal fibroblastlarca osteopontin ekspresyonunu ve inflamatuvar sitokin salınımını uyarmaktadır. Ayrıca monositler de VEGF-A salgılayabilme özelliği sayesinde endotel hücrelerde proliferasyon ve migrasyonu uyaramaktadırlar [221-225]. VEGF ayrıca monositlerin GM-CSF (granülosit monosit

koloni uyarma faktörü) tarafından uyarılarak dendritik hücrelere diferansiyasyonunu engeller. Bir çalışmada, VEGF'in kan monositlerini endotele özgü yüzey belirteçlerini eksprese eden epitel benzeri hücrelere dönüştürdüğü kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında VEGF'in tümör gelişiminde anjiyogenezin yanında makrofajlarda tümör spesifik antijen sunumunu azaltarak immün sistemin tümörü tanınması ve elimine etmesini engellediği düşünülmektedir [164, 226, 227].

### **2.2.6. VEGF Salınımı ve Regülasyonu**

VEGF erken implantasyon döneminde embriyoda trofoblastlarca salgılanır. Post-natal dönemde ise epidermis ve deri ekleri, monosit ve makrofajlar, fibroblastlar, bronşiyal epitel ve glomerüllerde eksprese edildiği gösterilmiştir [8, 9, 228].

Hipoksi VEGF sentezi için en önemli uyarandır. Hücreler hipoksi gibi mikroçevre değişikliklerine, stress sinyal yollarını aktive ederek cevap verirler. Bir transkripsiyon faktörü olan HIF-1 ve 2 (hipoksi ile indüklenen faktör) aktivasyonu bu stress sinyal yollarından biridir. HIF,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinden oluşur. Oksijen seviyesinin normal olduğu durumlarda  $\alpha$  alt ünite parçalanır. Hipoksi varlığında ise  $\alpha$  alt ünite stabilize edilir,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üniteleri birleşerek  $\alpha$  -  $\beta$  dimer oluşturur ve VEGF promotor bölgesine bağlanarak VEGF transkripsiyonunu aktive eder [229, 230].

Epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , keratinosit büyüme faktörü (KGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve PDGF gibi sitokinlerin otokrin ve parakrin salınımı da VEGF ekspresyonunu artırır. [201] VEGF ayrıca IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerce uyarılırken, IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilebilmektedir [200].

### **2.2.7. VEGF ile İlişkili Hastalıklar ve VEGF'in Tedavideki Rolü**

VEGF'in bir hastalığın patogenezinde rol oynadığının anlaşılması, o hastalıkta kullanılabilecek yeni tedavi modalite araştırmalarını beraberinde getirmektedir. VEGF'in hem artmış hem de azalmış ekspresyonu çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Böylece VEGF'in hem indüksiyonu hem blokajı tedavi amacıyla bu hastalıklarda kullanılabilmektedir.

VEGF, tümör anjiyogenezinden sorumlu moleküllerin başında gelmektedir. Birçok kanserde VEGF ekspresyonunda artış gözlenmiş ve VEGF ekspresyonu ile tümörün vaskülaritesi arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır. Akciğer, meme, tiroid, serviks, over ve gastrointestinal kanserler bunların bir kısmıdır [201]. Tümörde VEGF ekspresyonu yalnızca tümör hücrelerinde mevcuttur. Endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonu izlenmezken, VEGFR mRNA ekspresyonları artmıştır. VEGF'in reseptörünün tümör hücrelerinde endotelde ekspresyonu VEGF'in bir parakrin mediatör olduğunu göstermektedir [11, 231-233]. Tümördeki VEGF'in artmış ekspresyonu hastalığın prognozunu belirlemektedir. VEGF ekspresyonu artan hastalarda damar tutulumu, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı daha sıktır ve prognoz daha kötüdür [201]. Anti-VEGF monoklonal antikoları, anti-VEGFR-2 antikoları, VEGFR-2 reseptör sinyal iletimini inhibe eden küçük moleküller ve VEGFR füzyon proteini tek başlarına ya da kemoterapi ile kombine olarak birçok kanserin tedavisinde denenmektedir [165].

Diyabetes mellitus, santral retinal ven oklüzyonu ve prematüre retinopatisinde, retinal iskemi ve hipoksiye sekonder yeni damar oluşumu izlenir [201, 234]. Yeni oluşan damarlar kanama, retinal ayrılma, glokom ve körlüğe neden olabilir. VEGF kolay diffüze olabilme ve hipoksiyle indüklenebilme özelliği nedeniyle gözdeki patolojik neovaskülarizasyondan sorumlu aday medyatörlerin başında gelmektedir [201]. Proliferatif retinopatinin izlendiği gözlerde, göz içi VEGF seviyelerinin yüksek olduğu ve bu seviyelerin retinopatideki proliferasyon ile korele olduğu bilinmektedir [235]. VEGF herpes enfeksiyonu ile ilişkili korneal anjiyogenezden de sorumlu tutulmaktadır. Gözdeki Herpes enfeksiyonu sonrası VEGF hem stromal hem endotel hücrelerince eksprese edilmektedir ve topikal, çözülebilir VEGF reseptör uygulaması anjiyogenezin ve keratitin şiddetinde azalmaya neden olmaktadır [236].

VEGF'in ekspresyonundaki artış, iskemi sonrası oluşan beyin ödeminin gelişimden de sorumlu tutulmaktadır. Sağlıklı fare beyninde çok düşük seviyelerde bulunan VEGF'in, serebral iskemi sonucu VEGFR ile birlikte arttığı saptanmıştır [237-239]. Beyin ödemi, iskemili hastalarda morbiditenin ana belirleyicilerinden olduğu için VEGF blokajının yararını test eden birçok çalışma mevcuttur. Bruggen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kortikal iskemi fare modelinde çözülebilir VEGF reseptör uygulaması sonrası ödemli doku ve iskemik doku hacminde azalma saptanmıştır [240].

Siklik overyen fonksiyonların sürdürülmesinde anahtar rol oynayan VEGF'in artmış ekspresyonu overlerde kistler ve infertilite ile karakterize polikistik over sendromu (PCOS) ile ilişkili bulunmuştur. PCOS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyleri 2-

3 kat yüksek bulunmuştur [241]. VEGF mRNA ekspresyonu büyük ölçüde kist duvarı ile sınırlıyken, stromada minimal eksprese edilmekte ya da hiç eksprese edilmemektedir. VEGF'in yanı sıra, yeterli miktarda VEGF eksprese etmeyen foliküllerde EG-VEGF'in de vasküler yapının devamından sorumlu olduğu bildirilmiştir [13]. VEGF ayrıca overyen hiperstimulasyon sendromu, endometriyozis ve preeklampsinin patogenezinde de suçlanan ajanlardan biridir [165].

İskemik kalp hastalıkları ve ekstremitte iskemisi VEGF'in tedavide yararlı olabileceği diğer hastalıklardandır. İskemik hastalıklarda proanjiyogenik tedavinin uygulandığı insan çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Giusti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik anjinası olan ve tedaviye yanıt alınamayan hastalara, intrakardiyak olarak plazmid vasküler endotelial büyüme faktörü 165 uygulanmış ve sonrasında hastaların kardiyak fonksiyonları takip edilmiştir. Çalışma sonunda hem klinik değerlendirme parametrelerinde hem de miyokardiyal perfüzyonda iyileşme saptanmıştır [242]. Murdoch ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise çözünen VEGFR-1'in uyarılması sonrası ekstremitelerde post-iskemik neovaskülarizasyon izlenmiştir [243].

Aterosklerotik plaklarda progresyon, VEGF ve FGF gibi anjiyojenik büyüme faktörlerinin uyardığı inflamatuvar anjiyogenez ile ilişkilidir. Plak içinde yeni damar oluşumu, plakta büyüme, plak instabilitesinde artış ve artmış plak içi kanama riski ile sonuçlanmaktadır [217, 244].

VEGF'in romatoid artrit, Graves' hastalığı, diyabetik maküler ödem ve lenfödemin de patogenezinde rol oynadığını ve tedavide kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [245-248].

VEGF düzeyi bazı ilaçlarla da değişebilmektedir. Bunların en iyi bilineni COX inhibitörleridir. Bazı kanser tedavileri sırasında COX inhibisyonu ile lenf nodu ve metastaz oranının azaldığı gözlenmiştir. Bu azalmanın VEGF ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır [249]. COX inhibisyonu yapan ilaçlar Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

**Tablo 2.4.** COX inhibisyonu yapan ilaçlar [249]

<b>Etken madde</b>	<b>İlaç adı</b>
Aspirin	Aspirin
	Ecotrin
Diklofenak	Voltaren
İbuprofen	Advil
	Motrin
İndometazin	Indocin
Ketoprofen	Orrudis
Florbiprofen	Flourbiprofen
	Ansaid
Naproksen	Naprosyn
	Aleve
Nimesulid	Mesulid
Meloxicam	Mobic
Parasetamol	Tylenol
Selekoksib	Celebrex
Valdekoksib	Bextra
Rofekoksib	Vioxx
Etorikoksib	Arcoxia
Lumiracoxib	Prexige

### **2.2.8. VEGF ve Deri**

VEGF'in deri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Genellikle psoriasis ve yara iyileşmesi ile VEGF ilişkisi incelenmiştir.

VEGF yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Yara iyileşmesi sırasında trombosit, makrofaj, fibroblast ve keratinositlerden salınan VEGF, parakrin olarak endotel hücrelerini uyarır ve anjiyogenezi artırır [250]. Anjiyogenezdeki bu artış özellikle VEGFR-1 ve 2 yardımıyla olurken, VEGFR-3 lenfanjiyogenezde rol almaktadır [251]. VEGFR-1 ve 2'nin uyarımı; vasküler geçirgenlik artışı, bazal membranın parçalanması, endotel migrasyonu ve

vasküler hücrelerin proliferasyonu gibi anjiyogenezin birçok basamağını etkilemektedir [252-254]. VEGF, anjiyogenez dışında monosit migrasyon ve aktivasyonu, düz kas hücrelerinde matriks metalloproteinaz üretiminin uyarılması, fibroblast proliferasyonu ve skar oluşumu ile reepitelizasyon sırasında keratinosit göçünü uyararak yara iyileşmesinde görev almaktadır [251]. Kronik yaralarda VEGF düzeyleri incelendiğinde, VEGF mRNA’da artış, VEGF’de azalma saptanmış ve bu azalmanın yara tabanında bulunan artmış proteolitik aktivite ve artmış çözülen VEGFR-1’den kaynaklandığı düşünülmüştür [255, 256]. Ekzojen VEGF, diyabetik ayakta tedavi amacıyla denenmiş, hayvan çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen faz II çalışmalarda istenilen sonuçlar elde edilememiştir [257]. Ekzojen VEGF proteazlarca parçalandığından dolayı proteaz dirençli VEGF’in bu problemi çözebileceği düşünülmektedir [251].

VEGF deride tortiyoz damarların dansitesini ve lökositlerin adezyonunu arttırarak kronik inflamatuvar deri hastalıklarına zemin hazırlamaktadır [258]. Artmış VEGF ekspresyonuna sahip transgenik fare derilerinde psoriazise benzer vasküler ve epidermal değişiklikler ile artmış inflamatuvar infiltrat izlenmiştir. Lezyonlar VEGF bağımlıdır ve VEGF antagonisti verildiğinde tüm değişiklikler geriye dönmektedir [168]. VEGF’in psoriazisteki etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada psoriatik ve psoriatik olmayan deriden alınan biyopsilerde VEGF ekspresyonu incelenmiş ve hiperplastik epidermisteki keratinositlerde VEGF’in, papiller dermisteki endotel hücrelerinde VEGFR-1 ve VEGFR-2’nin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [12].

Subepidermal büllerle karakterize büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis ve eritema mutiformede VEGF ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada hem VEGF düzeyinde hem de reseptörlerinin ekspresyonunda artış saptanmış ve bu artışın bül oluşumundan ve dermal ödemden sorumlu olabileceği düşünülmüştür [259].

### ***VEGF ve Rozasea***

Rozasea patogenezinde doğal bağışıklık sistemi, reaktif oksijen radikalleri, mikrobiyel ajanlar, UV radyasyonun yanı sıra vasküler değişiklikler de rol oynamaktadır [73]. Rozaseada hem vasküler hem inflamatuvar komponentlerin varlığı; anjiyogenez, vasküler geçirgenlik artışı ve inflamatuvar hücre aktivasyonunda görev alan VEGF’in rozasea patogenezinde rol oynayabileceği düşündürmektedir.

VEGF rozasea ilişkisinin incelendiği bir çalışmada rozasealı hastalardan alınan biyopsilerde, dermal VEGF ekspresyonu lezyonlu deride lezyonsuz deriden daha yüksek bulunmuştur.

VEGF'in hem ET hem PP rozaseada artmış ekspresyonunun, VEGF'in anjiyogenez, geçirgenlik ve inflamasyonu aynı anda uyarabilme yeteneğine bağlı olduğu düşünülmektedir [14]. Smith ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada normal deride ve rozasealı deride VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 boyanma paternleri incelenmiştir. Hem normal hem de rozasealı deride epidermis ve glandüler yapılar, VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile pozitif boyanmıştır. Rozasealı dermis her üç belirteci de eksprese ederken normal dermis yalnızca VEGFR-1 ile boyanmıştır. VEGF, VEGFR-1 ve 2 inflamatuvar infiltrattaki lökositlerce de eksprese edilmiştir [15].

Rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülen UV radyasyon keratinositlerde VEGF ekspresyonunu arttırmaktadır. Sub-letal dozlardaki UVB, keratinositlerde VEGF mRNA ve protein seviyelerini arttırabilmektedir [260]. Bir başka çalışmada UVA ve UVB'nin etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. UVB sonrası keratinositlerde TNF- $\alpha$  ve VEGF ekspresyonu belirgin artarken UVA sonrası TNF- $\alpha$  ve VEGF'deki artışın minimal olduğu gözlenmiştir. VEGF'deki artışın TNF- $\alpha$ 'ya bağlı olup olmadığını incelemek amacıyla, önce TNF- $\alpha$ 'nın bulunduğu ortamda UV sonrası VEGF düzeyleri ölçülmüş ve VEGF'in arttığı saptanmıştır. İkinci aşamada TNF- $\alpha$ 'yı nötralize eden anti- TNF- $\alpha$  antikoru eklenmiş ve VEGF'te minimal artış saptanmıştır. Bu bulgular UV sonrası VEGF'teki artışın TNF- $\alpha$  üzerinden olduğunu düşündürmüştür [261].

Anjiyogenezle birlikte derinin inflamatuvar süreçlerinde rol oynayan lenfatiklerin fimatöz olmayan rozaseadaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Lenfatik endoteline spesifik bir belirteç olan D2-40'ın rozasealı hastaların lezyonal derisinde arttığı tespit edilmiş, D2-40 ekspresyonu ile hastalık süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yani hastalık süresi arttıkça lenfatik damar yoğunluğu artmamıştır. Yazarlar bu bulgularla lenfatik damar artışının rozaseada zannedildiği gibi geç değil, erken bir bulgusu olduğunu savunmaktadırlar. Artmış lenfatik yoğunluğuna rağmen çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde fasiyal ödem izlenmemesi, lenfanjiyogenezin rozasea patogenezinin erken basamaklarında rol oynadığı görüşünü desteklemektedir [14].

Rozasea tedavisinde kullanılan retinoidler *in vivo* tümör anjiyogenezini baskılamakta ve deride VEGF ekspresyonunu değiştirebilmektedir. Retinoidlerin deride VEGF üretimi ve rozaseadaki etkilerini araştıran bir çalışmada, VEGF düzeylerinin retinoid konsantrasyonu ile orantılı olarak düştüğü gözlenmiştir. VEGF yalnızca anjiyogenezde değil inflamasyonda da görev alır böylece retinoidler VEGF ekspresyonunu baskılayarak inflamasyonu da engellerler [262].

### 2.2.9. VEGF Polimorfizmi

Polimorfizm, aynı tür canlılarda genetik olarak belirlenmiş fenotipik farklılıklardır. Bir gen lokusunda birden çok allelin yer almasına genetik polimorfizm adı verilir ve farklı allellere bağlı olarak farklı alternatif fenotipler görülebilir. Bir gen lokusuna polimorfik denilebilmesi için bu lokustaki allel frekansının  $> \%1$  ve heterozigotların frekansının  $> \%2$ 'nin üzerinde olması gerekmektedir. Protein kodlayan insan gen lokuslarının, en az 1/3'ünün polimorfik olduğu saptanmıştır. Polimorfizm bireylerde çok farklı şekillerde görülebilir. Bu tüm birey düzeyinde (fenotip), kan grubu bileşiklerinin varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm) ve DNA'daki nükleotid farklılıkları şeklinde olabilir.

Daha önce VEGF polimorfizmi ile pek çok hastalığın ilişkileri araştırılmıştır. Diyabet, koroner arter hastalığı, çeşitli kanserler ve obstetrik hastalıklar VEGF polimorfizminin araştırıldığı hastalıkların başında gelmektedir [263-267]. VEGF polimorfizmi bir hastalık için risk faktörü iken bir başka hastalıkta koruyucu faktör olabilmektedir. Yan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VEGF +936C/T polimorfizminin meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu +936T allelinin koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur [265]. VEGF polimorfizmi kanserlerde biyolojik davranış konusunda bilgi verebilir. Hepatosellüler karsinomu (HCC) olan hastalarda VEGF-C'deki tek nükleotid polimorfizminin HCC için risk faktörü olduğu ve bu polimorfizm varlığında HCC'nin daha ileri evre olma ihtimalinin arttığı gösterilmiştir [267]. VEGF polimorfizm bazı hastalıkların komplikasyonları için de risk faktörü olarak görülmektedir. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda VEGF -460T/C polimorfizminin incelendiği bir çalışmada bu polimorfizminin retinopati için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [268]. VEGF polimorfizmi bazı hastalıklarda tedaviye yanıtı da değiştirmektedir. Yaşa bağlı maküler dejenerasyonda VEGF polimorfizminin renibizumab tedavisine yanıtı değiştirdiği saptanmıştır [269]. VEGF polimorfizmi anti-VEGF tedavilere yanıtı da değiştirmektedir. VEGF -634C/G polimorfizmi bulunan diyabetik maküler ödemi olan hastalar anti-VEGF tedaviye daha iyi yanıt vermektedir.

Patogenezinde hem vasküler değişikliklerin ve hem de inflamasyonun rol oynadığı rozaseada VEGF'in etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda doku VEGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ancak serumda VEGF ve reseptörlerini inceleyen, VEGF polimorfizminin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. VEGF'in rozasea ilişkisinin belirlenmesi rozasea patogenezi ve genetik temelini anlaşılmaya katkıda bulunacaktır.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Ocak 2013 - Eylül 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalı Erişkin polikliniğinde rozasea tanısı alan ya da bu tanı ile takip edilen 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna ise Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na rozasea dışında bir nedenle başvuran, soygeçmişinde rozasea hikayesi olmayan gönüllü erişkin hastalar veya Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi'nde çalışan, soygeçmişinde rozasea hikayesi olmayan gönüllü toplam 100 erişkin dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler, çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve onamları alındı. Bu çalışma için etik kurul izni, Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı ( GO 2013/13-108). Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

#### Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1- 18 yaşından büyük olması
- 2- ET, PP, fimatöz, veya oküler rozasea tanısı olması
- 3- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve 'Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu okuyup imzalaması

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- İnflamatuvar artropatisi olmak, (inflamatuvar artropati VEGF düzeylerini etkilediğinden dolayı)
- 2- Gebe olmak
- 3- Emziriyor olmak
- 4- Malignite ya da psoriasis gibi VEGF ile ilişkisi saptanmış hastalıklara sahip olmak

#### 3.2. Hasta Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen rozasea hastalarında ad, soyad, dosya numarası, telefon, yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri fototipi, hastalık süresi, kullanılan tedaviler, tedavi yanıtı, yüzde tutulan bölgeler, aile hikayesi varlığı, rozasea tipi ve şiddeti, eşlik eden semptomlar, sigara ve alkol kullanımı, şikayetleri arttıran faktörler, eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımı sorgulanarak hasta takip formuna kaydedildi. Çalışmamızda tedavi yanıtı hastalara sorularak subjektif olarak değerlendirildi. En az üç ay topikal, oral ya da lazer tedavisi sonrası lezyon ve şikayetlerde belirgin azalma varsa 'tedaviye yanıtı var'; şikayetlerde artış, lezyonlarda

minimal azalma varsa ya da değişiklik yoksa ‘tedaviye yanıt yok’ olarak değerlendirildi. Sigara kullananlarda içilen paket/ yıl, kullanmayanlarda eski içici olup olmadıkları, öyle ise içilen paket-yıl sorgulandı. Alkol kullanımı sıklıklarına göre hastalar; hiç kullanmayanlar, ayda birden az, ayda 1-3 kez, haftada 1-2 kez ve haftada 3 ve üzeri kullananlar olmak üzere 5 grupta incelendi. COX inhibisyonu yapan ilaçların VEGF düzeyini değiştirdiği bilindiği için hastalarda COX kullanımı ayrıntılı sorgulandı. COX inhibisyonu yapan ilaçların kullanımı alkol kullanımına benzer şekilde ayda birden seyrek, ayda 1-3 kez kullananlar, haftada 1-2 kez kullananlar ve haftada 3 ve üzeri kullananlar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm rozasea hastalarının göz muayeneleri Hacettepe Üniversitesi, Göz Anabilim Dalı’nda yapılarak oküler rozasea varlığı ve şiddeti kaydedildi. Göz kapağı ve meibomian bez tutulumu, kornea tutulumu ve göz yüzeyi inflamasyonu hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 grupta incelendi.

### **3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Serumların Ayrılması**

Hasta ve kontrol gruplarından genetik çalışmalar için iki adet 3 ml’lik EDTA içeren tüplere ve serum VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 düzeyleri tayini için bir adet biyokimya tüpüne kanlar alındı. Alınan tam kan örnekleri çalışılncaya kadar -20 C’de saklandı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri ise 4000 xg’de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları pastör pipetiyle ayrılarak -80 °C’de saklandı.

