T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM İSTHMİN-1 VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Aslıhan Özge AKICI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ELAZIĞ/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM İSTHMİN-1 VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Aslıhan Özge AKICI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Neşe Göçer Gürok

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ELAZIĞ/2026

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her aşamada yol gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Neşe GÖÇER GÜROK'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Gerek akademik bakış açımı geliştirmemde ve bilimsel disiplin kazanmamda katkıları ile gerek insanlara ve hastalara yaklaşımındaki sabır ve etik duruşuyla mesleki değerler kazandıran kıymetli hocama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren; eğitim ve meslek hayatıma kattığı değerler için Prof. Dr. Savaş ÖZTÜRK hocama teşekkür ederim.

Çalışmamın bir kısmını yürüttüğüm Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki Prof. Dr. Emine KAÇAR hocama ve asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecim boyunca aynı yolu yürümekten büyük bir mutluluk duyduğum; samimiyetleriyle kalbimde yer eden, varlıklarıyla bu süreci anlamlı ve unutulmaz kılan Hatice Erener Yılmaz, Pembe İrem Eroğlu Baysak, Furkan Gül, Edanur Seldüz, Beyza Nur Taş ve İbrahim Çiftçibaşı başta olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık yıllarım boyunca birlikte çalıştığımız; güler yüzleri ve destekleriyle kliniğimizin vazgeçilmez bir parçası olan çok sevdiğim hemşire ve sekreter arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca yanımda olan, destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aslıhan Özge AKICI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
KISALTMALAR viii
ÖZET xiii
ABSTRACT xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Rozasea 3
2.1.1 Tarihçe 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3 Etyopatogenez 4
2.1.3.1 Genetik Faktörler 4
2.1.3.2 Ultraviyole 5
2.1.3.3 İmmün Sistem Değişiklikleri 5
2.1.3.4 Nörovasküler Disregülasyon 6
2.1.3.5 Mikroorganizmalar 7
2.1.4.1 Rozaseanın Klinik Alt tipleri 10
2.1.4.2 Rozasea varyantları 11
2.1.5 Rozaseada Tanı 12
2.1.5.1 Histopatoloji 13
2.1.6 Ayırıcı Tanı 13
2.1.7 Klinik Şiddetin Değerlendirilmesi 14
2.1.8 Tedavi 16
2.1.8.1 Deri Bakımı 16
2.1.8.2 Topikal Tedaviler 17
2.1.8.3 Sistemik Tedaviler 18
2.1.8.4 Lazer ve ışık sistemleri 20

2.1.8.5 Rozaseada Korunma 20
2.2 Isthmin-1 22
2.3 İnsülin 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 Çalışma Grubu 28
3.2. Araştırmanın Materyal ve Metodolojisi: 29
3.3. İstatistiksel Yöntem 30
4.BULGULAR 31
5.TARTIŞMA 39
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER 47
7.KAYNAKLAR 49
Ek-1: RASI 64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Rozaseada Tetikleyici Faktörler 21
Tablo 2. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması 31
Tablo 3. Gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılması 32
Tablo 4. Rozasea grubunda nicel ve kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler 35
Tablo 5 . Rozaseayı ön görmede nicel değişkenler için ROC analizi 35
Tablo 6. Bağımsız değişkenlerin rozasea olma ihtimaline etkilerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi 37
Tablo 7 . Rozasea grubunda RASI ile ISM-1, HOMA-IR, İnsülin ve Glukoz değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gruplara göre ISM-1 değerlerine ait kutu grafiği 34
Şekil 2. Gruplara göre İnsülin değerlerine ait kutu grafiği 34
Şekil 3 . Rozaseayı ön görmede Glukoz, HOMA-IR ve İnsülin değerleri için ROC Curve grafiği 36
Şekil 4. Rozaseayı ön görmede ISM-1 değerleri için ROC Curve grafiği 36

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AMP: Antimikrobiyal Peptit

AMOP: Hücre yapışmasıyla ilişkili AMOP alanı (Adhesion-associated domain in MUC4 and Other Proteins)

AUC: Area Under the Curve

BMP: Bone Morphogenetic Proteins

BMI: Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)

