



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZUN AKIM ARACILI DİLATASYON
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nazlı CAF

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZUN AKIM ARACILI DİLATASYON
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nazlı CAF

Tez danışmanı: Prof. Dr. Zafer Türkoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Dermatoloji eğitimim boyunca her türlü tecrübe ve bilgisini paylaşan, beni her konuda destekleyip yüreklendiren, yoluma hep ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanın Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na,

İhtisasımın iki yılında başasistanlığımızı yapan ve derin bilgisinden her daim yararlandığım Doç. Dr. Filiz Topaloğlu Demir'e,

Yuvam olarak gördüğüm ve ihtisasımın üç yılını geçirdiğim Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi başhekimi sayın Doç. Dr. Mehmet Mesut Sönmez 'a sonsuz sabrı, anlayışı ve desteği için,

Tez sürecimde bana devamlı destek olan, planlanmasında ve sürdürülmesinde hep yardımcı olan, ihtisasım süresinde eğitimim için bana doğru yolu gösteren Uzm. Dr. Tuğba Özkök Akbulut'a ve yine tez sürecinde hep yanımda olan Prof. Dr. Mehmet Mustafa Can ve Uzm. Dr. Mustafa Sarı'ya, Meslek hayatımda ve tez sürecimde beni hep destekleyen Prof. Dr. Necmettin Atsü ve Dr. A. Nilhan Atsü'ye ve Prof. Dr. Zafer Özsoya ile Prof. Dr. Ufuk Emekli'ye,

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi'nde birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim ve eğitimime birçok katkıda bulunan başta Uzm. Dr. Leyli Kadriye Koç olmak üzere Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl, Uzm. Dr. Zehra Gülsevin Şimsek, Uzm. Dr. Tuğba Atçı, Uzm. Dr. Utkan Kızıltaç'a

İhtisasımın son yılında birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve çok şey öğrendiğim Başakşehir Çam ve Sakura Dermatoloji Kliniği başasistanı değerli Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan'a,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım ve birlikte çok şey öğrendiğimiz ihtisas arkadaşlarım Dr. Mehmet Yunus Meydan, Uzm. Dr. Yavuz Tezcan, Uzm. Dr. Ceyda Çaytemel, Dr. Meltem Erman, Dr. Baran Cayhan, Dr. Ozan Yıldırım, Dr. Sefa Yüksel, Dr. Merve Kaya, Dr. Kamer Coşkun, Dr. Osman Gökdeniz, Dr. Burak Ünlü ve Dr. Elif Çetinkaya'ya

Üzerimde çok emeği olan, her daim arkamda duran Haseki Dermatoloji Kliniği PUVA hemşiremiz Zarife İnce ve klinik sekreterimiz Hale Ötünç'e,

Başakşehir Çam ve Sakura Dermatoloji Kliniği'nde görevli başta Uzm. Dr. Harbiye Dilek Canat ve Uzm. Dr. Meryem Aysit olmak üzere tüm hekimlerine ve her yardımımıza koşan, hayatımızı kolaylaştıran tüm hemşire ve personele,

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği hemşire ve personelleri başta olmak üzere tüm hastane hemşire ve personellerine,

Rotasyonlarda eğitime gittiğim kliniklerdeki hocalarıma ve uzman ile asistan hekimlerine,

Hayatıma her daim güzellikler katan ve kardeş olan Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi uzman ve asistan hekimlerine, bana hep ablalık yapan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Derya Buğdaycı, Doç. Dr. Nurdan Paker, Prof. Dr. Ayşenur Bardak, Prof. Dr. Kadriye Öneş, Prof. Dr. Evrim Coşkun ve başhekimimiz Prof. Dr. Fatma Nur Kesiktaş'a,

Kız kardeşlerim Uzm. Dr. Çiğdem Çınar, Uzm. Dr. Havvanur Albayrak, Uzm. Dr. Nazan Nur Yılmaz, Uzm. Dr. Merve Yıldız Yardımcı, Dr. Defne Özkoca, Av. Pınar İlter Isı, Av. Ece Öz Saraç Kaprol, Belma Balkış, Yasemin Benyaminoğlu Haras, Begüm Çolakoğlu,

Av.Tuğçe Gündoğan Güllü'ye ve tez sürecimde hiç yorulmadan benimle yürüyen ve yardımcı olan Uzm. Dr. Ufuk Başaran Demircioğlu, Dr. Haşim Furkan Güllü, Güray Bülbül ve Yılmaz Şahin'e,

Her daim arkamda duran ve elimi sımsıkı tutan canım annem ve babama, hayatımın ilk oyun arkadaşları olan ve her konuda destek olan yol arkadaşlarım ağabeylerime,

Sonsuz teşekkür, saygı ve minnetlerimi sunarım...



SİMGELER VE KISALTMALAR

- AAD:** Akım-aracılı dilatasyon
- AD:** Atopik dermatit
- AKŞ:** Açlık kan şekeri
- BCC:** Bazal Hücreli Karsinom
- BTNL2:** Butyrophilin-benzeri 2
- CGRP:** Kalsitonin Geni İlişkili Peptid
- CCL:** Kemokin ligand
- CRP:** C-Reaktif Protein
- ECM:** Ekstraselüler matriks
- ED:** Endotel disfonksiyonu
- ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı
- ET:** Eritematelenjektatik
- GWAS:** Genom çapında ilişki çalışması
- HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- HRT:** Hormon replasman tedavisi
- IL-1:** İnterlökin-1
- IPL:** Yoğun darbeli ışık
- İBH:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- İKH:** İskemik kalp hastalıklarıdır
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KIMT:** Karotis intima-media kalınlığı
- KLK5:** Kallikrein-5
- KVH:** Kardiyovasküler hastalık
- LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
- MCP-1:** Monosit kemoatraktan protein-1
- MMP:** Matriks metaloproteinazlar
- MPV:** Ortalama platelet hacmi

NLO: Nötrofil lenfosit oranı
NO: Nitrik oksit
OKS: Oral kontraseptif
PACAP: Hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid
PAR: Proteaz aktive edici reseptör
PDL: Pulsed dye lazer
PLO: Platelet lenfosit oranı
PP: Papülopüstüler
SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom
SIBO: İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması
TG: Trigliserid
TLR: Toll-benzeri reseptörler
TNF-a: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TRPA-1: Transient reseptör potansiyel ankyrin-1
TRPV-1: Transient reseptör potansiyel vanilloid-1
UV: Ultraviyole
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörünün
VIP: Vazoaktif bağırsak peptid
VKİ: Vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
RESİM LİSTESİ.....	viii
TÜRKÇE ÖZET.....	ix
İNGİLİZCE ÖZET.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ROZASEA.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.2 Etyopatogenez.....	5
2.1.2.1 Genetik faktörler.....	5
2.1.2.2 Vasküler hiperreaktivite.....	5
2.1.2.3 Otoimmünite.....	6
2.1.2.4 Mikrobiyal etkenler.....	7
2.1.2.5 İmmun disregulasyon.....	8
2.1.3 Rozasea Alt Tipleri	12
2.1.3.1 Eritematotelenjektatik rozasea	12
2.1.3.2 Papülopüstüler rozasea.....	13
2.1.3.3 Fimatöz rozasea.....	13
2.1.3.4 Oküler rozasea.....	14
2.2 ROZASEANIN VARYANTLARI.....	15
2.2.1 Granülamatöz rozasea.....	15
2.2.2 Fulminan rozasea.....	15
2.3 ROZASEANIN ÖZEL FORMLARI.....	15
2.3.1 Rozasea konglobata.....	15
2.3.2 Morbihan Hastalığı.....	15

2.3.3 Steroid ile indüklenen rozasea.....	16
2.4 ROZASEADA HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	16
2.5 AYIRICI TANILAR.....	17
2.6 TEDAVİ.....	18
2.6.1 Genel önlemler.....	18
2.6.2 Güneşten korunma.....	19
2.6.3 Topikal Tedaviler.....	20
2.6.4 Sistemik Tedaviler.....	22
2.6.5 Işık ve Lazer Tedavileri.....	23
2.6.6 Fiziksel tedavi modaliteleri & Cerrahi.....	24
3 ATEROSKLEROZ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	24
3.1 ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ.....	24
3.2 ROZASEA VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ.....	25
3.3 ROZASEA VE METABOLİK SENDROM.....	26
3.4 AKIM ARACILI DİLATASYONUN ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ERKEN ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ.....	27
3.5 ATEROSKLEROZDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI.....	28
3.6 ATEROSKLEROZDA PLATELET/LENFOSİT ORANI.....	30
3.7 ATEROSKLEROZDA ORTALAMA PLATELET HACMİ (MPV).....	30
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
4.1. ETİK KURUL	32
4.2. ÇALIŞMA DİZAYNI VE OLGU SEÇİMİ.....	32
4.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA FORMLARININ HAZIRLANMASI	
4.3.1 Olguların Klinik Değerlendirilmesi.....	34
4.3.2 Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	35
4.3.3 Antropometrik Ölçümler.....	35
4.3.4 Arteryal kan basıncı.....	35
4.3.5 Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümü	35
4.4 KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	36

4.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	37
5. BULGULAR.....	37
5.1 DEMOGRAFİK, KLİNİK, MUAYENE VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ.....	37
5.2 ROZASEA VE KONTROL GRUBUNUN MUAYENE VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ.....	38
5.3 ROZASEA HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	39
5.4 ROZASEA HASTALARINDA HASTALIĞI TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER VE ÖNCEKİ TEDAVİ DURUMLARI.....	40
5.5 AKIM ARACILI DİLATASYON ORANINA GÖRE GRUP, DEMOGRAFİK KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN ARŞILAŞTIRMASI.....	41
5.6 ROZASEA HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	43
5.7 ROZASEA TİPLERİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI.....	44
5.8 HASTALIK SÜRESİNİN AAD, TA VE LABORATUVAR DEĞERLERİYLE İLİŞKİSİ.....	44
5.9 AAD SKORUNUN BAĞIMLI DEĞİŞKEN OLDUĞU MULTİVARIATE LİNEAR REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI.....	45
6. TARTIŞMA.....	46
7.SONUÇLAR.....	53
8.KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Ayırıcı Tanılar.....	17
Tablo 2- Topikal Tedaviler.....	20
Tablo 3-Vaka ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	38
Tablo 4- Hasta ve kontrol grubunun muayene ve laboratuvar özellikleri.....	39
Tablo 5- Rozasea hastalarının klinik özellikleri.....	40
Tablo 6-Rozasea hastalarında hastalığı tetikleyici faktörler ve önceki tedavi durumları.....	41
Tablo 7- Akım aracılı dilatasyon oranına göre grup, demografik ve klinik verilerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 8-Akım aracılı dilatasyon oranına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 9- Rozasea hastalık şiddetine göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması.....	43
Tablo 10- Rozasea tiplerinin klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması.....	44
Tablo 11- Hastalık süresinin AAD, TA ve laboratuvar değerleriyle ilişkisi.....	45
Tablo 12- AAD'nin bağımlı değişken olduğu multivariate linear regresyon analizi sonuçları.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1-Akne patogenezinde moleküler mekanizmalar.....	10
Şekil 2-Kemokin ve sitokinlerin rozasea patogenezindeki rolü.....	11
Şekil 3-Rozaseada Katelisidin Yolağı	11
Şekil 4- AAD (%) 'nin Rozasea tipleri arasındaki dağılımı.....	46

RESİM LİSTESİ

Resim 1a ve Resim 1b- Eritematelanjetatik rozasealı hasta.....	12
Resim 2a ve Resim 2b- Fimatöz rozasealı hasta.....	14

ÖZET

Amaç: Rozaseanın inflamatuvar özellikler göstermesi nedeniyle literatürde endotel disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı rozasealı hastalarda, akım aracılı dilatasyon (AAD) yöntemi kullanarak endotel disfonksiyonu olup olmadığının gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 73 rozasealı ve 73 yaş ve cinsiyet olarak uyumlu sağlıklı gönüllü alındı. Hipertansif hastalık, tip I veya II diyabetes mellitus, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği, son üç ayda kronik steroid kullanımı, OKS veya HRT tedavisi kullanan kadınlar, gebeler, laktasyon dönemindeki kadınlar, alkol kötüye kullanım öyküsü olanlar, antihipertansif veya antiagregan ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcıların demografik ve klinik verileri ile antropometrik ölçümleri kaydedildi. AAD ölçümü, çalışma için kör bir kardiyolog tarafından General Electric Vivid 3 ekokardiyografi cihazı, General Electric 10 L lineer probu ile yapıldı. Ölçüm öncesi sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Biyokimyasal ve hematolojik parametrelerden hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve açlık kan şekeri değerleri ölçülerek değerlendirildi.

Bulgular: Rozasea hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında AAD değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Metabolik sendrom varlığı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.009$). Sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel basınçları ile plazma nötrofil/lenfosit oranları vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). AAD, papülopüstüler tip hastalarda eritematelanjetatik tip hastalara göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.038$). Diyastolik arteriyel basınç, MPV ve CRP düzeyleri papülopüstüler tip hastalarda eritematelanjetatik tip hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.028$, $p=0.010$). N/L oranı orta ve şiddetli rozasea grubunda hafif şiddetli gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.016$). Multivaryant lineer regresyon analizine göre rozasea tipinin AAD'yi anlamlı olarak yordadığı bulunmuştur. ($Beta = 0.25$ $t(66) = 2.12$ $p = 0.038$, $pr = 0.064$)

Sonuç: Rozasea sadece deriye sınırlı inflamatuvar bir dermatoz olmayıp sistemik tutulumuna da sebep olabilmektedir. Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında akım aracılı dilatasyon değerinde anlamlı farklılık saptanması nedeniyle rozaseanın aterojenik etkisinin olabileceği söylenebilir. Şiddetli rozaseada inflamasyon daha şiddetli olabilir ve papülopüstüler tip rozaseada inflamatuvar süreç daha şiddetli seyrediyor olabilir. Bu nedenle rozasealı hastalarda kardiyovasküler riskin erkenden belirlenmesi ve tedbir alınması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Akım aracılı dilatasyon, ateroskleroz, endotel, nötrofil lenfosit oranı, rozasea

ABSTRACT

Aim: It has been reported in the literature that rosacea may contribute to the development of cardiovascular diseases by causing endothelial dysfunction due to its inflammatory features. Our study aims to demonstrate whether there is an endothelial dysfunction in patients with rosacea using the flow-mediated dilation (FMD) method.

Materials and Method: 73 patients having rosacea and 73 age and gender-matched healthy volunteers were enrolled in the study. Hypertensive disease, type I or II diabetes mellitus, previous cerebrovascular disease, coronary artery disease, chronic renal failure and liver failure, chronic steroid use within the last three months, women using oral contraceptives or hormone replacement treatment, pregnant women, women in the lactation period, history of alcohol abuse and individuals using antihypertensive or antiaggregant drugs were not included in the study. Demographic and clinical data and anthropometric measurements of the participants were recorded. FMD measurement was performed by a blinded cardiologist using a General Electric Vivid 3 echocardiography device and a General Electric 10 L linear probe device. Systolic and diastolic blood pressures were measured before the evaluation of FMD. Hemogram, erythrocyte sedimentation rate, CRP, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, and fasting blood glucose values were measured and evaluated as biochemical and hematological parameters.

Results: The FMD value was found to be statistically significant between rosacea patients and healthy control groups ($p = 0.000$). Presence of metabolic syndrome was statistically higher in the rosacea group compared to the control group ($p=0.009$). Systolic and diastolic blood pressures and plasma neutrophil/lymphocyte ratio were statistically significant in the rosacea group ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$ respectively). AAD was found to be significantly lower in papulopustular rosacea patients compared to erythematotelangiectatic rosacea patients ($p=0.038$). Diastolic arterial pressure, MPV and CRP levels were found to be significantly higher in the patients with papulopustular rosacea compared to erythematotelangiectatic patients ($p = 0.017$, $p = 0.028$, $p = 0.010$, respectively). The Neutrophil / Lymphocyte ratio was found to be significantly higher in the moderate-severe rosacea group compared to the mild group ($p=0.016$). According to the multivariate linear regression analysis, it was found that the rosacea type significantly predicted AAD. (Beta = 0.25 $t(66) = 2.12$ $p = 0.038$, $p = 2 0.064$).

Conclusion: Rosacea is not only an inflammatory dermatosis limited to the skin but it may also lead to systemic involvement. It can be concluded that rosacea may have an atherogenic effect since a significant difference was found in the flow-mediated dilation value between the case and control groups in our study. In severe rosacea, the inflammation may be more prominent and in papulopustular rosacea, the inflammatory process may have a more severe course. Therefore, it is important to determine the cardiovascular risk early and to take precautions in patients with rosacea.

Key words: Atherosclerosis, endothelium, flow mediated dilation, neutrophil lymphocyte ratio, rosacea

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea yüzün orta hattını etkileyen kronik bir deri hastalığıdır ve eritem, papül, püstül, telenjektazi ile karakterize olup ilerleyen dönemlerde fibrozis ve şekil bozuklukları ile sonuçlanabilmektedir. Hastalığın bu özellikleri kişinin yaşam kalitesini etkiler. Bu hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmış olmasa da immün faktörler, UV ışınları, çevresel etmenler, genetik faktörler, mikroorganizmalar ve nörovasküler bozuklukların rol oynadığı bildirilmiştir (1,2).

Rozaseanın başka birçok sistemik hastalık ile birlikte bulunabileceği farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Bu hastaları dahil eden çalışmalardan yapılan meta-analizlerde metabolik sendrom, H.pylori enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, multiple skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların riski artmış olarak saptanmıştır. Bunun dışında rozasealı hastalarda anksiyete ve depresyon oranı artmış olarak bulunmuştur. Yapılan bir sistematik derlemede demans, Parkinson Hastalığı, fasiyal distoni ve multipl sklerozun rozasea ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bir meta-analizde rozaseanın migren ile ilişkisi de bildirilmiştir (2).

Rozaseanın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmesine rağmen bu bağ ilk defa Duman ve arkadaşları tarafından incelenmiştir ve artmış kardiyovasküler risk faktörü bulunmuştur. Farklı çalışmalarda dislipidemi ve artmış hipertansiyon riskinin rozasea hastalarında bulunduğu öne atılmıştır. Ayrıca rozasealı hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (3). Bu örneğin aksine kardiyovasküler hastalıklar ve rozasea arasında negatif korelasyon gösteren çalışmalar da vardır. Egeberg ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışmada da artmış kardiyovasküler mortalite rozasea hastalarında saptanmamıştır (4,5).

Akım-aracılı dilatasyon (AAD) özel bir prob ile ölçülen ekokardiyografik (EKO) bir yöntemdir. Damar lümenindeki kimyasal ve fiziksel uyarılara karşı vasküler yapının cevap verebilme kapasitesi; damarın lokal çevredeki değişikliklere uyum gösterebilmesi, kan akımını düzenleyebilmesi, tonusunun otoregülasyonunu sağlayabilmesinin bir göstergesidir. Bu yöntemin insan endotelial disfonksiyonunu

ölçmede güvenilir bir metod olduğu bildirilmiştir. Endotelial disfonksiyonun da ateroskleroz gelişiminde ilk patoloji olduğu kabul edilmiştir (6).