### **3.4. Gereçler**

#### **3.4.1. Kullanılan Kimyasal Bileşikler**

Tris HCl (AppliChem)

Borik asit (AppliChem)

Etidyum Brom (Sigma)

Etanol (Riedel-de Haen)

EDTA (SERVA)

Bromfenol mavisi (Sigma)

*NuSieve Agarose* (Prona)

*Agarose basica* (Prona)

Taq DNA Polimeraz (Sigma)

Primerler (Alpha DNA)

*BsmFI* restriksiyon enzimi (NEB)

*BgIII* restriksiyon enzimi (NEB)

*BstUI* restriksiyon enzimi (NEB)

Deoksinükleotit set (Sigma)

DNA marker (Sigma)

*Loading* buffer (sigma)

### **3.4.2. Kullanılan Cihazlar**

Elektroforez güç kaynağı (Consort EV 265)

Spektrofotometre (UV-1700 UV-Visible Spectrophotometer, Shimadzu)

Vorteks (IKA®)

PCR cihazı (i Cyclers) (BIO-RAD)

ELISA mikropalak okuyucu (Sunrise TECAN)

Elektroforez Tankı (Owl)

Mikrosantrifüj (Hettich mikro 22)

UV translüminatör (Herolab)

pH metre (Consort C830)

Buzdolabı (Arçelik)

-80 °C derin dondurucu

Buz makinası (Fiocchetti AF100)

Distile su cihazı (Barnstead nanopure infinity)

Hassas terazi (Shangping FA1104N)

Isıtcılı manyetik karıştırıcı (Torrey Pines Scientific)

### **3.5. Yöntemler**

#### **3.5.1. Tam kandan DNA izolasyonu**

DNA izolasyonu, 3 ml'lik EDTA'lı tüplere alınan hasta ve kontrol kan örneklerinde Qiagen marka DNA izolasyon kiti kullanılarak basamaklara uygun şekilde gerçekleştirildi.

EDTA'lı kandan 200 µl alınarak proteinlerin uzaklaştırılması için 20 µl proteinaz K eklendi. Hücre zarlarının parçalanması için 200 µl lizis tamponu eklenerek vorteks ile karıştırıldı ve 56°C'de 10 dakika inkübe edildi. Lizatta bulunan DNA'yı bir araya getirmek için DNA yapısındaki fosfat grupları ile güçlü bir bağ oluşturan 200 µl etanol (% 96) eklendi ve 15 saniye vorteks ile karıştırıldı. Örnekler QIAamp silika-jel içeren mini spin kolonlara aktararak 6000 x g (8000 rpm)' de 1 dakika santrifüj edildi. Genomik DNA'ların kolona özgül olarak bağlanması ve kontaminantların kolona bağlanmadan uzaklaştırılması sağlandı. Oluşan filtrat atılarak kolonlar başka bir tüpe aktarıldı. Proteinleri denatüre etmek için kolona, 500 µl AW1 (guanidin hidroklorür) eklendi ve 6000 x g (8000 rpm)' de 1 dakika santrifüj

edildi. Kolonlar tekrar başka tüpe aktarılarak kolondaki tuzun uzaklaştırılması için 500 µl AW2 (% 70 EtOH) eklendi ve 20000 x g (14000 rpm)'de 3 dakika santrifüj edildi. Saflaşan DNA'yı kolondan indirmek için kolonlara 200 µl elüsyon tamponu (10 mM TrisCl, 0.5 mM EDTA, pH 9.0) eklenerek oda sıcaklığında (15-25 °C) 5 dakika inkübe edildi. Daha sonra 6000 x g (8000 rpm)' de 1 dakika santrifüj edilerek DNA izolasyonu tamamlandı. İzole edilen genomik DNA'lar, çalışılincaya kadar -20'de saklandı.

### 3.5.2. DNA saflığı ve miktar tayini

İzole edilen genomik DNA'ların saflığı ve miktar tayini spektrofotometrik ölçümle değerlendirildi. Nükleik asit bazlarının 260 nm'de, fenilalanin, triptofan ve tirozin amino asitlerinin 280 nm'de maksimum absorbans vermesi esasına dayanan bu ölçümde A260/A280 oranı kullanılır. Saf DNA yaklaşık 1,8 değerini vermelidir. 1,8 üzeri değerler RNA kontaminasyonunu, 1,8 altındaki değerler protein kontaminasyonunu gösterir.

5µl DNA 1/500 oranında dilue edildi. Kör ( kör tüp, kullanmak istediğimiz madde dışındaki şeyleri ayırın özel bir tüpmüş) tüpüne 500 µl distile su kondu. Spektrofotometrede 260 ve 280 nm'de absorbansları ölçülerek A260/A280 oranına bakıldı. Örnekteki DNA miktarı, 260 nm'de 50 µl DNA'nın 1 optik dansite vermesinden yararlanılarak hesaplandı.

### 3.5.3 Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

PCR, genomik DNA'daki dizisi bilinen herhangi bir bölgenin çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) sağlayan *in-vitro* DNA sentez yöntemidir. Çalışmamızda VEGF geninin belirlenen bölgelerini çoğaltmak için PCR yöntemi uygulanmıştır.

#### Primerler

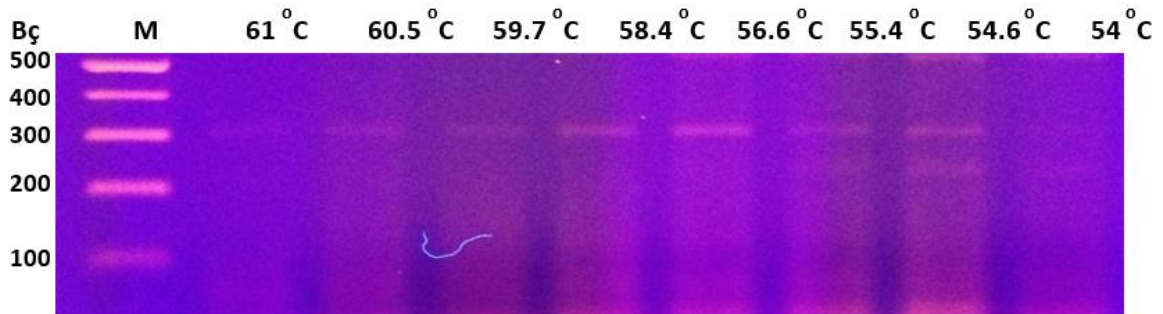
VEGF (+405 C/G), VEGF (-460 T/C), VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri için primerler dizayn edildi ve uygunluğu primer blast programı (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) kullanılarak test edildi. PCR yönteminde kullanılan primerlerin tümü Alpha DNA Biyoteknoloji Şirketi tarafından sentezlendi. Primer dizileri Tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Polimorfizm çalışmaları için dizayn edilen primerler ve ilgili gen ürünleri

Polimorfizm	Primer Dizisi	% GC	Çoğaltılan Gen Ürünü Büyüklüğü (bç)
VEGF (+405 C/G)	F5'-ATT TAT TTT TGC TTG CCA TT-3'	58.00	304
	R5'-GTC TGT CTG TCT GTC CGT CA-3'	70.30	
VEGF (-460 T/C)	F5'-TGT GCG TGT GGG GTT GAG CG-3'	74.40	175
	R5'-TAC GTG CGG ACA GGG CCT GA-3'	74.40	
VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18)	F5'-CCC TGG AGC GTT TTG GTTA AA-3'	72.17	297 (315)
	R5'-CCC TTA CCT CCA AGC CCC CT-3'	77.29	

### VEGF (+405 C/G) polimorfizmi

Hasta ve kontrol kan örneklerinden izole edilen genomik DNA örneklerinde polimorfizmi içeren 304 baz çiftlik (bç) bölge PCR ile çoğaltıldı. Özgün primerlerin DNA'ya bağlandığı optimum sıcaklığı belirlemek için *gradient* PCR yönteminden yararlanıldı. *Gradient* PCR yönteminde 54°C ve 61°C arasındaki sıcaklıklar ( 54 °C, 54.6 °C, 55.4 °C, 56.6 °C, 58.4 °C, 59.7 °C, 60.5 °C, 61 °C ) seçildi ve en uygun sıcaklık 58 °C olarak belirlendi (Şekil 3.1.). PCR tepkime ortamı Tablo 3.2' de ve PCR yöntemi için seçilen sıcaklık döngüleri Tablo 3.3'de sunulmuştur.



**Şekil 3.1.** VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için farklı sıcaklıklarda yapılan *gradient* PCR görüntüsü.

*Bç:* bazçifti, *M:* DNA belirteci

**Tablo 3.2.** VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için PCR tepkime ortamı

Malzemeler	Stok Derişim	Kullanılan Miktar	Son Derişim
PCR tamponu	10 X	5 µL	1X
dNTP	10 mM	1 µL	0,2 mM
<i>Forward</i> Primer	10 mM	2 µL	0,4 mM
<i>Reverse</i> Primer	10 mM	2 µL	0,4 mM
Taq polimeraz	5 U/µL	0,5 µL	2,5 U
MgCl <sub>2</sub>	25	6 µL	3 mM
DNA örneği		8 µL	400 ng
dH <sub>2</sub> O	-	22,5 µL	-

**Tablo 3.3.** PCR yöntemi için sıcaklık döngüleri

Protokol	Döngü Sayısı	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)
1	1	94	5
2	40	94	1
		58	1
		72	1
3	1	72	5
4	-	4	∞

**VEGF (-460 T/C) polimorfizmi**

Hasta ve kontrol kan örneklerinden izole edilen genomik DNA örneklerinde (-460 T/C) polimorfizmi içeren 175 bç'lik bölge PCR ile çoğaltıldı. Özgün primerlerin DNA'ya bağlandığı optimum sıcaklığı belirlemek için 58°C ve 65°C arasında *gradient* PCR yöntemi uygulandı ve en uygun sıcaklık 63°C olarak belirlendi. PCR için en uygun Mg<sup>++</sup> derişimini bulmak için değişik Mg<sup>++</sup> derişimlerinde PCR yapıldı ve 2 mM Mg<sup>++</sup> derişiminde tek bant olarak 175 bç'lik bölgenin çoğaldığı görüldü. Bu bölge için hazırlanan tepkime ortamı Tablo 3.4'de ve PCR yöntemi için seçilen sıcaklık döngüleri Tablo 3.5'de sunulmuştur.

**Tablo 3.4.** VEGF (-460 T/C) polimorfizmi için PCR tepkime ortamı

Malzemeler	Stok Derişim	Kullanılan Miktar	Son Derişim
PCR tamponu	10 X	5 µL	1X
dNTP	10 mM	2 µL	0,4 mM
<i>Forward</i> Primer	10 mM	2 µL	0,4 mM
<i>Reverse</i> Primer	10 mM	2 µL	0,4 mM
Taq polimeraz	5 U/µL	0,5 µL	2,5 U
MgCl <sub>2</sub>	25	4 µL	2 mM
DNA örneği	-	5 µL	400 ng
dH <sub>2</sub> O	-	23,5 µL	-

**Tablo 3.5.** PCR yöntemi için sıcaklık döngüleri

Protokol	Döngü Sayısı	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)
1	1	94	5
2	35	94	1
		63	1
		72	1
3	1	72	5
4	-	4	∞

**VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri**

Hasta ve kontrol kan örneklerinden izole edilen genomik DNA örneklerinde polimorfizmleri içeren 297 (315) bç DNA bölgesi PCR ile çoğaltılmıştır. Tepkime ortamı Tablo 3.6'da sıcaklık döngüleri Tablo 3.7'de sunulmuştur.

**Tablo 3.6.** VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri için PCR tepkime ortamı

Malzemeler	Stok Derişim	Kullanılan Miktar	Son Derişim
PCR tamponu	10 X	5 µL	1X
dNTP	10 mM	1 µL	0,2 mM
<i>Forward Primer</i>	10 mM	2 µL	0,4 mM
<i>Reverse Primer</i>	10 mM	2 µL	0,4 mM
Taq polimeraz	5 U/µL	0,5 µL	2,5 U/µL
MgCl <sub>2</sub>	25	2 µL	1 mM
DNA örneği	-	5 µL	400 ng
dH <sub>2</sub> O	-	29,5 µL	-

**Tablo 3.7.** PCR yöntemi için sıcaklık döngüleri

Protokol	Döngü Sayısı	Sıcaklık (°C)	Süre (dakika)
1	1	94	5
2	30	94	1
		64	1
		72	1
3	1	72	5
4	-	4	∞

### 3.5.4. Restriksiyon enzim analizleri

Restriksiyon enzim veya restriksiyon endonükleaz, çift zincirli DNA moleküllerinde belirli nükleotit dizilerini tanıyan ve her iki zinciri birlikte kesen bir enzim türüdür.

#### *BsmFI* restriksiyon enzim analizi

VEGF (+405 C/G) polimorfizmi taşıyan DNA örneklerinde sitozinden guanine (C→G) bir nükleotit değişimi vardır. *BsmFI* enzimi (C→G) nükleotit değişikliğini tanır ve DNA'yı o bölgeden keser (Şekil 3.2). Sitozinden guanine (C→G) bir nükleotit değişimi yoksa DNA'da *BsmFI* enziminin tanıma bölgesi bulunmaz.

PCR ile çoğaltılan polimorfizmi içeren 304 bazçiftlik DNA bölgesi için *BsmFI* restriksiyon enzimi kullanılarak uygun tepkime ortamı (Tablo 3.8) sağlandı ve kesim yapıldı. Etidyum bromür ile boyanan % 3 lük NuSieve agaroz jel elektroforezinde DNA kesim ürünleri gözlemlendi. Kesim sonucunda sitozin nükleotidine değişimi olmayan (normal) bireylerde 304 bp'lik tek bant, tek allelinde değişimi olan (heterozigot) bireylerde 304, 193 ve 111 bp'lik üç bant, her iki allelinde değişim görülen (homozigot) bireylerde 193 ve 111 bp'lik 2 bant izlendi.

**Tablo 3.8.** *BsmFI* restriksiyon enzimi için hazırlanan tepkime ortamı

Malzemeler	Miktar (µL)
Distile H <sub>2</sub> O	5
PCR ürünü	12
Tampon	2
Enzim ( <i>BsmFI</i> )	1 (2 ünite)

Toplam hacim 20 µL olacak şekilde hazırlanan reaksiyon ortamı 1 saat 60°C'de inkübasyona bırakıldı.



**Şekil 3.2.** *BsmFI* restriksiyon enziminin kesim bölgesi

### ***BstUI* restriksiyon enzim analizi**

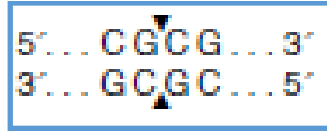
VEGF (-460 T/C) polimorfizmi taşıyan DNA örneklerinde timinden sitozine\_(T→C) bir nükleotit değişimi vardır. *BstUI* enzimi (T→C) nükleotit değişikliğini tanır ve DNA'yı (G→C) bölgeden keser (Şekil 3.3) Timinden sitozine (T→C) bir nükleotit değişimi yoksa DNA'da *BstUI* enziminin tanıma bölgesi bulunmaz.

PCR ile çoğaltılan polimorfizmi içeren 175 bp DNA bölgesi için *BsmFI* restriksiyon enzimi kullanılarak uygun reaksiyon ortamı (Tablo 3.9) sağlandı ve kesim yapıldı. Etidyum bromür ile boyanan % 3 lük NuSieve agaroz jel elektroforezinde DNA kesim ürünleri gözlemlendi. Kesim sonucunda timin nükleotidine değişimi olmayan (normal) bireylerde 175 bp'lik tek bant, tek allelinde değişimi olan (heterozigot) bireylerde 175, 150 ve 25 bp'lik üç bant, her iki allelinde değişim görülen (homozigot) bireylerde 150 ve 25 bp'lik 2 bant izlendi.

**Tablo 3.9.** *Bst*UI ve *Bg*III restriksiyon enzimi için hazırlanan reaksiyon ortamı

Malzemeler	Miktar (µL)
Distile H2O	6,5
PCR ürünü	15
Tampon	2,5
Enzim ( <i>Bst</i> UI)	1 (10 ünite)

Toplam hacim 25 µL olacak şekilde hazırlanan reaksiyon ortamı 16 saat 65 °C'de inkübasyona bırakıldı.



**Şekil 3.3.** *Bst*UI restriksiyon enziminin kesim bölgesi

### ***Bg*III restriksiyon enzim analizi**

VEGF (-1540 C/A) polimorfizmi taşıyan DNA örneklerinde sitozinden adenine (C→A) bir nükleotit değişimi vardır. *Bg*III enzimi (C→A) nükleotit değişikliğini tanır ve DNA'yı o bölgeden keser (Şekil 3.4) Sitozinden adenine (C→A) bir nükleotit değişimi yoksa DNA'da *Bg*III enziminin tanıma bölgesi bulunmaz.

PCR ile çoğaltılan polimorfizmi içeren 297 (315) bç DNA bölgesi için *Bg*III restriksiyon enzimi kullanılarak uygun reaksiyon ortamı (Tablo 3.9) sağlandı ve kesim yapıldı. Etidyum bromür ile boyanan % 3'lük NuSieve agaroz jel elektroforezinde DNA kesim ürünleri gözlendi. Kesim sonucunda sitozin nükleotitine değişimi olmayan (normal) bireylerde 297(315) bç'lik tek bant, tek allelinde değişimi olan (heterozigot) bireylerde 297(315) , 197(215) ve 100 bç'lik üç bant, her iki allelinde değişim görülen (homozigot) bireylerde 197(215) ve 100 bç'lik 2 bant izlendi.



**Şekil 3.4.** *Bg*III restriksiyon enziminin kesim bölgesi

### **3.5.5. Agaroz jel elektroforezi**

Kontrol ve hastaların VEGF geninin polimorfizm içeren PCR ürünleri amplifikasyon ve kontaminasyon açısından ve restriksiyon enzim kesim ürünleri homozigot, heterozigot ve polimorfizm taşımama açısından % 2'lik agaroz jel elektroforezine uygulanarak değerlendirildi.

1 x TBE (54 g Tris, 27,5 g Borat, 20 ml 0,5 M EDTA) tamponu içinde % 2'lik agaroz jel hazırlandı. 1µg/ml etidyum bromür eklendi ve homojen dağılması için karıştırıldı. 8 x 8 cm<sup>2</sup> boyutlarındaki elektroforez plağına hava kabarcığı olmayacak şekilde döküldü. Oda sıcaklığında 45 dk jelin polimerize olması için beklendi. 8 µl PCR ürününden alındı ve 2 µl *loading* (yükleme) (bromofenol blue 2,5 mg/ml) tamponu eklendi. 10 x 20 cm<sup>2</sup> boyutlarındaki elektroforez tankı 1xTBE tamponu ile dolduruldu. Hazırlanan örnekler jeldeki çukurlara uygulandı. Oda sıcaklığında 100 V'da bromfenol mavisi jelde yeterli seviyeye gelinceye kadar elektroforez uygulandı. Elektroforez plağından çıkarılan jeldeki bantlar UV transilluminatör ile gözlemlendi.

### **3.5.6. NuSieve Agaroz Jel Elektroforez**

Küçük beç'lik DNA bantlarının daha iyi ayrılabilmesi için % 3'lük NuSieve agaroz jel elektroforezi yapıldı. 1xTBE tamponu içinde % 3'lük NuSieve agaroz jel hazırlandı. Agaroz jel elektroforezinde anlatıldığı şekilde elektroforez yöntemi uygulandı.

### **3.5.7. VEGF Ölçümü**

Serum VEGF düzeyi Boster marka Human VEGF kiti kullanılarak, ELISA yöntemiyle ölçüldü. Tüm ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı.

### **3.5.8. VEGFR-1 Ölçümü**

Serum VEGFR-1 düzeyi Boster marka Human VEGFR-1 kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Tüm ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı.

### **3.5.9. VEGFR-2 Ölçümü**

Serum VEGFR-2 düzeyi Boster marka Human VEGFR-2 kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Tüm ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı.

### **3.5.10. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler yerine göre ortalama ± standart sapma ya da ortanca, değer aralığı ve

çeyreklerarası aralık, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş bakımından farklı olup olmadığı bağımsız gruplarda Student t-testi ile verildi. Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Ki-kare, Fisher kesin ya da Mantel-Haenzsel testleri ile incelendi. Serum VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 düzeylerinin çalışma grupları arasında farklı olup olmadığı Mann-Whitney-U veya Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Genotip dağılımlarının hastalık üzerine aditif model etkisi çoklu lojistik regresyon analizi, dominant ve resesif model etkileri Ki-kare testi ile araştırıldı. Tüm riskler Odds Ratio yöntemi ile %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplandı. Genotip dağılımlarının Hardy Weinberg eşitliğine uyup uymadığı Ki-kare testi ile (serbestlik derecesi 1 olarak) incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Ocak 2013 - Eylül 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı erişkin polikliniğinde klinik olarak yeni rozasea tanısı alan ya da bu tanı ile takip edilen 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların % 77'si (n=77) kadın % 23'ü (n=23) erkekti. Yaş ortalaması tüm hastalarda  $44,6 \pm 12,8$  yıl (18-78 yıl), kadınlarda  $45,2 \pm 11,8$  yıl (18-74 yıl), erkeklerde  $42,8 \pm 15,8$  yıl (19-78 yıl) olarak hesaplandı.

Kontrol grubu da, çalışma grubuna benzer şekilde 77 kadın ve 23 erkekten oluşacak şekilde alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir.

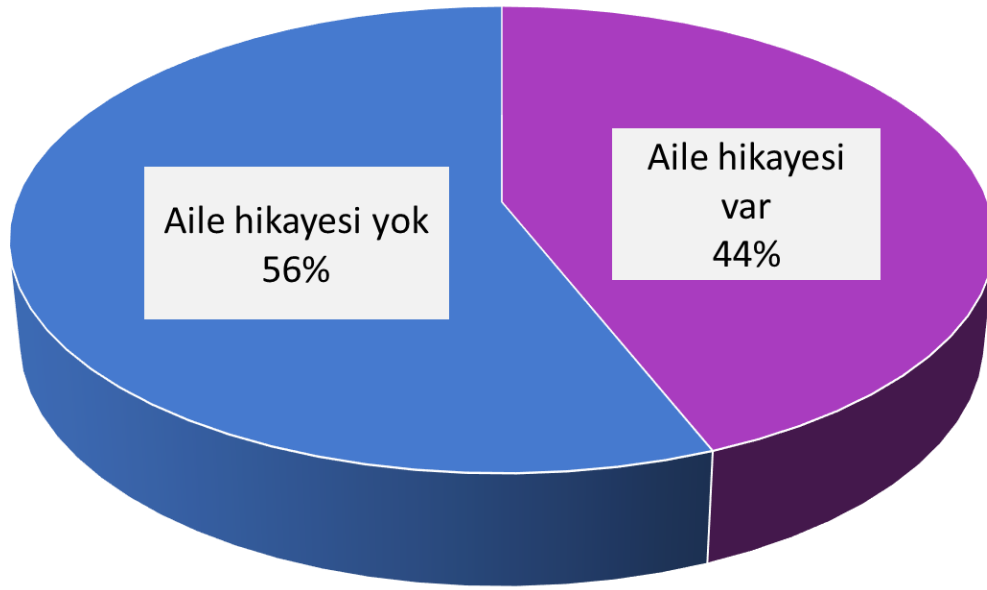
**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

		Rozasea	Kontrol
Erkek	Yaş ortalaması (Yıl)	$42,8 \pm 15,8$	$42,6 \pm 15,1$
	Hasta sayısı (N)	23	23
Kadın	Yaş ortalaması (Yıl)	$45,2 \pm 11,7$	$45,2 \pm 11,8$
	Hasta sayısı (N)	77	77
Toplam	Yaş ortalaması (Yıl)	$44,6 \pm 12,5$	$44,6 \pm 12,8$
	Hasta sayısı (N)	100	100

Rozasea hastalarında, deri fototipi bakımından eşit olmayan bir dağılım gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 fototipteki hastalar rozasea hastalarının % 98'ini (n=98) oluştururken deri fototipi 5 ve 6 olan rozasea hastasına rastlanmadı (Tablo 4.2). Kırkdört hastanın (% 44) birinci derece akrabalarının en az birinde rozasea hikayesi mevcuttu (Şekil 4.1).