BTNL2: Butyrophilin Like 2

CD4+: CD4 Pozitif T Lenfosit

CEA: Klinik Eritem Değerlendirmesi

CGRP: Kalsitonin Geni İlişkili Peptid

CAMP: Cathelicidin Antimicrobial Peptide

CO_2: Karbondioksit

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP: C-Reaktif Protein

EC: Endotel Hücresi

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz

Er:YAG: Erbium:Yttrium Aluminum Garnet

ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

ETR: Eritematotelenjiektazik Tip

FDA: Food and Drug Administration

FGF-2: Fibroblast Büyüme Faktörü 2

FGF-8: Fibroblast Büyüme Faktörü-8

GA: Güven Aralığı

GDF: Growth Differentiation Factors

GSTM1: Glutatyon S-Transferaz Mu 1

GSTT1: Glutatyon S-Transferaz Teta 1

HGB: Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HLA-DQA1 / HLA-DQB1 / HLA-DRB1 / HLA-DRA: İnsan Lökosit Antijeni alt tipleri

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Ekseni

IGA: Investigator's Global Assessment

IFN-γ: İnterferon Gama

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-17A: İnterlökin 17A

IL-18: İnterlökin 18

İD: İnsülin Direnci

IPL: Intense Pulsed Light

ISM-1: İsthmin-1

ISM-1-C: ISM-1'in C-terminal AMOP segmenti

ISM-1-N: TSR segmenti + AMOP segmenti

ISM-1-TSR: ISM-1'in TSR segmenti

KTP: Potassium Titanyl Phosphate

KLK5 / KLK-5: Kallikrein 5

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LL-37: İnsan Katelisidin Peptidi 37

MAFLD: Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

MAPK: Mitogen ile Aktive Olan Protein Kinaz Yolağı

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MMP-1: Matriks Metalloproteinaz-1

MMP-9: Matriks Metalloproteinaz-9

Nd:YAG: Neodimyum Katkılı İtriyum-Alüminyum-Garnet Lazer

NF-kB: Nükleer Faktör kappa B

NK: Doğal Öldürücü Hücre

NO: Nitrik Oksit

NPV: Negatif Prediktif Değer

NRS: Ulusal Rozase Derneği

NRSEC: Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi

OR: Odds Ratio

OR: Oküler Rozase

PAR2 / PAR-2: Proteinaz ile Aktive Olan Reseptör 2

PDL: Pulsed Dye Laser

PhR: Fimatöz Rozase

PI3K: Fosfatidilinozitol-3-Kinaz

PLT: Platelet

PPR: Papülopüstüler Rozase

PPV: Pozitif Prediktif Değer

QUICKI: Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi

RASI: Rozase Alan ve Şiddet İndeksi

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

ROSCO: Küresel Rozase Konsensusu

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

SP: Substance P

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSNA: Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi

TG: Trigliserit

TGF-β: Transforming Growth Factor Beta

Th1: T helper 1

Th17: T helper 17

TK: Total Kolesterol

TLR2 / TLR-2: Toll Benzeri Reseptör 2

TRP: Transient Reseptör Potansiyel Kanalı

TRPA1: Transient Reseptör Potansiyel Ankyrin 1

TRPV1: Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1

TRPV4: Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 4

TSR1: Trombospondin Tipi Tekrar Alanı

TyG: Trigliserid-Glukoz İndeksi

UV: Ultraviyole

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VIP: Vazoaktif İnternal Peptid