Rozasea'nın kesin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte inflamatuvar süreçlerin bu süreçte etkili olduğu söylenmektedir. IL-8, IL-1 β , ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin rozasealı hastaların derisinde artmış olduğu saptanmıştır (7). Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerotik hastalıklarda ilk basamak olduğu bilinmektedir. AAD ultrasonografik, non-invaziv, girişimsel olmayan, tekrar edilebilir bir yöntemdir ve ölçüm genellikle brakiyal arterden yapılır ve subklinik endotel fonksiyon bozukluğunun iyi bir göstergesidir.

Bu çalışmadaki ana amacımız;

- Rozasealı hastalarda, AAD yöntemi kullanarak subklinik aterosklerozun olup olmadığının gösterilmesidir.

İkincil amaçlarımız;

- İnflamasyon göstergesi olan CRP, sedimentasyon, MPV, nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit oranlarının rozasea hastalarında artış gösterip göstermediğinin belirlenmesi
- Yukarıdaki inflamasyon göstergeleri ile AAD değeri arasında anlamlı korelasyon olup olmadığının belirlenmesi
- Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hastalık şiddeti ve süresi ile AAD arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi,
- Rozasea hastalığı ile metabolik sendrom arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ROZASEA

Rozasea yüzün orta hattında epizodik veya persistan eritem, telenjektaziler, papül ve püstüller ile seyreden çoğunlukla erişkinlerde görülen, kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yüz kuruluğu, ödem, skuam ile fimatöz ve oküler değişiklikler de eşlik edebilir. Halk arasında “gülleme hastalığı” veya “gül hastalığı” tabirleri yüzde oluşan pembemsi-kırmızı renk sebebiyle kullanılmaktadır (8).

Rozasea, 2002’de National Rosacea Society tarafından dört alt grupta sınıflandırılmıştır. Bunlar: 1) Eritemotelenjiektatik, 2) Papülopüstüler, 3)Fimatöz, 4)Oküler rozaseadır (9).

Rozaseanın başka birçok sistemik hastalık ile birlikte bulunabileceği farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Bu hastaları dahil eden çalışmalardan yapılan meta-analizlerde metabolik sendrom, H.pylori enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, multiple skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların riski artmış olarak saptanmıştır. Bunun dışında rozasealı hastalarda anksiyete ve depresyon oranı artmış olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda demans, Parkinson Hastalığı, fasiyal distoni, migren multiple skleroz gibi nörolojik hastalıkların da rozasea ile ilişkili olduğu saptanmıştır(2).

Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerotik hastalıklarda ilk basamak olduğu bilinmektedir. Rozaseanın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmesine rağmen bu bağ ilk defa Duman ve arkadaşları tarafından incelenmiştir ve artmış kardiyovasküler risk faktörü bulunmuştur. Farklı çalışmalarda dislipidemi ve artmış hipertansiyon riskinin rozasea hastalarında bulunduğu öne atılmıştır. Ancak Egeberg ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışmada da artmış kardiyovasküler mortalite rozasea hastalarında saptanmamıştır. Belli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise rozasealı hastalarının karotis intima kalınlığı ve epikardiyal yağ ölçülmüş ve rozasealı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(3,10,11).

Bu çalışmadaki ana amacımız, subklinik ateroskleroza göstermede invaziv olmayan ve ucuz bir yöntem olan akım aracılı dilatasyon (AAD) yöntemi ile rozasealı hastalarda subklinik aterosklerozun olup olmadığının gösterilmesidir.

İkincil amaçlarımız ise inflamasyon göstergesi olan CRP, sedimentasyon, MPV, nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarının rozasea hastalarında artış gösterip göstermediğinin belirlenmesi, belirtilen bu inflamasyon göstergeleri ile AAD değeri arasında anlamlı korelasyon olup olmadığının belirlenmesidir. Ayrıca yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hastalık şiddeti ve süresi ile AAD arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Rozaseanın gerçek prevalansını tespit etmek tanısının netleştirilememesi nedeniyle zordur. Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda prevalans %1-22 arasında değişkenlik göstermiştir. Ülkemizde rozasea epidemiyolojisine yönelik bir çalışma yoktur.

Açık ten rengine sahip, Fitzpatrick deri tipi I ve II olan Kafkas kökenli kişilerde rozaseaya sahip olma riski daha fazladır. Yüz kızarıklığının bol cilt pigmenti ile maskelenmesi, melaninin ultraviyole ışınlar karşı koruyucu etkileri (rozasea için alevlendirici faktörlerden biri) veya rozaseaya yatkınlıktaki genetik farklılıkların koyu tenli kişilerde daha düşük tanı oranına katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Açık tenli kişilerde rozasea prevalansının %2 ile %22 arasında değiştiği tahmin edilmektedir(12). Bu geniş varyant, vaka bulma ve çalışma tasarımındaki eksikliklerden kaynaklanıyor olabilir. 2016 yılında Almanya’da yapılan ve Almanya ile Rusya’daki genel popülasyonda rozasea prevalansının araştırıldığı bir çalışmada Alman hastaların %12.3’ünde, Rus hastaların ise %5’inde rozasea olduğu saptanmıştır. Rozasea görülme sıklığının kadınlarda ve açık tenli bireylerde daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (13). Koyu ten rengine sahip bireylerde ise rozasea sıklığının daha düşük olduğu çeşitli çalışma ve derlemelerde belirtilmiştir. Yaklaşık 6,700 Afrika kökenli hastanın 8 yılın üzerinde tıbbi kayıtlarının değerlendirildiği çalışmada %0,2 gibi çok düşük bir rozasea prevalansı bulunmuştur. Çok farklı etnik kökenden (yerli, Hispanik ve Afrika kökenli) insanın yaşadığı Kolombiya’da toplam rozasea prevalansı %2.85 olarak belirtilmiştir. Bu düşük oranlar da koyu tenli kişilerde Avrupa’daki sayısal değerlerden çok düşük bir prevalansın olduğunu gözler önüne sermektedir.

Yalnızca ABD’de, 16 milyondan fazla hastada rozasea olduğu bildirilmiştir ve dünya genelinde görülme sıklığı, özellikle İrlanda’da olduğu gibi baskın Kelt kökenli

insanlara sahip popülasyonlarda %18'e kadar yükselmektedir. Dünya çapında rozasea yaygınlığının ise %5'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (14).

Rozasea görülme sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (13). Fimatöz değişiklikler ise erkeklerde daha sıktır (15,16). Hastalık genellikle 30'lu yaşlarda başlamakla birlikte 40-50 yaş arasında pik yapmaktadır (15). Tanı alan hastaların %80'i 30 yaş ve üzerindedir (17). Çocukluk çağında rozasea çok nadirdir ve hastalık oluşursa erişkinlik döneminde de devam edebilir (18,19).

2.1.2 Etyopatoloji

2.1.2.1 Genetik faktörler:

Rozasealı hastalarda pozitif aile hikayesi olması nedeniyle, altında yatan genetik özelliklerin olduğu düşünülmektedir. Ancak günümüzde rozasea lokusları ile alakalı az çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada butyrophilin-benzeri 2 (BTNL2) ve insan lökosit antijeni–DRA genlerinde tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Her iki gen de edinilen bağışıklık sisteminin ana doku uyumsuzluğu kompleksi ile ilişkilidir ve bu durum rozasea patogeneğinde bağışıklık sisteminin merkezi bir rolü olduğunu gösterir. Başka bir çalışmada glutathione S-transferase (GST) geninde boş mutasyon polimorfizmi saptanmıştır ve bu gen de hücrel oksidatif strese rol alan bir enzimini kodlamaktadır. Bunun dışında popülasyona dayalı bir vaka kontrol çalışmasında, rozaseanın tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ortak genetik risk lokuslarını paylaştığı ortaya konulmuştur (14).

2.1.2.2 Vasküler hiperreaktivite:

Çalışmalarda hastaların tariflediği flushing ve kızarma, eritem ve telenjektazilerde vazodilatasyon ve lenfatik dilatasyon gösterilmiştir. Güncel bilgilere göre rozasea hastalarında duyuşal nöronlar ve keratinositler üzerinde bulunan nonspesifik katyon kanallarının daha yüksek ekspresyona sahip olduğu ileri sürülmektedir (20). Bu geçici reseptör potansiyel kanalları vanilloid 1 [TRPV-1] ve ankyrin 1 [TRPA-1]) rozasea'nın alkol, baharatlar, sıcak ve soğuk gibi çeşitli tetikleyicilerini hücrel yollara iletebilir. Hücreler uyarıldıktan sonra vazoaktif

bağırsak peptidi (VIP), kalsitonin geni ile ilgili peptit (CGRP) ve P maddesi gibi vazoaktif maddeler salgılar (20).

Rozasea hastalarının lezyonları ve semptomları sıcak, soğuk, sıcaklık değişimleri, güneş ışığı, egzersiz, alkol ve baharatlı yiyecekler gibi geniş spektrumda tetikleyici faktörler kötüleşir. Tetikleyici bu faktörler için kesin aracılık eden reseptörler ve haberciler çoğu durumda tanımlanmamıştır, ancak son transkriptomik analiz ve immünohistokimyasal bulgular, geçici reseptör potansiyel ailesinin, özellikle de ankirin (TRPA1) ve vanilloid alt ailelerinin (TRPV1 ve TRPV4) rozaseaya özgü tetikleyici faktörlerde hücrel yanıtı iletebileceği bildirilmiştir. TRPV1 ve TRPA1, kapsaisin veya hardal yağı gibi çeşitli keskin bileşikler için iyi tanımlanmış hedeflerdir ve bunlar sıcak, soğuk, kozmetikler, toksinler, güneş ışınları gibi maddelerin rozasea stimülasyonu mümkün kılabilir. Özellikle nöronal olarak eksprese edilen TRP kanalları rozaseanın önemli semptomlarından olan flushing'e neden olan kutanöz damarsal sisteminin aktive olmasından sorumlu olabilir. Ayrıca yine rozaseanın tipik semptomlarından olan eriteme de nörojenik inflamasyon araçlarını içeren bir nörovasküler mekanizma ile oluşturabilir. Aslında rozasea tetikleyici faktörler ile aktive olmuş TRP kanalları; P maddesi, hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP) ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) gibi vazoaktif nöropeptitlerin salınmasına yol açar. Ayrıca duyu sinirler rozaseada gözlenen nörovasküler düzensizliği devam ettirebilecek nöroinflamatuvar TLR-2 ve PAR-2'yi (proteaz aktive edici reseptör) de eksprese eder. TRP kanalları (özellikle TRPA1 ve TRPV1) ve PAR-2, nöropeptid reseptörleri ile çapraz olarak karışabildiğinden veya en azından nöropeptid salınımını tetikleyebildiğinden, bu etkileşimler , rozasea'da nörovasküler döngü ve nörojenik inflamasyonu sürdürmeye yardımcı olabilir (14).

2.1.2.3 Otoimmünite

Rozasea'nın genetik kalıtımını araştıran az sayıda çalışma olmasına rağmen, Estonya'dan yapılan bir çalışmada rozasea hastalarının genellikle güçlü bir rozasea soy geçmişine sahip olduğunu gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yeni bir ikiz çalışmasında da rozasea riskinin yaklaşık yarısının genetik faktörlerden kaynaklandığını ileri sürülmüştür. Yeni bir genom çapında ilişki çalışmasında (GWAS) rozasea ile ilişkili genetik lokusun, aynı zamanda tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve çölyak hastalığı ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Birkaç çalışma

romatoid artrit, çölyak hastalığı, multipl skleroz ve T1DM gibi seçilmiş otoimmün hastalıkların kümelendiğini gösterdiğinden ve GWAS çalışmasında, bu 4 hastalıktan 1 veya daha fazlasıyla ilişkili 90 paylaşılan genetik bölge tanımladığından, rozasea'nın bu otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilebileceği düşünülebilir (21).

2.1.2.4 Mikrobiyal etkenler:

Helikobakter pylorinin rozasea ile ilgili olabileceği patojenik mekanizma belirlenmemiştir. Bakterinin spesifik sitotoksinlerin üretimi ve histamin, çeşitli sitokinler, lökotrienler ve prostaglandinler gibi vasküler mediyatörlerin salınması yoluyla, rozasea gelişimi için tetikleyici faktör olabileceği öne sürülmektedir, ancak sağlam kanıtlar yoktur (22).

Birkaç çalışma, pilosebace birimlerindeki demodeks akarlarının ortalama yoğunluğunun ve bunların ektrafoliküler birikiminin, rozasea patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Grosshans ve arkadaşları tarafından yapılan ve 31 rozasealı hastanın incelendiği bir çalışmada sadece %22 hastada demodeks spesifik antikorlar saptanmıştır. Başka bir teori de demodeks akarlarının diğer patojenler için vektör görevi görebileceğidir (22).

İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının (SIBO) rozasea hastalarında daha yaygın olduğu ve eradikasyonunun cilt lezyonunda iyileşmeye yol açtığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının (IBH) patogenezinde rol oynayan bağırsak bakterilerinin de nörojenik inflamasyonun gelişmesi yoluyla rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (22).

S. epidermidis derinin norma florasında bulunan bir bakteridir. Bu bakterinin de püstüler ve oküler rozasea patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada rozasea hastalarından izole edilen *S. epidermidis*in beta hemolitik olduğu saptanmıştır ve buna karşılık kontrol grubundan da koagülaz negatif *S. epidermidis* izole edilmiştir. Bu nedenle, rozasealı deri üzerindeki *S. epidermidis*, rozasea olayan deriye kıyasla benzersiz virülans faktörleri salgılayabilir. TLR2, *S. epidermis* bakterilerinin antijenlerini tanır. *S. epidermis* bakterileri ve TLR2 arasındaki etkileşim, KLK5'in aşağı yönde aktivasyonuna ve immün düzensizliğin artmasına yol açar (23).

Demodeks folliculorum, Helicobacter pylori, Staphylococcus epidermidis ve Chlamydia pneumonia gibi ajanların uzun zamandır rozaseada rolü olduğu belirtilmiştir, ancak spesifik mikrobiyal kolonizasyon ile hastalık insidansı arasındaki ilişki çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bahsedilen bu ajanların hiçbiri ile hastalığın kesin rolü gösterilememiştir. Deride bulunan mikropların tamamının birikimi, tek bir mikroorganizma popülasyonundan daha fazla dikkate alınmalıdır. Derinin mikrobiyom bileşimi, derinin doğru bağışıklık fonksiyonu göstermesi için çok önemlidir ve fiziksel bariyer fonksiyonları ile birlikte, derinin travma ve enfeksiyon gibi potansiyel tehlikeli olayları tespit etme yetisine de sahiptir (24).

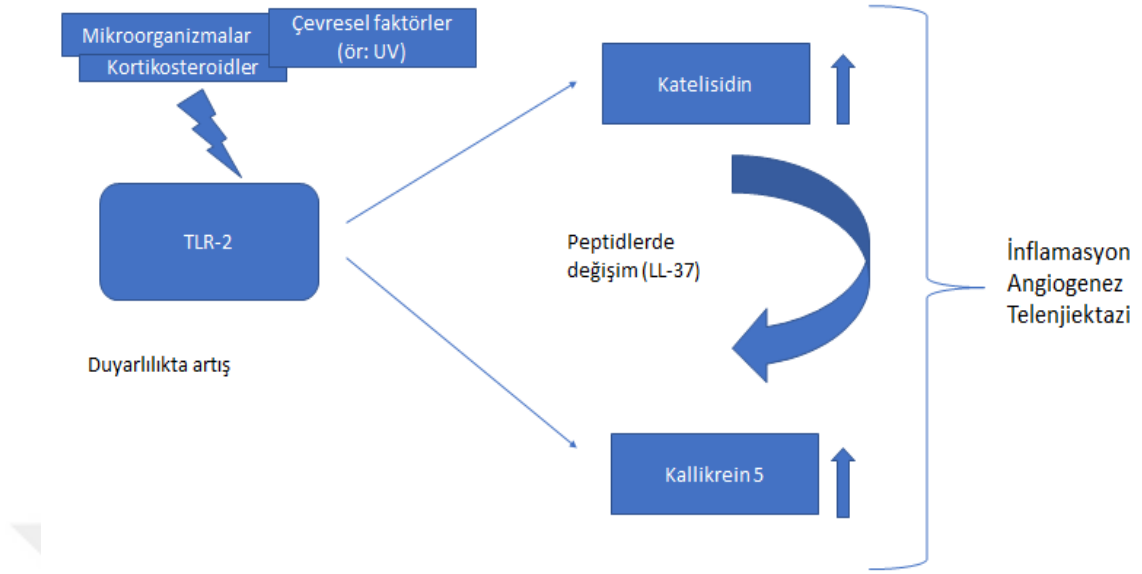
2.1.2.5 İmmün disregülasyon:

Doğal immün sistem organizmada spesifik olmayan patojenlere karşı savunma amacıyla antimikrobiyal peptidler salgılar. Katelisidinler deride eksprese edilir ve antimikrobiyal peptidler grubuna aittir. İmmünomodülatör, anjiyojenik ve antimikrobiyal özelliklere sahip insan katelisidin peptidi olan LL-37 rozaseanın patogeneğinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Rozasealı bireylerde katelisidin peptidleri deride artmış olup spesifik bir paternde bulunmaktadır. Bu durum da serin proteaz kallikrein 5 aktivitesi ve ekspresyonunda artış ve katelisidin öncüllerinde artmış üretime bağlanabilir. Katelisidin üretiminde ve proteaz aktivitesinde artışta diğer yollar dışında Toll-like receptor 2 (TLR2) de yer almaktadır.

Toll-benzeri reseptörler (TLR) katelisidin peptidi LL-37'nin üretimi ve aktivasyonunu düzenler. Rozasealı deride artmış olan TLR2 ekspresyonu serin proteaz kallikrein 5 aktivitesini (KLK5) uyarır ve böylelikle katelisidin prekürsörlerinin proinflamatuvar parçalara ayrılması sağlanır. Ayrıca TLR2'nin bilinen başka bir ligandı da kitindir. Kitin, demodeks gibi artropodların dış iskeletinde bulunur ve bu etkenin rozasea patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir. Artmış katelisidin üretimine ek olarak artmış proteaz aktivitesi de aktif küçük katelesidin parçalarının fazlalığına yol açar. Bu iki peptit sağlıklı deride bulunmamaktadır ve keratinositlerden proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'in salınmasını tetikler. Ayrıca katelisidin peptidler vasküler büyümeyi de uyarabilir. Yani, LL-37 keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) salınımını artırabilir (8). Hayvan çalışmalarında insan katelisidin peptidlerinin farelere enjeksiyonu ile eritem ve ödem gibi rozaseanın tipik semptomlarının oluşmuştur (25).