**Tablo 4.2** Rozasea hastalarında Fitzpatrick deri fototipi dağılımı

		N	%
<b>Deri Fototipi</b>	<b>Tip 1</b>	22	22,0
	<b>Tip 2</b>	40	40,0
	<b>Tip 3</b>	36	36,0
	<b>Tip 4</b>	2	2,0
	<b>Tip 5</b>	0	0
	<b>Tip 6</b>	0	0
<b>Toplam</b>		100	100,0



**Şekil 4.1.** Rozasea hastalarında aile öyküsü varlığı

Hastaların % 47'sinde rozaseaya eşlik eden sistemik bir hastalık mevcut değildi. Sistemik hastalığı olan 53 hastanın 28'inde (% 52,8) hipertansiyon, 13'ünde (% 24,5) guatr, 12'sinde (% 12,6) diyabetes mellitus (DM), 11'inde (% 20,8) koroner arter hastalığı saptandı. Ayrıca ikişer hastada kalp yetmezliği, depresyon, hiperlipidemi, migren ve meme kanseri bulunurken birer hastada astım, aritmi, derin ven trombozu, epilepsi, gastrit ve hepatit B izlendi.

Çalışmamızdaki rozasea hastalarında sigara kullanımı incelendiğinde hastaların % 69'unun (n=69) hiç sigara içmediği, % 17'sinin (n=17) eski içici ve % 14'ünün (n=14) aktif içici olduğu ve sigara kullanımının fimatöz rozasea şiddeti ile ilişkili olduğu görüldü (p=0.003).

Çalışmamıza katılan rozasea hastalarında alkol kullanım oranı düşüktü. Hastaların % 69'u (n=69) hiç alkol almadığını, % 19'u (n=19) ayda birden az, % 7'si (n=7) ayda 1-3 kez, % 4'ü (n=4) haftada 1-2 ve % 1'i (n=1) haftada 3 ve üzeri alkol aldığını belirtti.

COX inhibisyonu yapan ilaçların kullanımı hastaların (n=100) % 57'sinde (n=57) ayda birden az, % 28'inde (n=28) ayda 1-3 kez, % 6'sında (n=6) haftada 1-2 ve % 9'unda (n=9) haftada 3'ten fazla idi.

#### 4.2. Klinik Özellikler

Rozasea hastalarında hastalık süresi ortalaması  $9,4 \pm 9,1$  yıldır ve 5 yıllık gruplar halinde incelendiğinde hastalık süresi 5 yıl ve altında olan grup en fazla sayıdaydı (n=46, %46).

Rozasea tiplerine göre değerlendirme yapıldığında en sık tipin ET rozasea (% 63) olduğu, bunu PP (% 25) ve fimatöz rozaseanın (% 9) takip ettiği görüldü. 3 hastada (% 3) PP tip ve rinofima birlikte izlendi. ET rozaseada, hafif ve orta şiddetli formların; PP rozaseada ise orta ve şiddetli formların sıklığı daha fazlaydı. Fimatöz rozaseada şiddetler arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Rozasea alt tipleri ve şiddetlerinin dağılımı

	<b>Rozasea Şiddeti</b>			
	<b>Hafif N (%)</b>	<b>Orta N (%)</b>	<b>Şiddetli N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>ET Rozasea</b>	23 (% 23)	30 (% 30)	10 (% 10)	63 (% 63)
<b>PP Rozasea</b>	0	13 (% 13)	12 (% 12)	25 (% 25)
<b>Fimatöz Rozasea</b>	5 (% 5)	3 (% 3)	1 (% 1)	9 (% 9)

Alın ve çene nadir tutulan bölgelerdendi. Hastaların % 39,4'ünde yanak, % 25,3'ünde burun, % 15,7'sinde çene ve % 19,7'sinde alın tutulumu mevcuttu. Rozaseada en sık tutulan bölge yanaktı ve bunu burun takip ediyordu ( $p<0.001$ ).

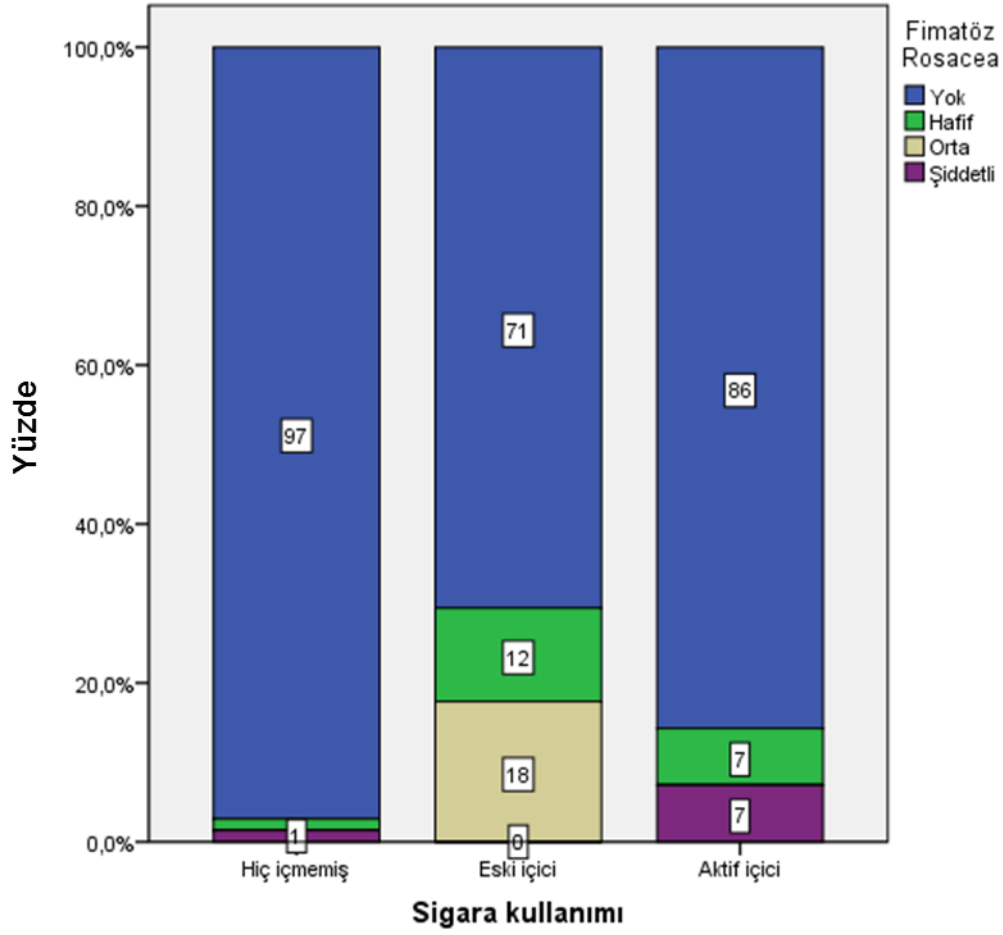
Çalışmaya dahil edilen 100 rozasea hastasının % 95'inde değişen şiddetlerde göz tutulumu mevcuttu. Göz kapağı ve meibomian bez, gözde en sık tutulan bölgelerdir ve bunu göz yüzeyi inflamasyonu takip eder ( $p<0.001$ ). Oküler rozasea şiddeti değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunda tutulumun hafif ve orta düzeyde olduğu belirlendi. Şiddetli göz tutulumunu tek bir hastada mevcuttu (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Oküler rozaseada tutulum alanları ve şiddeti

Oküler tutulum	Şiddet			
	Hafif N (%)	Orta N (%)	Şiddetli N (%)	Total N (%)
Göz kapak ve meibomian bez tutulumu	48 (% 48)	46 (% 46)	0	94 (% 94)
Kornea tutulumu	21 (% 21)	0	0	21 (% 21)
Göz yüzeyi inflamasyonu	56 (% 56)	10 (% 10)	1 (% 1)	67 (% 67)

Alkol kullanımının ET, PP ve fimatöz rozasea şiddeti üzerine etkisi bulunmazken (tüm p'ler  $>0.06$ , tüm  $|r|^2$ 'ler  $<0.2$ ), sigara kullanımının fimatöz rozasea şiddeti ile ilişkili olduğu görüldü ( $p=0.003$ ). Eski ve aktif içicilerle içmeyenler karşılaştırıldığında, sigara içmeyenlerde fimatöz rozasea şiddetinin daha düşük olduğu belirlendi. Sigara kullanımı ile diğer tiplerin şiddetleri bakımından fark gözlenmedi. (Şekil 4.2)

Çalışmamızda rozaseada eşlik eden semptomlar da incelendi ve hastaların % 79'unun ( $n=79$ ) yanma, batma, kaşıntı, duyarlılık ve kuruluk semptomlarından en az birine sahip olduğu görüldü. En sık eşlik eden semptomlar kuruluk (% 59), yanma (% 49) ve kaşıntı (% 49) idi. Batma (% 30) ve duyarlılık (% 24) eşlik eden diğer semptomlar arasındaydı. (Tablo 4.5). Rozasea hastalarında şikayetleri arttıran faktörlerin dağılımı Tablo 4.6'de özetlenmiştir.



Şekil 4.2. Sigara kullanımının fimatöz rozasea şiddetine etkisi

Tablo 4.5. Rozaseaya eşlik eden semptomlar

Semptomlar	N (%)	
	<b>Kuruluk</b>	59
<b>Kaşıntı</b>	49	(23,2)
<b>Yanma</b>	49	(23,2)
<b>Batma</b>	30	(14,2)
<b>Duyarlılık</b>	24	(11,4)
<b>Total</b>	211	(100)

**Tablo 4.6.** Rozaseada şikayetleri arttıran faktörlerin dağılımı

<b>Şikayetleri Arttıran Faktörler</b>		<b>N (%)</b>
	<b>Güneş</b>	79 (22,0)
	<b>Sıcak ortam</b>	72 (20,1)
	<b>Stres</b>	69 (19,2)
	<b>Egzersiz</b>	60 (16,7)
	<b>Sıcak yiyecek ve içecekler</b>	36 (10,0)
	<b>Baharatlı yiyecekler</b>	33 (9,2)
	<b>Alkol</b>	10 (2,8)
	<b>Toplam</b>	359 (100)

Topikal tedavi kullanan 33 hastanın % 63'ünde (n=21), oral antibiyotik kullananların % 50'sinde (n=3), oral izotretinoin kullananların % 100'ünde (n=10) ve lazer tedavisi kullananların % 67'sinde (n=4) tedaviye yanıt mevcuttu. En çok fayda görülen tedaviler oral izotretinoin ve lazer tedavisiydi. Oral izotretinoin tedavisi kullanan hastaların 5'inde (% 50) ET, 4'ünde (% 40) PP ve 1'inde (% 10) fimatöz rozasea; lazer tedavisi alan hastalardan 5'inde (% 83) ET ve 1'inde (% 17) fimatöz rozasea mevcuttu. Rozaseada kullanılan tedaviler ve tedavi yanıtları Tablo 4.7'de özetlenmektedir.

**Tablo 4.7.** Rozasea hastalarında kullanılan tedaviler ve tedavi yanıtları

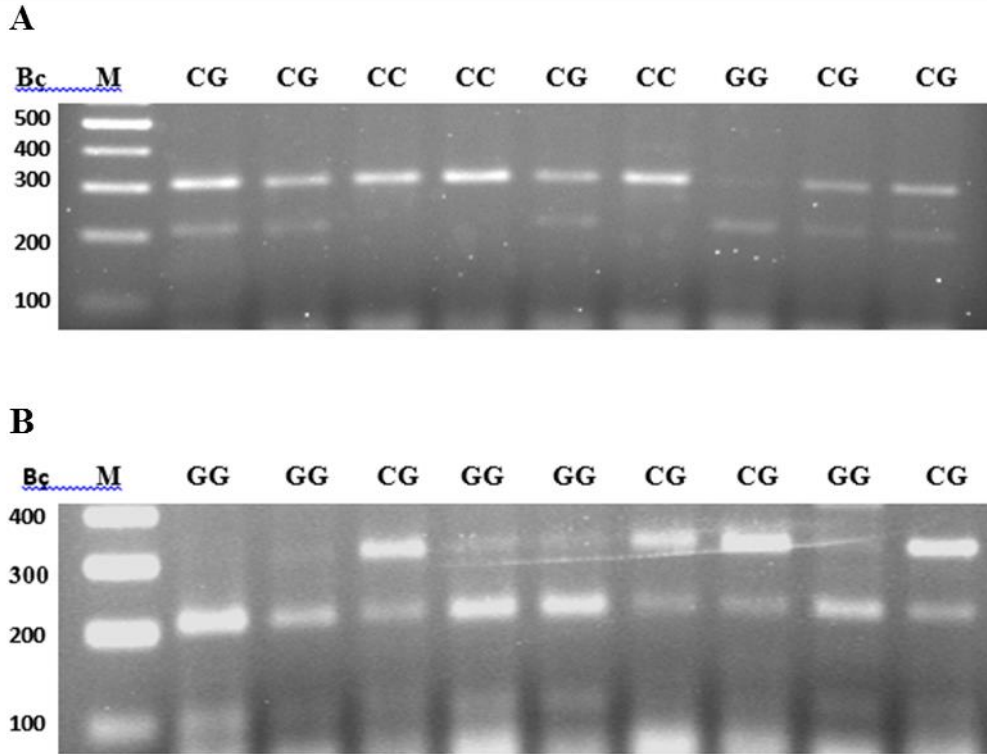
<b>Tedavi</b>	<b>Tedavi Yanıtı N (%)</b>	<b>p-değeri*</b>
<b>Topikal (N=33)</b>	21 (% 63,6)	0,066
<b>Oral Antibiyotik (N=6)</b>	3 (% 50,0)	0,16 <sup>F</sup>
<b>Oral İzotretinoin (N=10)</b>	10 (% 100,0)	<0,001
<b>Lazer (N=6)</b>	4 (% 66,7)	0,033 <sup>F</sup>

\* Yerine göre ki-kare ya da Fisher (<sup>F</sup>) testi

### 4.3. VEGF Polimorfizminin İncelenmesi

#### 4.3.1. VEGF (+405 C/G) Polimorfizmi

*BsmfI* restriksiyon enzim analizi sonucunda polimorfizm taşımayan (CC) (normal) bireylerde 304 bç'lik tek bant, heterozigot (CG) bireylerde 304, 193 ve 111 bç'lik üç bant, homozigot (GG) bireylerde 193 ve 111 bç'lik 2 bant izlendi (Şekil 4.3 A ve B)

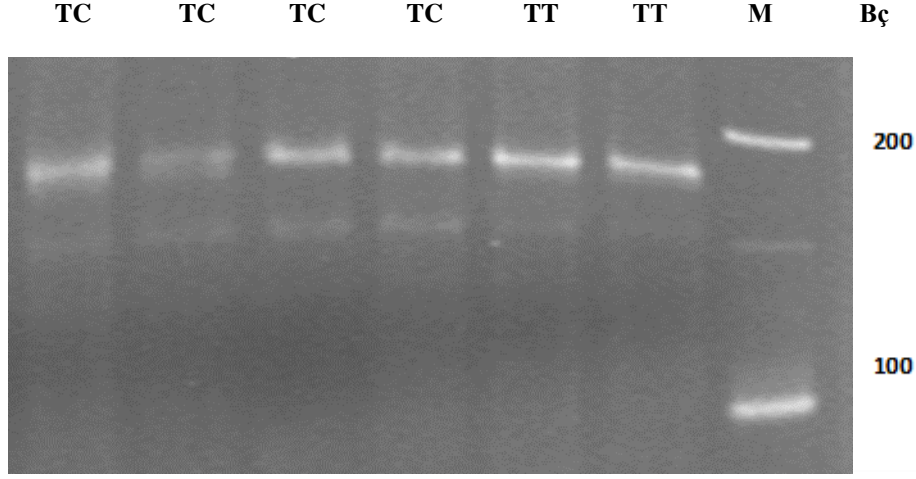


**Şekil 4.3.** VEGF (+405 C/G) polimorfizmi *BsmfI* restriksiyon enzim analizi.

*CC A'da normal birey (tek bant). B'de GG homozigot (2 bant), CG heterozigot (3 bant), bç: bazçifti, M: DNA belirteci, CC: polimorfizm taşımayan (normal), CG: heterozigot, GG: homozigot (3 bant)*

#### 4.3.2. VEGF (-460 T/C) Polimorfizmi

*BstUI* restriksiyon enzim analizi sonucunda polimorfizm taşımayan (TT) (normal) bireylerde 175 bç'lik tek bant, heterozigot (TC) bireylerde 175, 150 ve 25 bç'lik üç bant, homozigot (CC) bireylerde 150 ve 25 bç'lik 2 bant izlendi (Şekil 4.4).



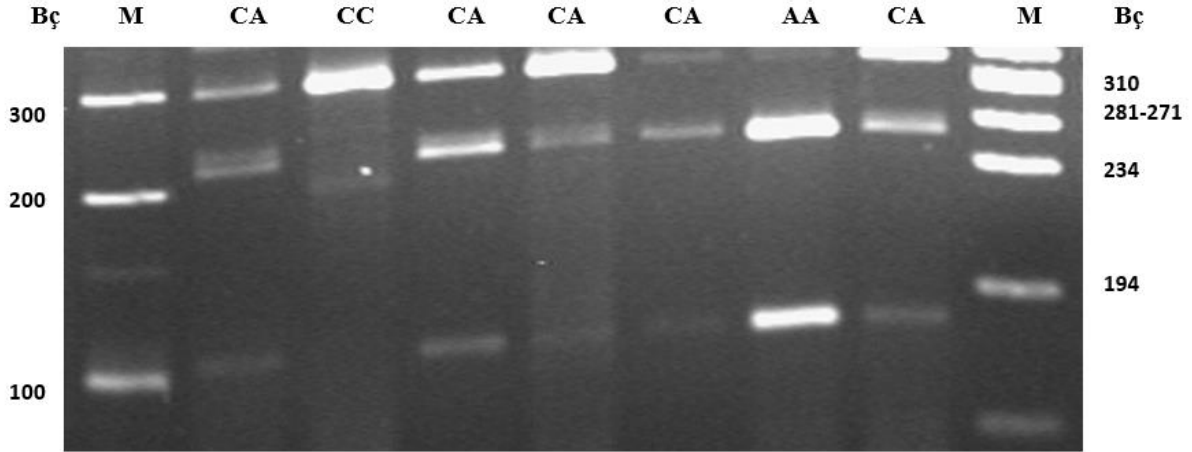
**Şekil 4.4.** VEGF (-460 T/C) polimorfizmi BstU1 restriksiyon enzim analizi.

*TT: polimorfizm taşımayan (normal) (tek bant), TC: heterozigot (üç bant), CC: homozigot (çift bant).*

bç: bazçifti, M: DNA belirteci

#### 4.3.3. VEGF (-1540 C/A) Polimorfizmi

Bg1II restriksiyon enzim analizi sonucunda polimorfizm taşımayan (CC) (normal) bireylerde 297 (315) bç'lik tek bant, heterozigot (CA) bireylerde 297 (315), 197 (215) ve 100 bç'lik 3 bant, homozigot (AA) bireylerde 197 (215) ve 100 bç'lik 2 bant izlendi (Şekil 4.5).

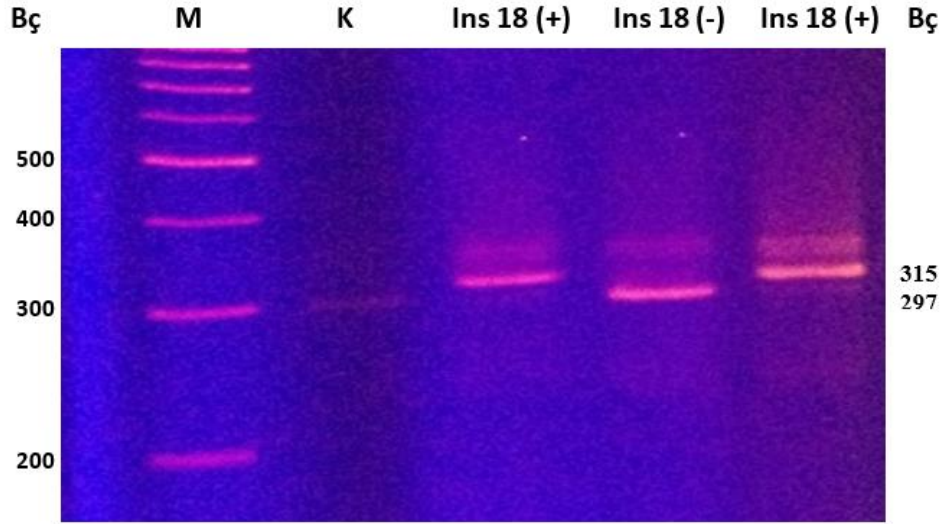


**Şekil 4.5.** VEGF (-1540 C/A) polimorfizmi Bg1II restriksiyon enzim analizi.

*CC: polimorfizm taşımayan (normal) (tek bant), CA: heterozigot (üç bant), AA: homozigot (iki bant). Bç: bazçifti, M: DNA belirteci*

#### 4.3.4. VEGF (-1512Ins18) Polimorfizmi

İnsersiyon polimorfizmi olduğu için restriksiyon enzim analizi kullanılmadı, bunun yerine PCR ile hasta ve kontrol grubunda 18 bç'lik insersiyon (Ins18) polimorfizmi tanımlandı. Polimorfizmi taşıyan bireylerde 315 bç'lik, polimorfizm taşımayan bireylerde 297 bç'lik bantlar gözlemlendi (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. VEGF (-1512Ins18) polimorfizmi analizi.