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WBC: Beyaz Kan Hücresi

WMA: Dünya Tıp Birliği

ROZASEA HASTALARINDA SERUM İSTHMİN-1 VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Rozasea; tekrarlayan kızarıklık atakları, kalıcı eritem, telanjiektazi, papül-püstüller ve bazı olgularda fimatöz değişikliklerle seyreden, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Son yıllarda rozaseanın yalnızca lokal bir deri hastalığı olmadığı; insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risklerle ilişkili olabileceği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır. Bu tez çalışmasının temel amacı, rozasea tanılı hastalarda bazı metabolik parametreleri ve Istmin-1 (ISM-1) düzeyini değerlendirmek; rozaseada bu parametrelerin ayırt edici gücünü incelemek ve rozasea şiddeti ile ilişkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2025–Ekim 2025 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran rozasea tanılı 57 hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 57 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 114 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri; yaş, boy, kilo vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, meslek, medeni hal ve alkol kullanımı açısından sorgulanmıştır. Rozasea hastalarında hastalık süresi, dermatolojik muayene bulguları ve klinik özellikler kaydedilmiştir. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde Rosacea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI) kullanılmıştır. Açlık kan glukozu, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), kan lipid düzeyleri ve hemogram parametreleri gibi biyokimyasal verilere hasta dosyalarından yapılan arşiv taraması ile ulaşılmıştır. Başvuru sırasında rutin tetkikler için alınan kan örneklerine ek olarak tüm katılımcılardan venöz kan örneği alınmıştır. Alınan örneklerden elde edilen serumlarda ISM-1 ve insülin düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. İnsülin direnci ise Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) yöntemi ile hesaplanmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics v23 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Toplam 114 katılımcının %83,3'ü kadın, %16,7'si erkektir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş açısından anlamlı fark yoktur. Kontrol grubunun boy

ve kilo ortalamaları vaka grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur; buna karşın VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Rozasea grubunda hastalık süresi ortalama ~3,86 yıl (ortanca 2 yıl) bulunmuş; RASI ortalaması ~12,97 (ortanca 9,8) olarak hesaplanmıştır. Rozasea grubunda kontrol grubuna kıyasla; açlık glukozu daha yüksek (p=0,026), ESR daha yüksek (p=0,006), beyaz kan hücresi (WBC) daha yüksek (p=0,038), insülin belirgin daha yüksek (p<0,001), HOMA-IR belirgin daha yüksek (p<0,001) saptanmıştır. Buna karşılık CRP, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol (TK), hemoglobin (HGB) ve platelet (PLT) açısından anlamlı fark yoktur. Gruplar arasında ISM-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,885). Ayrıca ROC analizinde de ISM-1 için ayırt edici bir değer elde edilmemiştir (AUC=0,508; p=0,885).

Sonuç: Bu çalışmada rozasea hastalarında insülin direnci göstergelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve HOMA-IR'in rozasea varlığını bağımsız olarak öngörebilen bir parametre olduğu saptanmıştır. ROC analizinde HOMA-IR (≥2,75) ve insülin (≥12,95) için orta düzeyde ayırt edici performans elde edilmesi, bu parametrelerin rozasea ile ilişkili metabolik risk değerlendirmesinde klinik olarak yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın ISM-1 düzeyleri grup karşılaştırması ve ROC analizinde tanısal değer göstermemiştir. Bununla birlikte regresyon analizinde gözlenen olası azaltıcı etki, ISM-1'in metabolik süreçlerde potansiyel kompansatuvar bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Rozasea grubunda RASI ile ISM-1, HOMA-IR, insülin ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamış, bu durum metabolik değişikliklerin hastalık varlığı ile ilişkili olabileceğini ancak klinik şiddeti doğrudan yansıtmayabileceğini düşündürmüştür. Elde edilen bulgular, rozasea hastalarının dermatolojik değerlendirmeye ek olarak metabolik açıdan da incelenmesinin yararlı olabileceğini göstermekte olup, konunun daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Rozasea, Istmin-1, İnsülin

MEASUREMENT OF SERUM ISTHMIN-1 AND INSULIN LEVELS IN PATIENTS WITH ROSACEA AND THEIR ASSOCIATION WITH DISEASE SEVERITY

ABSTRACT

Objective: Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis characterized by recurrent flushing attacks, persistent erythema, telangiectasia, papules–pustules, and in some cases phymatous changes. In recent years, increasing evidence suggests that rosacea is not merely a localized skin disease but may also be associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular risks. The primary aim of this thesis was to evaluate certain metabolic parameters and Isthmin-1 (ISM-1) levels in patients diagnosed with rosacea, to examine the discriminative power of these parameters in predicting the presence of rosacea, and to determine their relationships with rosacea severity.