İmmün düzensizlik, rozasea patogenezinin önemli bir bileşenidir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu, antimikrobiyal peptitlerin ve sitokinlerin üretiminde artışa yol açar. Rozasea hastalarında lezyonlu deride daha yüksek bazalisidin ve kallikrein 5 (KLK5) seviyeleri saptanmıştır. Diğer memelilerde tanımlanmış olan çeşitli katelisinler vardır, ancak tek insan katelisini 18 kDa'lık insan katyonik antibakteriyel proteindir (hCAP18). Katelisin, nötrofillerin granüllerinde ve keratinositlerin gövdelerinde depolanan antimikrobiyal bir proteindir. İnaktif bir protein olan hCAP18, KLK5 ve proteinaz tarafından salgılanır ve aktif peptit formu olan LL-37'ye bölünür. LL-37, mantar, parazitler ve bakterilere karşı etkinlik gösterir ve mast hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve monosit granüllerinde eksprese edilir. LL-37 mast hücrelerinde degranülasyonu ve inflamatuvar medyatörlerin salınmasını destekler. Rozasealı insanların derilerinde LL-37 daha yüksek seviyelerde eksprese edilir ve daha küçük parçalara ayrılır. Küçük parçalara ayrılmış olan LL-37'nin immün sistemi aktive edici özellikleri vardır: lökosit kemotaksisi, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve anjiogenezi uyarır (23).

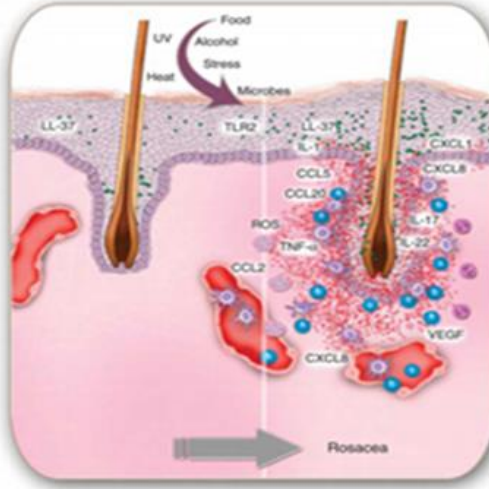
Rozasea hastalarında daha yüksek oranda Toll benzeri reseptör 2 (TLR2) ve Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) saptanmıştır. Membrana bağlı bir protein olan TLR2, viral, bakteriyel ve fungal patojenlere yanıt olarak bağışıklık sisteminin doğal kolunu aktive eder. Rozasealı deride keratinositler üzerinde TLR2'nin artmış ekspresyonu, endoplazmik retikulum stresi ve demodeksin varlığı dahil olmak üzere birçok faktörün sonucudur ve KLK5 ve LL-37'nin daha yüksek ekspresyon seviyelerine yol açar. MMP'ler, proenzimin bölünmesi yoluyla KLK5'i etkinleştirir. Rozasealı hastaların derisinde artmış MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri mevcuttur ve bu da KLK5 ve LL-37 seviyelerinin yükselmesine neden olabilir (23).



Şekil 1-Akne patogenezinde moleküler mekanizmalar (Yamasaki'den uyarlanarak çizilmiştir) (25).

Rozasealı deri hormonal değişimlere, çevresel faktörlere ve artmış TLR-2 nedeniyle mikrobiyal değişimlere karşı hassasdır. TLR-2'nin aktive olması katelisidin ve kallikrein 5 (KLK5) gibi efektör moleküllerde artışa sebep olur. KLK5 artışı da LL-37 gibi peptitlerin salınmasına neden olur. Salınan bu peptitler sayesinde inflamatuvar döngü başlar.

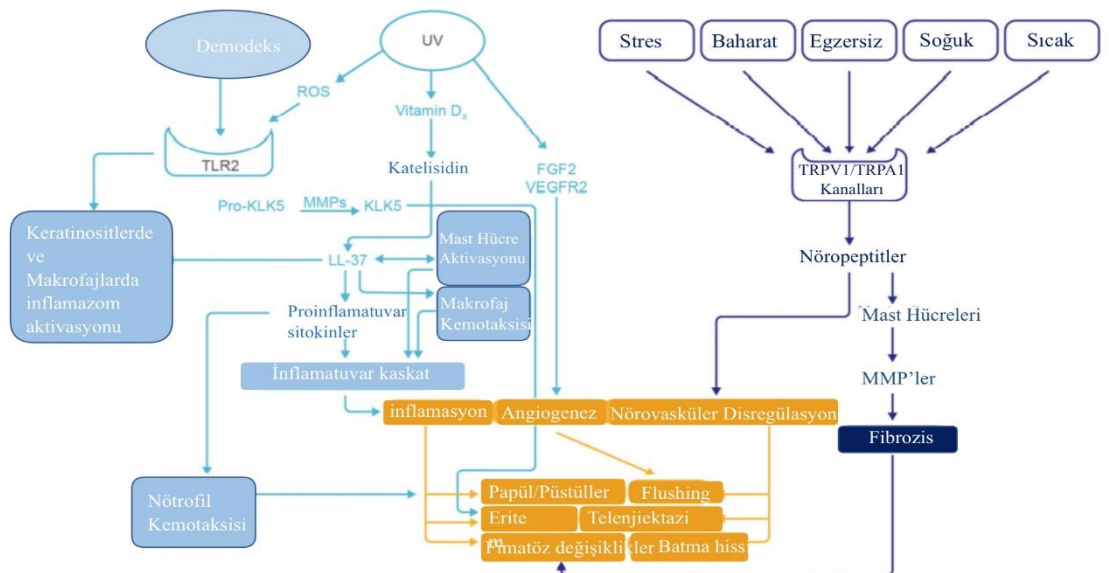
Şekil 2-Kemokin ve sitokinlerin rozasea patogeneziindeki rolü



Kemokin ve sitokinler rozaseanın tetiklenmesinde anahtar rol oynar. Sıcak, baharatlı gıdalar, duygusal stres, alkol, UV ışığı ve mikrobiyal etkenler gibi faktörler TNF-alfa ve IL-1 ile LL-37 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Daha sonra üretilen kemokinler de perifoliküler alanda T hücrelerinin birikimine neden olur. Bu T hücrelerinden de IL-17 ve IL-22 salınır ve UV ışığı ile beraber keratinositler CCL20, CXCL1, CXCL8, CCL20 salınır. Bu maddeler de TH17'leri ve nötrofilleri uyarır. Eş zamanlı olarak IL-17 ve GF üzerinden anjiogenezi indükler. Angiogenezi indükleyen diğer medyatörler ise CCL2, CXCL1, CXCL8 ve reaktif oksijen türleridir (ROS).

(Gerber ve arkadaşlarından uyarlanarak çizilmiştir) (7).

Şekil 3-Rozaseada Katelisinidin Yolağı



(Steinhoff ve arkadaşlarından uyarlanarak çizilmiştir) (26).

2.1.3 Rozasea Alt Tipleri

2.1.3.1 Eritematotelenjektazik Tip (ET):

Rozasea alt tipleri içinde en sık görülen formdur. Eritematotelenjektatik rozasea, yüzün santral bölümünde kızarıklık ve sabit eritem ile karakterizedir ve papülopüstüler rozasea ile eş zamanlı görülebilir (27). Tüm insanlarda emosyonel stres durumunda, sıcak ortamda bulunma veya egzersiz halinde birkaç saniye veya dakikalık flushing görülebilir (28). Ancak rozasealı bireylerde bu kızarma daha uzun sürelidir ve genellikle 10 dakikadan uzun sürelidir. Fasiyal eritem en yoğun olarak yüzün orta kısmında izlenir ancak yüzün diğer kısımlarında, kulaklarda, boyunda veya göğsün üst kısmında da görülebilir. Göz çevresinde tutulumun olmaması çok tipiktir. Telenjektaziler sıklıkla gözlenir. Duygusal stres, baharatlı yiyecekler, sıcak içecekler, sıcak/soğuk havalar, sıcak banyolar bu semptomları alevlendirebilir ancak atağın görülmesi için her zaman bir uyarı olması şart değildir. Bahsedilen bu fasiyal eriteme zaman zaman çok şiddetli olabilen yanma ve batma gibi sübjektif yakınmalar da eşlik edebilir. Kronik süreçte etkilenen deride kabalaşma ve skuamlanma görülebilir (1).



Resim 1a



Resim 1b

Resim 1a ve 1b: Eritematotelenjektatik tip rozasea hastasında bilateral malar bölgelerde, çenede, alında ve burun üzerinde telanjiektazilerin izlendiği eritemli plaklar (Çalışmaya dahil edilen hastanın fotoğraf onamı alınmıştır)

2.1.3.2 Papülopüstüler Tip (PP):

Papülopüstüler rozasea eritematelenjiyektatik tip ile beraber olabilir (27). Bu hastaların yüzünün orta kısmında oldukça belirgin bir eritem mevcuttur ve küçük papül ve püstüllerden oluşan inflamatuvar lezyonlar epizodik olarak veya kalıcı olarak eşlik edebilir. Bu lezyonlar çoğunlukla sebace foliküller olmak üzere folikül kaynaklıdır (1,29). Lezyonlar akne ile karışabilir ancak rozaseada komedonlar izlenmez (27). Eğer inflamatuvar lezyonlar derin yerleşmişse skar gelişimi ile sonuçlanabilir. Epizodik ataklarda ödem izlenebilir ancak genellikle gözden kaçır. Perioküler deri her zaman korunmuştur ve hemen komşuluğundaki deride yoğun kızarıklık dikkati çeker. Bu grup hastalarda da flushing görülebilir ancak eritematelenjiyektatik rozaseada olduğu kadar belirgin değildir. Telanjiyektazlar genellikle ince olarak bulunur, ancak genel olarak yoğun eritemli zemin tarafından görünümü engellenir (1,29).

2.1.3.3 Fimatöz Tip:

Bu alt tip daha nadir olarak görülmektedir ve büyük inflamatuvar nodüller, fronküller ve doku hiperplazisi ile karakterizedir. Bu bozukluklar özellikle burun ve yanaklarda daha az olarak ise alın, çene ve kulaklarda görülmektedir. Yüz hatları kabalaşır, kalınlaşır ve düzensiz hale gelir. Sonrasında inflamasyonlu, kalın, ödemli ve geniş porların izlendiği deri portakal kabuğu görünümünü alır (peau d'orange). Bu kaba görünümün oluşmasından inflamatuvar birikim, bağ doku hipertrofisi ve diffüz sebace bez hiperplazisi sorumludur. Rozaseanın diğer alt gruplarının aksine bu tip, erkek hastalarda daha sık görülür (28,29).

-Rinofima: Fimatöz rozaseadan en çok burun etkilenir ve burun distalindeki sebace bezlerin ve konnektif dokunun hipertrofisi sonucunda bu dismorfik yapı ortaya çıkar. Genel olarak benign bir hastalık olarak kabul edilir ancak rinofimanın karsinomlar ile olan ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Rinofimalı hastalar olası bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) gelişimi açısından takip edilmelidir (30,31).



Resim 2a



Resim 2b

Resim 2a ve 2b: Burun ve yanaklarda eritemli zeminde papülopüstüler lezyonlar ve rinofima (Çalışmaya dahil edilen hastanın fotoğrafı onamı alınmıştır).

2.1.3.4 Oküler Tip:

Oküler rozasea diğer rozasea tiplerine göre daha nadir görülmektedir ve dermatologlar tarafından daha az tanınmaktadır. Ancak bazı göz çalışmalarında insidansının %50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir (10). Bu nedenle göz muayenesinin rozasea muayenesinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenmektedir. Oküler rozaseası olan hastalar göz içinde yabancı cisim hissi, fotofobi, kaşıntı, kuruluk ve gözyaşından şikayet ederler. Yakınmalar genellikle bilateralidir. Muayenede blefarit, arpacık, keratit, korneal neovaskülarizasyon, ülserasyon ve hatta şiddetli vakalarda rüptür görülebilir. Görme keskinliğinde azalma eşlik edebilir. Bu semptomların hiçbirinin oküler rozasea için spesifik olmadığı unutulmamalıdır ve deri semptomları ile şiddeti arasında bağlantı yoktur (32,33) Ancak İran'da yapılan bir çalışmada oküler tutulum ile telenjiyektazilerin şiddeti ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur (32).

2.2 ROZASEANIN VARYANTLARI

2.2.1 Granülatöz Rozasea

Granülatöz rozasea farklı klinik prezentasyon ve histopatolojik bulgulara sahip olması nedeniyle ayrı bir hastalık varyantı olarak sınıflandırılmıştır. Bu form hastalıkta genellikle fasiyal eritem gözlemez, lezyonlar asimetrik yerleşimlidir ve fasiyal çıkıntılarla sınırlı değildir (34). Genellikle yanaklarda izlenir. Bu varyantta rozaseanın küçük papülopüstüler lezyonları yerine daha geniş granülatöz nodüller izlenir ve sıklıkla normal, eritemsiz deri üzerinde lokalize olurlar. Papül veya nodüller sarı, kahverengi veya kırmızı olabilir ve palpasyonda serttir (35).

Lezyonların histopatolojik incelemesinde epiteloid granülomlar görülür. Derin yerleşimli yapılar nedeni ile deride skar oluşumu görülebilir (34).

2.2.2 Fulminan Rozasea

Piyoderma fasiyale olarak da bilinir ve rozaseanın çok nadir bir türüdür. Hastalık sıklıkla genç kadınlarda ortaya çıkar ve papül, püstül, geniş birleşen nodüllerin, derin apselerin ve birleşik drenaj sinüslerinin aniden ortaya çıkması şeklinde kendini gösterir. Çene, yanaklar ve alın en sık tutulan alanlardır. Daha ciddi durumlarda yüzün tamamı etkilenebilir. Hastalık çok hafif bir rozasea öyküsü ile başlayabilir (15).

2.3 ROZASEANIN ÖZEL FORMLARI

2.3.1 Rozasea konglobata

Şiddetli rozaseası olan hastalar çok nadir olarak hemorajik nodüler apseler ve sertleşmiş plaklarla birlikte akne konglobatayı taklit eden bir reaksiyon gösterebilir. Bu form hastalık progresif ve kroniktir. Bu varyant esas olarak kadınlarda görülür ve halojen içeren preparatların oral yoldan alınmasıyla provoke olabilir. Önceden var olan ve sadece yüze sınırlı olan rozasea ve sırtta, göğüste, omuzlarda veya ekstremitelerde başka akne konglobata belirtisinin olmaması tanısız özelliklerdir (29).

2.3.2 Morbihan Hastalığı

Morbihan hastalığı, yüzde lokalize, kronik, kalıcı eritemle ve sert ödemle karakterize nadir bir durumdur. Bazı yazarlar tarafından klinik bir varyasyon olduğu

düşünülürken bazıları tarafından rozasea veya aknenin komplikasyonu olduğu öne sürülmektedir. Tedaviye dirençlidir (36).

2.3.3 Steroid ile indüklenen rozasea

Sistemik glukokortikoidlerin rozasea veya diğer inflamatuvar dermatozlarda kullanımı steroid ile indüklenene rozaseaya neden olabilir. Birçok durumda topikal glukokortikoidlerin kullanılması ile deride öncelikle bir iyilik hali olabilir ancak hızlı kesilmesi ile steroid atrofisi, telenjektaziler, papülopüstüler erüpsiyonlar ve koyu kırmızı eritem ile sonuçlanabilir. Hastalar deride baskı hissinden şikayet edebilir (8).

2.4 ROZASEADA HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Rozaseada histopatolojik bulgular biyopsi alınan derinin hastalık evresine bağlı olarak değişmektedir. Hastalığın arka planında güneş ışığı ilişkili deri hasar yaygındır ve bu nedenle prepeatlarda şiddetli solar elastoz sıklıkla izlenir. Erken evre lezyonlarda ektazik kan ve lenf damarları, perivasküler lenfosit infiltrasyonu, telenjektazi ve foliküler infundibulaya komşu alanda lenfosit ve nötrofil birikimleri izlenir.

Rozasea'nın ikinci evresinde, intrafoliküler nötrofil birikimleri ile epiteloïd histiosit ve lenfositlerin perifoliküler infiltratları görülür. İnfiltratın içinde lenfositler ve plazma hücreleri ile çevrili perifoliküler ve perivasküler non-kazeifiye epiteloïd granülomlar bulunabilir (12). İnfiltratlar sebace bez ve kanalları çevreleyebilir. Solar elastoz daha belirgin ve şiddetli olarak görülür. Üçüncü evrede ise bağ dokuda diffüz genişleme ve sebace foliküllerde hiperplazi izlenir. Tüm rozasea tiplerinde demodeks akarları preperatta izlenebilir (29).

Klasik fimatöz tipte klasik rozaseada olduğu sebace hiperplazi, telenjektazi ve perifoliküler inflamatuvar infiltrat görülür. Demodeks folliculorum enfestasyonu da preperatta görülebilir. Daha ileri vakalarda dermiste belirgin kalınlaşma ve pilosebace ünitede azalma görülür. Rinofimanin son evresinde lenf ödeme bağlı olarak elefantiaziste görülen bulgular saptanabilir (15).

Granülamatöz rozaseanın histopatolojik bulguları yüzeysel ve orta dermiste büyük santral boşluk ve onu çevreleyen nötrofil ve çok sayıda periferik histiosit ve lenfositlerin bulunduğu geniş granülomlar ile karakterizedir. Histiositik birikimlerin ortasında demodeks akarları veya eozinofilik kalıntıları izlenebilir (37).

2.5 AYIRICI TANILAR

Tablo 1.

Akne vulgaris	Derinin en sık dermatozlarından olan akne sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt ve göğüs gibi bölgelerde izlenir. Komedonlar sıklıkla görülür. Papül, püstül, kist, nodül ve skarlaşma izlenebilir (38). Aknede telenjektazi ve eritem çoğunlukla yoktur.
Demodeks İnfestasyonu:	Demodeks folliculorum, pilosebace folikül ve seboreik bezlerin saprofitik bir parazittir. Demodeks folikülit kaşıntılı papül ve püstüller, foliküler skuam, nodulokistik lezyonlar, blefarit ve kuruluk ile prezente olur. Bu hastalık HIV taşıyan bireylerde, diyabetik ve hematolojik malignitelere sahip immün yetmezlikli insanlarda daha sık görülür. Tanıda yüzeysel deri biyopsisi kullanılır ve rozaseadan 5/ cm ² 'den fazla akar kolonizasyonu olması ile ayrılır (39).
Seboreik dermatit	Seboreik dermatit derinin kronik ve yüzeysel inflamatuvar bir dermatozudur. Saçlı deri, yüz, göğüs, sırt ve kıvrım bölgeleri gibi sebace bezlerden zengin bölgelerde eritemli, yağlı sarı skuamla karakterizedir (40).
Bağ dokusu hastalıkları- SLE	SLE ve eritemotelenjektatik rozaseanın ayırımında dermoskopi faydalı olabilir. SLE'nin malar döküntüsünde beyaz halelerde çevrili kırmızımı/somon renginde foliküler tıkaçlar izlenirken rozaseada ağ benzeri damarlar (vasküler poligonlar) gözlenir (41).
Bağ dokusu hastalıkları- Dermatomiyoit (DM)	DM genellikle yüz ve göz kapakların ödemli eritem şeklinde ortaya çıkar. Göz kapağı tutulumu skuamli pembe yamalar, ödem veya morumsu (helitrop) raş şeklinde olabilir. Yüz tutulumu dışında vücudun diğer bölgelerinde de dermatolojik tutulum olabilir (saçlı deri tutulumu, parmakların üzerinde Gottron papülleri, psöriaziform döküntüler gibi). Hastaların çoğunluğunda proksimal kas tutulumuna bağlı simetrik kas güçsüzlüğü görülür. Altta yatan malignite olabilir. Otoantikorlar tanıda yardımcı olabilir (42).