*Ins 18 (-): polimorfizm taşımayan (Normal) Ins 18 (+): polimorfizm taşıyan*

*Bç: bazçifti, M: DNA belirteci, K: kör*

#### 4.4. VEGF Genotip Dağılımı

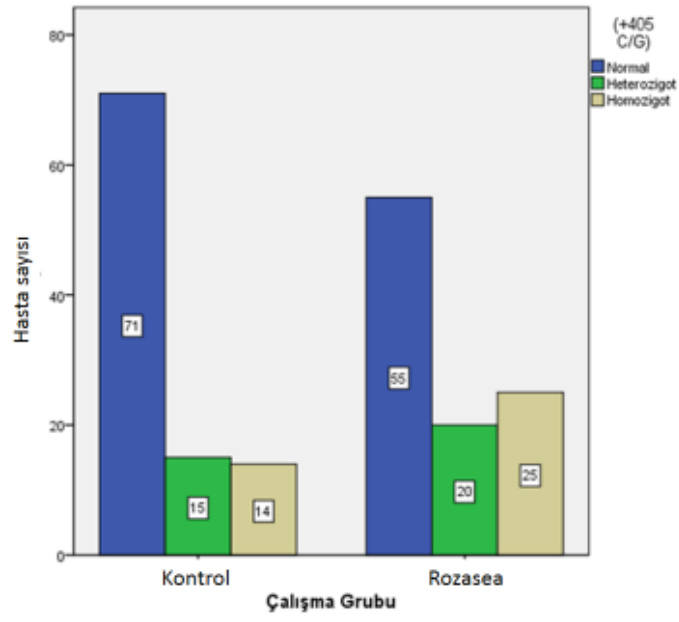
Bu çalışmadaki rozasealı hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında yalnızca VEGF (+405 C/G)'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,017$ ). VEGF polimorfizmlerinin rozasea ve kontrol grubundaki dağılımları Tablo 4.8'de özetlenmiştir. Rozasealı hastalarda VEGF (+405 C/G)'nin hem homozigot (GG) hem de heterozigot (CG) polimorfizm sıklığı kontrollerden yüksek bulundu (Şekil 4.7). VEGF (+405 C/G)'nin heterozigot (CG) polimorfizmi rozasea riskini 1,7 kat artırırken homozigotlarda (GG) risk 2,3 kat artmaktaydı ( $p=0,017$ ). Bu polimorfizmin etkisi dominant bir model üzerinden etkidiğinde 2 kat artmış (1,1 – 3-6) rozasea riski getirmekteydi. Resesif bir etki modeli düşünüldüğünde risk yine 2 kat (1,1 – 3-6) artmıştı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.8.** VEGF polimorfizmlerinin rozasea ve kontrol grubundaki dağılımı

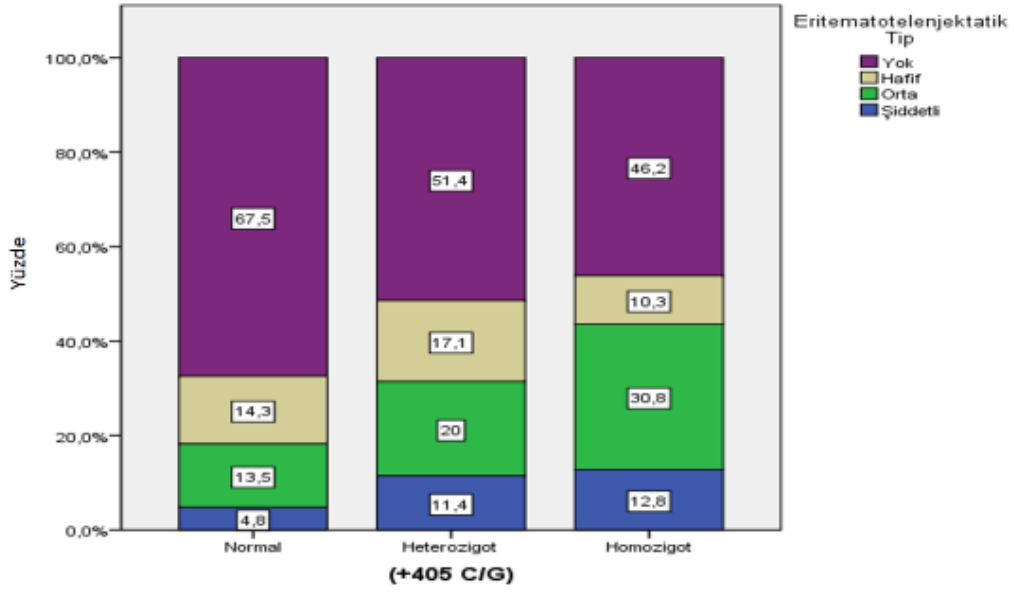
			Çalışma Grubu		p değeri*
			Kontrol	Rozasea	
<b>+405 C/G polimorfizmi</b>	Normal	N	71	55	0,017 <sup>mh</sup>
		%	56,3%	43,7%	
	Heterozigot	N	15	20	
		%	42,9%	57,1%	
	Homozigot	N	14	25	
		%	35,9%	64,1%	
<b>-460 T/C polimorfizmi</b>	Normal	N	71	72	0,88 <sup>mh</sup>
		%	49,7%	50,3%	
	Heterozigot	N	29	26	
		%	52,7%	47,3%	
	Homozigot	N	0	2	
		%	,0%	100,0%	
<b>-1540C/A polimorfizmi</b>	Normal	N	79	77	0,73 <sup>mh</sup>
		%	50,6%	49,4%	
	Heterozigot	N	21	23	
		%	47,7%	52,3%	
	Homozigot	N	0	0	
		%	,0%	,0%	
<b>-1451C/T polimorfizmi</b>	Normal	N	100	100	0,23 <sup>F</sup>
		%	50,0%	50,0%	
<b>-1512Ins18 polimorfizmi</b>	Normal	N	72	64	
		%	52,9%	47,1%	
	Ins	N	28	36	
		%	43,8%	56,3%	

\* Yerine göre Mantel-Haenzsel ya da çoklu Fisher (F) testleri

VEGF (+405 C/G) polimorfizmi ile rozasea alt tipi ilişkisi incelendiğinde ET rozasea şiddeti ile VEGF (+405 C/G) polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu (Şekil 4.8). Polimorfizm görülen allel sayısı arttıkça rozasea şiddeti artmaktaydı (Spearman korelasyon katsayısı,  $r:0,22$ ,  $p:0,002$ ). Diğer rozasea tipleri için ise rozasea şiddeti ile VEGF polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.



Şekil 4.7. VEGF (+405 C/G) polimorfizminin rozasea ve kontrol grubundaki dağılımları



Şekil 4.8. ET rozaseada VEGF (+405 C/G) polimorfizmi ile şiddet arasındaki ilişki

**Tablo 4.9.** Farklı genetik geçiş modelleri için VEGF (+405 C/G) polimorfizminin getirdiği artmış tahmini rozasea riski

<b>+405 C-&gt;G**</b>	<b>Rozasea Sıklığı N (%)</b>	<b>Odds Oranı</b>	<b>p-değeri</b>
Normal (N=126)	55 (43,7)	1 (ref.)	0,017 (Mantel-Haenzsel testi)
Heterozigot (N=35)	20 (57,1)	1,7 (0,8 – 3,7)*	
Homozigot (N=39)	25 (64,1)	2,3 (1,1 – 4,8)*	
<b>Dominant model</b>			
Normal (N=126)	55 (43,7)	1 (ref.)	0,019 (Ki-kare testi)
Heterozigot+Homozigot (N=74)	45 (60,8)	2,0 (1,1 – 3-6)	
<b>Resesif Model</b>			
Normal+Heterozigot (N=161)	75 (46,6)	1 (ref.)	0,0496 (Ki-kare testi)
Homozigot (N=39)	25 (64,1)	2,0 (1,1 – 3-6)	

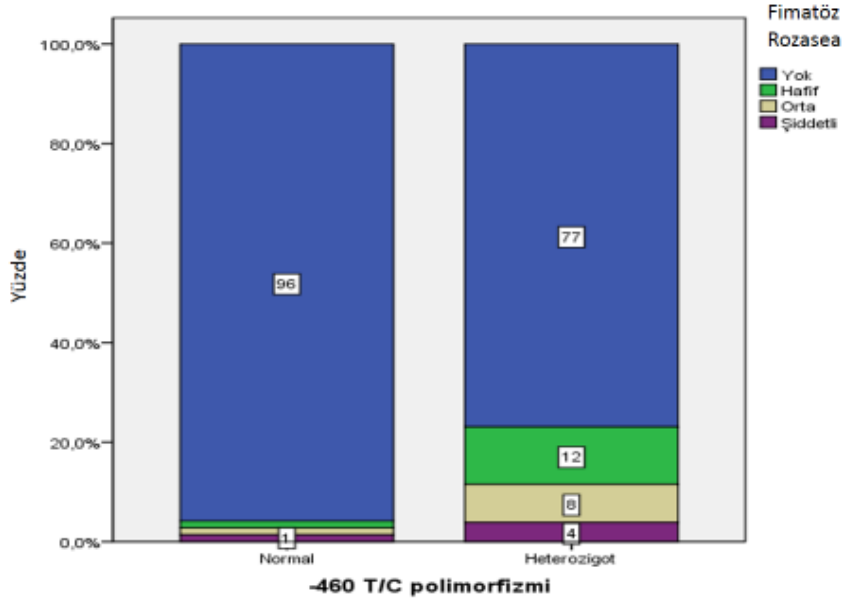
\* Allelde polimorfizm görülmesi ile eşit artış modellendiğinde bulunan odds oranı: 1,5 (1,1-2,2)

\*\* N= Kontrol ve rozasea grubu toplamı

Rozasea ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde VEGF (-1451 C/T) polimorfizmine rastlanmadı.

Rozasealı hastalar ve kontrol grubu arasında VEGF (-1540 C/A), VEGF (-1512Ins18), VEGF (-460 T/C) polimorfizmleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

VEGF (-460 T/C) polimorfizmi, rozasea alt tiplerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde fimatöz rozasea şiddeti ile -460 T/C polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Polimorfizm görülen allel sayısı arttıkça rozasea şiddeti artmaktaydı (Spearman korelasyon katsayısı:0,26, p:0,010). Sadece 2 kişide homozigot -460 T/C polimorfizmi (CC) bulunduğundan, bu grup çıkarılarak çizilen grafik Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.9. VEGF -460 T/C polimorfizmi ile fimatoz rozasea şiddeti arasındaki ilişki

VEGF (-460 T/C), VEGF (+405 C/G), VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri ile aile hikayesi arasındaki ilişki incelendiğinde, ailesinde rozasea hikayesi olan ve olmayan katılımcılar arasında hiçbir polimorfizmde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi (Tablo 4.10). Benzer şekilde tedaviye yanıt açısından da polimorfizmi olan ve olmayan hastalar arasında fark yoktu. (Tablo 4.11)

**Tablo 4.10.** VEGF polimorfizmi ile aile hikayesi varlığı arasındaki ilişki

			Aile Hikayesi		p değeri
			Yok N=56	Var (N=44)	
<b>+405 C/G polimorfizmi</b>	Normal	N	29	26	0,37 <sup>mh</sup>
		%	52,7%	47,3%	
	Heterozigot	N	11	9	
		%	55,0%	45,0%	
	Homozigot	N	16	9	
		%	64,0%	36,0%	
<b>-460 T/C polimorfizmi</b>	Normal	N	38	34	0,43 <sup>F</sup>
		%	52,8%	47,2%	
	Heterozigot	N	16	10	
		%	61,5%	38,5%	
	Homozigot	N	2	0	
		%	100,0%	,0%	
<b>-1540C/A polimorfizmi</b>	Normal	N	46	31	0,17 <sup>kk</sup>
		%	59,7%	40,3%	
	Heterozigot	N	10	13	
		%	43,5%	56,5%	
<b>-1512Ins18 polimorfizmi</b>	Normal	N	37	27	0,63 <sup>kk</sup>
		%	57,8%	42,2%	
	Heterozigoz	N	19	17	
		%	52,8%	47,2%	

\* Yerine göre Mantel-Haenzsel,(mh), Ki-kare (kk) ya da çoklu Fisher (F) testleri

**Tablo 4.11.** VEGF polimorfizminde tedaviye yanıt

			Tedaviye Yanıt		p değeri
			Yok	Var	
<b>+405 C/G polimorfizmi</b>	Normal	N	39	16	0,34 <sup>mh</sup>
		%	70,9%	29,1%	
	Heterozigot	N	16	4	
		%	80,0%	20,0%	
	Homozigot	N	20	5	
		%	80,0%	20,0%	
<b>-460 T/C polimorfizmi</b>	Normal	N	54	18	1,0 F
		%	75,0%	25,0%	
	Heterozigot	N	19	7	
		%	73,1%	26,9%	
	Homozigot	N	2	0	
		%	100,0%	,0%	
<b>-1540C/A polimorfizmi</b>	Normal	N	56	21	0,34 <sup>kk</sup>
		%	72,7%	27,3%	
	Heterozigot	N	19	4	
		%	82,6%	17,4%	
	Homozigot	N	0	0	
		%	,0%	,0%	
<b>-1512Ins18 polimorfizmi</b>	Normal	N	45	19	0,15 <sup>kk</sup>
		%	70,3%	29,7%	
	Ins	N	30	6	
		%	83,3%	16,7%	

\* Yerinė göre Mantel-Haenzsel,(mh), Ki-kare (kk) ya da çoklu Fisher (F) testleri

#### 4.5. VEGF Polimorfizm Kombinasyonları ve Hardy -Weinberg dengesi

Popülasyon genetiğinde önemli bir yer alan Hardy-Weinberg dengesinin sağlanması için 8 koşulun da sağlanması gerekir. Bu koşullar:

- 1) Popülasyonda göç olmayacak,
- 2) Popülasyondaki birey sayısı sınırsız büyük olacak,
- 3) Mutasyonlar olmayacak,
- 4) Herhangi bir genotipin diğerine üstünlüğü olmayacak,
- 5) Nesiller örtüşmeyecek,
- 6) Cinsiyetlerdeki allel sıklıkları eşit olacak,
- 7) Bireyler diploid olacak,
- 8) Eşleşmeler rastgele, eş seçimi bağımsız olacak.

Evrimsel güçler bu varsayımlardan en az birini mutlaka bozduğundan, doğada bu varsayımları sağlayan bir toplum yoktur [270].

Çalışmamızda serum VEGF düzeyi ile gen kombinasyonları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm VEGF polimorfizmleri için genotipi normal haplotip, hem rozasea grubunda hem kontrol grubunda en sık görülen kombinasyondur. Bu kombinasyonun anlamlı olarak kontrollerde fazla olduğu ( $p < 0.001$ ), ve en az bir polimorfizm varlığının rozasea riskini 3,27 kat arttırdığı (OR: 3,27, %95 G.A.:1,77-6,05) görüldü. -1512Ins18 polimorfizminin izlendiği, diğer polimorfizmler için genotipin normal olduğu kombinasyon en sık görülen ikinci kombinasyondur. Rozasea ve kontrol grubunda bu kombinasyonun eşit sıklıkta görülmesi nedeniyle bu kombinasyonun rozasea riskini arttırmadığı görüldü. Tüm diğer lokuslar normal iken görülen izole +405C/G homozigotluğu (GG), kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubunda daha sık görülen bir kombinasyondur ( $p = 0.035$ ). En sık görülen 10 kombinasyon Tablo 4.12'de verilmektedir.

**Tablo 4.12.** En sık görülen VEGF polimorfizm gen kombinasyonları

<b>VEGF Polimorfizm Kombinasyonları</b>	<b>Rozasea (%)</b>	<b>Kontrol (%)</b>	<b>p-değeri (Fisher)</b>
<b>Tümü normal</b>	22	48	<0,001
<b>-1512Ins18</b>	11	17	0,308
<b>+405CG (Het)</b>	7	3	0,331
<b>+405CG (Hom)</b>	8	1	0,035
<b>+405CG (Hom) ve -460TC (Het)</b>	5	4	1,000
<b>-1540CA (Het)</b>	6	2	0,279
<b>-460TC (Het)</b>	5	2	0,445
<b>+405CG (Het) ve -460TC (Het) ve -1540CA (Het)</b>	1	6	0,118
<b>+405CG (Hom) ve -460TC (Het) ve -1540CA (Het) ve -1512Ins18</b>	0	5	0,059
<b>-1540CA (Het) ve -1512Ins18</b>	5	0	0,059
<b>+405CG (Het) ve -460TC (Het) ve -1512Ins18</b>	3	2	1,000
<b>Diğer</b>	27	10	
<b>Toplam</b>	100	100	

*Hom: Homozigot, Het: Heterozigot*

Rozasealı hasta ve kontrol grubunda tüm lokuslar için Hardy-Weinberg dengesi değerlendirildiğinde eşitliğin VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için kontrol grubunda ( $p<0,001$ ) ve hasta grubunda ( $p<0,001$ ), VEGF (-1512 Ins18) polimorfizmi için hasta grubunda ( $p=0,028$ ) anlamlı ölçüde bozulduğu saptandı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** VEGF polimorfizmlerinin Hardy-Weinberg dengesinin rozasea ve kontrol grubundaki incelemeleri

VEGF Polimorfizmi	Kontrol		Rozasea	
	Ki kare	p-değeri*	Ki kare	p-değeri*
+405 C/G	30,9	<0.001¶	31,4	<0.001¶
-460 T/C	2,9	0,09	0,04	0,84
-1540C/A	1,4	0,24	1,7	0,19
-1451C/T	NA**	NA**	NA**	NA**
-1512Ins18	2,7	0,10	4,8	0,028¶

\*Serbestlik derecesi, df:1

\*\* NA: hiçbir bireyde polimorfizm görülmediğinden hesaplanamamıştır

¶ Hardy-Weinberg dengesi varsayımlarının ihlal edildiği polimorfizmler

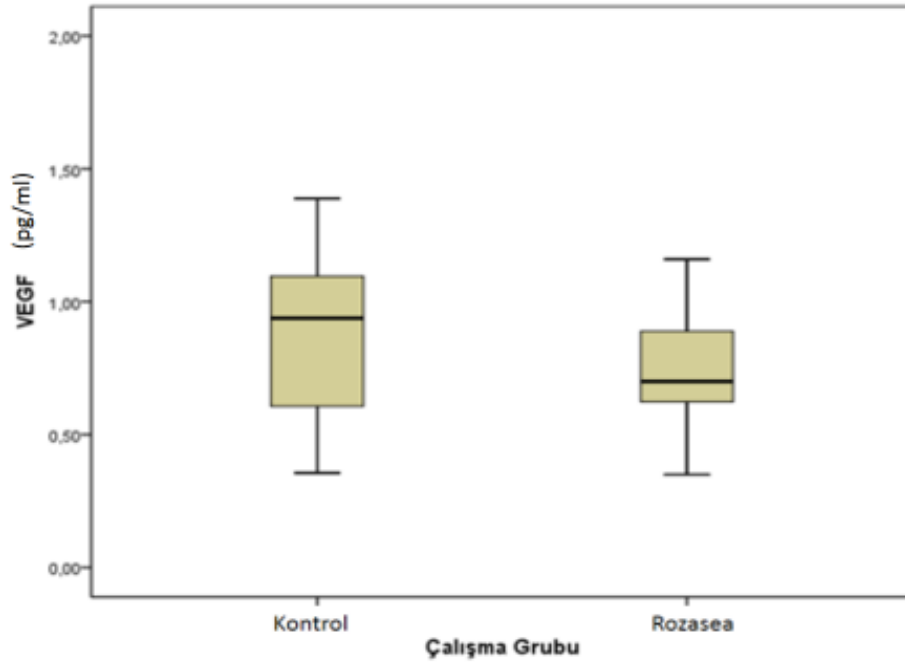
#### 4.6. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 Serum Düzeyleri

VEGF ve reseptörlerinin (VEGFR-1 ve VEGFR-2) plazma konsantrasyonları incelendiğinde rozasea ve kontrol grubunda serum VEGF ve VEGFR-2 düzeyleri benzer, VEGFR-1 düzeyi ise rozasea grubunda yüksek bulundu, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,068$ ) (Şekil 4.10 Şekil 4.11 ve Şekil 4.12).