Materials and Methods: A total of 114 participants were included in the study, consisting of 57 patients diagnosed with rosacea who presented to the dermatology outpatient clinic between January 2025 and October 2025, and 57 healthy volunteers with similar age and sex characteristics as the control group. Sociodemographic characteristics of the participants, including age, height, weight, body mass index (BMI), educational status, occupation, marital status, and alcohol consumption, were recorded. In rosacea patients, disease duration, dermatological examination findings, and clinical characteristics were documented. The Rosacea Area and Severity Index (RASI) was used to assess disease severity. Biochemical data such as fasting blood glucose, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood lipid levels, and hemogram parameters were obtained through archival review of patient files. In addition to blood samples taken for routine tests at the time of admission, venous blood samples were collected from all participants. ISM-1 and insulin levels in the serum obtained from these samples were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Insulin resistance was calculated using the Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) method. Statistical analyses of the obtained data

were performed using IBM SPSS Statistics v23 software, and $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of the total 114 participants, 83.3% were female and 16.7% were male. There was no significant difference between the groups in terms of sex distribution or age. The mean height and weight of the control group were significantly higher than those of the case group; however, no significant difference was found between the groups in terms of BMI. In the rosacea group, the mean disease duration was approximately ~3.86 years (median 2 years), and the mean RASI score was calculated as ~12.97 (median 9.8). Compared with the control group, the rosacea group had higher fasting glucose levels ($p=0.026$), higher ESR ($p=0.006$), higher white blood cell (WBC) counts ($p=0.038$), markedly higher insulin levels ($p<0.001$), and significantly higher HOMA-IR values ($p<0.001$). In contrast, there were no significant differences between the groups in terms of CRP, low-density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), total cholesterol (TC), hemoglobin (HGB), and platelet (PLT). No significant difference was found between the groups in terms of ISM-1 levels ($p=0.885$). Additionally, ROC analysis did not yield a discriminative value for ISM-1 (AUC=0.508; $p=0.885$).

Conclusion: In this study, indicators of insulin resistance were found to be significantly higher in rosacea patients compared with the control group, and HOMA-IR was identified as a parameter that independently predicts the presence of rosacea. The moderate discriminative performance obtained for HOMA-IR (≥ 2.75) and insulin (≥ 12.95) in ROC analysis suggests that these parameters may be clinically useful in the evaluation of metabolic risks associated with rosacea. However, ISM-1 levels did not demonstrate diagnostic value in group comparison or ROC analysis. Nevertheless, the possible reducing effect observed in regression analysis suggests that ISM-1 may have a potential compensatory role in metabolic processes. No significant correlation was detected between RASI and ISM-1, HOMA-IR, insulin, or glucose levels in the rosacea group, suggesting that metabolic changes may be associated with the presence of the disease but may not directly reflect its clinical severity. The findings indicate that, in addition to dermatological

evaluation, metabolic assessment of rosacea patients may be beneficial, and further investigation with larger sample sizes and prospective studies is required.

Keywords: Rosacea, Isthmin-1, Insulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, yaygın bir kronik inflamatuar cilt hastalığıdır. Başlıca yanakları, burnu, çeneyi ve alnı etkileyerek kızarıklık veya geçici eritem, kalıcı eritem, fimatöz değişiklikler, papüller, püstüller ve telenjiektazilere neden olur. Gözler de rozaseadan etkilenebilir (1). Kadınlarda daha sık görülür. Her yaşta başlayabilir ancak genellikle 30 yaşından sonra başlar (2). Genel yetişkin nüfusta %5,46'lık bir yaygınlık tespit edilmiştir (2). Rozaseanın patogenezi karmaşıktır ve hem inflamatuar hem de vasküler tepkileri tetikleyebilen çeşitli faktörleri içerir (3). Rozaseanın dört alt tipi tanımlanmıştır: eritematotelenjiektazik (ETR), papülopüstüler (PPR), fimatöz (PhR) ve oküler rozasea (4). Rozaseanın etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte en sık genetik yatkınlık zemininde immün, nörovasküler disregülasyon ve çeşitli yolaklarla tetiklenen inflamasyon üzerinde durulmaktadır (5). Rozaseada vazodilatasyon ve anjiogenez artışı mevcuttur, bunun VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü), NO (nitrik oksit) gibi çeşitli mediatörlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Rozasea hastalarında inflamatuvar sitokinlerin, oksidatif stresin ve katelisidin düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (5). Bu faktörler, aynı zamanda insülin direnci ve metabolik sendromda da rol oynar. Metabolik sendrom; insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon gibi bileşenlerden oluşur. Yapılan bir çalışmada, rozasea hastalarının insülin direnci ve anormal kolesterol seviyelerine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (6).