Lupus miliaris disseminatus facie:	Lupus miliaris disseminatus faciei etyolojisi tam bilinmeyen nadir bir infalamtuvar dermatozdur; sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Hastalık klinik olarak asemptomatik papüler erüsiyonla karakterizedir ve lezyonlar santral yüzedir. Lezyonlar özellikle göz kapaklarının etrafında yerleşebilir. Ancak ekstrasfasyal tutulum da görülebilir. Hastalık kendi kendine düzelebilir ancak skar bırakabilir. Histopatolojik olarak kazeifiye nekroz yapan epiteloid granülomalar izlenir (43).
Nodüler sarkoidoz:	Sarkoidoz, birden fazla organda tutulum yapabilen kronik, inflamatuvar ve granülomatöz bir bozukluktur. Kesin etiyolojisi hala bilinmemektedir. Sarkoidoz, hastaların %20-%35'inde deri tutulumuna neden olabilir. Deri lezyonları çok çeşitlidir ancak papüler lezyonlar granülomatöz rozasea ile ayırıcı tanıya girmektedir. Histopatolojik incelemede non-kazeifiye granülomlar izlenebilir (44).
Perioral dermatit	Perioral dermatit toplumda oldukça sıktır ve eritemli zeminde ayırık püstül ve papüller ile karakterizedir. Skuam eşlik edebilir. Ağız çevresinde simetrik yerleşir ve vermilyon kenarın yaklaşık 5mm etrafında tutulum yapmaz. 25-35 yaş arasındaki kadınlarda sıktır ama çocuklarda da gözlenebilir. En sık sebebi florlu topikal kortikosteroidlerin kullanımıdır. Kaşıntı semptomu pek görülmezken yanma ve rahatsızlık hissi oluşabilir (45).

2.6 TEDAVİ

2.6.1 Genel Önlemler

Genel önlemler arasında hastanın bilgilendirilmesi ile güneşten ve diğer tetikleyicilerden korunması yer almaktadır. Hastalara aşırı soğuk veya sıcak gibi havalardan kaçınması, bu ortamlar arasında geçiş yapmaması, rüzgardan, güneş ışığı ve güneş yanığı gibi dış etkenlerden korunması gerektiği vurgulanmalıdır. Bunun dışında rozaseada tetikleyici olduğu bilinen emosyonel stresten uzak durmak hastalar için oldukça önemlidir. Alkol, kafein ve baharatlı yiyecekler semptomları artırabilir. Ayrıca deriye lokal olarak sürülen mentol, nane, ökalıptus, alkol içeren peelingler ve kremler alevlenmeye neden olabilir. Ayrıca derinin mikrotravmalarından

kaçınılmalıdır. Aşırı egzersiz de rozaseada alevlenmeye yol açabileceğinden hastalara ağır egzersiz yapmaması önerilmelidir (46).

Hastalara derilerini tahriş etmeyen temizleyiciler ve tıkayıcı olmayan nemlendiriciler seçmeleri önerilmelidir. Hastalar, sindet veya irritan olmayan temizleyici kullanarak nazıkçe yüzlerini yıkamalıdır. Cildin aşırı temizlenmesi ve mekanik travma epidermisin sıkıca düzenlenmiş stratum korneumunda tabakasında hasara neden olabilir ve derinin su ve lipid kaplı zarında kimyasal iritasyona neden olarak pH'ını değiştirir. Ayrıca topikal tedavi veya diğer ürünleri uygulamadan önce yüzün tamamen kurummasını beklemek önemlidir. Deri ıslakken bu uygulamaların yapılması yanma ve batma hissini artırabilir. Nemlendiriciler, cilt bariyerini korumak veya onarmak için en etkili ürünlerdir ve rozasea tedavisinde de oldukça önemlidir. Kokusuz ve sürfaktan içermeyen ürünler tercih edilmelidir. Özellikle yeşil veya sarı tonlu olan kozmetikler kızarıklık görünümünü azaltmada etkili olabilir ve hastanın özgüvenini artırmaya yardımcı olabilir. Ancak, temizleyiciler ve nemlendiricilerde olduğu gibi, iritasyonu en aza indirmek için özen gösterilmeli ve hastalara yanma, batma, kaşıntı gibi rahatsızlıklara neden olan ürünlerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir (47).

2.6.2 Güneşten Korunma

UV ışınlarının rozasea etyopatogenezinde rolü olduğu bilinmektedir ve güneşten korunma bu hastalarda majör öneme sahiptir. Güneşten korunmada çinko dioksit veya titanyum dioksit içeren fiziksel bariyerli ürünler kullanılmalı ve günlük kullanımın önemi vurgulanmalıdır. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi lokal iritasyona yol açabilecek ürünlerden kaçınılması önemlidir. Silikon içeren ürünler batma hissi ve eritemi azaltabilir. Bu nedenle silikonların dimetikon veya siklometikonları formlarını içeren güneş koruyucular iyi tolere edilebilirliği nedeni ile tercih edilebilir (48).

2.6.3 Topikal Tedaviler

Tablo 2.

Metronizadol	Yapılan birçok çift kör plasebo kontrollü çalışmada topikal metronidazolün rozasea tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Topikal metronidazol gebelik kategorisi B'dir (48).
Benzoil peroksit	Benzoil peroksit ve eritromisin jel kombinasyonu, metronidazol jel ile karşılaştırıldığında demodeks folliculorumu azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak benzoil peroksit tahriş edici olabilir ve sadece iyi tolere edilirse kullanılmalıdır (49).
Sodyum sülfasetamid ve Sülfür	Etki mekanizması net olarak ortaya konulmuş olmasa da sülfasetamid antibakteriyel aktivite gösterir ve sülfür bileşiklerinin keratolitik, antifungal özellikleri olduğu bilinmektedir. Demodeks akarlarına karşı da etkilidir (50).
Azelaik asit	Azelaik asit, doymuş bir dikarboksilik asittir. Azelaik asit, ROS üretimini ve IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe eder. Eritemin yanı sıra inflamatuvar lezyonlar da bu ajana çok iyi yanıt verir (49).
Topikal antibiyotikler	% 1'lik topikal klindamisin fosfat losyonun tetrasiklin ile karşılaştırıldığı çalışmada, klindamisin fosfatın ortalama püstül, papül ve nodül sayısını azaltırken, tetrasiklinin yalnızca papül ve nodül sayılarını başlangıca göre önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (51).
Topikal retinoidler	Tedavi yanıtın gelişmesi için uzun zaman gerekmesine ve gözle görülür bir iyileşme genellikle yalnızca birkaç ay sonra tespit edilebilmesine rağmen retinoidler papül ve püstül sayılarını azaltabilir ancak eritem ve

	telanjieltaziler üzerinde etkisizdir (50). İrritasyon yapabilir.
Topikal permetrin	Permetrinin antiparazitik özellikleri bilinmektedir. Genel olarak, % 5'lik permetrinin rozasea patogeneğinde rol olduğu bilinen D. folliculorum'un yoğun kolonizasyonuna karşı etkili bir araç olduğu bildirilmiştir (52).
Topikal ivermektin	İvermektin geniş spektrumlu antiparazitik aktivite gösteren bir ilaçtır. Papülopüstüler rozaseada pilosebase üniteye yerleşmiş demodeks akarlarını öldürmek dışında rozaseanın inflamatuvar lezyonlarının gelişmesinde rol oynayan hücresel ve humoral immün yanıtı azaltarak da etki gösterir. Tolerabilite iyidir ve ve kutanöz yan etki oranı çok düşüktür (53).
Brimonidin	Brimonidin α -2 adrenerjik reseptör agonistidir. FDA tarafından rozaseanın kalıcı eritemi için onaylanmış tek topikal tedavidir. Derideki vazodilatasyonu tersine çevirerek etki etmektedir (52).
Oksimetazolin hidroklorür	Oksimetazolin hidroklorür %1'lik krem yüz eriteminin tedavisi için yakın zamanda onaylanan yeni bir topikal ajandır. Alfa-1a adrenerjik reseptör agonisttir ve orta-şiddetli persistan eritemin tedavisinde kullanılabilir. Oksimetazolinin ilk uygulamasından bir saat sonra etkisinin başladığı ve yüz eritemini azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir (54).
Topikal kalsinörin inhibitörleri	Hastalığa neden olabilecek lokal immün ve enflamatuvar süreçleri azaltarak rozasea tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Pimekrolimus, kalsinörin fosfataz aktivitesini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu azaltmanın yanı sıra, mast hücreleri tarafından histamin salınımını da bloke eder (55).

İntralezyoner Botulinum Toksin	Rozasea ve flushing tedavisinde botulinum toksin intradermal enjeksiyon ile uygulanabilir. Mekanizması tam anlaşılamasa da kutanöz periferik otonom sinirlerden asetilkolin sentezinin engellenmesi ile kutanöz vazodilatasyonu baskılayarak etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca Botulinum toksinin, vazodilasyonda etkili olan P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) gibi inflamatuvar araçların salınımını inhibe ettiği de bilinmektedir (56).
Topikal dapson	Faghihi ve arkadaşları dapson jeli, papülopüstüler rozasea tedavisinde metronidazol jel kadar etkili bulunmuştur ancak bunu destekleyen geniş kohortlu çalışmalar mevcut değildir (57).

2.6.4 Sistemik Tedaviler

Tetrasiklin:

Tetrasiklinler geniş spektrumlu antibiyotikler olup rozasea tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların rozaseadaki etkisi antimikrobiyal etkisinden çok inflamasyon, hücre proliferasyonu, angiogenez ve apoptoz üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tetrasiklinler antiinflamatuvar etki göstererek rozasea tedavisinde etkili olabilmektedir. Papülopüstüler rozaseanın tedavisinde 3-4 hafta boyunca 250-1000 mg/gün şeklinde kullanılabilir (58).

Doksisiklin:

Doksisiklinin günlük antiinflamatuvar dozda kullanımı metaloproteinaz ekspresyonunu azaltarak, inflamatuvar sitokin ve reaktif oksijen türlerini düşürerek etki eder. Ayrıca nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu inhibe eder. Bu antiinflamatuvar etkilerin rozasea semptomlarını azaltmaya yarar sağladığı bildirilmiştir (48)

Metranidazol :

Altı hafta boyunca günde iki kez alınan 200 mg oral metronidazolün, papüler ve püstüler lezyonlarda belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir (52).

Makrolid grubu antibiyotikler:

Makrolid grubu antibiyotikler, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, TNF-alfa, lökotrien B4 ve bazı proinflamatuvar interlökinlerin (IL-1, 6, 8, 10) oluşumunu inhibe etmektedir. Ayrıca bu grup ilaçlar bazı transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu da baskılamaktadır. Bu moleküllerin rozasea tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (59).

İzotretinoin:

İzotretinoin, Toll benzeri reseptör 2 ekspresyonunu azaltarak şiddetli ve tedaviye dirençli papülopüstüler rozasea hastalarının tedavisinde faydalı olabilir. Rozasea tedavisi için birkaç çalışma günlük 0,5-1,0 mg / kg oral izotretinoin kullanmanın şiddetli papülopüstüler rozasea için etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir (FDA onaylı değildir). Bununla birlikte, çalışmalar, düşük doz izotretinoinin (günde 10 mg), daha az yan etki profili ile refrakter rozaseanın tedavisinde etkili olduğunu da göstermiştir (48).

Beta blokerler:

Selektif olmayan β -blokerlerin eritem ve flushingi azaltma mekanizmasının vasküler yapılardaki düz kaslarda bulunan β -adrenerjik reseptörleri inhibe etmesi olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçlar ayrıca gerginlik ve taşikardiyi de azaltarak rozaseanın flushing atakları azaltabilir. Karvediolol maddesinin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri de gösterilmiş olup tedavide etkinliğe bu yolla da katkıda bulunabilir (30).

2.6.5 Işık ve lazer tedavileri

Eritem ve telenjektazi tedavisi için çeşitli ışık sistemleri ve lazer cihazları kullanılabilir. Rozasea hastaları için lazer teknolojileri arasında frekansı ikiye katlanmış potasyum titanil fosfat (KTP) lazer (532 nm), neodim katkılı itriyum alüminyum granat lazer (Nd: YAG, 1064 nm) ve pulsed dye lazer (PDL) vardır. Bu lazerler hemoglobin tarafından emilen bir aralıktaki dalga boylarına sahiptir ve böylece vasküler yapıların tahribatına yol açar. Diğer seçenekler, yoğun darbeli ışık

(IPL) cihazları gibi ışık temelli tedavilerdir. IPL, eritem ve telenjektazi dışında papül ve püstüllere de etkir (60).

2.6.6 Fiziksel tedavi modaliteleri & Cerrahi:

Cerrahi seçenekler arasında eksizyon, elektrokoter, dermabrazyon ve lazer cerrahi (karbondioksit veya erbium:YAG laser) yer alır. Fimatoz rozaseada fiziksel bir tedavi yöntemi olan kriyoterapi de kullanılabilir (60).

3.ATEROSKLEROZ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

3.1 ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin basitçe lipidler ile dolmasıyla oluşan sinsi, multifokal ve immünoinflamatuvar bir hastalıktır. Lökositler gibi inflamatuvar hücreler, endotel ve damarların intima tabakasındaki düz kaslar bu hastalığın gelişmesinde rol oynayan ana faktörlerdir (61).

Aterosklerozun patolojik süreci, lipidlerin arter duvarlarında subendotelyal tabakadan başlayarak birikmesiyle başlar. Biriken bu lipidler inflamatuvar süreci tetikleyerek lökositlerin damar duvarına çekilmesiyle süreci devam ettirir. İnflamasyon endotelyal disfonksiyonun daha da belirginleşmesine neden olur ve ekstraselüler matriksin (ECM) yeniden şekillenmesini sağlar. Tüm bunlar sonucunda da trombosit aktivasyonu ve tromboz yoluyla tam damar tıkanmasına yol açabilen, yırtılmaya eğilimli kalsifiye, hassas plaklar oluşur. Bu vasküler yeniden şekillenmeyi artırma süreci, başlangıçta en içteki tabaka olan tunika intimanın yaygın kalınlaşması ve alttaki tunika medyaya göre intima kalınlığında bir artış olarak kendini gösterir. Yeniden şekillenmenin olduğu bu erken aşamalar, hayatın ikinci on yılından başlayarak, erken yaşlarda da gözlemlenmiştir.

Yaygın intimal kalınlaşma esas olarak lipit birikiminden kaynaklanır. ECM ile ilişkili lipoproteinlerin birikimi, aterosklerotikların lezyon oluşumundaki ilk adımdır. Özellikle proteoglikanların ECM-protein sınıfı, lipoproteinlere yüksek afiniteye sahip olmaları nedeniyle lipid komplekslerinin bağlanması için anahtar bir görevdedir. Oksidasyona ve agregasyona eğilimli lipoprotein-proteoglikan kompleksleri, bunları çevreleyen vasküler düz kas hücreleri (vSMC) ve endotel hücreleri oksidatif stres

kaynağı oluşturur. Bu süreç, lipoprotein-proteoglikan komplekslerini fagositoz yapan ve aterosklerotik plakta köpük hücrelerinin birikmesine yol açan düz kas hücrelerinden kaynaklanan Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) artışına bağlı olarak makrofajların birikimini tetikler. Makrofaj sayısının artması ve üretilen inflamatuvar sitokinlerin salınması nedeniyle, vasküler düz kas hücreleri dinlenme durumlarından daha fibroproliferatif bir duruma doğru geçiş gösterir (62,63).

Aterosklerozun ana klinik manifestasyonları periferik arter hastalığı (PAH), iskemik inme ve iskemik kalp hastalıklarıdır (İKH). Ateroskleroz gelişiminde yaygın olarak kabul edilmiş ve değiştirilebilir risk faktörler olarak sigara, yüksek kan basıncı, artmış kan kolesterolü, diyabetes mellitus ve kilo tanımlanmıştır (64).

3.2 ROZASEA VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

Rozasea ve kardiyometabolik sendrom hem kronik inflamasyon hem de proinflamatuvar fenotip ile ilişkilidir. Klinik kanıtlar rozasea ile kardiyometabolik sendromun hipertansiyon ve obezite ögeleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Rozaseanın hipertansiyon, obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ETR, PP rozasea ve oküler rozaseada sistemik inflamasyonu gösteren ESH, CRP ve lökositlerde hafif artış görülebilirken fulminan rozaseada bu değerler daha yüksek olarak saptanabilir (65). Geniş bir retrospektif incelemede, rozaseanın oral tetrasiklin ile tedavi edilmesinin vasküler hastalık insidansını azalttığı bulunmuştur. Tetrasiklinlerin anti-inflamatuvar özelliklerinin, rozasealı bireylerin kardiyovasküler sistemi üzerinde yararlı ikincil etkilere sahip olabileceği öne sürülmektedir. Bu da rozaseadaki inflamatuvar süreci gösteren bir veridir (66). Ayrıca Belli ve arkadaşları tarafından yapılan bir kesitsel çalışmada rozasealı hastaların epikardiyal yağ kalınlığı ve karotis intima-media kalınlığının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (67).

Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet, dislipidemi, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların anlamlı olarak rozasea ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu derlemede rozaseadaki kronik inflamasyonun sistemik olabileceği belirtilmektedir. Psöriazise benzer şekilde, rozaseadaki sistemik inflamasyon da kardiyovasküler olay riskini artıran vasküler değişikliklere yol açabilir (68).

3.3 ROZASEA VE METABOLİK SENDROM

Metabolik sendromun klinik bulgularından olan insülin direnci rozasea hastalarında mevcut olabilir. Bunun yanı sıra, diyabet ve dislipidemi de rozasealı bireylerde gözlenebilir. Beden Kitle Endeksinin yükseldiği hastalarda rozasea sıklığı artmıştır. Bu gibi komorbiditelerin rozasea hastalarında taranması gizli vakaların erken tanı almasını sağlar. Ayrıca, insülin direnci, diyabet ve dislipidemisi olan kişilerin rozasea açısından detaylı incelenmesi de rozasea vakalarının erken evrede tanı almasını sağlayıp prognozu iyileştirir (2).

Belli ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmaya yaş, cinsiyet ve beden kitle endeksi açısından eşleştirilmiş 47 rozasea hastası ve 50 kontrol dahil edilmiştir. Bu hastalardan 24'ünde eritematotelenjiyektatik, 22'sinde papülopüstüler ve birinde fimatöz rozasea mevcuttu. Çalışmada, rozasea hastalarında metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (69). Belli ve ark. bir başka çalışmada da rozasea hastalarında hematolojik parametreler ve rozasea ilişkisini incelemiştir. Çalışmada, yüksek nötrofil/lenfosit oranı olan rozasea hastalarında insülin rezistansı ve kardiyovasküler risk faktörlerinde artış saptanmıştır. Ayrıca monosit/HDL oranının artmış olduğu rozasea hastalarında insülin rezistansı sıklığı anlamlı olarak artmış olup monosit/HDLoranı rozasea hastalarında metabolik sendromu taramak amacıyla kullanılabilir. (10).