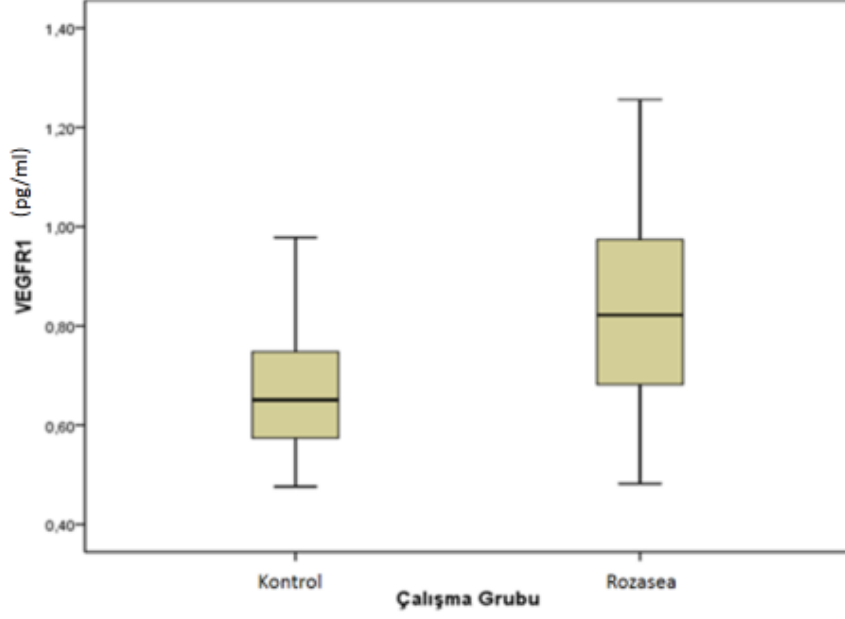
Hasta ve kontrol gruplarının VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 düzeyleri Tablo 4.14’de özetlenmiştir. VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 değerleri ile hastalık süresi, şiddeti, göz tutulumu, tedavi yanıtı ve COX kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 4.14.** Hasta ve kontrol gruplarının VEGF, VEGFR1, VEGFR2 düzeyleri

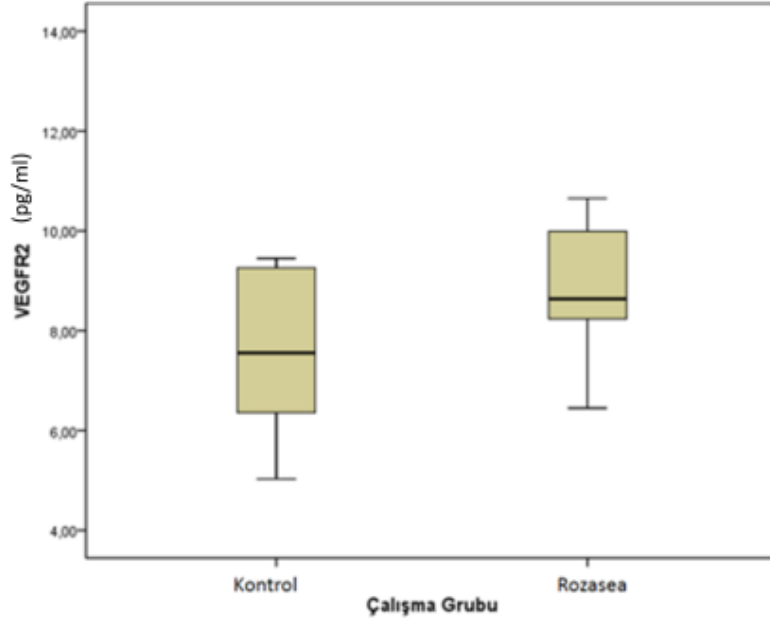
		<b>Rozasea</b>	<b>Kontrol</b>
<b>VEGFR-1</b> (pg/ml)	<b>Ortalama</b>	0,83	0,68
	<b>Standart sapma</b>	0,22	0,16
	<b>N</b>	10	10
<b>VEGFR-2</b> (pg/ml)	<b>Ortalama</b>	15,55	8,64
	<b>Standart sapma</b>	22,19	3,90
	<b>N</b>	10	10
<b>VEGF</b> (pg/ml)	<b>Ortalama</b>	0,94	0,94
	<b>Standart sapma</b>	1	0,44
	<b>N</b>	20	20



**Şekil 4.10.** Rozasea ve Kontrol Grubunda VEGF plazma konsantrasyonlarının dağılımı



Şekil 4.11. Rozasea ve Kontrol Grubunda VEGFR-1 plazma konsantrasyonlarının dağılımı



Şekil 4.12. Rozasea ve Kontrol Grubunda VEGFR-2 plazma konsantrasyonlarının dağılımı

VEGF polimorfizmi ile VEGF ve reseptörlerinin serum düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VEGFR-1 ile -1540C/A polimorfizmi arasında orta ( $p=0,68$ ), -1512Ins18 polimorfizmi arasında zayıf bir ilişki saptandı ( $p=0,142$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 konsantrasyonları ile VEGF polimorfizmi ilişkisi

		<b>+405 C/G polimorfizmi</b>	<b>-460 T/C polimorfizmi</b>	<b>-1540C/A polimorfizmi</b>	<b>-1451C/T polimorfizmi</b>	<b>-1512Ins18 polimorfizmi</b>
<b>VEGFR-1</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	,083	,039	,416	.	-,340
	<b>p değeri</b>	,727	,870	,068	.	,142
	<b>N</b>	20	20	20	20	20
<b>VEGFR-2</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	,180	-,091	,089	.	,157
	<b>p değeri</b>	,448	,702	,711	.	,509
	<b>N</b>	20	20	20	20	20
<b>VEGF</b>	<b>Korelasyon Katsayısı</b>	-,060	-,035	-,108	.	-,076
	<b>p değeri</b>	,713	,831	,509	.	,643
	<b>N</b>	40	40	40	40	40

## 5.TARTIŞMA

Rozasea sık görülen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Mortal hastalıklar grubunda olmamasına rağmen deri ve gözde önemli morbiditelere neden olabilmektedir. Deride, özellikle rinofima gelişen hastalarda şekil bozuklukları izlenmekte ve gözde körlükle sonuçlanabilen inflamatuvar değişikliklere neden olabilmektedir [91].

Rozasea her yaş ve cinsiyette görülmesine rağmen 30-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır [6, 17]. Rozaseada yaş-cinsiyet ilişkisinin ayrıntılı incelendiği bir çalışmada, hastalar rozasea başlangıç yaşı göz önünde bulundurularak 35 yaş ve altı, 36-50 yaş ve 50 yaş üstü olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. 35 yaş ve altı hastalarda rozaseanın her iki cinsiyeti eşit olarak etkilediği ve sıklığının diğer yaş gruplarından düşük olduğu bulunmuştur. 36-50 yaş arası hastalarda rozasea sıklığı artmakta ve belirgin bir kadın hâkimiyeti izlenmektedir. 50 yaş üstü hastalarda rozasea en yüksek sıklıktadır ve her iki cinsiyette eşit oranda bulunmuştur [4]. Bizim çalışmamızda rozasea hastalarının ortalama yaşı  $44,6 \pm 12,8$  yıl olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda ortalama yaş  $45,2 \pm 11,8$  yıl, erkeklerde  $42,8 \pm 15,8$  yıldır. Sıklığın yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmaların aksine bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu 35-55 yaş arasında idi [17]. Bunun nedeni çalışmamızın toplum bazlı bir çalışma olmaması, çalışmaya yalnızca rozasea şikayeti ile doktora baş vuranların dahil edilmesi olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın % 77 (n=77)'si kadındı. Rozaseanın kadınlarda daha sık görüldüğünü savunan çalışmaların yanı sıra her iki cinsiyetin de eşit oranda etkilendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [6, 19, 21]. Amerika ve İsviçre'de yapılan ve her iki cinsiyetin eşit etkilendiğini gösteren çalışmalarda, kadın hakimiyetinin kadınların estetik kaygılardan dolayı doktora daha sık başvurmalarından kaynaklandığını savunmaktadır [271, 272] .

Rozasea deri fototipi I ve II olan Kuzey Avrupalılarda daha sıktır, fakat Afrikalı-Amerikalılar ve Asyalılarda da bildirilmiştir (Fitz) [5, 6]. Türkiye'den yapılan bir çalışmada rozasea hastalarında en sık görülen deri fototipinin, tip II (hastaların % 46,4'ü) olduğu bildirilmiştir. Deri fototipi III olan hastalar (% 40,6) ve tip I olan hastalar (% 9,1) bunları takip etmektedir [273]. Bu çalışmada hastaların % 98 (n=98)'inin Fitzpatrick deri fototipi I, II ve III idi. Hastaların % 40 (n=40)'ı tip II, % 36 (n=36)'sı tip III, % 22 (n=22)'si tip I ve % 2 (n=2)'si tip IV deri fototipine sahipti. Tip III deri fototipine sahip hastaların tip II'den sonra ikinci sırada

ve tip I'den daha sık görülmesinin sebebinin Türk toplumunda deri fototipi I olanların az görülmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Rozasea tiplerine göre değerlendirme yapıldığında en sık tipin ET rozasea (% 66) olduğu, bunu PP (% 25) ve fimatöz rozaseanın (% 9) takip ettiği görüldü. 3 hastada (% 3) PP tip ve rinofima birlikte izlendi. Literatürde rozasea alt tiplerinin prevalansını inceleyen çalışmaların çoğunda bizim çalışmamıza benzer şekilde ET rozasea en sık görülen tip olarak belirlenmiş ve ET rozasea Estonya'da rozasealı hastaların % 78'i, İsviçre'de % 82'si ve Yunanistan'da % 72'sinde bildirilmiştir [4, 25, 66]. Türkiye'den yapılan çalışmalara bakılacak olursak çalışmaların büyük çoğunda en sık gözlenen alt tip yine ET rozasea, bir çalışmada PP rozasea oranı ET rozaseadan yüksek, bir diğer çalışmada ise iki alt tip sıklığı eşit olarak bulunmuştur [273-276].

ET rozaseada, hafif ve orta şiddetli formların; PP rozaseada ise orta ve şiddetli formların sıklığı daha fazlaydı. Fimatöz rozaseada şiddetler arasında anlamlı fark yoktu. Birçok çalışmada rinofimanın erkeklerde daha sık görüldüğü ve diğer rozasea tiplerinin de erkeklerde daha şiddetli olduğu savunulmaktadır [22, 23, 273]. Bu çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 12'sinde rinofima mevcuttu. Bunların yedisinde tutulum hafif, üçünde orta ve ikisinde şiddetliydi. Oniki hastanın üçü kadındı ve kadınlardan birinde rinofima şiddetli, ikisinde hafifti. Şiddetli rozaseası olan hasta sayısı az olduğundan şiddet cinsiyet ilişkisine yönelik sağlıklı sonuçlar elde edilemedi.

Oküler rozasea tüm rozasea tiplerine eşlik edebilmektedir. Ciddi komplikasyonlarına rağmen kesin tanı koydurucu bir testin olmaması nedeniyle oküler rozasea tanısı gerçekte olduğundan az konulmaktadır. Çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte rozasea hastalarındaki göz tutulumu sıklığı çalışmamızda % 58'e ulaşmaktadır [87].

Çalışmamıza dahil edilen 100 rozasea hastasının % 95'inde değişen şiddetlerde göz tutulumu mevcuttu. Göz kapağı ve meibomian bez, gözde en sık tutulan bölgelerdi ve bunu göz yüzeyi inflamasyonu takip etmekteydi ( $p<0.001$ ). Oküler rozasea şiddeti değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunda tutulumun hafif ve orta düzeyde olduğu belirlendi. Şiddetli göz tutulumu tek bir hastada mevcuttu. Ghanem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasea hastalarındaki oküler tutulum incelenmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde göz kapağı ve meibomian bez tutulumunun en sık tutulum bölgesi olduğu gösterilmiştir [88]. Göz kapağında telenjiektaziler, artmış seboreik sekresyon; meibomian bezlerde şişme ve bez kanallarında tıkanmalar görülebilecek diğer değişikliklerdir [277].

Oküler rozaseada göz yüzeyi inflamasyonu ikinci en sık bulgudur. Çalışmamızda hastaların % 56 (n=56) hafif, % 10 (n=10) orta ve % 1 (n=1) şiddetli tutulum gözlenmiştir. Ghanem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Göz yüzeyinde eritem ve telenjiektazi varlığı gibi hafif enflamasyonun bulguları hastaların % 53'ünde izlenirken konjonktival skar ve benzeri şiddetli tutulum hastaların % 2'sinde saptanmıştır [88].

Oküler rozaseada kornea tutulumu en nadir fakat en tehlikeli bulgulardandır. Rozasea hastalarındaki korneal tutulum sıklığı farklı çalışmalarda değişmekle birlikte yaklaşık % 30'dur. Klinik prezentasyon süpofisyal punktat keratit ile korneal ülserasyon ve perforasyon arasında değişmektedir [88, 89, 277, 278]. Bizim çalışmamızda hastaların % 21 (n=21)'inde hafif tutulum izlenirken orta ve şiddetli korneal tutulum hiç izlenmemiştir.

Rozaseada topikal, sistemik tedaviler ve lazer tedavisi kullanılmaktadır. Topikal tedaviler genellikle hafif şiddetteki ET ve PP rozasea tedavisinde önerilmektedir. Sistemik olarak en sık oral antibiyotikler ve oral izotretinoin kullanılmaktadır. Bu tedaviler sıklıkla orta ve şiddetli PP rozaseada ve rinofimada kullanılmaktadır. Lazer tedavisi daha çok ET rozasea ve rinofimada kullanılan bir tedavidir. Rozaseada tedaviye yanıt rozasea tiplerine göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmada ET rozaseanın tedaviye en dirençli tip olduğu bildirilmiştir[137]. Bizim çalışmamızda hastaların % 51'inin (n=51) önceden herhangi bir tedavi kullanmadığı, tedavi almış olan 49 (% 49) hastada en sık topikal tedavilerin (% 33) kullanıldığı saptanmıştır. Bunu oral izotretinoin (% 18), oral antibiyotik (% 10) ve lazer tedavisi (% 10) izlemektedir. Topikal tedavi kullanan hastaların % 63'ünde (n=21), oral antibiyotik kullananların %50'sinde (n=3), oral izotretinoin kullananların % 100'ünde (n=10) ve lazer tedavisi kullananların % 67'sinde (n=4) tedaviye yanıt mevcuttu. En çok fayda görülen tedaviler oral izotretinoin ve lazer tedavisiydi. Oral izotretinoin tedavisi kullanan hastalardan 5'inde (% 50) ET, 4'ünde (% 40) PP ve 1'inde (% 10) de fimatöz rozasea; lazer tedavisi alan hastalardan 5'inde (% 83) ET ve 1'inde (% 17) fimatöz rozasea mevcuttu. Oral izotretinoin ve lazer tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye dirençli olduğu bilinen ET rozasea vardı.

Rozasea hastalarında ailede rozasea öyküsü, rozaseası olmayanlara göre belirgin olarak fazladır. Fakat bu etkinin genetik mi yoksa çevresel faktörlere ve deri fototipine mi bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir [25]. Çalışmamızda rozasea hastalarının % 44'ünde aile hikayesi mevcuttu. Kontrol grubu seçilirken ailede rozasea öyküsü olmayanlar alındığından rozasea ve kontrol grubu bu açıdan karşılaştırılmadı. Abram ve arkadaşları yaptığı

çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde rozasea hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında pozitif aile hikayesi sıklığının arttığını gözlemişlerdir [25]. Palleschi ve arkadaşları, farklı yerlerde yaşamakta olan ve alışkanlıkları farklı iki monozigotik ikizden yalnız birinde rozaseaya rastlamışlar ve çevresel faktörlerin genetik faktörlerden daha önemli olduğunu savunmuşlardır [279].

Yanma-batma hissi, kuruluk, kaşıntı, topikal tedavi ve kozmetiklere karşı duyarlılık rozasea hastalarında sıklıkla karşılaşılan şikayetlerdir. Yanma-batma hissi ve kuruluk rozaseanın sekonder özellikleri arasında olmaları nedeniyle tanıda yol gösterici olabilmektedir [92]. Çalışmamızda rozaseada eşlik eden semptomlar da incelendi ve hastaların % 79'unun (n=79) yanma, batma, kaşıntı, topikal tedavi ve kozmetiklere karşı duyarlılık ve kuruluk semptomlarından en az birine sahip olduğu görüldü. En sık eşlik eden semptomlar kuruluk (% 59), yanma (% 49) ve kaşıntı (% 49) idi. Batma (% 30) ve duyarlılık (% 24) eşlik eden diğer semptomlar arasındaydı.

Topikal tedavi ya da kozmetikler sonrası duyarlılık, rozaseada sık görülen bir yakınmadır. Rozasea hastalarındaki artmış duyarlılığın incelendiği bir çalışmada 78 hastaya yama testi uygulanmış ve hastaların % 15,4'ünde nikel, % 10,4'ünde Peru balsamı ve % 5,2'sinde fragrance mix I'e karşı kuvvetli pozitif reaksiyonlar saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu yüksekliğin anlamlı olduğu belirtilmektedir [280]. Ponyai, Bardazzi ve Corazza'nın yaptığı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir [98-100]. Bizim çalışmamızda da hastaların sorgulanmasında % 24 (n=24)'ünde topikal tedavi ve kozmetiklere karşı duyarlılık bulunmaktaydı.

UV ışınlar, sıcak ortam, stres, egzersiz, alkol, sıcak yiyecek ve içeceklerin rozasea şikayetlerini arttırdığı bilinmektedir. UV ışınları şikayetleri alevlendiren faktörlerin başında gelmektedir. Bizim çalışmamızda 79 (% 79) hastada şikayetler güneş ile alevlenirken 72 (% 72) hastada sıcak ortam, 69 (% 69) hastada stres, 60 (% 60) hastada egzersizin rozaseayı başlatabildiği ya da var olan semptomları arttırabildiği saptandı. Alkol, sıcak yiyecek ve içeceklerle egzersiz rozaseayı alevlendiren nadir faktörler arasındaydı. Türkiye'den rozaseada yapılan bir çalışmada hastaların % 90'ında termal uyarılar sonrası, % 78'inde güneş, % 56'sında emosyonel stres, % 31'inde baharatlı yiyecekler ile alevlenme saptanmıştır. % 8 hastada rozaseayı alevlendiren herhangi bir faktöre rastlanmamıştır [274].

UV ışınları hem rozasea patogeneğinde suçlanmakta hem de akut alevlenmelerden sorumlu tutulmaktadır. Rozaseanın deri fototipi I ve II olanlarda ve açık havada çalışanlarda daha sık görülmesi UV ışınlarının patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [25]. Bae ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada UV'nin yalnızca ET rozasea sıklığı ile ilişkili olduğu, PP rozasea ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir [5]. UV radyasyon aynı zamanda doğrudan ya da TLR2 aracılığı ile inflamatuvar sitokinlerin yapımını ve nötrofil göçünü arttırabilmektedir, bu nedenle inflamatuvar lezyonların oluşumunda da rol oynayabileceği düşünülmektedir [42, 74]. UV'nin patogeneindeki etkilerinin yanı sıra rozaseası olan hastalarda eritem ataklarını da tetiklediği bilinmektedir [80]. Bu çalışmada literatüre benzer şekilde hastaların %79'u güneş maruziyeti sonrası şikayetlerinde alevlenme tarifledi.

Geçmiş yıllarda rozaseanın, özellikle de rinofimanın alkol kullanımı ile yakından ilişkili olduğu görüşü yaygındı ve rinofimanın diğer adı da 'sarhoş burnu' idi [25]. Alkol ve rozasea ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Higgins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasea tanısı konan alkoliklerde, alkol kullanımının devam etmesi ile rozasea şiddetinde artış ve tedaviye direnç gözlenmiştir [281]. Alkol alımı ile rozasea arasında ilişki olmadığını savunan çalışmalar ise çoğunluktadır [282].

Çalışmamıza katılan rozasea hastalarında alkol kullanım oranı düşüktü. Hastaların % 69'u (n=69) hiç alkol almadığını, % 19'u (n=19) ayda birden az, % 7'si (n=7) ayda 1-3 kez, % 4'ü (n=4) haftada 1-2 ve % 1'i (n=1) haftada 3 ve üzeri alkol aldığını belirtti. Alkol alan hastaların % 10'unda (n=10) alkol alımı ile rozasea şikayetlerinde artış mevcuttu.

Sigara da rozaseayı tetikleyen faktörler arasında sayılmaktadır. Rozasea ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma mevcuttur. Breton ve arkadaşlarının yaptığı ve rozasea hastalarındaki sigara içme sıklığını araştıran bir çalışmada, rozasea hastaları ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Rozasea hastaları, aktif içiciler, eski içiciler ve hiç içmemişler olmak üzere gruplandırıldığında 1 yıldan uzun süredir sigara içmeyen eski içicilerde rozasea sıklığının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeninin ise eski içicilerde nikotinin anti-inflamatuvar etkisinin ortadan kalkması sonucu inflamasyonda artışa bağlı olduğu ileri sürülmüştür [283]. Çalışmamızda rozasea hastalarında sigara kullanımı incelendiğinde hastaların % 69'unun (n=69) hiç sigara içmediği, % 17'sinin (n=17) eski içici ve % 14'ünün (n=14) aktif içici olduğu ve sigara kullanımının fimatöz rozasea şiddeti ile ilişkili olduğu görüldü (p=0.003). Eski ve aktif içicilerle içmeyenler karşılaştırıldığında, sigara içmeyenlerde fimatöz rozasea şiddetinin daha düşük

olduğu belirlendi. Sigara kullanımı ile diğer tiplerin Şiddetleri bakımından fark gözlenmedi.

VEGF; geni 6. kromozomun kısa kolunda (6p21) lokalize, normal epidermis ve deri uzantılarında eksprese edilen endotele spesifik büyüme faktörüdür [8, 9]. Embriyogenez, iskelet büyümesi, yara iyileşmesi ve reproduktif sistem fonksiyonları üzerindeki fizyolojik görevleri dışında inflamatuvar hastalıklar ve tümördeki patolojik anjiyogenez ve vasküler geçirgenlik artışının en önemli pozitif düzenleyicilerinden biridir [10, 12, 162, 259]. Bu özellikleri ile VEGF'in birçok hastalığın gelişiminde risk faktörü olduğu düşünölmektedir.

Patogenezinde patolojik anjiyogenez ve inflamasyon yer alan rozasea ile VEGF ilişkisinin incelendiği çalışmalar sınırlıdır. Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasea hastalarının dokularında VEGF düzeyleri ve VEGF reseptörlerinin ekspresyonu araştırılmış, 20 rozasea hastasından alınan deri biyopsileri ile başka nedenlerle eksize edilmiş, inflamasyon izlenmeyen deri örnekleri karşılaştırılmıştır [15]. Tüm örnekler önce hematoksilen ve eozin ile boyanmış, sonrasında dokularda VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 ekspresyon düzeyleri ölçölmüş ve birbiriyle karşılaştırılmıştır. Epidermis hem rozasealı hastalarda hem de kontrol grubunda VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile pozitif boyanmıştır. Her iki grupta dermal boyanmaya bakıldığında hem vasküler endotelial hücrelerde hem de dermisi infiltre eden inflamatuvar hücrelerde boyanma görölmüş, kontrol grubunda yalnızca VEGFR-2 ile boyanma gözlenirken rozasea grubunda her üç belirteçle de pozitif boyanma izlenmiştir. Bu sonuçlara göre yazarlar, rozasea oluşumu için VEGF ve reseptörlerinin aynı anda dokuda bulunmaları ve etkileşmeleri gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Gomma ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada rozasea hastalarında lezyonlu ve lezyon olmayan deriden alınan biyopsilerde VEGF ekspresyonu incelenmiş ve lezyonlu deride VEGF ekspresyonunda artış saptanmıştır. Ayrıca VEGF ekspresyon Şiddetinin ET rozasea ve PP rozaseada benzer olduğu ve ekspresyonun hastalık süresi ile korele olmadığı bulunmuştur [14]. Bizim çalışmamızda rozasea ve kontrol grubunda serum VEGF ve VEGFR-2 düzeyleri benzer, VEGFR-1 düzeyi ise rozasea grubunda yüksek bulunmuştur, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,068$ ). Bunun nedeni de VEGF ve VEGFR düzeyleri bakılan hasta sayısının yetersiz olması olarak düşünölmüştür.

Çalışmanın bir eksikliği kaynak yetersizliği nedeniyle rozasealı dokuda VEGF ve reseptörlerinin düzeyine bakılmamış olmasıdır. Bu nedenle asıl patolojinin olduğu dokudaki VEGF ve reseptörlerinin durumu hakkında bilgi sahibi olunamamıştır. Göz muayeneleri

yapılan rozasea hastalarında gözde yanma, batma, fotofobi gibi semptomların sorgulanmaması, VEGF ve VEGFR düzeylerinin rozasea tedavisinden önce ve tedavi sırasında ayrı ayrı ölçülmemesi ve rozasea patogenezinde rol oynadığı bilinen demodeks varlığının yüzeysel deri biyopsisi ile incelenmemesi çalışmamızın diğer eksiklikleridir.