Adipokinler, enerji metabolizmasını ve doku homeostazını parakrin ve/veya endokrin tarzda düzenleyen peptit hormonlardır ve metabolik hastalıkların etiyolojisinde önemli bir role sahiptirler. Isthmin-1 (ISM-1) yeni keşfedilen ve glukoz homestazında rol oynayan bir adipokindir. Son çalışmalar, ISM-1'in glikoz alımını teşvik etmek, insülin direncini iyileştirmek ve hepatik steatozu inhibe etmek dahil olmak üzere birçok faydalı metabolik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (7). ISM-1, başlangıçta fetal beyin gelişiminde yer alan bir sinyal faktörü olarak keşfedilen ve daha sonra yetişkin farelerin beyin, akciğer, damar sistemi, cilt ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere hücre ve organlarında ifade edildiği saptanan bir proteindir (8). CreloxP

kullanılarak ISM-1'in orta derecede azalmış glukoz toleransına ve kahverengi adipoz doku ve kasta glukoz alımının azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca rekombinant ISM-1'in farelerde insülin direncini ve hepatik steatozun iyileştirilmesi üzerinde önleyici ve terapötik bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (7).

Diyete bağlı obez farelerde, adeno ilişkili virüs kullanılarak yapılan ISM-1'in transkripsiyonu adipoz doku kütlesini azaltmış, glikoz toleransını geliştirmiş, insülin duyarlılığını artırmış ve hepatik glikoz üretiminin baskılanmasını artırmıştır. Diyetle indüklenen obez farelere farmakolojik dozlarda tekrar tekrar uygulandığında, rekombinant ISM-1'in, glikoz toleransını metformin ile aynı derecede iyileştirdiği görülmüştür (7). İnsan ağız mukozasında, trakeada, duodenumda, deri veya mukozal dokular içeren meme bezinde, fare akciğerindeki NK hücrelerinde ve insanlarda ve farelerde CD4+ T lenfositlerinde eksprese edilen ISM-1'in metabolik etkilerinin dışında hücre büyümesi ve gelişmesi, apopitoz, anti-anjiogenez ve immünite düzenleyici etkileri olduğu da tespit edilmiştir (8).

İn vivo çalışmalardan ve sinyal verilerinden elde edilen sonuçlar, ISM-1'in etkilerinin aydınlatılmasının metabolik hastalıkların tedavisi için umut verici olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, ISM-1'e dayalı gelecekteki tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini daha iyi tahmin etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yıllarda rozaseanın yalnızca lokal bir deri hastalığı olmadığı; insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risklerle ilişkili olabileceği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, rozasea hastalarında, yeni keşfedilen ve vücutta birçok önemli görev aldığı düşünülen ISM-1 düzeylerini araştırmayı ve hastalık şiddeti, klinik bulgular ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisini incelemeyi planladık. Rozaseada daha önce yapılmamış olan bu çalışmanın literatüre katkı sunmasını umuyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Rozasea

Rozasea, çoğunlukla yanaklar, çene, burun ve alın ortası gibi yüzün orta kısmındaki çıkıntıları tutan, sıklıkla remisyon ve alevlenmelerle karakterize kronik bir deri hastalığıdır. Flushing, eritem, telenjiektazi, ödem, papüller, püstüller, göz lezyonları ve rinofima gibi deri belirtilerinin çeşitli kombinasyonlarını kapsayan bir hastalık olarak kabul edilmektedir (9).