Demodeks enfestasyonu da rozasea patogenezinde rol oynamaktadır. Özer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olan kişilerde demodeks enfestasyonunun daha yoğun olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Metabolik sendrom ve yüksek kan glukozu seviyelerinin demodeks enfestasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle de metabolik sendromu olan kişilerde rozasea sıklığının arttığı fikri oluşmuştur (70).

3.4 AKIM ARACILI DİLATASYONUN ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ERKEN ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ

Endotel, vasküler dokuları ile akan kan arasında koruyucu bir bariyer görevi gören ve damarların iç kısmında bulunan tek hücreli bir tabakadır. Endotelyal bu örtü, bazal olarak ya da fiziksel / kimyasal bir uyarıya yanıt olarak nitrik oksit (NO) salgılar. Bu üretilen NO, vasküler tonusu ve inflamasyon yanıtını düzenlemede etkilidir. Hücrel çöğalmayı ve trombozu önleyerek vasküler sağlığın korunmasında çok önemli rol oynar. Endotel disfonksiyonunda (ED) endotel hücrelerinin normal fonksiyonları bozulur ve NO gibi vazodilatörler negatif yönde etkilenecek çeşitli vasküler patolojiler oluşur. Akım aracılı dilatasyon (AAD), ED'nin değerlendirilmesinde en önemli non-invaziv araç olup reaktif hipereminin neden olduğu damar çapı genişlemesinin ölçümüne dayanır. Daha yüksek AAD yüzdesi, sağlıklı bir endotel fonksiyonu gösterirken azalmış değerler endotel disfonksiyonuna işaret eder. ED, aterosklerozun ve diğer koroner hastalıkların görülmesinde önce tespit edilebilir ve bu da AAD'yi kardiyovasküler olayların güvenilir bir erken evre prediktörü yapmaktadır (71).

Akım aracılı dilatasyon (AAD) testi, 1989'da literatüre tanıtılmıştır ve ön kolda oklüzyon yaratılması sonrasında nitrik oksit üretimini ve brakiyal arterin vazodilatasyonunu sağlayan reaktif hiperemi oluşması esasına dayanır. AAD testi günümüzde insanlarda endotel fonksiyonunu göstermek için yaygın olarak kullanılan, invazif olmayan, ultrasonografik bir değerlendirme metodudur ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir (72). Nitrik oksit ancak sağlıklı bir endotelden salınabilmektedir. Doğru şekilde ölçüldüğünde, endotel fonksiyonunun AAD ile değerlendirilmesi insanlarda endotel kaynaklı NO biyoyararlanımı için yararlı bir analizdir. AAD testi sırasında brakiyal arterin kan akımının manşon ile sekteye uğratılmasından sonra (suprasistolik manşon oklüzyonu) vazodilatasyon ve kan akımında akut artış meydana gelir. Ölçüm yüksek çözünürlüklü, multifrekans lineer ultrason probu ile yapılır. Hasta supin pozisyonda yatarken önce bazal olarak brakiyal arter çapı (iki endotel arası) olacak şekilde ölçülür. Ölçüm 3 ayrı yerden alınır ve ortalaması bazal değer olarak kabul edilir. Daha sonra hastanın koluna takılmış olan manşon radyal nabız kaybolana kadar şişirilir. Hasta 5 dakika bu şekilde istirahat eder. Daha sonra manşon gevşetilir ve 1 dakika sonra ölçüm alınır. Brakiyal arterin çap ölçümü 3 ayrı yerden alınır ve ortalaması akım sonrası değer olarak kabul edilir. Bazal

ve akım sonrası değerlerin arasındaki farkın yüzdesel değeri akım aracılı dilatasyon değeri olarak kabul edilir (73,74).

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin gelişiminde majör faktördür (75). Ateroskleroz da aslında bir endotelyal disfonksiyondur. Aterosklerozun myokard infarktüsü ve inme gibi komplikasyonları batıda mortalitenin en sık sebebidir. Vasküler endotelin otokrin, parakrin ve endokrin sinyallerde rol aldığı bilinmektedir. Endotel tabakasının bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin erken safhasında olduğu bilinmektedir. AAD endotelyal disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılan bir araçtır (76). AAD ölçümü invaziv olmayan, tekrarlanabilir, ucuz ve gerçekleştirmesi kolay bir yöntemdir (6). Bozulmuş AAD, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir ve bu aslında subklinik hedef organ hasarının erken bir bulgusudur. Brakiyal arterden ölçülen AAD, kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde karotis intima-media kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir (77).

Artmış kan akımına ve lokal asetilkoline yanıt olarak önceden daraltılmış büyük arterlerin endotele bağlı genişlemesi, darlık ve tıkaçıcı lezyonların gelişmesinden önce aterosklerozun erken aşamasında bozulur (78). Yapılan bir çalışmada, multiple kardiyovasküler risk faktörüne göre ayarlandıktan sonra, AAD, intermittan klaudikatio, inme, perkutan girişim, kardiyovasküler ölüm, myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyal by-pass cerrahisini de içeren birçok durum için bağımsız ve güçlü bir gösterge olarak bulunmuştur (6).

3.5 ATEROSKLEROZDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), periferik kanda hemogramdan hesaplanan, ucuz ve noninvaziv basit bir testtir. Sistemik inflamasyonun önemli bir parametresi olduğu bildirilmiştir (79).

Lökositlerin dağılımının otonom sinir sistemi tarafından düzenlendiği bildirilmiştir. Granülositler adrenerjik reseptörlere sahipken lenfositler kolinerjik reseptörlere sahiptir. Bu bilgiye göre granülositlerin sayısı ve işlevi sempatik sinirler tarafından uyarılırken, lenfositlerinki ise parasempatik sinirler tarafından uyarılır. Bu

nedenle, daha yüksek bir NLO seviyesi, daha yüksek bir sempatik / parasempatik fonksiyon oranının göstergesi olabilir (80).

Lökosit (WBC) sayısı, klinik uygulamada yararlı bir inflamatuvar biyobelirteçtir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ayrıca sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabilir ve NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Bu oran miyokard enfarktüsü ve yüksek koroner arter hastalığı riski için öngörü gücüne sahip, kolayca erişilebilir bir inflamatuvar belirteçtir. Ayrıca, birçok epidemiyolojik çalışmada, NLO ile değerlendirilen kronik düşük dereceli inflamasyonun, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve yaşam tarzı alışkanlıkları gibi risk faktörleriyle bağlantılı olduğunu vurgulamıştır. WBC değerleri normal aralıklarda olsa dahi, yüksek NLO varlığı aterosklerotik olaylarla ilişkilendirilmiştir (81).

Türkiye’de psöriazisli hastalar üzerinde yapılan ve bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre NLO’yu değerlendiren bir çalışmada sedefli hastalarda NLO’nun sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.01$) (79). Yapılan bir çalışmada yüksek NL oranlarının arteriyel sertlik ve koroner kalsiyum skoru ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (80). Öztürk ve arkadaşları tarafından Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan prospektif çalışmada Behçet hastalarının karotis intima media kalınlığı ile N/L oranları arasında korelasyon saptanmıştır. Bu da inflamatuvar özellikleri bilinen Behçet Hastalığı’nda endotelial disfonksiyonunu göstermektedir (82).

Rozaseanın kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu bilinmektedir. Yapılan son çalışmalarda, rozasea hastalarında hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek LL-37 seviyeleri, yüksek inflamatuvar sitokinler, endoplazmik retikulum stresi ve oksidatif stres benzer patofizyolojik süreçler, ateroskleroz, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde gösterilmiştir. Belli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rozasea hastalarında nötrofil/lenfosit oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve nötrofil/lenfosit oranının CRP seviyeleri ile korele olduğu saptanmıştır (10).

3.6 ATEROSKLEROZDA PLATELET/LENFOSİT ORANI

Yapılan çalışmalarda psöriaziste subklinik inflamasyonun olduğu gösterilmiştir. Bu inflamasyon da diyabet ve diğer kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok komorbidite ile ilişkilidir. Platelet/lenfosit oranının (PLO) iyi bir subklinik sistemik inflamasyon göstergesi olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanserde kötü prognozu işaret ettiği bildirilmiştir. Asahina ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada psöriazis hastalarında biyolojik ajan kullanımına verilen hastalık cevabı ile bu oran arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yani, inflamasyon baskılandığında bu oran da paralel olarak düşmektedir (83). Ancak Türkiye’de inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen rozasea hastalarında yapılan bir çalışmada nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmadığı bildirilmiştir (84). Kronik inflamatuvar bir dermatoz olan atopik dermatitli hastalarda ise sağlıklı kontrollere göre NL oranı ve PL oranının artmış olduğu yapılan bir araştırmada saptanmıştır (85).

Ateroskleroz gelişiminde lökositlerin, özellikle monositlerin ve T lenfositlerin merkezi rolü iyi bilinmektedir. İnflamatuvar endotele yapışan aktive trombositlerin lökosit alımını, aktivasyonunu ve göçünü artırabileceğine ve böylece aterosklerozun altında yatan inflamatuvar süreçleri artırabileceğine dair artan kanıtlar vardır (86).

Periferik kanda düşük kan lenfosit sayısının, koroner arter hastalığında (KAH) zayıf kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerden türetilen platelet-lenfosit oranı (PLO), birçok kardiyovasküler hastalıkta önemli bir prognostik faktör olarak kullanılan inflamatuvar yanıtın derecesini gösteren faydalı bir parametredir. Ek olarak, PLO'nun kardiyovasküler hastalıkta prediktif ve prognostik olduğu kanıtlanmış CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm bu durumlar birlikte değerlendirildiğinde hem trombositoz hem de lenfositopeni sistemik inflamasyonu yansıtmaktadır (87).

3.7 ATEROSKLEROZDA ORTALAMA PLATELET HACMİ (MPV)

Yüksek ortalama platelet hacmine (MPV) sahip trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha fazla mediatör salgılar. Bu mediatörler inflamasyon ve aterogeneze katkıda bulunabilir (88). Büyük trombositlerin daha büyük bir granül içeriğine sahip olduğu ve bu nedenle hemostatik, vazomotor ve

proinflatuar işlevlerini daha etkinlikle rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, artmış trombosit hacmi artan trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir. Trombosit aktivasyonunun bir belirleyicisi olan MPV, aterotromboz için bir risk faktörüdür. MPV'deki artış, akut miyokardiyal infarktüsü, akut miyokardiyal iskemi, koroner ateroskleroz ve inme oluşumunda rol oynayabilir (89).

MPV, trombosit aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır ve artmış trombosit aktivasyonu ile aterosklerozun patogenezi arasında bir ilişki gösterilmiştir. Türkiye’de psöriazis hastaları ve kontrol gruplarının MPV değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada psöriazisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre MPV değerlerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psöriazisli bireylerde altta yatan kardiyak hastalık olsun veya olmasın trombositlerin artmış aktivasyonu söz konusudur. Yapılan birçok çalışmada da psöriazis artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (90).

Büyük hacimli trombositler, daha yüksek hücre içi tromboksan A2 ve âTG seviyeleri ilişkilidir ve ayrıca prokoagülan yüzey proteinlerinin artan seviyeleri ile daha büyük bir protrombotik potansiyele sahiptirler. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, sigara kullanımı, diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon ve artmış kolesterol gibi bilinen koroner arter hastalığı risk faktörlerine sahip birkaç hasta grubunda artmış MPV kaydedilmiştir. Ayrıca, MPV'deki artışı açıklama mekanizmasından bağımsız olarak yapılan popülasyon çalışmalarında da MPV'nin kardiyovasküler hastalık şiddet ve prognozunu belirlemede basit ve kolayca uygulanabilir bir test olduğu gösterilmiştir (91).

4.GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1 ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hasta verilerinin kullanımı için ve hastaların bu merkezde değerlendirilmesi için SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği tarafından onay verilmiştir. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) tarafından tez çalışması için onay verilmiştir.

Çalışma, SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 2021-12 karar numarası ile onay almıştır.

4.2 ÇALIŞMA DİZAYNI VE OLGU SEÇİMİ:

Çalışmamız gözlemsel, vaka-kontrollü olarak tasarlanmıştır ve 15.04.2021-31.05.2021 tarihleri arasında SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Kardiyoloji Kliniklerinde yapılmıştır.

Dermatoloji kliniğine başvuran, 18-65 yaş arası rozasea tanısı almış hastalar ve yaş ile cinsiyet olarak rozasea grubu ile eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Ocak 2017-Mart 2021 tarihleri arasında rozasea tanısı almış olan bireyler SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniği hasta dosyaları ve veri tabanından taranmıştır ve yaş grubu uygun olan, dahil etme kriterlerini karşılayan hastalar çalışma için aranarak hastaneye davet edilmiştir. Vizit sırasında dışlama kriterlerine sahip hastalar dermatolojik muayene ve tedavisi yapıldıktan sonra çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubundaki hastalar ise SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine rutin kontrol için başvurmuş sağlıklı gönüllülerden alınmıştır.

Hipertansif hastalık, tip I veya II diyabetes mellitus, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği, son üç ayda kronik steroid kullanımı, OKS veya HRT tedavisi kullanan kadınlar, gebeler, laktasyon dönemindeki kadınlar, alkol kötüye kullanım öyküsü olanlar, antihipertansif veya antiagregan ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.3 ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA FORMLARININ HAZIRLANMASI

Tez çalışmamız gözlemsel, vaka-kontrollü olarak dizayn edilmiştir (STROBE) (92) ve 15.04.2021-31.05.2021 tarihleri arasında SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Kardiyoloji Klinikleri'nde yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın amacı anlatılmıştır ve hem hasta hem de kontrol grubundaki katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır (EK 3). Çalışmada veri toplama aracı olarak özel hazırlanan olgu bildirim formu kullanılmıştır (EK 1).

Rozasea grubunda dermatolojik muayenede hastaların Fitzpatrick deri tipi, rozasea tipi, rozasea yerleşim yeri ve şiddeti değerlendirilmiştir. Bunun dışında rozaseayı tetikleyen faktörler, sigara, alkol ve egzersiz alışkanlıkları ile ailede rozasea hikayesi olup olmadığı ve ailede kardiyak hastalık olup olmadığı kaydedilmiştir. Rozasea alt guruplarına göre hastalar eritematelenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rozasea olarak gruplanmıştır. Alt tipler arasında çakışma olması durumunda baskın olan tip kaydedilmiştir. Sadece oküler rozaseası olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubundaki hastalar ise SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne rutin kontrol için başvurmuş sağlıklı gönüllülerden alınmıştır. Hastaların yaşı, boy ve kilosu, bel ve kalça çevreleri ölçülerek kaydedilmiştir. Tüm katılımcıların Fitzpatrick deri tipi, sigara, alkol ve egzersiz alışkanlıkları, ailede rozasea hikayesi olup olmadığı ve ailede kardiyak hastalık olup olmadığı (prematür KV hastalık dahil) kaydedilmiştir. Ayrıca boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçülerek kaydedilmiştir. Bu değerler üzerinden vücut- kitle ve bel-kalça oranları hesaplanmıştır.

8 saatlik açlıktan sonra tüm katılımcıların açlık kan şekeri, hemogram, sedimentasyon, CRP, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL tetkikleri periferik venöz kandan çalışılmıştır.

Hem kontrol hem de rozasea grubunun aynı gün içinde akım aracılı dilatasyon tetkiki SBÜ Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde çalışma için kör olan bir kardiyoloji uzmanı tarafından sağ kol brakiyal arterden hesaplanmıştır. Sağ brakiyal arter antekübital fossanın biraz proksimalinde palpe ederek bulunmuştur ve ultrason probu ile teyit edilmiştir. Bu işlemden sonra arterin bazal çapı 3 kez ardışık

olarak ölçölüp ortalaması alınarak not edilmiştir. Daha sonra ön kola manşon takılmıştır ve katılımcılar beş dakika boyunca supin pozisyonda, oda sıcaklığında yatar halde bekletilmiştir. Beş dakika sonra manşon gevşetilmiş ve bir dakika sonra da ikinci ölçüm alınmıştır. İkinci ölçüm de 3 kez tekrarlanıp ortalaması alınarak kaydedilmiştir. Akım aracılı dilatasyon ölçümünden önce için her hastanın arteryal tansiyonu sol kolun brakiyal arterinden ölçülmüştür.

Ölçümler yapılmadan önce hastanın 8 saatlik açlığı olmasına, işlemten 15 dakika önce oturarak dinlenmiş olmasına, 24 saat öncesinde egzersiz yapmamış olmasına, 12 saat öncesinde sigara ve alkol tüketmemiş olmasına dikkat edilmiştir. Menstrüasyon dönemindeki kadınların ölçümü daha sonraki bir tarihe ertelenmiştir.

4.3.1 Olguların Klinik Değerlendirilmesi

Rozaseayı şiddetlendiren faktörler olarak bildirilmiş olan UV, rüzgar, sıcak ve soğuk hava, kafein, baharatlı gıdalar, alkol tüketimi, emosyonel stres ve egzersiz ile hastalıklarının tetiklenip tetiklenmediği rozasea grubundaki her hastaya sorularak her bir faktör için verilen cevap “var/yok” olarak kaydedildi. Bu basamaktan sonra rozasea tanısı alan tüm hastalar 2002 yılında Amerikan Ulusal Rozasea Derneği’nin önerdiği sınıflamaya göre eritematotelenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olmak üzere dört ayrı klinik tipe ayrıldı. Yalnızca oküler tutulumu olan ve deri tutulumu olmayan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Lezyon tutulum yerleri burun, yanak, alın, çene ve ekstrasfasial olmak üzere “var/ yok” şeklinde olgu değerlendirme formuna kaydedildi. Tüm yüz tutulumu olan hastalar ayrıca not edildi.

Katılımcıların rozasea şiddeti, Amerikan Ulusal Rozasea Derneği’nin önerdiği hastalık derecelendirme sistemi ile rozasea klinik şiddet puan kartı kullanılarak saptandı. Bu puan kartına dayanarak hastalar primer ve sekonder özelliklerine göre değerlendirildikten sonra hasta ve hekim tarafından global değerlendirme puanı verildi. Flushing (geçici eritem), kalıcı eritem, papül-püstül ve telenjektaziler primer özellik olarak; yanma ve sızlama, kuru görünüm, plak varlığı, ödem, göz tutulumu, fimatöz değişim ve ekstrasfasial tutulum ise sekonder özellikler olarak not edildi. Her bir özellik sıklığına, şiddetine, sayısına ve yayılım derecesine göre 0- yok,1-hafif, 2-orta,3-şiddetli olarak puanlandı. Klinisyenin global rozasea şiddeti, her bir alt tip için

primer ve sekonder özelliklerin varlığı ve şiddeti baz alınarak klinisyen tarafından değerlendirildi. Buna göre 1 puan “hafif”, 2 puan “orta”, 3 puan ise “şiddetli” olarak kaydedildi. Farklı rozasea alt tiplerinin özelliklerinin beraber görüldüğü hastalarda ise puanlama baskın olan alt tip baz alınarak yapıldı.