Türkiye’den yapılan bir çalışmada rozasea hastalarında serum ve gözyaşında inflamatuvar sitokinleri ve VEGF düzeyi araştırılmıştır [284]. Otuziki rozasea hastası ve 22 kontrolün karşılaştırıldığı bu çalışmada kan VEGF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiş, gözyaşındaki VEGF düzeyleri incelendiğinde ise göz tutulumu olan ve olmayan rozasea hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında VEGF değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bunu da yazarlar çalışmalarına dahil edilen rozasea hastalarının hiçbirinde oküler vaskülarizasyon ve korneal komplikasyon olmamasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da serum VEGF değerleri ile oküler komplikasyonlar arasında ilişki saptanmamıştır.

VEGF geni, en az 25 çeşit polimorfizmi tanımlanmış yüksek polimorfizme sahip bir genidir [285]. Daha önce diyabetik retinopati, meme kanseri, koroner arter hastalığı, romatoid artrit ve psoriasis gibi anjiyogenezin patogenezinde yer aldığı çeşitli hastalıklarda VEGF genin +405, -460, -1512, -1540, -1451, -2578, -1154 polimorfizmleri araştırılmış ve polimorfizmlerin bu hastalar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [286]. Rozasea patogenezinde neovaskülarizasyonun rol oynaması, rozaseanın kronik inflamatuvar bir hastalık olması ve daha önce rozasea ve VEGF ilişkisini inceleyen çalışmalar ışığında, VEGF’nin rozasea patogenezinde rol oynayabileceğini düşünerek biz de çalışmamızda VEGF (+405C/G), VEGF (-460T/C), VEGF (-1540C/A), VEGF (-1451) ve VEGF (-1512Ins18) gen polimorfizmlerini incelemeyi uygun bulduk.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce rozaseada VEGF polimorfizmini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Rozasea hastalarında glutathion S-transferaz (GST) ve vitamin D polimorfizmini inceleyen iki polimorfizm çalışması bulunmaktadır. Serbest oksijen radikalleri rozasea patogenezinde suçlanan faktörlerden olduğundan ve GST, hücreyi serbest oksijen radikallerine karşı koruyan mekanizmalardan biri olduğundan Yazıcı ve arkadaşları tarafından Türkiye’de yapılan bir çalışmada 45 hasta ve 100 kontrolde glutathion S-transferaz (GST) polimorfizminin rozaseadaki etkisi incelenmiştir. GSTM1 ve GSTT1 genotiplerinin rozasea grubunda kontrol grubundan fazla olduğu gösterilmiştir [287].

Bir başka çalışmada vitamin D reseptör polimorfizmi ile rozasea sıklığı arasındaki ilişki incelenmiş, rozasea tip ve şiddetine göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta ET, PP ve fimatöz rozasea ikinci grupta rozasea fulminans yer almaktadır. Vitamin D reseptöründeki BsmI polimorfizminin rozasea fulminansta diğer rozasea grubuna ve kontrollere göre artmış olduğu görülmüştür [288].

Bizim çalışmamızdaki VEGF polimorfizmleri incelendiğinde rozasealı hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında yalnızca VEGF (+405 C/G)'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,017$ ). Rozasealı hastalarda VEGF (+405 C/G)'nin hem homozigot (GG) hem de heterozigot (CG) polimorfizm sıklığı kontrollerden yüksek bulundu. VEGF (+405 C/G)'nin heterozigot (CG) polimorfizmi rozasea riskini 1,7 kat arttırırken homozigotlarda (GG) risk 2,3 kat artmaktaydı ( $p=0,017$ ). Bu polimorfizmin etkisi dominant bir model üzerinden etki edildiğinde 2 kat artmış (1,1 – 3-6) rozasea riski getirmekteydi. Resesif bir etki modeli düşünüldüğünde risk yine 2 kat (1,1 – 3-6) artmıştı.

VEGF (+405 C/G) polimorfizmi ile rozasea alt tipi ilişkisi incelendiğinde ET rozasea şiddeti ile VEGF (+405 C/G) polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu. Polimorfizm görülen allel sayısı arttıkça rozasea şiddeti artmaktaydı (Spearman korelasyon katsayısı,  $r:0,22$ ,  $p:0,002$ ). Diğer rozasea tipleri için ise rozasea şiddeti ile VEGF polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. VEGF +405 polimorfizmi daha önce endometriyozis, esansiyel hipertansiyon, osteoartrit ve psöriaziste incelenmiş ve bu hastalıklar için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [289-292]. VEGF (+405 C/G) polimorfizmde G allel sayısı arttıkça diyabetes mellitusu olan hastalarda koroner arter hastalığı şiddetinin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. [263].

Stevens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada +405 C/G polimorfizmi ile VEGF düzeyleri arasında bir ilişki saptanmıştır. G alleli ile VEGF seviyeleri arasında doza bağımlı bir korelasyon mevcuttur. En yüksek VEGF seviyeleri GG genotipinde, en düşük seviyeler CC genotipinde gösterilmiştir [293]. Çalışmamızda VEGF polimorfizmi ile VEGF ve reseptörlerinin serum düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da -1540C/A polimorfizmi ile orta ( $p=0,68$ ), -1512Ins18 polimorfizmle zayıf pozitif bir korelasyon saptandı.

Rozasealı hastalar ve kontrol grubu arasında VEGF (-460 T/C) polimorfizmi bakımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. VEGF (-460 T/C) polimorfizmi daha önce

psoriasis, polikistik over hastalığı (PCOS), mide kanseri ve kolorektal karsinom gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir [294-299].

VEGF (-460 T/C) polimorfizmi rozasea alt tiplerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde fimatöz rozasea şiddeti ile -460 T/C polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Polimorfizm görülen allel sayısı arttıkça rozasea şiddeti artmaktaydı (Spearman korelasyon katsayısı:0,26, p:0,010). VEGF (-460 T/C)'nin hem homozigot (CC) hem de heterozigot (TC) polimorfizmi ile serum VEGF düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [299]. Anjiyogenez, damar geçirgenliği ve inflamasyonda görev alan VEGF'in artmış düzeyleri dokuda ödem ve inflamasyonu artırır. Kronik ödeme ikincil bağ dokusu ve sebace bez hipertrofisi ile karakterize rinofimada, polimorfizm ile şiddet ilişkisi bu mekanizma ile açıklanabilir.

Rozasealı hastalar ve kontrol grubu arasında VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Popülasyon genetiğinde önemli bir yer alan Hardy-Weinberg dengesinin sağlanması için 8 koşulun da sağlanması gerekir. Bu koşullar: 1) Popülasyonda göç olmayacak, 2) Popülasyondaki birey sayısı sınırsız büyük olacak, 3) Mutasyonlar olmayacak, 4) Herhangi bir genotipin diğerine üstünlüğü olmayacak, 5) Nesiller örtüşmeyecek, 6) Cinsiyetlerdeki allel sıklıkları eşit olacak, 7) Bireyler diploid olacak, 8) Eşleşmeler rasgele, eş seçimi bağımsız olacak. Evrimsel güçler bu varsayımlardan en az birini bozduğundan, doğada bu varsayımları sağlayan bir toplum yoktur. Rozasealı hasta ve kontrol grubunda tüm lokuslar için Hardy-Weinberg dengesi değerlendirildiğinde eşitliğin VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için kontrol grubunda ( $p<0,001$ ) ve hasta grubunda ( $p<0,001$ ), VEGF (-1512 Ins18) polimorfizmi için hasta grubunda ( $p=0,028$ ) anlamlı ölçüde bozulduğu saptandı. Hardy-Weinberg dengesinin anlamlı derecede bozulması Türk popülasyonunda bu varsayımları bozan evrimsel güçlerin büyüklüğünü göstermektedir. Varsayımlar sağlanamamaktadır.

Çalışmamızda serum VEGF düzeyi ile gen kombinasyonları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm VEGF polimorfizmleri için genotipi normal haplotip, hem rozasea grubunda hem kontrol grubunda en sık görülen kombinasyondur. Bu kombinasyonun anlamlı olarak kontrollerde fazla olduğu ( $p<0.001$ ), ve en az bir polimorfizm varlığının rozasea riskini 3,27 kat arttırdığı (OR: 3,27, % 95 G.A.:1,77-6,05) görüldü. -1512Ins18 polimorfizmin izlendiği, diğer polimorfizmler için genotipi normal olduğu kombinasyon en sık görülen ikinci kombinasyondur. Rozasea ve kontrol grubunda bu kombinasyon eşit sıklıkta görülmesi

nedeniyle bu kombinasyon rozasea riskini arttırmamıştır. Tüm diğer lokuslar normal iken görülen izole +405C/G homozigotluğu (GG) kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubunda daha sık görülen bir kombinasyondur (p=0.035). Bu kombinasyonun rozasea için risk faktörü olduğu sonucuna varıldı.

VEGF (-460 T/C), VEGF (+405 C/G), VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendiğinde, hiçbir polimorfizmde anlamlı bir fark bulunamadı. Birçok kemoterapi ve anti-VEGF tedavileri kullanan hastalarda VEGF polimorfizmi ile tedavi yanıtının değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [269, 297, 298].

VEGF (-460 T/C), VEGF (+405 C/G), VEGF (-1540 C/A) ve VEGF (-1512Ins18) polimorfizmleri ile aile hikayesi arasındaki ilişki incelendiğinde, ailesinde rozasea hikayesi olan ve olmayan katılımcılar arasında hiçbir polimorfizmde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi.

Çalışmamızın eksiklikleri demodeks varlığının yüzeysel deri biyopsisi ile incelenmemesi, tüm rozasea hastalarına göz muayenesi yapılmasına rağmen gözde yanma, batma, fotofobi gibi semptomların sorgulanmaması, kaynak yetersizliği nedeniyle rozasealı dokuda VEGF ve reseptörlerinin düzeyine bakılmamış olması, VEGF ve VEGFR düzeylerinin rozasea tedavisinden önce ve tedavi sırasında ayrı ayrı ölçülmemesi olarak sıralanabilir.

Bir hastalığın patogenezinin anlaşılması o hastalığa özgü tedavilerin geliştirilmesinde en önemli basamaklardan biridir.

VEGF'in patogenezinde rol oynadığı bilinen hastalıklarda anti-VEGF tedaviler kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Anti-VEGF tedavilerden biri olan pegaptanib, neovaskülarizasyonun patogenezde büyük rol oynadığı yaşa bağlı maküler dejenerasyonda kullanılmış ve etkili bulunmuştur [299].

VEGF inhibisyonunun rozasea tedavisinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalardan biri de Lachgar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [262]. Çalışmada retinoidlerin epidermal keratinositlerce üretilen VEGF üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Keratinosit hücre kültürlerine farklı konsantrasyonlarda retinoid asit ilave edilmiş ve VEGF düzeyleri ölçülmüştür. VEGF ekspresyonunda retinoid dozu ile ters orantılı, doza bağımlı bir azalma gözlenmiştir. Otörler rozasea tedavisinde başarıyla kullanılan izotretinoinin bir etkisinin de VEGF üzerinden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

VEGF'in patogenezinde rol oynadığı bilinen hastalıklarda anti-VEGF tedaviler kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların farmakogenetik bilgilerinden yararlanılarak en uygun tedavinin belirlenmesi şeklinde tanımlanan kişiye özgü tıpta daha efektif tedavi ve daha az yan etki amaçlanmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ise farmakogenetik bilgilerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır [300]. Sonuç olarak çalışmamızda VEGF (+405 C/G) polimorfizminin rozasea riskini arttırdığı gösterilmiştir. Rozaseanın genetik temeli ve polimorfizmlerinin aydınlatılmasının kişiye özgü tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Rozasealı hastalarda VEGF (+405 C/G)'nin hem homozigot hem de heterozigot polimorfizm sıklığı kontrollerden yüksektir. Bunun heterozigot polimorfizmi rozasea riskini 1,7 kat arttırırken homozigotlarda artış 2,3 kattır.
2. VEGF (+405 C/G) polimorfizmi rozasea şiddeti ile ilişkilidir.
3. VEGF (-460 T/C) polimorfizmi olanlarda fimatöz rozasea daha şiddetlidir.
4. Rozasea hastalarında tüm diğer lokuslar normal iken görülen izole +405C/G homozigotluğu kontrollerle karşılaştırıldığında daha sık olduğu görüldü. Gen kombinasyonlarında en az bir polimorfizm varlığının rozasea riskini 3,27 kat arttırmaktadır.
5. Hem VEGF (+405 C/G) hem de VEGF (-460 T/C) polimorfizmleri olan hastalarda ET ve fimatöz rozasea şiddeti artmıştır.
6. Hardy-Weinberg dengesi değerlendirildiğinde eşitliğin VEGF (+405 C/G) polimorfizmi için kontrol grubunda ( $p<0,001$ ) ve hasta grubunda ( $p<0,001$ ), VEGF (-1512 Ins18) polimorfizmi için hasta grubunda ( $p=0,028$ ) anlamlı ölçüde bozulduğu saptandı.
7. Serum VEGF ve reseptör düzeyleri rozasea hastaları ve kontrol grubunda benzerdir. Ancak örnek sayısı yetersiz olduğu için bunun anlamlılığı konusunda yorum yapılamamıştır.
8. Rozasea hastalarının büyük çoğunluğunda değişen şiddette göz bulgularına rastlanmıştır ve göz tutulumu ile herhangi bir polimorfizm arasında ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle hastaların göz semptomları sorgulanmalı ve semptomlar olmasa bile hastalar Göz bölümüne konsülte edilmelidir.
9. Sigara rozasea şiddetini arttıran faktörlerden biridir. Özellikle sigara içenlerde fimatöz rozasea şiddeti daha fazladır.
10. VEGF gen polimorfizmleri ile rozasea klinik tipi, aile öyküsü, hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarabilmek için hasta ve kontrol sayısının artırıldığı, serum düzeylerinin yanı sıra doku VEGF ve reseptör düzeylerinin de incelendiği, VEGF düzeylerinin rozasea tedavisinden önce ve sonra ayrı ayrı ölçüldüğü ve demodeks varlığının yüzeysel deri biyopsisi ile incelendiği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. Bu polimorfizmlerin belirlenmesi tedavi seçimi sürecinde hekimler için yol gösterici olabilir. Polimorfizm saptanan hastalarda tedavinin erken başlanması ve uygun tedavi seçimi morbiditeleri azaltabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abram, K., Silm, H., ve Oona, M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* 2010; **90**(3): 269-73.
2. Doe, P.T., Asiedu, A., Acheampong, J.W., ve ark. Skin diseases in Ghana and the UK. *Int J Dermatol.* 2001; **40**(5): 323-6.
3. Schaefer, I., Rustenbach, S.J., Zimmer, L., ve ark. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology.* 2008; **217**(2): 169-72.
4. Kyriakis, K.P., Palamaras, I., Terzoudi, S., ve ark. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2005; **53**(5): 918-9.
5. Bae, Y.I., Yun, S.J., Lee, J.B., ve ark. Clinical evaluation of 168 korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol.* 2009; **21**(3): 243-9.
6. Jansen, T. ve Plewig, G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med.* 1997; **90**(3): 144-50.
7. Del Rosso, J.Q. 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. Viac, J., Palacio, S., Schmitt, D., ve ark. Expression of vascular endothelial growth factor in normal epidermis, epithelial tumors and cultured keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 1997; **289**(3): 158-63.
9. Man, X.Y., Yang, X.H., Cai, S.Q., ve ark. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human epidermal appendages: a comparison study by immunofluorescence. *Clin Exp Dermatol.* 2009; **34**(3): 396-401.
10. Bowden, J., Brennan, P.A., Umar, T., ve ark. Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Cutan Pathol.* 2002; **29**(10): 585-9.
11. Brown, L.F., Berse, B., Jackman, R.W., ve ark. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res.* 1993; **53**(19): 4727-35.
12. Detmar, M., Brown, L.F., Claffey, K.P., ve ark. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med.* 1994; **180**(3): 1141-6.
13. Ferrara, N., Frantz, G., LeCouter, J., ve ark. Differential expression of the angiogenic factor genes vascular endothelial growth factor (VEGF) and endocrine gland-derived VEGF in normal and polycystic human ovaries. *Am J Pathol.* 2003; **162**(6): 1881-93.
14. Gomaa, A.H., Yaar, M., Eyada, M.M., ve ark. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* 2007; **34**(10): 748-53.
15. Smith, J.R., Lanier, V.B., Braziel, R.M., ve ark. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol.* 2007; **91**(2): 226-9.
16. Lowell Goldsmith, Stephen Katz, Barbara Gilchrest, ve ark : Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine.* Sekizinci baskı. McGraw-Hill. 2012; 703-709.
17. Augustin, M., Herberger, K., Hintzen, S., ve ark. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol.* 2011; **165**(4): 865-73.
18. Chamailard, M., Mortemousque, B., Boralevi, F., ve ark. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol.* 2008; **144**(2): 167-71.

19. Lazaridou, E., Apalla, Z., Sotiraki, S., ve ark. Clinical and laboratory study of rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; **24**(4): 410-4.
20. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, ve ark : *Dermatology.* İkinci baskı. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2000;
21. Marks, R. Concepts in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 1968; **80**(3): 170-7.
22. Powell, F.C. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med.* 2005; **352**(8): 793-803.
23. McAleer, M.A., Fitzpatrick, P., ve Powell, F.C. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol.* 2010; **63**(1): 33-9.
24. Steinhoff, M., Buddenkotte, J., Aubert, J., ve ark. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011; **15**(1): 2-11.
25. Abram, K., Silm, H., Maaros, H.I., ve ark. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; **24**(5): 565-71.
26. Rebora, A. Rosacea. *J Invest Dermatol.* 1987; **88**(3 Suppl): 56s-60s.
27. Wilkin, J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol.* 1981; **76**(1): 15-8.
28. Guzman-Sanchez, D.A., Ishiuj, Y., Patel, T., ve ark. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2007; **57**(5): 800-5.
29. Crawford, G.H., Pelle, M.T., ve James, W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004; **51**(3): 327-41; quiz 342-4.
30. Forton, F. ve Seys, B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993; **128**(6): 650-9.
31. Zhao, Y.E., Wu, L.P., Peng, Y., ve ark. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol.* 2010; **146**(8): 896-902.
32. Akilov, O.E. ve Mumcuoglu, K.Y. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; **18**(4): 440-4.
33. Aquilina, C., Viraben, R., ve Sire, S. Ivermectin-responsive Demodex infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology.* 2002; **205**(4): 394-7.
34. Kaya, S., Selimoglu, M.A., Kaya, O.A., ve ark. Prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in childhood malnutrition and malignancy. *Pediatr Int.* 2013; **55**(1): 85-9.
35. Kosik-Bogacka, D.I., Lanocha, N., Lanocha, A., ve ark. Demodex folliculorum and Demodex brevis in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013; **20**(3): 159-63.
36. Akilov, O.E. ve Mumcuoglu, K.Y. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol.* 2003; **28**(1): 70-3.
37. Forton, F. [Demodex and perifollicular inflammation in man: review and report of 69 biopsies]. *Ann Dermatol Venereol.* 1986; **113**(11): 1047-58.
38. Georgala, S., Katoulis, A.C., Kylafis, G.D., ve ark. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; **15**(5): 441-4.
39. Forton, F.M. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; **26**(1): 19-28.
40. Holmes, A.D. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2013;
41. Lacey, N., Delaney, S., Kavanagh, K., ve ark. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007; **157**(3): 474-81.

42. O'Reilly, N., Bergin, D., Reeves, E.P., ve ark. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol.* 2012; **166**(4): 753-60.
43. Whitfeld, M., Gunasingam, N., Leow, L.J., ve ark. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2011; **64**(1): 49-52.
44. Szlachcic, A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; **16**(4): 328-33.
45. Szlachcic, A., Sliwowski, Z., Karczewska, E., ve ark. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol.* 1999; **50**(5): 777-86.
46. Utas, S., Ozbakir, O., Turasan, A., ve ark. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999; **40**(3): 433-5.
47. Boixeda de Miquel, D., Vazquez Romero, M., Vazquez Sequeiros, E., ve ark. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006; **98**(7): 501-9.
48. Herr, H. ve You, C.H. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: it may be a myth. *J Korean Med Sci.* 2000; **15**(5): 551-4.
49. Sharma, V.K., Lynn, A., Kaminski, M., ve ark. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol.* 1998; **93**(2): 220-2.
50. Rebora, A. ve Drago, F. Helicobacter pylori and rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2000; **43**(5 Pt 1): 884.
51. Argenziano, G., Donnarumma, G., Iovene, M.R., ve ark. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol.* 2003; **42**(8): 601-4.
52. Spoenclin, J., Voegel, J.J., Jick, S.S., ve ark. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol.* 2013; **69**(3): 399-406.
53. Fischer, M., Gemende, I., Marsch, W.C., ve ark. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2001; **108**(2): 205-13.
54. Joseph L. Jorizzo, Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer: *Dermatology.* Üçüncü baskı. Elsevier. 2012; 509-516.
55. Rosina, P., Zamperetti, M.R., Giovannini, A., ve ark. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2006; **54**(1): 100-4.
56. Aroni, K., Tsagroni, E., Kavantzias, N., ve ark. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res.* 2008; **300**(3): 125-31.
57. Wilkin, J.K. Rosacea. *Int J Dermatol.* 1983; **22**(7): 393-400.
58. Wilkin, J.K. Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution? *J Am Acad Dermatol.* 1988; **19**(2 Pt 1): 309-13.
59. Izikson, L., English, J.C., 3rd, ve Zirwas, M.J. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2006; **55**(2): 193-208.
60. Guarrera, M., Parodi, A., Cipriani, C., ve ark. Flushing in rosacea: a possible mechanism. *Arch Dermatol Res.* 1982; **272**(3-4): 311-6.
61. Schwab, V.D., Sulk, M., Seeliger, S., ve ark. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011; **15**(1): 53-62.
62. Roosterman, D., Goerge, T., Schneider, S.W., ve ark. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev.* 2006; **86**(4): 1309-79.
63. Lonne-Rahm, S., Nordlind, K., Edstrom, D.W., ve ark. Laser treatment of rosacea: a pathoetiological study. *Arch Dermatol.* 2004; **140**(11): 1345-9.