2.1.1 Tarihçe

14.yüzyılda Fransız cerrah Dr. Guy de Chauliac, rozaseayı bir deri hastalığı olarak tanımlayan ilk kişi olmuştur. De Chauliac, özellikle burun ve yanak bölgesinde görülen kızarık lezyonlardan bahsetmiş ve bu tabloyu "goutte-rose" (Fransızca pembe damlacıklar) ya da rozasea için sık kullanılan bir Fransızca ifade olan "couperose" terimiyle adlandırmıştır. Ayrıca rozasea, "gutta rosa" ya da "pustule de vin" (şarap sivilcesi) isimleriyle de anılmıştır (10). 1800'lerin başlarında Robert Willan, papülopüstüler lezyonlara dikkat çekerek "akne rosacea" için en eski tıbbi tanımlardan birini yapmıştır (11).

2.1.2 Epidemiyoloji

Rozasea prevalansı genellikle yaygın kabul edilse de gerçek prevalansın değerlendirilmesi zordur; çünkü klinik belirtiler değişkenlik gösterebilir. Benzer özellikler taşıyan diğer deri hastalıkları karışabilir ve sıklıkla tanı konulamamaktadır (12). Türkiye'de rozasea prevalansını araştıran herhangi bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Dünya genelinde yürütülen prevalans araştırmalarında ise, araştırmanın gerçekleştirildiği bölge, incelenen popülasyonun özellikleri ve kullanılan tanı ölçütlerindeki farklılıklar nedeniyle sonuçlar değişiklik göstermektedir. Literatürde rozasea prevalans oranlarının %1 ile %22 arasında değiştiği bildirilmektedir (13–16). Rozasea esas olarak 30 yaş üstü yetişkinlerde, daha sık olarak da kadınlarda görülür. Rozaseanın fimatöz cilt değişiklikleri ise bir istisnadır; etkilenen hastaların büyük çoğunluğu yetişkin erkeklerden oluşur (17–19).

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda prevelans Almanya'da %12,3, Rusya'da %5 olarak bulunmuştur (20). ABD'de yapılmış iki geniş retrospektif veri tabanı çalışmasında ise rozasea prevalansı %1,3 ve %2,1 olarak bulunmuştur (21). Rozasea hastalarında göz tutulumunun görülme sıklığı üzerine yapılan çalışmada yüzde 10'dan azdan yüzde 50'nin üzerine kadar değişmektedir (22). İngiltere'de yapılan 60.042 rozasea hastalı bir çalışmada vakaların %80'inden fazlasının 30 yaşından büyük olduğu ve vakaların %62'sinin kadın olduğu ayrıca vakaların %20'sinde göz tutulumu olduğu tespit edilmiştir (23).

Rozasea ile ilgili prevalans çalışmalarının bazılarında rozaseanın alt tipleri belirtilmeden çalışma yapılmıştır. Rozasea alt tipi oranlarını bildiren çalışmalarda genel olarak en sık eritematotelenjiektatik, daha sonra da papülopüstüler tipin görüldüğü bildirilmektedir (20,24).

2.1.3 Etyopatogenez

Rozaseanın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik faktörler, immün düzensizlik, nörovasküler düzensizlik ve çeşitli çevresel faktörler rol oynamaktadır (25). Sıklıkla görülen temel unsurlar doğuştan ve edinilmiş bağışıklık sisteminin artmış bağışıklık tepkileri ve nörovasküler düzensizliktir (26).

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Rozaseada genetik bir bağlantı olduğunu destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Popülasyon çalışmaları, rozaseanın tüm popülasyonlarda eşit bir dağılım göstermediğini, bunun yerine açık tenli bireylerde, özellikle Kuzey Avrupa kökenlilerde daha yaygın olduğunu göstermiştir (27).

550 ikiz bireyden oluşan bir kohort çalışması rozasea gelişiminde %46 oranında genetik bir katkı olduğunu, rozasea klinik skorlarının monozigot ikizler arasında heterozigot ikizlere göre daha yüksek bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (28).

Yapılan bir genetik analizde GSTM1 ve GSTT1 genotip polimorfizmlerinin null kombinasyonu ile rozasea arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin GST gen polimorfizminden kaynaklanan artan ROS aktivitesi veya antioksidan sistemin yetersiz fonksiyonu sonucu olabileceği öne sürülmüştür (29).