4.3.2 Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Örneklerin toplanması, saklanması ve çalışılması:

8 saat açlıktan sonra periferik venden alınan kan parametreleri değerlendirilmiştir. Açlık kan şekeri, tam kan sayımı (nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, trombosit sayısı ve MPV), total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-Reaktif Protein düzeyleri değerlendirilmiştir.

4.3.3 Antropometrik Ölçümler:

Bel ve kalça çevresi ölçümleri vizit sırasında santimetre cinsinden mezura ile ölçülmüştür. Daha sonra bel/kalça oranı hesaplanarak not edilmiştir. Bel çevresi katılımcı ayaktayken yan iliyak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından, kalça çevresi ölçümü ise kalçanın en geniş kısmının etrafından alınmıştır. Katılımcıların boy ve kiloları ölçüldükten sonra beden kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır (kg/m²).

4.3.4 Arteryal Kan Basıncı:

Hasta ve kontrol gruplarının akım aracılı dilatasyon değerlendirilmesinden önce, hasta supin pozisyonda dinlenir halde iken sol brakiyal arterden manuel olarak ölçülmüş olan sistolik ve diyastolik kan basınçları mmHg cinsinden kaydedildi.

4.3.5 Akım Aracılı Dilatasyon (AAD) Ölçümü

Akım aracılı dilatasyon tetkiki hastaların 8 saatlik açlık uygulamasından sonra yapıldı. Hastaların hiçbirisi 12 saat öncesinde kafeinli içecek veya alkol tüketmemişti ve sigara içmemişti. İşlem öncesinde hasta egzersiz yapmadı ve işleme alınmadan önce 10-15 dakika dinlendirildi. Ölçüm işlemi yapılan muayene odası optimal oda sıcaklığındaydı (22-23°C). Akım aracılı dilatasyon ölçme işlemi hasta rahat bir şekilde sırt üstü yatarak gerçekleştirildi ve öncesinde sol brakiyal arterden sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçülüp mmHg cinsinden kaydedildi. AAD ölçümü için sağ brakiyal arter kullanıldı ve ultrason probu deride arter üzerine koyulmadan önce antekübital fossanın medialinde brakiyel arter palpe edildi. Bütün hasta ve sağlıklı

katılımcıların ölçümleri çalışma için kör olan tek bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Ölümelerde General Electric Vivid 3 ekokardiyografi cihazı, General Electric 10 L lineer probu kullanıldı. Prob uzunlamasına kesitte arter üzerine konularak arter trasesi tespit edildi. Arterin tortuozaite göstermediği düz bir segment bulunup görüntü kaydedildi. Daha sonra ultrasonografi cihazının büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Damar çapı tunika intimadan tunika intimaya ölçüldü ve bu ölçüm 3 kere yapılarak ortalaması alındı. Bulunan bu değer brakiyal arterin bazal çapı (BÇ) olarak kaydedildi.

Bazal çap alındıktan sonra hastanın aynı taraf önkoluna manşon yerleştirildi ve bazalde ölçülen sistolik tansiyon değerininin 50 mmHg üzerine çıkılarak manşon kilitletti. Manşon beş dakika bu şekilde bırakıldı. Manşon indirildikten bir dakika sonra da yukarıda bahsedilen metod ile brakiyal arterin akım sonrası çapı üç kez ölçüldü. Brakiyal arterin endotel bağımlı vazodilatör yanıt çapı (EBVDYÇ) olarak kabul edilen değer ise bu üç ölçümün ortalaması olarak not edildi. Akım aracılı dilatasyon ise bazal çapın endotel bağımlı vazodilatör yanıtına oranının yüzde cinsinden ifadesi olarak “ $AAD = ((EBVDYÇ) / BÇ) \times 100$ ” denklemi ile hesaplandı.

Brakiyal arterden ölçülen AAD değerinin cut-off değeri Celermajer tarafından %10 olarak saptanmıştır (93). Ancak bu değer genel geçer bir sayısı olmamakla birlikte AAD düştükçe endotel disfonksiyonu artmaktadır denilebilir (6). Literatürde farklı çalışmalarda AAD cevabı için farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda sağlıklı erişkin bireylerdeki dilatasyon cevabının %10-20 arasında olması gerektiği bildirilirken (74), bazı çalışmalarda bu oran %5-10 olarak verilmiştir (94). Yapılan başka bir çalışmada ise brakiyal arterden ölçülen AAD <% 10'un egzersiz miyokardiyal perfüzyon görüntülemesiyle tespit edildiği üzere iskemi için % 95 negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda bu veriler ışığında cut-off değeri %10 olarak alınmıştır. Yani, AAD'nin %10'un altında olan değerler endotel disfonksiyonu olarak kabul edilmiştir.

4.4 KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Yapılan güç analizinde Standart Etki Büyüklüğü % 0.46 olarak belirlenmiştir. **Her bir grupta 73 vaka** sayısı alındığında, %5 Hata Payı ile çalışmanın gücü %80'dir.

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılımına

uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda median ve minimum-maksimum değer (min-max) şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Bağımsız nicel verilerin analizi için mann-whitney u test, bağımsız örneklem t test kullanılırken nitel verilerin analizinde ki-kare test, fisher's exact test kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değerlerin endotel fonksiyonunu bağımsız olarak etkileyip etkilemediğine bakmak amacıyla lineer regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada yer alan araştırmacıların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

5.BULGULAR

5.1 DEMOGRAFİK, KLİNİK, MUAYENE VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Rozasea hasta grubunun %64.4'ü (n=47.0) kadın iken kontrol grubunun %65.8'i (n=48.0) kadındı. Vaka grubunun yaş ortalaması 39.8 ± 8.7 yıl (median= 41.0 yıl) olup kontrol grubunun yaş ortalaması 38.4 ± 8.0 yıldır (median=38.0 yıl). Vaka ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 1' de gösterilmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi, prematür KV (≤ 45 yaş) ve KV hastalık öyküsü, sigara kullanımı ve sigara (paket/yıl) açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.005$). Rozasealı hasta ve sağlıklı kontrol grubunda hiç kimse düzenli alkol (< 29 g/gün) tüketmiyordu. Metabolik sendrom varlığı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0.009$) (Tablo 3).

Tablo 3. Vaka ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

		Vaka Grubu		Median	Kontrol Grubu		P
		Ort.±s.s./n-%			Ort.±s.s./n-%	Median	
Cinsiyet	Kadın	47	64.4%	41	48	65.8%	0.862 ^b
	Erkek	26	35.6%		25	34.2%	
Yaş		39.8 ± 8.7			38.4 ± 8.0	38.0	0.219 ^a
Fiztpatrick Deri Tipi	1	4	5.5%		3	4.1%	0.297 ^b
	2	44	60.3%		34	46.6%	
	3	23	31.5%		31	42.5%	
	4	2	2.7%		5	6.8%	
Ailede KV hastalık öyküsü		23	31.5%		21	28.8%	0.718 ^b
Ailede prematür KV hastalık öyküsü		3	4.1%		2	2.7%	1.000 ^c
Metabolik sendrom varlığı		11	15.1%		2	2.7%	0.009 ^c
Sigara kullanan		18	23.2%		17	24.6%	0.846 ^b
Sigara (paket/yıl)		9.0 ± 3.8		10.0	11.8 ± 7.2	13.0	0.278 ^a

^a Mann whitney u test / ^b Ki-kare test / ^c Fisher's Exact test

5.2 ROZASEA VE KONTROL GRUBUNUN MUAYENE VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Rozasea ve kontrol grubu arasında VKİ, bel kalça oranı, plazma platelet/lenfosit oranı, MPV, Glukoz, CRP, ESH, Total kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.005$). Sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel basınçları ile plazma nötrofil/lenfosit oranları vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Akım aracılı dilatasyon (%) (AAD) skoru ise rozasea grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo 4).

Tablo 4. Rozasea ve kontrol grubunun muayene ve laboratuvar özellikleri

	Rozasea Grubu			Median	Kontrol Grubu			P
	Ort.	±s.s.	/n-%		Ort.	±s.s.	/n-%	
Brakiyal çap önce (cm)	3.4	±	0.3	3.3	3.3	±	0.3	0.742
Brakiyal çap sonra (cm)	3.7	±	0.4	3.6	3.8	±	0.3	0.066
Akım aracılı dilatasyon (%)	10.2	±	5.0	9.0	14.7	±	4.3	0.000
VKİ (kg/m ²)	26.5	±	3.8	25.8	26.1	±	3.1	0.736
Bel/Kalça oranı	0.88	±	0.07	0.88	0.87	±	0.08	0.903
Sistolik TA (mmHg)	124.5	±	6.5	125.0	119.4	±	5.5	0.000
Diastolik TA (mmHg)	78.5	±	6.7	80.0	74.1	±	6.3	0.000
N/L oranı	2.1	±	0.8	2.0	1.7	±	0.4	0.000
P/L oranı	127.2	±	40.8	121.7	114.1	±	32.0	0.058
MPV (fL)	10.1	±	1.0	10.1	10.2	±	1.0	0.750
Glukoz (mg/dL)	98.1	±	9.5	97.0	94.1	±	10.0	0.076
CRP (mg/L)	1.8	±	2.1	1.2	1.7	±	1.4	0.620
ESH (mm/saat)	9.0	±	10.0	6.0	8.2	±	12.4	0.080
Total Kolesterol (mg/dL)	190.8	±	31.6	194.0	189.3	±	38.3	0.322
LDL (mg/dL)	115.0	±	27.5	111.0	116.7	±	31.8	0.916
HDL (mg/dL)	50.2	±	13.6	48.0	50.8	±	12.0	0.641
Trigliserid (mg/dL)	130.7	±	84.5	103.0	112.0	±	67.2	0.245

Mann whitney u test

5.3 ROZASEA HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Rozasea başlangıç yaşı 32.5 ± 10.2 yıl (median=35.0 yıl) olup hastaların ortalama hastalık süresi 8.1 ± 6.9 yıldır (median=6.0 yıl). Hastaların %31.5'inde ailede rozasea öyküsü varken %23.3'ünde rozaseaya eşlik eden göz tutulumu mevcuttur. Hastaların %50.7'si (n=37) eritematelanjetatik tip rozaseaya sahipken bunu %45.2 ile papülopüstüler tip ve %4.1 ile fimatöz tip izlemektedir. Hastalık hastaların %50.7'sinde orta şiddette seyredirken %32.9'unda hafif, %16.4'ünde ise şiddetli seyir göstermektedir. Lezyon lokalizasyonu hastaların %98.6'sında yanaklardayken bunu %80.8 ile santral yüz (burun), %35.6 ile alın, %23.3 ile çene ve %11 ile tüm yüz bölgeleri izlemektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Rozasea hastalarının klinik özellikleri

		Vaka Grubu		
		Ort.±s.s./n-%		Median
Hastalık başlangıç yaşı		32.5	± 10.2	35.0
Hastalık süresi (yıl)		8.1	± 6.9	6.0
Rozasea tipi	<i>Eritematelanjetatik</i>	37	50.7%	
	<i>Papülopüstüler</i>	33	45.2%	
	<i>Fimatöz</i>	3	4.1%	
	<i>Hafif</i>	24	32.9%	
Hastalık şiddeti	<i>Orta</i>	37	50.7%	
	<i>Şiddetli</i>	12	16.4%	
Ailede rozasea öyküsü		23	31.5%	
Eşlik eden göz tutulumu		17	23.3%	
Lezyon lokalizasyonu	Santral yüz	59	80.8%	
	<i>Yanaklar</i>	72	98.6%	
	<i>Çene</i>	17	23.3%	
	<i>Alın</i>	26	35.6%	
	<i>Tüm yüz</i>	8	11.0%	

5.4 ROZASEA HASTALARINDA HASTALIĞI TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER VE ÖNCEKİ TEDAVİ DURUMLARI

Rozasea hastalarında hastalığı en tetikleyici faktörler sırasıyla %89 ile sıcaklık, %82.2 ile UV ışığı, %72.6 ile baharatlı yiyecekler olarak bulunmuştur. Hastaların önceki tedavi durumuna bakıldığında hastaların %100'ünün topikal metronidazol tedavisi aldığı görülmüştür. Bunu sırasıyla %41.1 ile topikal permetin ve %24.7 ile topikal antibiyotik tedavileri izlemektedir (Tablo 6).

Tablo 6.Rozasea hastalarında hastalığı tetikleyici faktörler ve önceki tedavi durumları

		Vaka Grubu	
		n	%
Tetikleyici faktörler	<i>Stres</i>	52	71.2%
	<i>UV ışığı</i>	60	82.2%
	<i>Sıcaklık</i>	65	89.0%
	<i>Soğuk</i>	26	35.6%
	<i>Rüzgar</i>	33	45.2%
	<i>Sıcak içecekler</i>	14	19.2%
	<i>Kafein</i>	13	17.8%
	<i>Egzersiz</i>	18	24.7%
	<i>Baharatlı yiyecek</i>	53	72.6%
Önceki tedavi durumu	<i>Topikal Metronidazol</i>	73	100.0%
	<i>Sodyum Sülfasetamid</i>	14	19.2%
	<i>Topikal Benzoilperoksit</i>	8	11.0%
	<i>Topikal Permetrin</i>	30	41.1%
	<i>Topikal Antibiyotik</i>	18	24.7%
	<i>Topikal İvermektin</i>	2	2.7%
	<i>Topikal Azeleikasit</i>	14	19.2%
	<i>Topikal Kalsinörin inhibitörleri</i>	8	11.0%
	<i>Topikal Retioid</i>	5	6.8%
	<i>Oral İzotretionin</i>	4	5.5%
	<i>Oral Azitromisin</i>	10	13.7%
	<i>Oral Doksisisiklin</i>	8	11.0%
	<i>Oral Tetrasiklin</i>	4	5.5%
	<i>Lazer uygulaması</i>	6	8.2%

5.5 AKIM ARACILI DİLATASYON ORANINA GÖRE GRUP, DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Hasta ve kontrol grubu akım aracılı dilatasyon (AAD) skoru göre <%10 ve >%10 olacak şekilde iki gruba ayrıldı. AAD skoru %10'un altında olan grubun %85,9'unu (n=55) rozasea hastaları oluştururken, AAD skoru %10'un üstünde olan grupta bu oran %22 (n=18) idi. AAD <%10 olan grupta rozasea tanılı hasta sayısı AAD >% 10 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.000). Eritematelanjetatik ve papülopüstüler rozasea tipi AAD skoru <%10 olan grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda görülürken (sırasıyla p=0.008, p=0.024); fimatöz rozasea tipinin görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.005). Sistolik ve diastolik TA düzeyleri AAD <%10 olan grupta AAD >% 10 olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.000, p=0.033) (Tablo 7).

Tablo 7. Akım aracılı dilatasyon oranına göre grup, demografik ve klinik verilerinin karşılaştırması

		Akım aracılı dilatasyon (<%10)			Akım aracılı dilatasyon (>%10)			p
		Ort.±s.s./n-%		Median	Ort.±s.s./n-%		Median	
<i>Grup</i>	<i>Vaka</i>	55	85.9%		18	22%		0.000 ^b
	<i>Kontrol</i>	9	14.1%		64	78%		
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	40	62.5%		55	67.1%		0.565 ^b
	Erkek	24	37.5%		17	32.9%		
<i>Yaş</i>		39.3 ± 8.8		40.0	39.0 ± 8.1		39.5	0.757 ^a
<i>Rozasea tipi</i>	<i>Eritematelanjetatik</i>	23	35.9%		14	17.1%		0.008^b
	<i>Papülopüstüler</i>	29	45.3%		4	4.9%		0.024^b
	<i>Fimatöz</i>	3	4.7%		0	0.0%		0.570 ^c
<i>Eşlik eden göz tulumu</i>		11	64.7%		6	35.2%		0.335 ^b
<i>Metabolik sendrom varlığı</i>		9	14.1%		4	4.9%		0.053 ^c
<i>Sistolik TA (mmHg)</i>		124.4 ± 6.4		125.0	120.0 ± 6.0		120.0	0.000^a
<i>Diastolik TA (mmHg)</i>		77.8 ± 7.1		75.0	75.1 ± 6.5		75.0	0.033^a

^a Mann whitney u test / ^b Ki-kare test / ^c Fisher's Exact test

P/L oranı, glukoz, CRP, ESH, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından AAD skoru <%10 ve AAD skoru > %10 olan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.005) (Tablo 8).

N/L oranı AAD skoru <%10 olan grupta AAD skoru > % 10 olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.032). MPV düzeyi AAD skoru <%10 olan grupta AAD skoru > % 10 olan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.019) (Tablo 8).

Tablo 8. Akım aracılı dilatasyon oranına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırması

		Akım aracılı dilatasyon (<%10)			Akım aracılı dilatasyon (>%10)			p
		Ort.±s.s./n-%		Median	Ort.±s.s./n-%		Median	
<i>Nötrofil Lenfosit oranı</i>		2.1 ± 0.8		1.9	1.8 ± 0.6		1.7	0.032
<i>Platelet Lenfosit oranı</i>		126.3 ± 42.3		117.9	116.2 ± 32.1		111.0	0.243
<i>MPV (fL)</i>		9.9 ± 0.9		9.9	10.3 ± 1.0		10.1	0.019
<i>Glukoz (mg/dL)</i>		96.4 ± 8.9		96.0	95.9 ± 11.5		97.0	0.981
<i>CRP (mg/L)</i>		1.7 ± 2.2		1.1	1.7 ± 1.4		1.2	0.430
<i>ESH (mm/saat)</i>		7.8 ± 8.9		4.5	9.2 ± 12.7		4.0	0.966
<i>Total Kolesterol (mg/dl)</i>		192.1 ± 38.8		193.0	188.5 ± 31.8		183.0	0.516
<i>LDL(mg/dl)</i>		117.8 ± 33.1		111.0	114.3 ± 26.7		113.0	0.773
<i>HDL(mg/dl)</i>		50.3 ± 13.3		48.5	50.7 ± 12.4		4.5	0.699
<i>Trigliserid(mg/dl)</i>		123.3 ± 77.8		100.5	119.8 ± 76.1		98.5	0.818

Mann whitney u test

5.6 ROZASEA HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Rozasea hastalık şiddetine göre rozasea tanımlı hastalar hafif ve orta-şiddetli olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, papülopüstüller ve fimatöz tip rozasea, eşlik eden göz tutulumu, ailede rozasea öyküsü, metabolik sendrom varlığı, AAD skoru, P/L oranı, sistolik ve diastolik TA açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.005$).

Eritematelanjetatik tip rozasea hafif hastalık şiddeti grubunda anlamlı olarak yüksek sayıda bulundu ($p=0.016$). Orta ve şiddetli grupta lezyon lokalizasyonu olarak alın tutulum oranı hafif şiddetli gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.018$). Daha önceki Sülfafur ve Permetin tedavisi alımı orta ve şiddetli grupta hafif şiddetli gruba göre anlamlı fazla bulundu (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.001$). N/L oranı orta ve şiddetli grupta, hafif şiddetli gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0.016$) (Tablo 9).