64. Oliveira, M.C., Pelegrini-da-Silva, A., Parada, C.A., ve ark. 5-HT acts on nociceptive primary afferents through an indirect mechanism to induce hyperalgesia in the subcutaneous tissue. *Neuroscience*. 2007; **145**(2): 708-14.
65. Wollina, U. The response of erythematous rosacea to ondansetron. *Br J Dermatol*. 1999; **140**(3): 561-2.
66. Berg, M. ve Liden, S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol*. 1989; **69**(5): 419-23.
67. Nagasaka, T., Brinnet, H., Hales, J.R., ve ark. Selective brain cooling in hyperthermia: the mechanisms and medical implications. *Med Hypotheses*. 1998; **50**(3): 203-11.
68. Neumann, E. ve Frithz, A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol*. 1998; **37**(4): 263-6.
69. Wilkin, J.K. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol*. 1994; **130**(3): 359-62.
70. Yamasaki, K. ve Gallo, R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011; **15**(1): 12-5.
71. Hari, A., Flach, T.L., Shi, Y., ve ark. Toll-like receptors: role in dermatological disease. *Mediators Inflamm*. 2010; **2010**: 437246.
72. Valins, W., Amini, S., ve Berman, B. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; **3**(9): 20-9.
73. Yamasaki, K. ve Gallo, R.L. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; **55**(2): 77-81.
74. Gerber, P.A., Buhren, B.A., Steinhoff, M., ve ark. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011; **15**(1): 40-7.
75. Norrby, K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002; **110**(5): 355-71.
76. Reinholz, M., Ruzicka, T., ve Schaubert, J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol*. 2012; **24**(2): 126-35.
77. Wilkin, J., Dahl, M., Detmar, M., ve ark. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002; **46**(4): 584-7.
78. Pelle, M.T., Crawford, G.H., ve James, W.D. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004; **51**(4): 499-512; quiz 513-4.
79. Tan, J., Blume-Peytavi, U., Ortonne, J.P., ve ark. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol*. 2013; **169**(3): 555-62.
80. Buechner, S.A. Rosacea: an update. *Dermatology*. 2005; **210**(2): 100-8.
81. Wollina, U. Rosacea and rhinophyma in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011; **29**(1): 61-8.
82. De Seta, D., Russo, F.Y., De Seta, E., ve ark. Basal cell carcinoma masked in rhinophyma. *Case Rep Otolaryngol*. 2013; **2013**: 201024.
83. Lazzeri, D., Colizzi, L., Licata, G., ve ark. Malignancies within rhinophyma: report of three new cases and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; **36**(2): 396-405.
84. Szymanska-Skrzypek, A., Burduk, P.K., ve Betlejewski, S. [Rhinophyma--diagnosis and treatment]. *Otolaryngol Pol*. 2005; **59**(4): 581-4.
85. Redett, R.J., Manson, P.N., Goldberg, N., ve ark. Methods and results of rhinophyma treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2001; **107**(5): 1115-23.
86. Tanzi, E.L. ve Weinberg, J.M. The ocular manifestations of rosacea. *Cutis*. 2001; **68**(2): 112-4.
87. Starr, P.A. ve Macdonald, A. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med*. 1969; **62**(1): 9-11.

88. Ghanem, V.C., Mehra, N., Wong, S., ve ark. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea*. 2003; **22**(3): 230-3.
89. Al Arfaj, K. ve Al Zamil, W. Spontaneous corneal perforation in ocular rosacea. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010; **17**(2): 186-8.
90. Dursun, D., Piniella, A.M., ve Pflugfelder, S.C. Pseudokeratoconus caused by rosacea. *Cornea*. 2001; **20**(6): 668-9.
91. Subashini, K., Pushpa, G., Venugopal, V., ve ark. Rosacea with severe ophthalmic involvement and blindness - a rare occurrence. *Int J Dermatol*. 2012; **51**(10): 1271-3.
92. Wilkin, J., Dahl, M., Detmar, M., ve ark. 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): 907-12.
93. Helm, K.F., Menz, J., Gibson, L.E., ve ark. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1991; **25**(6 Pt 1): 1038-43.
94. Wohlrab, J., Lueftl, M., ve Marsch, W.C. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol*. 2005; **52**(4): 595-602.
95. Hu, S.W., Robinson, M., Meehan, S.A., ve ark. Morbihan disease. *Dermatol Online J* 2012; **18**(12): 27.
96. Cribier, B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; **27**(11): 1336-43.
97. Webster, G.F. Rosacea. *Med Clin North Am*. 2009; **93**(6): 1183-94.
98. Ponyai, G., Kiss, D., Nemeth, I., ve ark. Contact hypersensitivity in rosacea--a study in 82 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; **26**(9): 1171-2.
99. Bardazzi, F., Manuzzi, P., Riguzzi, G., ve ark. Contact dermatitis with rosacea. *Contact Dermatitis*. 1987; **16**(5): 298.
100. Corazza, M., la Malfa, W., Lombardi, A., ve ark. Role of allergic contact dermatitis in rosacea. *Contact Dermatitis*. 1997; **37**(1): 40-1.
101. Nichols, K., Desai, N., ve Lebwohl, M.G. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea. *Cutis*. 1998; **61**(6): 344-6.
102. Fowler, J.F., Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2007; **6**(6): 641-5.
103. Wolf, J.E., Jr. ve Del Rosso, J.Q. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis*. 2007; **79**(1): 73-80.
104. Dahl, M.V., Jarratt, M., Kaplan, D., ve ark. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2001; **45**(5): 723-30.
105. Jorizzo, J.L., Lebwohl, M., ve Tobey, R.E. The efficacy of metronidazole 1% cream once daily compared with metronidazole 1% cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998; **39**(3): 502-4.
106. Tan, J.K., Girard, C., Krol, A., ve ark. Randomized placebo-controlled trial of metronidazole 1% cream with sunscreen SPF 15 in treatment of rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2002; **6**(6): 529-34.
107. Beutner, K.R., Lemke, S., ve Calvarese, B. A look at the safety of metronidazole 1% gel: cumulative irritation, contact sensitization, phototoxicity, and photoallergy potential. *Cutis*. 2006; **77**(4 Suppl): 12-7.

108. Maddin, S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1999; **40**(6 Pt 1): 961-5.
109. Elewski, B.E., Fleischer, A.B., Jr., ve Pariser, D.M. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol.* 2003; **139**(11): 1444-50.
110. Nielsen, P.G. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol.* 1983; **109**(1): 63-5.
111. Ozturkcan, S., Ermertcan, A.T., Sahin, M.T., ve ark. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. *J Dermatol.* 2004; **31**(8): 610-7.
112. Kocak, M., Yagli, S., Vahapoglu, G., ve ark. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology.* 2002; **205**(3): 265-70.
113. Coda, A.B., Hata, T., Miller, J., ve ark. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2013; **69**(4): 570-7.
114. Gupta, A.K. ve Chaudhry, M.M. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; **19**(3): 273-85.
115. Thiboutot, D., Thieroff-Ekerdt, R., ve 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): 836-45.
116. Korting, H.C. ve Schollmann, C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; **23**(8): 876-82.
117. Del Rosso, J.Q. A status report on the medical management of rosacea: focus on topical therapies. *Cutis.* 2002;. **70**(5):271-5.
118. Gollnick, H.P., Graupe, K., ve Zaumseil, R.P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol.* 2001; **11**(6): 538-44.
119. Breneman, D., Savin, R., VandePol, C., ve ark. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol.* 2004; **43**(5): 381-7.
120. Leyden, J.J., Thiboutot, D., ve Shalita, A. Photographic review of results from a clinical study comparing benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel with vehicle in the treatment of rosacea. *Cutis.* 2004; **73**(6 Suppl): 11-7.
121. Swenor, M.E. Is permethrin 5% cream effective for rosacea? *J Fam Pract.* 2003; **52**(3): 183-4.
122. Allen, K.J., Davis, C.L., Billings, S.D., ve ark. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis.* 2007; **80**(2): 149-51.
123. Chang, A.L., Alora-Palli, M., Lima, X.T., ve ark. 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. *J Drugs Dermatol.* 2012; **11**(3): 333-9.
124. Goldman, D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 2001; **44**(6): 995-8.
125. Schechter, B.A., Katz, R.S., ve Friedman, L.S. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther.* 2009; **26**(6): 651-9.

126. Weissenbacher, S., Merkl, J., Hildebrandt, B., ve ark. Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2007; **156**(4): 728-32.
127. Karabulut, A.A., Izol Serel, B., ve Eksioğlu, H.M. A randomized, single-blind, placebo-controlled, split-face study with pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; **22**(6): 729-34.
128. Draelos, Z.D. ve Fuller, B.B. Efficacy of 1% 4-ethoxybenzaldehyde in reducing facial erythema. *Dermatol Surg.* 2005; **31**(7 Pt 2): 881-5; discussion 885.
129. Draelos, Z.D., Green, B.A., ve Edison, B.L. An evaluation of a polyhydroxy acid skin care regimen in combination with azelaic acid 15% gel in rosacea patients. *J Cosmet Dermatol.* 2006; **5**(1): 23-9.
130. Del Rosso, J.Q. The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009; **2**(8): 26-9.
131. Draelos, Z.D. The multifunctionality of 10% sodium sulfacetamide, 5% sulfur emollient foam in the treatment of inflammatory facial dermatoses. *J Drugs Dermatol.* 2010; **9**(3): 234-6.
132. Baldwin, H.E. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett*, 2007. **12**(2): p. 1-5, 9.
133. Maibach, H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis.* 1991; **48**(5): 411-7.
134. Theobald, K., Bradshaw, M., ve Leyden, J. Anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg controlled-release) confers maximum anti-inflammatory efficacy in rosacea. *Skinmed.* 2007; **6**(5): 221-6.
135. Gu, Y., Walker, C., Ryan, M.E., ve ark. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol.* 2012; **4**.
136. Monk, E., Shalita, A., ve Siegel, D.M. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res.* 2011; **63**(2): 130-45.
137. Korting, H.C. ve Schollmann, C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; **22**(6): 287-94.
138. Bartholomew, R.S., Reid, B.J., Cheesbrough, M.J., ve ark. Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double-blind trial. *Br J Ophthalmol.* 1982; **66**(6): 386-8.
139. van Zuuren, E.J., Gupta, A.K., Gover, M.D., ve ark. Systematic review of rosacea treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2007; **56**(1): 107-15.
140. Torresani, C. Clarithromycin: a new perspective in rosacea treatment. *Int J Dermatol.* 1998; **37**(5): 347-9.
141. Torresani, C., Pavesi, A., ve Manara, G.C. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 1997; **36**(12): 942-6.
142. Bakar, O., Demircay, Z., ve Gurbuz, O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. *Int J Dermatol.* 2004; **43**(2): 151-4.
143. Akhyani, M., Ehsani, A.H., Ghiasi, M., ve ark. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol.* 2008; **47**(3): 284-8.
144. Erdogan, F.G., Yurtsever, P., Aksoy, D., ve ark. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol.* 1998; **134**(7): 884-5.
145. Ertl, G.A., Levine, N., ve Kligman, A.M. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol.* 1994; **130**(3): 319-24.
146. Lloyd, K.M. Surgical correction of rhinophyma. *Arch Dermatol.* 1990; **126**(6): 721-3.
147. Jansen, T. ve Plewig, G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg.* 1998; **14**(4): 241-53.

148. Hsu, C.C. ve Lee, J.Y. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective beta-adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol.* 2012; **67**(3): 491-3.
149. Hsu, C.C. ve Lee, J.Y. Carvedilol for the treatment of refractory facial flushing and persistent erythema of rosacea. *Arch Dermatol.* 2011; **147**(11): 1258-60.
150. Aizawa, H. ve Niimura, M. Oral spironolactone therapy in male patients with rosacea. *J Dermatol.* 1992; **19**(5): 293-7.
151. Del Rosso, J.Q. Systemic therapy for rosacea: focus on oral antibiotic therapy and safety. *Cutis.* 2000; **66**(4 Suppl): 7-13.
152. Del Rosso, J.Q., Thiboutot, D., Gallo, R., ve ark. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. *Cutis.* 2014; **93**(1): 18-28.
153. William D. James, Timothy Berger, Dirk Elston : *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology.* Onbirinci baskı. Elsevier. 2011; 231-251.
154. Salem, S.A., Abdel Fattah, N.S., Tantawy, S.M., ve ark. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythemato-telangiectatic rosacea: comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J Cosmet Dermatol.* 2013; **12**(3): 187-94.
155. Tan, S.R. ve Tope, W.D. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2004; **51**(4): 592-9.
156. Neuhaus, I.M., Zane, L.T., ve Tope, W.D. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg.* 2009; **35**(6): 920-8.
157. Senger, D.R., Galli, S.J., Dvorak, A.M., ve ark. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; **219**(4587): 983-5.
158. Ferrara, N. ve Henzel, W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; **161**(2): 851-8.
159. Leung, D.W., Cachianes, G., Kuang, W.J., ve ark. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989; **246**(4935): 1306-9.
160. Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., ve ark. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science.* 1989; **246**(4935): 1309-12.
161. Otrock, Z.K., Makarem, J.A., ve Shamseddine, A.I. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007; **38**(3): 258-68.
162. Ferrara, N., Gerber, H.P., ve LeCouter, J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003; **9**(6): 669-76.
163. Tammela, T., Enholm, B., Alitalo, K., ve ark. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res.* 2005; **65**(3): 550-63.
164. Clauss, M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost.* 2000; **26**(5): 561-9.
165. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; **25**(4): 581-611.
166. Carmeliet, P., Ng, Y.S., Nuyens, D., ve ark. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat Med.* 1999; **5**(5): 495-502.
167. Stalmans, I., Ng, Y.S., Rohan, R., ve ark. Arteriolar and venular patterning in retinas of mice selectively expressing VEGF isoforms. *J Clin Invest.* 2002; **109**(3): 327-36.

168. Xia, Y.P., Li, B., Hylton, D., ve ark. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003; **102**(1): 161-8.
169. Larcher, F., Murillas, R., Bolontrade, M., ve ark. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. *Oncogene*. 1998; **17**(3): 303-11.
170. Rossiter, H., Barresi, C., Pammer, J., ve ark. Loss of vascular endothelial growth factor a activity in murine epidermal keratinocytes delays wound healing and inhibits tumor formation. *Cancer Res*. 2004; **64**(10): 3508-16.
171. Nagy, J.A., Vasile, E., Feng, D., ve ark. VEGF-A induces angiogenesis, arteriogenesis, lymphangiogenesis, and vascular malformations. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002; **67**: 227-37.
172. Nagy, J.A., Vasile, E., Feng, D., ve ark. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med*. 2002; **196**(11): 1497-506.
173. Saaristo, A., Veikkola, T., Enholm, B., ve ark. Adenoviral VEGF-C overexpression induces blood vessel enlargement, tortuosity, and leakiness but no sprouting angiogenesis in the skin or mucous membranes. *FASEB J*. 2002; **16**(9): 1041-9.
174. Olofsson, B., Jeltsch, M., Eriksson, U., ve ark. Current biology of VEGF-B and VEGF-C. *Curr Opin Biotechnol*. 1999; **10**(6): 528-35.
175. Olofsson, B., Pajusola, K., Kaipainen, A., ve ark. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; **93**(6): 2576-81.
176. Li, X., Kumar, A., Zhang, F., ve ark. Complicated life, complicated VEGF-B. *Trends Mol Med*. 2012; **18**(2): 119-27.
177. Zhang, F., Tang, Z., Hou, X., ve ark. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival, and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; **106**(15): 6152-7.
178. Kivela, R., Bry, M., Robciuc, M.R., ve ark. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart. *EMBO Mol Med*. 2014;
179. Lahtenvuo, J.E., Lahtenvuo, M.T., Kivela, A., ve ark. Vascular endothelial growth factor-B induces myocardium-specific angiogenesis and arteriogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-1- and neuropilin receptor-1-dependent mechanisms. *Circulation*. 2009; **119**(6): 845-56.
180. Yue, X., Hariri, D.J., Caballero, B., ve ark. Comparative study of the neurotrophic effects elicited by VEGF-B and GDNF in preclinical in vivo models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014; **258**: 385-400.
181. Li, Y., Zhang, F., Nagai, N., ve ark. VEGF-B inhibits apoptosis via VEGFR-1-mediated suppression of the expression of BH3-only protein genes in mice and rats. *J Clin Invest*. 2008; **118**(3): 913-23.
182. Hagberg, C.E., Mehlem, A., Falkevall, A., ve ark. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2012; **490**(7420): 426-30.
183. Hagberg, C.E., Falkevall, A., Wang, X., ve ark. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. *Nature*. 2010; **464**(7290): 917-21.
184. Joukov, V., Sorsa, T., Kumar, V., ve ark. Proteolytic processing regulates receptor specificity and activity of VEGF-C. *EMBO J*. 1997; **16**(13): 3898-911.
185. Saharinen, P., Tammela, T., Karkkainen, M.J., ve ark. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends Immunol*. 2004; **25**(7): 387-95.

186. Veikkola, T., Jussila, L., Makinen, T., ve ark. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice. *EMBO J.* 2001; **20**(6): 1223-31.
187. Karkkainen, M.J., Haiko, P., Sainio, K., ve ark. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol.* 2004; **5**(1): 74-80.
188. Ristimaki, A., Narko, K., Enholm, B., ve ark. Proinflammatory cytokines regulate expression of the lymphatic endothelial mitogen vascular endothelial growth factor-C. *J Biol Chem.* 1998; **273**(14): 8413-8.
189. Kerjaschki, D., Regele, H.M., Moosberger, I., ve ark. Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *J Am Soc Nephrol.* 2004; **15**(3): 603-12.
190. Kubo, H., Cao, R., Brakenhielm, E., ve ark. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; **99**(13): 8868-73.
191. Li, Q., Dong, X., Gu, W., ve ark. Clinical significance of co-expression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl).* 2003; **116**(5): 727-30.
192. Hoar, F.J., Chaudhri, S., Wadley, M.S., ve ark. Co-expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and c-erbB2 in human breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2003; **39**(12): 1698-703.
193. Kabashima, A., Maehara, Y., Kakeji, Y., ve ark. Overexpression of vascular endothelial growth factor C is related to lymphogenous metastasis in early gastric carcinoma. *Oncology.* 2001; **60**(2): 146-50.
194. Kitadai, Y., Amioka, T., Haruma, K., ve ark. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 2001; **93**(5): 662-6.
195. Kajita, T., Ohta, Y., Kimura, K., ve ark. The expression of vascular endothelial growth factor C and its receptors in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2001; **85**(2): 255-60.
196. Hashimoto, I., Kodama, J., Seki, N., ve ark. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer.* 2001; **85**(1): 93-7.
197. He, Y., Karpanen, T., ve Alitalo, K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2004; **1654**(1): 3-12.
198. Yamazaki, Y., Tokunaga, Y., Takani, K., ve ark. Identification of the heparin-binding region of snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF-F) and its blocking of VEGF-A165. *Biochemistry.* 2005; **44**(24): 8858-64.
199. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep.* 2008; **41**(4): 278-86.
200. Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., ve ark. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999; **13**(1): 9-22.
201. Ferrara, N. ve Davis-Smyth, T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997; **18**(1): 4-25.
202. Soker, S., Fidler, H., Neufeld, G., ve ark. Characterization of novel vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on tumor cells that bind VEGF165 via its exon 7-encoded domain. *J Biol Chem.* 1996; **271**(10): 5761-7.

203. Soker, S., Takashima, S., Miao, H.Q., ve ark. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*. 1998; **92**(6): 735-45.
204. Carmeliet, P., Ferreira, V., Breier, G., ve ark. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996; **380**(6573): 435-9.
205. Ferrara, N., Carver-Moore, K., Chen, H., ve ark. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996; **380**(6573): 439-42.
206. Miquerol, L., Langille, B.L., ve Nagy, A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. *Development*. 2000; **127**(18): 3941-6.
207. Carmeliet, P., Moons, L., Luttun, A., ve ark. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001; **7**(5): 575-83.
208. Bellomo, D., Headrick, J.P., Silins, G.U., ve ark. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (*Vegfb*) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia. *Circ Res*. 2000; **86**(2): E29-35.
209. Haigh, J.J., Morelli, P.I., Gerhardt, H., ve ark. Cortical and retinal defects caused by dosage-dependent reductions in VEGF-A paracrine signaling. *Dev Biol*. 2003; **262**(2): 225-41.
210. Gerber, H.P., Hillan, K.J., Ryan, A.M., ve ark. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development*. 1999; **126**(6): 1149-59.
211. Eremina, V., Sood, M., Haigh, J., ve ark. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003; **111**(5): 707-16.
212. Ryan, A.M., Eppler, D.B., Hagler, K.E., ve ark. Preclinical safety evaluation of rhuMABVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. *Toxicol Pathol*. 1999; **27**(1): 78-86.
213. Zimmermann, R.C., Xiao, E., Husami, N., ve ark. Short-term administration of antivascular endothelial growth factor antibody in the late follicular phase delays follicular development in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**(2): 768-72.
214. LeCouter, J., Kowalski, J., Foster, J., ve ark. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. *Nature*. 2001; **412**(6850): 877-84.
215. Ferrara, N., Houck, K., Jakeman, L., ve ark. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev*. 1992; **13**(1): 18-32.
216. Malecaze, F., Clamens, S., Simorre-Pinatel, V., ve ark. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994; **112**(11): 1476-82.
217. Hayden, M.R. ve Tyagi, S.C. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetol*. 2004; **3**: 1.
218. Weis, S.M. ve Cheresh, D.A. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*. 2005; **437**(7058): 497-504.
219. Bates, D.O. ve Curry, F.E. Vascular endothelial growth factor increases microvascular permeability via a Ca(2+)-dependent pathway. *Am J Physiol*. 1997; **273**(2 Pt 2): H687-94.

220. Ku, D.D., Zaleski, J.K., Liu, S., ve ark. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol.* 1993; **265**(2 Pt 2): H586-92.
221. Hiratsuka, S., Minowa, O., Kuno, J., ve ark. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; **95**(16): 9349-54.
222. Barleon, B., Sozzani, S., Zhou, D., ve ark. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood.* 1996; **87**(8): 3336-43.
223. Selvaraj, S.K., Giri, R.K., Perelman, N., ve ark. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood.* 2003; **102**(4): 1515-24.
224. Clauss, M., Weich, H., Breier, G., ve ark. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J Biol Chem.* 1996; **271**(30): 17629-34.
225. Li, X.D., Chen, J., Ruan, C.C., ve ark. Vascular endothelial growth factor-induced osteopontin expression mediates vascular inflammation and neointima formation via Flt-1 in adventitial fibroblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2012; **32**(9): 2250-8.
226. Gabrilovich, D.I., Chen, H.L., Girgis, K.R., ve ark. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.* 1996; **2**(10): 1096-103.
227. Fernandez Pujol, B., Lucibello, F.C., Gehling, U.M., ve ark. Endothelial-like cells derived from human CD14 positive monocytes. *Differentiation.* 2000; **65**(5): 287-300.
228. Breen, E.C. VEGF in biological control. *J Cell Biochem.* 2007; **102**(6): 1358-67.
229. Kimura, H., Weisz, A., Ogura, T., ve ark. Identification of hypoxia-inducible factor 1 ancillary sequence and its function in vascular endothelial growth factor gene induction by hypoxia and nitric oxide. *J Biol Chem.* 2001; **276**(3): 2292-8.
230. Pereira, E.R., Frudd, K., Awad, W., ve ark. ER stress and hypoxia response pathways interact to potentiate HIF-1 transcriptional activity on targets like VEGF. *J Biol Chem.* 2013;
231. Plate, K.H., Breier, G., Weich, H.A., ve ark. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992; **359**(6398): 845-8.
232. Plate, K.H., Breier, G., Weich, H.A., ve ark. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms. *Int J Cancer.* 1994; **59**(4): 520-9.
233. Ferrara, N., Winer, J., Burton, T., ve ark. Expression of vascular endothelial growth factor does not promote transformation but confers a growth advantage in vivo to Chinese hamster ovary cells. *J Clin Invest.* 1993; **91**(1): 160-70.
234. Patz, A. Studies on retinal neovascularization. Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980; **19**(10): 1133-8.
235. Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., ve ark. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994; **331**(22): 1480-7.
236. Zheng, M., Deshpande, S., Lee, S., ve ark. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. *J Virol.* 2001; **75**(20): 9828-35.