Rozaseanın genetik temeline odaklanan ve 22.952 bireyi kapsayan kapsamlı bir çalışmada, iki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) ve üç yeni insan lökosit antijeni (HLA) alelinin rozasea ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir. SNP, HLA-DRA (HLA sınıf II histokompatibilite antijeni, DR alfa zinciri) ile BTNL2 (butirofilin benzeri 2, majör histokompatibilite kompleksi sınıf I ile ilişkili) genleri arasında yer alan intergenik bir bölgededir ve 6. kromozom üzerinde tanımlanmıştır. Bu SNP'nin, rozasea hastalarında ciltteki inflamasyonu artırarak hastalığa katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Çalışmada ayrıca rozasea ile ilişkili üç yeni HLA aleli (HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01 ve HLA-DQA1*05:01) tanımlanmıştır. Bu alellerin tamamı ekstrasellüler antijen sunumunda görev almakta olup, rozasea patogenezinde mikrobiyal ajanların rolünü destekleyen bulgular sunmaktadır (30).

2.1.3.2 Ultraviyole

Ultraviyole (UV) ve güneş maruziyetinin flushinge neden olduğu ve rozaseanın klinik semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir. Ultraviyole B (UVB), insan keratinositlerinden VEGF ve Fibroblast Büyüme Faktörü 2 (FGF-2) salgılanmasını artırır (31). Kronik Ultraviyole A (UVA) maruziyetinin, matriks metalloproteinaz 1 (MMP-1)'ın aşırı ekspresyonunu indükleyebileceği öne sürülmektedir. MMP-1 ise dermal kollajen dejenerasyonu ile ilişkili bir matriks metalloproteinazdır. UV radyasyonu, fibroblastlar ve keratinositler tarafından proinflamatuar sitokinlerin salınımını indükleyebilen reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Rozasea hastalarında ROS inflamatuar yanıtı artırabilir. Artan inflamasyon ise immün disregülasyona neden olarak rozasea gelişimini tetikleyebilmektedir (32).

2.1.3.3 İmmün Sistem Değişiklikleri

Rozasea gelişiminde doğal ve adaptif immün sistem disregülasyonu rol oynamaktadır. Doğal immünitenin aktivasyonu, keratinosit kaynaklı toll benzeri reseptör 2 (TLR2) ve proteinazla aktive olan reseptör 2'nin (PAR2) regülasyonuna yol açar. Bunlar, antimikrobiyal bir peptit olan katelisidin ekspresyonunu teşvik eder. (33). Kallikrein 5 (KLK5) kathelisidinin kendisinin aktif formu olan insan kathelisidin peptidi LL-37'ye yıkımından sorumludur (34). Daha sonra KLK-5 proteazı katelisidini biyoaktif LL-37'ye aktive eder. LL-37 eritem ve anjiyogenezden sorumludur (33). Mast hücrelerini, keratinositleri, nötrofilleri ve makrofajları aktive ederek

proinflamatuar sitokin üretimine, lökosit kemotaksisine, MMP ekspresyonuna da yol açmaktadır (35).

LL-37 farelere enjekte edildiğinde, rozaseanın karakteristik bulguları olan flushing, eritem, vazodilatasyon ve telanjiektazilere neden olduğu ve rozaseanın kronikleşmesinde etkili olduğu saptanmıştır (36) .

Rozasea patogenezinde adaptif bağışıklığın, Th1 ve Th17 alt tipleri olmak üzere CD4+ T hücrelerinin yükselmiş seviyelerinin önemli bir rol oynadığı gösterilmiş durumdadır. Bu tepkiler inflamasyon, damar değişikliği, klinik lezyon oluşumu gibi süreçlerle yakın ilişkilidir. Rozaseanın farklı fenotiplerinde (özellikle papülopüstüler, eritematotelenjiektatik) $CD4^+$ T hücre infiltrasyonu artmıştır. Transkriptom analizleri, IFN-γ ve IL-17A gen ekspresyonlarının arttığını göstermektedir (37).

B hücreleri ve humoral yanıtlar daha az incelenmiş fakat antikor üretimi, fibrozis, sitokin üretimi gibi mekanizmalarla adaptif bağışıklığın diğer yönleriyle aktif bir şekilde katılıyor gibi görünüyor.