Tablo 9. Rozasea hastalık şiddetine göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

		Hafif Şiddetli		Orta Şiddetli- Şiddetli		p
		Ort.±s.s./n-%	Median	Ort.±s.s./n-%	Median	
Cinsiyet	Kadın	14	58.3%	33	67.3%	0.450 ^b
	Erkek	10	41.7%	16	32.7%	
Yaş		38.3 ± 8.4	40.0	40.6 ± 8.9	42.0	0.169 ^a
Rozasea tipi	<i>Eritematelanjetatik</i>	17	70.8%	20	40.8%	0.016 ^b
	<i>Papülopüstüller</i>	7	29.2%	26	53.1%	0.054 ^b
	<i>Fimatöz</i>	0	0%	3	6.1%	0.546 ^c
Lezyon lokalizasyonu alın		4	16.6%	22	44.8%	0.018 ^c
Eşlik eden göz tutulumu		5	20.8%	12	24.4%	0.728 ^b
Ailede rozasea öyküsü		10	41.6%	13	26.5%	0.191 ^b
Metabolik sendrom varlığı		4	16.7%	7	14.3%	1.000 ^c
Önceki tedavi Sülfafur		1	4.1%	13	26.5%	0.027 ^c
Önceki tedavi Permetrin		3	12.5%	27	55.1%	0.001 ^c
Akım aracılı dilatasyon (%)		11.6 ± 5.8	9.5	9.6 ± 4.5	9.0	0.087 ^a
N/L oranı		1.8 ± 0.5	1.6	2.3 ± 0.9	2.1	0.016 ^a
P/L oranı		114.7 ± 29.7	110.9	133.4 ± 44.2	129.7	0.056 ^a
Sistolik TA (mmHg)		123.5 ± 5.4	125.0	125.0 ± 6.9	125.0	0.234 ^a
Diastolik TA (mmHg)		77.2 ± 6.4	77.5	79.1 ± 6.9	80.0	0.243 ^a

^a Mann whitney u test / ^b Ki-kare test / ^c Fisher's Exact test

5.7 ROZASEA TİPLERİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Eritematelanjetatik ve papülopüstüler tipin klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmasına göre iki rozasea tipi arasında brakiyal çap öncesi ve sonrası, sistolik TA, N/L ve P/L oranları, glukoz, ESH, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.005$). AAD, papülopüstüler tip hastalarda eritemotelenjektatik hastalara göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.038$). Diyastolik TA, MPV ve CRP düzeyleri papülopüstüler tip hastalarda, eritematelanjetatik tip hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.028$, $p=0.010$) (Tablo 10).

Tablo 10. Rozasea tiplerinin klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

	Eritematelanjetatik Tip			Papülopüstüler Tip			p
	Ort.±s.s./n-%	Median		Ort.±s.s./n-%	Median		
Brakiyal çap önce (cm)	3.3 ± 0.3	3.2		3.4 ± 0.3	3.3		0.322
Brakiyal çap sonra (cm)	3.7 ± 0.4	3.6		3.7 ± 0.3	3.6		0.846
Akım aracılı dilatasyon (%)	11.7 ± 6.0	9.0		8.9 ± 3.4	8.0		0.038
Sistolik TA (mmHg)	123.1 ± 6.4	125.0		125.3 ± 6.1	125.0		0.181
Diastolik TA (mmHg)	76.6 ± 7.0	75.0		80.4 ± 6.0	80.0		0.017
Nötrofil Lenfosit oranı	2.3 ± 1.0	1.9		2.1 ± 0.6	2.1		0.707
Platelet Lenfosit oranı	122.8 ± 41.4	113.8		134.4 ± 40.1	134.3		0.104
MPV(fL)	9.8 ± 0.9	10.0		10.5 ± 1.1	10.4		0.028
Glukoz(mg/dL)	96.9 ± 9.2	96.0		100.6 ± 9.3	100.0		0.081
CRP(mg/L)	1.2 ± 0.9	0.9		2.6 ± 3.0	1.4		0.010
ESH(mm/saat)	11.3 ± 12.6	6.0		7.2 ± 5.6	5.0		0.692
Total Kolesterol(mg/dl)	193.5 ± 27.2	195.0		188.3 ± 37.1	187.0		0.210
LDL(mg/dl)	116.1 ± 25.5	119.0		114.0 ± 31.1	106.0		0.451
HDL(mg/dl)	51.9 ± 14.4	48.0		49.5 ± 12.6	49.0		0.625
Trigliserid(mg/dl)	133.3 ± 85.9	103.0		124.4 ± 86.0	97.0		0.451

Mann whitney u test

5.8 HASTALIK SÜRESİNİN AAD, TA VE LABORATUVAR DEĞERLERİYLE İLİŞKİSİ

Hastalık süresi ile AAD, N/L ve P/L oranları, MPV, glukoz, CRP, ESH, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, sistolik ve diastolik TA arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p > 0.005$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalık süresinin AAD, TA ve laboratuvar değerleriyle ilişkisi

	AAD (%)	N/L oranı	P/L oranı	MPV	Glu	CRP	ESH	Total kolest	LDL	HDL	Trigliserid	Sistolik TA	Diastolik TA
Rozasea hastalık süresi	r 0.167	-0.071	-0.178	-0.103	0.169	0.071	0.156	0.124	0.083	-0.053	0.059	-0.006	0.006
	p 0.157	0.553	0.133	0.385	0.153	0.551	0.187	0.298	0.487	0.655	0.619	0.958	0.960

r = Spearman's Korelasyon Katsayısı

5.9 AAD SKORUNUN BAĞIMLI DEĞİŞKEN OLDUĞU MULTİVARIATE LİNEAR REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

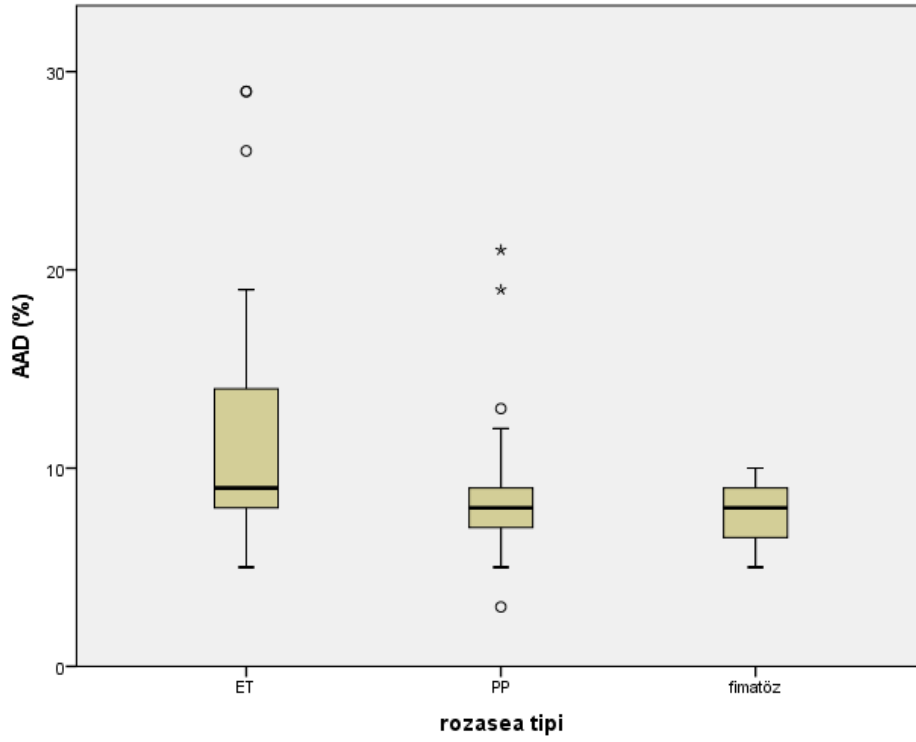
Rozasea hastalığının endotel disfonksiyonuyla (AAD skoru) olası ilişkisi açısından bağımsız gruplar için tek faktörlü varyans analizi yapılmıştır. Olası ilişki saptanan parametreler; ailede rozasea öyküsü, rozasea tipi, sistolik TA, daha önce uygulanan Azitromisin, Permetrin tedavileri olarak sıralanmıştır. Bu parametreler, AAD ile ilişkisinin anlaşılması için linear regresyon analizinde denkleme alınmıştır.

Analiz sonucunda anlamlı bir regresyon modeli, $F(6,66) = 3.71$, $p = 0.003$ ve bağımlı değişkendeki varyansın %18'ini ($R^2_{\text{adjusted}} = 0.18$) bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı bulunmuştur. Buna göre rozasea tipi AAD skorunu anlamlı olarak yordamaktadır. ($Beta = 0.25$ $t(66) = 2.12$ $p = 0.038$, $pr = 0.064$) (Tablo 11).

Tablo 12. AAD skorunun bağımlı değişken olduğu multivariate linear regresyon analizi sonuçları

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	p	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta		Lower Bound	Upper Bound
Rozasea tip	0.187	0.088	0.250	0.038	0.011	0.364

Şekil 4. AAD (%) skorunun rozasea tipleri arasındaki dağılımı



6.TARTIŞMA

Rozasea kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da birçok teori mevcuttur. HLA-DRA'ya karşı antikorların kullanıldığı bir immünohistokimyasal çalışmada epidermal Langerhans hücreleri ve perifoliküler inflamatuvar infiltratlar güçlü boyanma göstermiştir. Bu da rozaseadaki inflamasyonun gösterilmesinde önemli bir kanıttır. Ayrıca bazı HLA lokuslarının inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi diğer inflamatuvar hastalıklarla ortak olması da bu görüşü desteklemektedir (96). Roifman ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik derlemede sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriyatik artrit gibi inflamatuvar kaskadın net olarak ortaya konmuş olduğu romatolojik hastalıklarda MI gibi kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu saptanmıştır (97).

Rozaseanın inflamatuvar özellikler göstermesi nedeniyle literatürde endotel disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Damar endoteli vücuttaki tüm damarların içini kaplamaktadır ve hormonal olarak aktif olarak kabul edilen dinamik bir organdır.

Damar endoteli, vasküler homeostazinin sağlanmasında oldukça önemlidir. Klinik olarak belirlenebilen aterosklerozun görülmesinden uzun zaman önce tespit edilebilen endotelial disfonksiyon, ateroskleroz sürecinin en erken evresi olarak kabul edilir ve aterosklerozun regresyonundan önce de öncelikle endotel fonksiyonlarında iyileşme görülür (98). Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için akım aracılı dilatasyon gibi vasküler ölçüm modaliteleri ve/veya biyokimyasal testler kullanılabilir. Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan ve invaziv olmayan yöntemlerden biri de akım aracılı dilatasyondur. Yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda brakial arterden ölçülen akım aracılı dilatasyon değerinin prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Meta-analizlerde de brakial arterden ölçülmüş AAD değerlerinin artışıyla hem düşük hem de yüksek risk gruplarında kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı belirtilmiştir (77). Çalışmamızın amacı rozasealı hastalarda, akım aracılı dilatasyon (AAD) yöntemi kullanarak subklinik aterosklerozun olup olmadığının gösterilmesidir.

Atopik dermatitte (AD) kanda inflamatuvar belirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada Th1 ve Th2 ile ilişkili inflamatuvar parametrelerin atopik dermatitli bireylerin kanında artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca biyopsi ile hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride inflamatuvar parametrelerin artmış olduğu da gösterilmiştir. Bunun yanında, aynı çalışmada bazı ateroskleroz belirteçlerinin (CCL8, HGF, fractalkine/CX3CL1, M-CSF) de atopik dermatitli bireylerde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu da AD'nin kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğunu düşündürmektedir (99). Psöriaziste de artmış metabolik ve kardiyovasküler hastalık riski olduğu birçok yayın ile gösterilmiştir(100).

Rozaseanın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Egeberg ve arkadaşları tarafından 4948 rozasealı ve 23,823 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada rozaseanın artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olmadığı ancak MI riski ile artmış zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir (11). Yapılan bir vaka-kontrollü çalışmada CRP, total kolesterol ve LDL değerlerinin rozasea grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da rozaseanın KV hastalıklar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (3). 2015 yılında Tayvan'da veritabanı taraması ile yapılan ve 33,553 rozasealı hastanın dahil edildiği vaka-kontrollü çalışmada KAH, hipertansiyon ve dislipideminin rozasea ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Bu çalışmadaki amacımız, aterosklerozu gösteren endotel disfonksiyonun rozasealı

hastalarda olup olmadığının AAD yöntemi kullanarak gösterilmesidir. Altunışık ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada inflamatuvar bir hastalık olan rozaseada sağlıklı kontrollere göre inflamatuvar belirteçler olan monosit/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (84). Bizim çalışmamızda ise nötrofil/lenfosit oranı rozasea grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, platelet/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) iki grup arasında istatistiksel olarak fark göstermemiştir. Akım aracılı dilatasyon oranı %10 altı ve %10 üstü diye ayrıldığında, AAD<%10 olan grupta nötrofil/lenfosit oranı, AAD>%10 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu da akım aracılı dilatasyonun rozasealı hastalarda inflamasyon göstergesi olabileceğine yorumlanabilir. Başka bir istatistiksel değerlendirmede rozaseanın hafif veya orta-şiddetli olarak iki grup halinde incelendiğinde de NLO orta-şiddetli rozaseada anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgu da rozaseada inflamasyon şiddeti arttıkça, kanda inflamasyonu gösteren belirteç olan NLO'nın da arttığını, yani rozaseanın inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ancak bu bulgunun geniş serili prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Rozasea ve sağlıklı kontrol gruplarında kardiyovasküler risk faktörlerini karşılaştıran bir vaka-kontrollü çalışmada rozasealı bireylerin kontrol grubuna göre daha yüksek LDL ve total kolesterol seviyesine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca rozasealı bireylerin CRP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. HDL, trigliserid ve açlık kan şekeri değerleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir (3). Bizim çalışmamızda ise ve total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve açlık kan şekeri değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rozasealı hastaların CRP düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır. AAD sonuçlarına göre katılımcılar %10'un altı ve %10'un üstü şeklinde 2 ayrı grupta karşılaştırıldığında da bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum rozasea şiddet evrelendirmesi yaptığımız hastalarda AAD'nin anlamlı bir parametre olmayışı ile bir yorumlanabilir. Rozaseanın etyopatogenezinde olan katesilidinin orta-şiddetli ve CRP'si yükselmiş hastalarda artarak rozaseaya sebep olması vazodilatör etkili bu molekülün bilindik kardiyak instabiliteyi gidermesiyle böyle bir duruma yol açtığını düşünmekteyiz. Bu düşüncenin desteklenmesi için ileri çalışmaların gerektiği kanaatindeyiz.

Belli ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka-kontrollü çalışmada NL oranı, CRP, sistolik ve diyastolik kan basınçları, total kolesterol ve LDL seviyeleri rozasea hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda NL oranı ile sistolik ve diyastolik kan basınçları rozasealı grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak rozasea grubundaki hastalar hafif ve orta-şiddetli olmak üzere iki grup altında incelendiği zaman iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın, rozasealı hastalar ET ve PP rozasea olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise papülopüstüler rozaseda diyastolik kan basınçları ET grubuna göre anlamlı bulunmuştur ancak sistolik kan basınçları arasında ise fark saptanmamıştır. Bu da PP rozaseada inflamasyonun daha şiddetli olduğu fikrini desteklemektedir.

Sinikumpu ve arkadaşları, rozaseanın vasküler tutulumun eşlik ettiği bir kronik sistemik inflamatuvar hastalık olduğu görüşünü yaptıkları çalışmayla desteklemiştir. Buna göre kadın rozasea hastalarda ortalama karotis intima-media kalınlığı (KIMT) sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Karotis intima-media kalınlığı aterosklerozun ve gizli sistemik inflamasyonun belirteci olarak kabul edilmiştir (102). Yapılan bir kesitsel çalışmada rozasealı katılımcıların epikardiyal yağ kalınlığının ve karotis intima-media kalınlığının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca rozasea hastalarının hem sistolik hem de diyastolik kan basınçları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (67). Ancak rozasealı hastaların inflamatuvar kan parametrelerinin ve karotis intima-media kalınlıklarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı başka çalışmada rozasealı hastalar ve kontrol grubu arasında ortalama KIMT arasında farklılık saptanmamıştır ancak hastalar hafif ve orta-şiddetli hastalık olarak ayrıldığında KIMT değeri orta-şiddetli rozaseası olan bireylerde daha yüksek saptanmıştır. Yine Türkiye’de yapılan ve rozasea hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada epikardiyal yağ kalınlığının rozasealı bireylerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda da erken aterosklerozun değerlendirilmesinde başka bir yöntem olan akım aracılı dilatasyon değerleri rozasea grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak bu tek başına rozaseanın aterosklerozu kolaylaştıran bir hastalık olduğuna kanıt değildir. Uzun takip süreli, prospektif ve AAD, karotis-intima media kalınlığı, epikardiyal yağ kalınlığı ve elektrokardiyografik

ölçümlerin bir arada yapıldığı çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiği görüşündeyiz.

Literatürde, psöriazis gibi derinin inflamatuvar hastalıklarında akım aracılı dilatasyon çalışması yapılmıştır ancak bildiğimiz kadarıyla rozaseada akım aracılı dilatasyonu inceleyen bir çalışma yoktur. Karadağ ve arkadaşları psöriazis hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinde yaptıkları çalışmada AAD'nin psöriazisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptamıştır ve bazal brakiyal arter çaplarında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca AAD değerlerinin psöriatik artritin eşlik ettiği bireylerde daha düşük olduğunu bildirilmiştir (103). Bu çalışma psöriaziste inflamasyonun AAD'de düşmeye neden olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak bunun tam tersi olarak, yapılan başka bir çalışmada ise, AAD değeri, sağlıklı kontrollere göre düşük olarak bulunmamıştır (91). Bizim çalışmamız ateroskleroz için predispozan faktörler olan total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri ile koruyucu olan HDL seviyesini, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, arteriyel tansiyon ve akım aracılı dilatasyon ile birlikte değerlendiren ilk çalışma olması sebebiyle özelliğidir. Çalışmamızda rozasealı hastalar hafif ve orta-şiddetli olarak iki grup altında incelendiğinde alın tutulumun orta-şiddetli grupta hafif tutulumu olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu da şiddetli tutulumda alın tutulumun daha sık olabileceğine dair bir görüş yaratmaktadır. Ancak literatürde alın tutulumunun daha güçlü bir inflamatuvar yarattığına dair bir makaleye rastlamadık. Bu görüşü desteklemek için prospektif uzun takip süreli çalışmalar gerektiği kanaatindeyiz.

Belli ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada PP tip rozasealı bireylerin ET tip rozaseaya sahip hastalara göre daha yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğu bildirilmiştir(105). Çalışmamızda diyastolik arteriyel tansiyon, MPV ve CRP düzeyleri Papülopüstüler tip hastalarda eritematelanjetatik tip hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan lineer regresyon analizinde rozasea tipi ile AAD arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum PP tip rozaseada inflamasyonun daha şiddetli olabileceğini bize düşündürmüştür ancak daha geniş serili çalışmalarla bunun desteklenmesi gerekmektedir. Eritematelanjetatik tipte moleküler olarak katesilidinin kaskadın sonunda TNF alfa'yı sistemik olarak baskılaması inflamasyonun vasküler ve kardiyak boyutundaki kesintiyi açıklayabilir. Bu konuda daha moleküler çalışmaların yapılması ve değerlendirilmesi bu konuyu aydınlatacaktır.