237. Monacci, W.T., Merrill, M.J., ve Oldfield, E.H. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol.* 1993; **264**(4 Pt 1): C995-1002.
238. Hayashi, T., Abe, K., Suzuki, H., ve ark. Rapid induction of vascular endothelial growth factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke.* 1997; **28**(10): 2039-44.
239. Lennmyr, F., Ata, K.A., Funa, K., ve ark. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) following permanent and transient occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998; **57**(9): 874-82.
240. van Bruggen, N., Thibodeaux, H., Palmer, J.T., ve ark. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *J Clin Invest.* 1999; **104**(11): 1613-20.
241. McClure, N., Healy, D.L., Rogers, P.A., ve ark. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet.* 1994; **344**(8917): 235-6.
242. Giusti, II, Rodrigues, C.G., Salles, F.B., ve ark. High doses of vascular endothelial growth factor 165 safely, but transiently, improve myocardial perfusion in no-option ischemic disease. *Hum Gene Ther Methods.* 2013; **24**(5): 298-306.
243. Murdoch, C.E., Shuler, M., Haeussler, D.J., ve ark. Glutaredoxin-1 up-regulation induces soluble vascular endothelial growth factor receptor 1, attenuating post-ischemia limb revascularization. *J Biol Chem.* 2014;
244. Sueishi, K., Yonemitsu, Y., Nakagawa, K., ve ark. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; **811**: 311-22; 322-4.
245. Boyer, D.S., Hopkins, J.J., Sorof, J., ve ark. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013; **4**(6): 151-169.
246. Sato, K., Yamazaki, K., Shizume, K., ve ark. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest.* 1995; **96**(3): 1295-302.
247. Koch, A.E., Harlow, L.A., Haines, G.K., ve ark. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1994; **152**(8): 4149-56.
248. Karkkainen, M.J., Ferrell, R.E., Lawrence, E.C., ve ark. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet.* 2000; **25**(2): 153-9.
249. Liu, H., Yang, Y., Xiao, J., ve ark. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via VEGF-C. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; **292**(10): 1577-83.
250. Werner, S. ve Grose, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003; **83**(3): 835-70.
251. Demidova-Rice, T.N., Hamblin, M.R., ve Herman, I.M. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 2: role of growth factors in normal and pathological wound healing: therapeutic potential and methods of delivery. *Adv Skin Wound Care.* 2012; **25**(8): 349-70.
252. Senger, D.R., Claffey, K.P., Benes, J.E., ve ark. Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: regulation through alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; **94**(25): 13612-7.

253. Suzuma, K., Takagi, H., Otani, A., ve ark. Hypoxia and vascular endothelial growth factor stimulate angiogenic integrin expression in bovine retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; **39**(6): 1028-35.
254. Fox, A., Smythe, J., Fisher, N., ve ark. Mobilization of endothelial progenitor cells into the circulation in burned patients. *Br J Surg.* 2008; **95**(2): 244-51.
255. Eming, S.A., Lauer, G., Cole, M., ve ark. Increased levels of the soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-1 are associated with a poor prognosis in wound healing. *J Invest Dermatol.* 2004; **123**(4): 799-802.
256. Galiano, R.D., Tepper, O.M., Pelo, C.R., ve ark. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. *Am J Pathol.* 2004; **164**(6): 1935-47.
257. Hanft, J.R., Pollak, R.A., Barbul, A., ve ark. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2008; **17**(1): 30-2, 34-7.
258. Detmar, M., Brown, L.F., Schon, M.P., ve ark. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol.* 1998; **111**(1): 1-6.
259. Brown, L.F., Harrist, T.J., Yeo, K.T., ve ark. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme. *J Invest Dermatol.* 1995; **104**(5): 744-9.
260. Brauchle, M., Funk, J.O., Kind, P., ve ark. Ultraviolet B and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996; **271**(36): 21793-7.
261. Longuet-Perret, I., Schmitt, D., ve Viac, J. Tumour necrosis factor-alpha is involved in the contrasting effects of ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation on the release by normal human keratinocytes of vascular permeability factor. *Br J Dermatol.* 1998; **138**(2): 221-4.
262. Lachgar, S., Charveron, M., Gall, Y., ve ark. Inhibitory effects of retinoids on vascular endothelial growth factor production by cultured human skin keratinocytes. *Dermatology.* 1999; **199 Suppl 1**: 25-7.
263. Moradzadegan, A., Vaisi-Raygani, A., Nikzamir, A., ve ark. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion (I/D) (rs4646994) and Vegf polymorphism (+405G/C; rs2010963) in type II diabetic patients: Association with the risk of coronary artery disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;
264. Shahin, R.M., Abdelhakim, M.A., Owid, M.E., ve ark. A Study of VEGF Gene Polymorphism in Egyptian Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Genet.* 2014;
265. Yan, Y., Liang, H., Li, T., ve ark. Vascular endothelial growth factor +936C/T polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis of 13 case-control studies. *Tumour Biol.* 2014;
266. Cheng, D., Hao, Y., Zhou, W., ve ark. Vascular endothelial growth factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A polymorphisms with risk of preeclampsia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; **8**(11): e78173.
267. Hsieh, M.C., Hsu, H.T., Hsiao, P.C., ve ark. Role of VEGF-C Gene Polymorphisms in Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma and Its Pathological Development. *J Clin Lab Anal.* 2014;
268. Gong, J.Y. ve Sun, Y.H. Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; **8**(12): e84069.

269. Cruz-Gonzalez, F., Cabrillo-Estevez, L., Lopez-Valverde, G., ve ark. Predictive value of VEGF A and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;
270. Klug, L. ve Daum, G. Yeast lipid metabolism at a glance. *FEMS Yeast Res*. 2014;
271. Khaled, A., Hammami, H., Zeglaoui, F., ve ark. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med*. 2010; **88**(8): 597-601.
272. Feldman, S.R., Hollar, C.B., Gupta, A.K., ve ark. Women commonly seek care for rosacea: dermatologists frequently provide the care. *Cutis*. 2001; **68**(2): 156-60.
273. Aksoy, B., Altaykan-Hapa, A., Egemen, D., ve ark. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol*. 2010; **163**(4): 719-25.
274. Duman, N., Ersoy Evans, S., ve Atakan, N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;
275. Onaran, Z., Karabulut, A.A., Usta, G., ve ark. Central corneal thickness in patients with mild to moderate rosacea. *Can J Ophthalmol*. 2012; **47**(6): 504-8.
276. Ekiz, O., Balta, I., Sen, B.B., ve ark. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014; **33**(1): 60-2.
277. Oltz, M. ve Check, J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry*. 2011; **82**(2): 92-103.
278. Vieira, A.C. ve Mannis, M.J. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol*. 2013; **69**(6 Suppl 1): S36-41.
279. Palleschi, G.M. ve Torchia, D. Rosacea in a monozygotic twin. *Australas J Dermatol*. 2007; **48**(2): 132-3.
280. Jappe, U., Schafer, T., Schnuch, A., ve ark. Contact allergy in patients with rosacea: a clinic-based, prospective epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; **22**(10): 1208-14.
281. Higgins, E.M. ve du Vivier, A.W. Alcohol abuse and treatment resistance in skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 1994; **30**(6): 1048.
282. Higgins, E. ve du Vivier, A. Alcohol intake and other skin disorders. *Clin Dermatol*. 1999; **17**(4): 437-41.
283. Breton, A.L., Truchetet, F., Veran, Y., ve ark. Prevalence analysis of smoking in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; **25**(9): 1112-3.
284. Topcu-Yilmaz, P., Atakan, N., Bozkurt, B., ve ark. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplex bead technology. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; **21**(5):351-9.
285. Rogers, M.S. ve D'Amato, R.J. The effect of genetic diversity on angiogenesis. *Exp Cell Res*. 2006; **312**(5): 561-74.
286. Fan, X., Wu, Q., Li, Y., ve ark. Association of polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and its serum levels with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2014; **127**(4): 651-7.
287. Yazici, A.C., Tamer, L., Ikizoglu, G., ve ark. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; **22**(4): 208-10.
288. Jansen, T., Krug, S., Kind, P., ve ark. BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with the fulminant course of rosacea conglobata (rosacea fulminans). *J Dermatol*. 2004; **31**(3): 244-6.
289. Altinkaya, S.O., Ugur, M., Ceylaner, G., ve ark. Vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism is highly associated with an increased risk of endometriosis in Turkish women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; **283**(2): 267-72.

290. Kim, S.H., Choi, Y.M., Choung, S.H., ve ark. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; **20**(10): 2904-8.
291. Toktam, M., Kioomars, S.N., Kourosh, K., ve ark. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 g>c polymorphism with endometriosis in an Iranian population. *J Reprod Infertil.* 2010; **11**(1): 33-7.
292. Barile, S., Medda, E., Nistico, L., ve ark. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Exp Dermatol.* 2006; **15**(5): 368-76.
293. Stevens, A., Soden, J., Brenchley, P.E., ve ark. Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter. *Cancer Res.* 2003; **63**(4): 812-6.
294. Zablotna, M., Sobjanek, M., Nedoszytko, B., ve ark. Association of psoriasis with the VEGF gene polymorphism in the northern Polish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; **27**(3): 319-23.
295. Young, H.S., Summers, A.M., Bhushan, M., ve ark. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol.* 2004; **122**(1): 209-15.
296. Vural, P., Kusku-Kiraz, Z., Dogru-Abbasoglu, S., ve ark. Vascular endothelial growth factor -2578 A/C, -460 T/C and +405 G/C polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; **147**(1): 57-60.
297. Al-Moundhri, M.S., Al-Nabhani, M., Burney, I.A., ve ark. Gastric cancer risk predisposition and prognostic significance of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms--a case-control study in an Omani population. *Mol Carcinog.* 2009; **48**(12): 1170-6.
298. Chen, M.H., Tzeng, C.H., Chen, P.M., ve ark. VEGF -460T --> C polymorphism and its association with VEGF expression and outcome to FOLFOX-4 treatment in patients with colorectal carcinoma. *Pharmacogenomics J.* 2011; **11**(3): 227-36.
299. Gragoudas, E.S., Adamis, A.P., Cunningham, E.T., Jr., ve ark. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004; **351**(27): 2805-16.
300. Jain, K.K. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther.* 2002; **4**(6): 548-58.

Ek 1.

ROZASEA'LI HASTALARDA VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ POLİMORFİZMİNİN  
İNCELENMESİ

HASTA TAKİP FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Dosya No:

Telefon

Yaş

Cinsiyet:

Kadın

Erkek

Fitzpatrick Deri Fototipi

Tip 1: Her zaman kızarıp hiçbir zaman bronzlaşmaz

Tip 2: Her zaman kızarıp nadiren bronzlaşır

Tip 3: Nadiren kızarıp her zaman bronzlaşır

Tip 4: Hiçbir zaman kızarmaz her zaman bronzlaşır

Tip 5: Kahverengi Derili

Tip 6: Siyahi

Hastalık Süresi: ..... yıl

Tedavi:.....

Tedaviye yanıt (özellikle retinoid kullanan hastalarda)

Var

Yok

Tutulan bölgeler:

Alın

Yanaklar

Burun

Çene

Aile hikayesi:

Var

Yok

### Rozasea Tipi ve Şiddeti

		Rozasea şiddeti		
		Hafif	Orta	Şiddetli
Rozasea tipi	Eritematotelenjektatik	Hafif Eritem	Belirgin Eritem	Kırmızı ya da Mor Tonda Şiddetli Eritem
	Papülopüstüler	Tek tük lezyon (<5)	Birkaç Lezyon (6-20)	Çok sayıda lezyon (>20)
	Fimatöz	Belirgin foliküller, kontür değişiklikleri ve nodüler değişiklik yok	Kontür Değişiklikleri var nodüler değişiklikler yok	Kontür ve nodüler değişiklikler var
	Oküler			
	<ul style="list-style-type: none"><li>Göz kapak ve meibomian bez tutulumu</li></ul>	Hafif	Orta	Şiddetli
	<ul style="list-style-type: none"><li>Kornea tutulumu</li></ul>	Hafif	Orta	Şiddetli
	<ul style="list-style-type: none"><li>Göz yüzeyi enflamasyonu</li></ul>	Hafif	Orta	Şiddetli

### Eşlik Eden Semptomlar:

- Yanma
- Batma
- Kaşıntı
- Kuruluk
- Hipersensitivite (kozmetik ya da topikal ilaçlara)

### Alkol Kullanımı (en az 1 kadeh şarap, rakı ya da bira)

- < Ayda 1
- Ayda 1-3 kez
- Haftada 1-2 kez

≥ Haftada 3 kez

#### Sigara Kullanımı

Hiç içmemiş

Eski içici ..... paket/yıl

Aktif içici ..... paket/yıl

#### Şikayetleri Arttıran Faktörler

Stres

Güneş

Alkol

Egzersiz

Sıcak yiyecek ve içecekler

Sıcak Ortam (banyo, oda)

Baharatlı yiyecekler

#### Eşlik Eden Hastalıklar:

HT

KVH

Kalp Yetmezliği

DM

Diğer: .....

Kullanılan İlaçlar.....

#### Cox-1 veya Cox-2 NSAID kullanım hikayesi

< Ayda 1

Ayda 1-3 kez

Haftada 1-2 kez

≥ Haftada 3 kez

Ek 2.

OKÜLER ROZASEA'LI HASTALARDA VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ POLİMORFİZMİNİN  
İNCELENMESİ

HASTA TAKİP FORMU

Hasta Adı Soyadı

Dosya No:

Rozasea Tipi ve Şiddeti

Oküler				
• Göz kapak ve meibomian bez tutulumu	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
• Kornea tutulumu	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
• Göz yüzeyi enflamasyonu	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

Ek 3.

## DERMATOLOJİ-MOLEKÜLER BİYOLOJİ ARAŞTIRMALARI İÇİN

### AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

#### (Hasta Grubu)

Sayın....., bazıları kalıtsal olarak gelecekteki çocuklara geçebilen 'Genetik Hastalık' adını verdiğimiz hastalıklar üzerine bir araştırma yapıyoruz. Bu tür hastalıkların nedeni olan 'gen bozukluklarının' bazıları cilt hastalıklarına da neden olabilmektedir. Şu anda yapmakta olduğumuz çalışma rozasea ile ilgilidir. Rozasea nedeni kesin olarak bilinmeyen, yüzün özellikle orta kısmını tutan yaygın eritem telenjiektazi, papül ve püstüllerle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık tekrarlayan ataklar şeklinde kendini gösterebilir ya da kronik ilerleyici bir seyre sahip olabilir. Bu tip hastalıkların ortaya çıkmasında bazen ailevi yatkınlık söz konusu olabilir. Bu yatkınlığa neden olan genler aile bireylerin bir kısmında bir hastalık belirtisi vermeden, gizli olarak da varlığını sürdürebilir. Bu çalışmadaki amacımız rozaseaya yatkınlığa neden olan genleri (VEGF vb) araştırmaktır. Bunu az miktardaki kan örnekleri aracılığıyla yapabilmek mümkündür. Eğer kabul ederseniz sizi de araştırmaya katmak istiyoruz.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir maddi ödeme yapılmayacaktır. Toplanan kanlar yurtiçi (gerekirse yurtdışı) bir laboratuvarda tetkik edilecektir.

Araştırmaya katılmak isterseniz, size uygulanacak tıbbi işlemler şu şekilde olacaktır: Önce Dr. Yıldız Kantarcı tarafından muayene edileceksiniz. Ayrıca size bir anket formu verilecektir. Daha sonra kolunuzdan 2 tüp (3+3=6ml) kan alınacaktır. Doktorunuzun tavsiyesi ile İzotretinoin tedavisine yeni başlayacaksanız tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında olmak üzere 2 kere kan alınacaktır. Alınan kanda VEGF plazma düzeyi ve gen polimorfizmi çalışılacaktır.

Kan alınırken, iğne batması nedeniyle hafif bir acı duyabilirsiniz. Çok düşük bir ihtimal olsa da kan alınırken kanamanın uzaması ya da enfeksiyon gelişme riskleri olabilir.

Araştırma sonucu sizde bir genetik bozukluğun mevcudiyeti görülürse ücret talep etmeden bunu size bildireceğiz. Bilgi edinmek istemiyorsanız lütfen yazılı formun altında belirtiniz.

Kişiyeye ait genetik bilgiler maddi ve sosyal açıdan istismar edilebilecek bilgilerdir. Örneğin genetik testle biyolojik anne ve babayı belirlemek mümkündür. O nedenle, araştırma sonuçlarının yalnızca bilimsel amaçlarla ve de kimliğinizi gizli tutarak kullanılacağını tekrar vurgulamak istiyoruz.

Yaptığımız testler sadece bu araştırmayla ilgili bir cilt hastalığı taşıyıp taşımadığınızı gösterecektir. Elde edilecek sonuçlar teşhis ve tedavi yönünden ileride bilimsel katkı sağlayabilecektir. Ayrıca bu hastalığa yol açabilecek genleri taşıdığınız belirlense bile bunun sizin tedavinize doğrudan bir katkısı olmayacak ancak bundan sonra nasıl davranmanız gerektiği üzerine size "danışmanlık" sağlanacaktır.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi, araştırmaya katılmaya kabul ettiğinizde, istediğiniz zaman ayrılma hakkına da sahipsiniz. Ancak bu kararınızı bize önceden bildirirseniz araştırmanın bozulmasına meydan verilmemiş olur. Katılmak istemediğinizde, ya da çalışmadan ayrılmak istediğinizde şu anda sürdürülen tedavi ve tıbbi işlemler bundan etkilenmeyecektir.

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin iznimize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar saklanabilir ve başka araştırmalarda örneğin

kontrolörneği olarak kullanılabilir. Lütfen yazılı formun altındaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyerek bu konudaki görüşünüzü belirtiniz.

### **Hastanın Beyanı**

Dr. Yıldız Kantarcı tarafından rozasea genetiği ile ilgili bir araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı ve uygulama biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında hastalığımla ilgili sorularım için Doç Dr. Sibel Ersoy Evans (0312 305 1706) ve genetik araştırma ile ilgili sorularım için Doç. Dr. İncilay Lay (0312 305 1652) ile temas edebileceğim bana bildirildi. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile katılmayı kabul ediyorum.

Hasta

Adı Soyadı

Doğum Tarihi

Adres/Tel

İmza

Hekim

Adı Soyadı

Adres/Tel

İmza

Görüşme tarih ve saati:

**Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri,**

**Öğrenmek istiyorum( )**

**Öğrenmek istemiyorum( )**

Tarafımdan alınan kodlanmış\* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

**\*Kodlanmış örnek:** Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Ek 4.

## DERMATOLOJİ-MOLEKÜLER BİYOLOJİ ARAŞTIRMALARI İÇİN

### AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Kontrol Grubu)

#### **(Hekimin Açıklaması)**

Sayın....., bazıları kalıtsal olarak gelecekteki çocuklara geçebilen 'Genetik Hastalık' adını verdiğimiz hastalıklar üzerine bir araştırma yapıyoruz. Bu tür hastalıkların nedeni olan 'gen bozukluklarının' bazıları cilt hastalıklarına da neden olabilmektedir. Şu anda yapmakta olduğumuz çalışma rozasea ile ilgilidir. Rozasea nedeni kesin olarak bilinmeyen, yüzün özellikle orta kısmını tutan yaygın eritem telenjiektazi, papül ve püstüllerle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık tekrarlayan ataklar şeklinde kendini gösterebilir ya da kronik ilerleyici bir seyre sahip olabilir. Bu tip hastalıkların ortaya çıkmasında bazen ailevi yatkınlık söz konusu olabilir. Bu yatkınlığa neden olan genler aile bireylerin bir kısmında bir hastalık belirtisi vermeden, gizli olarak da varlığını sürdürebilir. Bu çalışmadaki amacımız rozaseaya yatkınlığa neden olan genleri (VEGF vb) araştırmaktır. Bunu az miktardaki kan örnekleri aracılığıyla yapabilmek mümkündür. Eğer kabul ederseniz sizi de araştırmaya katmak istiyoruz.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Yıldız Kantarcı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir.

Kan alma işlemi sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bilgileriniz kimliğiniz saklı tutularak tıp eğitiminde veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Dr.Yıldız Kantarcı tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dallarında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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, Dr. Yıldız Kantarcı'yı 3051706 numaralı telefondan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. 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.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

#### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

#### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580  
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: 16969557 - 336

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 13.03.2013 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2013/05  
**Proje No** : GO 13/108 (Değerlendirme Tarihi 13.02.2013)  
**Karar No** : GO 13/108 - 09

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, öğretim üyelerinden Doç. Dr. Sibel Ersoy Evans'ın sorumlu araştırmacı olduğu Dr. Yıldız Kantarcı, Doç. Dr. İncilay Lay, Dr. Tuğba BOZDUMAN ve Doç. Dr. Cem Mocan ile birlikte çalışacakları GO 13/108 kayıt numaralı ve "Rozasea'lı Hastalarda Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Polimorfizminin İncelenmesi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |                                   |          |                                      |       |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu        | (Başkan) | 8. Prof. Dr. Cansın Saçkesen         | (Üye) |
| İZİNLİ                            |          |                                      |       |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken    | (Üye)    | 9. Prof. Dr. Melahat Görduysus       | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu      | (Üye)    | 10. Doç. Dr. R. Köksal Özgül         | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sévda F. Müftüoğlu   | (Üye)    | 11. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan         | (Üye) |
| Prof. Dr. Cenk Sökmensüer         | (Üye)    | İZİNLİ                               |       |
| 6. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdet   | (Üye)    | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan       | (Üye) |
| KATILMADI                         |          |                                      |       |
| 7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay | (Üye)    | 13. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl | (Üye) |
|                                   |          | 14. Av. Meltem Onurlu                | (Üye) |