Oküler rozaseanın insidansı çalışmalar arasında geniş aralıklar göstermektedir. %6-58 arasında oküler tutulumun gözleendiği çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak daha da yüksek oranlarda tutulumun olduğunu belirten araştırmalar da vardır. Örneğin Bakar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rozasea hastalarında oftalmik tutulumun %72 kadar yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir. Bu geniş insidans aralığı hastaların dikkatlerini diğer semptomlara değil, yüzlerinin estetik görünümüne odaklamasından veya rutin göz muayenesine başvurmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenlerden dolayı rozaseanın göz tutulumunun gerçek prevalansı bilinmemektedir (106,107). Bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır. Oküler rozaseanın patogeneğinde rol oynayan faktörler derideki rozasea ile benzerdir. Ayrıca spesifik olarak oküler rozaseada farklılaşmış meibomian bezinde salgı üretimi değişmiştir ve ikincil gözyaşı filmi yetersizliği nedeniyle bozulmuş bariyer vardır. Ayrıca deride olduğu gibi, demodeks akarları rozasealı hastanın göz kapaklarında da birikir(108). Jafari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oküler rozaseanın papülopüstüler ve nodüler lezyonları ile korrele olmadığı saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda da derideki hastalık şiddeti ile oküler tutulumun olup olmaması arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca akım aracılı dilatasyon ve göz tutulumu arasında da ilişki bulunmadı ($p=0.335$). (110). Ancak yapılan başka bir çalışmada erken aterosklerozun belirteci olduğu kabul edilen KIMT değerinin oküler tutulumu olanlarda istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar bu çalışma sırasında göz muayenesine gönderilmemiş olup önceki tanılara göre göz tutulumunun olup olmadığı kaydedilmiştir. Hastaların güncel oftalmolojik muayenesinde tutulum daha yüksek oranda olup inflamatuvar parametreler ile korelasyon gösterebileceği düşüncesindeyiz. Ancak bu öngörünün doğrulanması için başka çalışmalar tasarlanmalıdır.

Çalışmamızın tek bir merkezde yürütülen gözlemsel vaka-kontrollü bir çalışma olması sebebiyle bazı limitasyonları bulunmaktadır. Subklinik ateroskleroz riskini değerlendirmek için sadece ultrasonografik AAD ölçümü yöntemi kullanılmış olup; epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima-media kalınlığı, ekokardiyografik ve elektrokardiyografik ölçümler gibi diğer yöntemlerle inceleme yapılmamıştır. Katılımcıların kişisel olarak subklinik ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek faktörlerden olan beslenme tarzı da (batı tarzı, Akdeniz mutfağı beslenme gibi) bu

çalışmada dikkate alınmamıştır. Ayrıca göz tutulumun eski muayene kayıtlarına dayanması, çalışma sürecinde oküler muayenenin yapılmaması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Tez çalışmamız rozasealı hastalarında CRP, sedimentasyon, N/L, P/L gibi inflamatuvar ve proaterojenik belirteçlerin ile kan lipid düzeylerini ve bunların AAD ile arasındaki ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle özelliğidir. Çalışmamızda rozasealı bireylerde kanda araştırılan parametrelerden sadece N/L oranının kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunması ve AAD değerlerinin de rozaseada anlamlı olarak düşük saptanması rozaseadaki inflamasyonun çok da şiddetli olmayabileceğini, ancak yine de ateroskleroza indükleyebilecek kadar önemli olduğunu bize düşündürmüştür. Diğer parametrelerde farklılıkların inflamatuvar süreçte beklenmesine rağmen anlamlı bulunmamasının bir sebebi de hastalık süresinin rozasea hastalarımızda median süresinin görece kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir (6 yıl). Ancak bu hipotezin desteklenmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Rozaseanın bu çalışmada ateroskleroz için kolaylaştırıcı faktör olabileceği bulundu. Bu çalışmada ne sağlıklı kontrol ne de rozasea grubuna kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturan bireyler dahil edilmemesine rağmen rozasea grubunda endotel disfonksiyonunu ve subklinik ateroskleroza gösteren akım aracılı dilatasyon değeri daha düşük olarak bulundu. Ayrıca papülopüstüler tip rozasealı bireyler ET tipe göre daha düşük AAD oranına sahip olarak saptandı. Bunun yanında rozasea grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı. Bu nedenle rozasea tanısı almış bireylerin kardiyovasküler risk açısından sorgulanmasının ve hem mortalite hem de mortaliteyi azaltmak için gerekli önlemlerin erkenden alınmasının önemli olduğu görüşündeyiz.

7. SONUÇLAR

- 1)Çalışmamızın rozasealı hastalarda serum lipid panelinin, serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ve bunların akım aracılı dilatasyon ile olan ilişkisini araştıran ilk çalışma olması nedeni ile literatüre katkı sağlayabileceği ve bu nedenle değerli olabileceği düşünüldü.
- 2)Kardiyovasküler risk faktörleri ateroskleroz gelişimine katkıda bulunarak bakılan kan parametreleri ve akım aracılı dilatasyon değerlerinde negatif etkiye bulunabilecektir. Bu nedenle sigara içimi hariç KV risk faktörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sigara içen katılımcılar iki grup arasında istatistiksel farklılık göstermedi. Böylelikle bu faktörlerin AAD değerleri üzerine olan etkisi ve bias riski azami seviyeye indirilmiş oldu.
- 3)Rozasea ve kontrol grupları arasında AAD değerlerinde anlamlı fark saptandı ve rozasea grubunda AAD daha düşük olarak bulundu. Bu da rozasealı bireylerde aterosklerozun eşlik edebileceğini düşündürdü.
- 4)N/L oranı rozasea ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı. N/L oranı rozasea grubunda daha yüksek olarak bulundu. İnflamatuvar bir belirteç olan bu oranın yükselmesi rozaseada inflamatuvar bir sürecin var olduğunu ve bunun ateroskleroz patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürdü.
- 5)NLO ve AAD değerlerinde rozasea grubunda anlamlı fark bulmamız, rozasealı bireylerde sağlıklı kontrollere göre artmış ateroskleroz riski olabileceğini düşündürmüştür.
- 5)PLO, MPV, CRP, ESH değerleri ile iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış olması bu hastalık ile aterosklerozun ilişkisinin hastalık süresi ile bağımlı olabileceğini düşündürmüştür. Bunun kanıtlanması için uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.
- 6) Papülopüstüler tip rozasealı hastalarda eritematelanjetatik tip hastalara göre diyastolik TA, MPV ve CRP düzeylerinin yüksek bulunması PP rozaseada inflamatuvar sürecin daha şiddetli olduğu ve ateroskleroza katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.
- 7)Tipler arası farklılıkların tespiti ve sistemik inflamasyona etkilerinin moleküler düzeyde araştırılması çalışmamızda ekonomik nedenlerden dolayı planlanamamıştır. İnflamatuvar moleküllerin farklı tip rozasealarda ve farklı süreçlerde AAD ile uyumunun araştırılması literatüre güçlü katkı sağlayacaktır.
- 8) Subklinik ateroskleroz riskini değerlendirmek için sadece ultrasonografik AAD ölçümü yöntemi kullanılmış olup; epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima-media kalınlığı, ekokardiyografik ve elektrokardiyografik ölçümler gibi diğer yöntemlerle inceleme yapılmamıştır. Katılımcıların kişisel olarak subklinik ateroskleroz gelişimini etkileyebilecek

faktörlerden olan beslenme tarzı (batı tarzı, Akdeniz mutfağı beslenme gibi) bu çalışmada dikkate alınmamıştır.

9) Rozasealı hastalar hafif ve orta-şiddetli olarak iki grup altında incelendiğinde alın tutulumun orta-şiddetli grupta hafif tutulumu olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da şiddetli tutulumda alın tutulumun daha sık olabileceğine dair bir görüş yaratmaktadır ancak bunun kanıtlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

10) Çalışmamızın örneklem büyüklüğü iyi olmasına rağmen kesitsel tasarımıdır. Araştırılan parametreler arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulabilmesi için uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz. Ayrıca bu çalışmalarda aterosklerozun göstergeleri olan karotis intima-media kalınlığı, epikardiyal yağ tabakası kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon yöntemi ile elektrokardiyografik yöntemlerin bir arada kullanılmasının daha uygun olabileceği görüşündeyiz.

11) Rozasea sadece deriye sınırlı bir hastalık değildir. Rozasea tanısı koyulan bireylerde ateroskleroza yönelik sorgulama ve değerlendirme yapılmasının ve ilgili branşlara yönlendirilmesinin, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327–41.
2. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol* [Internet]. 2019;37(6):629–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.032>
3. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: A case control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(9):1165–9.
4. Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, Thyssen JP. Nationwide Assessment of Cause-Specific Mortality in Patients with Rosacea: A Cohort Study in Denmark. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):673–9.
5. Marshall VD, Moustafa F, Hawkins SD, Balkrishnan R, Feldman SR. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A Propensity-Matched Case Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):649–58.
6. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJP, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: The role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2854–61.
7. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2011;15(1):40–7.
8. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2016;14:4–15.
9. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(1):148–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.037>
10. Belli AA, Kara A, Gok SO. Can hematologic parameters be an indicator of metabolic disorders accompanying rosacea? *Acta Dermatovenereologica Croat*. 2017;25(2):145–50.
11. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;75(2):336–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1158>
12. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. 2018;9(1):1–10.
13. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(3):428–34.
14. Bagley CA, Youssef C, Aoun S, Moreno JR. Recent advances in understanding and managing chordomas. *F1000Research*. 2016;5(0):1–10.
15. Buechner SA. Rosacea: An update. *Dermatology*. 2005;210(2):100–8.
16. Cheong KW, Yew YW, Lai YC, Chan R. Clinical characteristics and management of patients with rosacea in a tertiary dermatology center in Singapore from 2009 to 2013. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):541–6.
17. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):598–605.
18. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques Da Costa C, Aitali F, Taïeb A, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol*. 2008;144(2):167–71.
19. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):196–201.

20. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):e175–82.
21. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;74(4):667-672.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.11.004>
22. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9(1):21–5.
23. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin* [Internet]. 2018;36(2):81–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.11.001>
24. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: The example of rosacea. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(December):S85–6.
25. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975–80.
26. Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F, Schäfer G. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments. *Adv Ther*. 2016;33(9):1481–501.
27. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinnen A, Bjerring P, et al. Rosacea: A clinical review. *Dermatology Reports*. 2016;8(1):8–12.
28. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A review. *P T*. 2009;34(1):38–45.
29. Jansen T, Plewig G. Rosacea: Classification and treatment. *J R Soc Med*. 1997;90(3):144–50.
30. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749–58.
31. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):35–46.
32. Vieira ACC, Höfling-Lima AL, Mannis MJ. Ocular rosacea-a review. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75(5):363–9.
33. Sen S, Halder S, Mandal S, Pal PP, Halder A, Bhaumik P. Clinico-epidemiological profile of cutaneous manifestations among human immunodeficiency virus positive patients in the sub-Himalayan region. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(4):403–5.
34. Webster GF. Rosacea. *Med Clin North Am*. 2009;93(6):1183–94.
35. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584–7.
36. R C, Nóbrega MM, Souto R, Obadia DL. s. 2017;92(6):847–50.
37. Cribier B. Rosacea under the microscope: Characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(11):1336–43.
38. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(s1):43–52.
39. Bachmeyer C, Moreno-Sabater A. Demodex folliculitis. *Cmaj*. 2017;189(25):E865.
40. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):187–93.

41. Errichetti E, Lallas A, De Marchi G, Apalla Z, Zabotti A, De Vita S, et al. Dermoscopy in the differential diagnosis between malar rash of systemic lupus erythematosus and erythematotelangiectatic rosacea: an observational study. *Lupus*. 2019;28(13):1583–8.
42. James W, Elston D, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus IM. *Andrews' Diseases of the Skin* 13th Edition. 13 th Edit. Elsevier; 167–170 p.
43. Ramakrishnan MS, Lee V, Seykora JT, Briceño CA. Lupus Miliaris Disseminatus Faciei of the Posterior Eyelids: A Case Report. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2020;36(4):e90–1.
44. Karadağ AS, Parish LC. Sarcoidosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):240–54.
45. James WD, Elston D, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus IM. *Andrews' Diseases of the Skin*. 13th Editi. Elsevier Inc.; 2020. 249–250 p.
46. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(3):468–72.
47. Parodi A, Drago F, Paolino S, Cozzani E, Gallo R. Treatment of rosacea. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2011;138(SUPPL. 3):S211–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(11\)70092-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(11)70092-8)
48. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Ski Appendage Disord*. 2016;2(1–2):26–34.
49. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):499–512.
50. Abokwidir M, Fleischer AB. An emerging treatment: Topical ivermectin for papulopustular rosacea. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(4):379–80.
51. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: An overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2005;19(3):273–85.
52. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:159–77.
53. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(11):1775–91.
54. Engin B, Özkoca D, Kutlubay Z, Serdaroglu S. Conventional and novel treatment modalities in rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:179–86.
55. Crawford KM, Russ B, Bostrom P. Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. *Skinmed*. 2005;4(3):147–50.
56. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, et al. Botulin toxin use in rosacea and facial flushing treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):2985–7.
57. Faghihi G, Khosravani P, Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Assaf F, Zeinali N, et al. Dapsone gel in the treatment of papulopustular rosacea: A double-blind randomized clinical trial. *J Drugs Dermatology*. 2015;14(6):602–6.
58. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(6):287–94.
59. Bakar Ö, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(2):197–200.
60. Hofmann MA, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2016;14:38–43.
61. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 SUPPL.):0–5.

62. Ziegler T, Abdel Rahman F, Jurisch V, Kupatt C. Atherosclerosis and the Capillary Network; Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Cells*. 2019;9(1):1–13.
63. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* [Internet]. 2011;17(11):1410–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2538>
64. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535–46.
65. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Rosacea and the cardiovascular system. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(9):2182–7.
66. Dosal J, Keri J. Rosacea and cardiovascular disease: Is there an association? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;73(2):308–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.031>
67. Belli AA, Altun I, Altun I. Thickness of carotid intima and epicardial fat in rosacea: A cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):820–5.
68. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(4):786–792.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.016>
69. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatology*. 2016;26(3):260–4.
70. Toka Özer T, Akyürek Ö, Durmaz S. Association between Demodex folliculorum and Metabolic Syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(11):3145–9.
71. Joseph J, Chandran DS, Kiran R V., Abhidev V V., Sivaprakasam M. Image-Free Technique for Flow Mediated Dilation Using ARTSENS® Pen. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2019;5051–4.
72. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound assessment of endothelial function: A technical guideline of the flow-mediated dilation test. *J Vis Exp*. 2016;2016(110):1–10.
73. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010;55(5):1075–85.
74. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;300(1):2–13.
75. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hirsch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;113(1):162–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.051>
76. Stoner L, Sabatier MJ. Use of Ultrasound for Non-invasive Assessment of Flow Mediated Dilation. 2012;407–21. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/19/5/19_11395/_pdf
77. Thijssen DHJ, Bruno RM, Van Mil ACCM, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534–47.
78. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(3):1273–8.
79. Ataseven A, Bilgin A, Kurtipek G. The Importance of Neutrophil Lymphocyte Ratio In Patients With Psoriasis. *Mater Socio Medica*. 2014;26(4):231.
80. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Özdemir M, Özkan I, Aladağ N. Neutrophil-to-lymphocyte

- ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography*. 2014;31(9):1095–104.
81. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb*. 2016;22(5):405–11.
 82. Ozturk C, Balta S, Balta I, Demirkol S, Celik T, Turker T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with behçet disease without cardiovascular involvement. *Angiology*. 2015;66(3):291–6.
 83. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol*. 2017;44(10):1112–21.
 84. Altunisik N, Turkmen D, Sener S. Investigation of the relationship between inflammatory blood parameters and rosacea and demodex infestation. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):2105–8.
 85. Jiang Y, Ma W. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in atopic dermatitis patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:1340–6.
 86. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:51–61.
 87. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:170–6.
 88. Ozkan B, Uysal OK, Duran M, Sahin DY, Elbasan Z, Tekin K, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013;64(5):371–4.
 89. Kilciler G, Genc H, Tapan S, Ors F, Kara M, Karadurmus N, et al. Mean platelet volume and its relationship with carotid atherosclerosis in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Ups J Med Sci*. 2010;115(4):253–9.
 90. Canpolat F, Akpınar H, Eskioğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(3):325–8.
 91. Boos CJ, Lip GYH. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease - What does it mean? *Thromb Res*. 2007;120(1):11–3.
 92. Studies O. Annals of Internal Medicine Academia and Clinic The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement : Guidelines for Reporting. 2015;147(8):573–8.
 93. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Miller O. 1., Sullivan ID, Lloyd JK, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–5.
 94. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003;145(6):943–51.
 95. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1843–9.
 96. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1–23.
 97. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: A systematic review. *Can J Cardiol [Internet]*. 2011;27(2):174–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.040>

98. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: Flow-mediated dilation. *Endothel J Endothel Cell Res.* 2008;15(4):157–63.
99. Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–12.
100. Sondermann W, Djeudeu Deudjui DA, Körber A, Slomiany U, Brinker TJ, Erbel R, et al. Psoriasis, cardiovascular risk factors and metabolic disorders: sex-specific findings of a population-based study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(4):779–86.
101. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen Y Da, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2015;73(2):249–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.04.028>
102. Sinikumpu SP, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Kaikkonen K, Tasanen K, et al. Increased risk of cardiovascular diseases in female rosacea patients: A nested case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(7):705–6.
103. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Devenci OS, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(6):642–6.
104. Saleh HMA, Attia EAS, Onsy AM, Saad AA, Abd Ellah MMM. Platelet activation: A link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis - A case-control study. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):68–75.
105. Akin Belli A, Altun I. Assessment of Framingham risk score and systemic coronary risk evaluation in rosacea patients. *Dermatologica Sin [Internet].* 2017;35(3):127–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsi.2017.03.006>
106. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(12):1428–31.
107. Bakar Ö, Demircay Z, Toker E, Çakir S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(5):544–9.
108. Jabbehdari S, Memar OM, Caughlin B, Djalilian AR. Update on the pathogenesis and management of ocular rosacea: an interdisciplinary review. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):22–33.
109. Keshtcar-Jafari A, Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Lajevardi V, Baradran O, et al. Correlation of the severity of orrelation of the severity of cutaneous rosacea with ocular utaneous rosacea with ocular rosacea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:405–6.
110. Ertekin SS, Koku Aksu AE, Koçyiğit A, Güler EM, Baykara Uluşan M, Gürel MS. Carotid intima-media thickness and serum proinflammatorycytokine levels in rosacea patients without cardiovascular riskfactors. *Dermatol Ther.* 34.