2.1.3.4 Nörovasküler Disregülasyon

Rozaseada görülen nörovasküler düzensizlikler, hastalığın en karakteristik klinik bulgularından biri olan persistan eritem ve flushing ataklarının patofizyolojik temelini oluşturmaktadır. Bu süreçlerin merkezinde, duyusal iletim ve hücresel sinyalizasyonun düzenlenmesinde görev alan, seçici olmayan kalsiyum kanalları olarak tanımlanan transient reseptör potansiyel (TRP) kanalları yer almaktadır. TRP kanalları, duyusal nöronlar, mast hücreleri, endotel hücreleri ve keratinositler gibi farklı hücre tiplerinde ekspresse edilmekte olup; sıcaklık değişimleri, ultraviyole radyasyon, baharatlı gıdalar, alkol ve emosyonel stres gibi rozaseada bilinen tetikleyici faktörlere karşı yanıt vermektedir. Bu kanalların aktivasyonu; nöropeptid salınımı, vasküler genişleme, mast hücre degranülasyonu ve inflamatuar mediyatörlerin artışı gibi olayları tetikleyerek nörovasküler hiperreaktivite ve kronik inflamasyon döngüsünün sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (38).

Özellikle TRPV1, TRPA1 ve TRPV4 alt tipleri önem kazanmaktadır. TRPV1 genellikle ısı, asidik pH, kapsaisin ve diğer kimyasal uyaranlarla aktive olabilen bir non-selektif kalsiyum kanalıdır (39). Rozaseada, özellikle non-nöronal hücrelerde

TRPV1 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Aktive olmasıyla vazoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve substance P (SP) salınır ve ağrılı yanma hissine neden olur (40) .Sulk ve arkadaşlarının çalışması, eritemotelenjiektatik alt tipte TRPV1'in non-nöronal hücrelerde anlamlı şekilde artmış olduğunu göstermiştir (41).

TRPA1'in rozasea patogenezinde rol oynadığına dair literatürde daha sınırlı veri mevcut olmakla birlikte, TRPA1 aktivasyonu, sinir liflerinden mediyatör salınımını tetikleyerek çevresel uyaranlara (örneğin soğuk, kimyasal irritanlar) duyarlılığı artırabilir; bu da rozaseada flushing, eritem ve sinir-doku etkileşimini etkileyebilir (42). TRPV4, özellikle mast hücre degranülasyonunu modüle ederek rozaseadaki inflamatuar süreçlerde rol oynayabilir. Mascarenhas ve arkadaşları LL-37'nin fare modelinde mast hücrelerinde TRPV4 ekspresyonunu artırdığını ve TRPV4 işlev kaybının mast hücre degranülasyonunu azaltabildiğini göstermişlerdir (43).

2.1.3.5 Mikroorganizmalar

Rozasea hastalarında Demodex akarlarının sayısı anlamlı derecede artmıştır. Demodex akarlarının, sağlıklı kontrollere kıyasla PPR'li hastaların yanaklarında daha fazla olduğu bildirilmiştir (44). Bu aşırı kolonizasyon; folikül ve sebase gland tıkanmasına, cilt bariyerinin bozulmasına yol açabilir. Ayrıca akarların dış iskeleti (chitin) ve içlerindeki bakteriyel antijenlerin serbest kalması, Toll-like reseptörler (özellikle TLR-2) aracılığıyla immün reaksiyonu tetikleyebilir (44).

Bacillus oleronius demodex akarlarında saptanan bir bakteri olarak, özellikle PPR tipinde önem kazanmıştır. Bu bakteriye karşı serum reaktivitesi, rozasea hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Özellikle 62 ve 83 kDa'lık B. oleronius proteinlerine karşı reaksiyon gösterilmiştir (45). Rozasea hastalarının yüz bölgesinde *Staphylococcus epidermidis* sıklığı artmış, *Cutibacterium acnes* (eski adıyla *Propionibacterium acnes*) daha düşük bulunmuştur (46). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin rozaseanın nörojenik tipleri ile serum metabolikleri arasında korelasyonlar olduğunu göstermiştir.

2.1.3.6 Stres ve Uyku

Rozasea patogenezinde genetik yatkınlığın yanı sıra; *Demodex* kolonizasyonu, mikrobiyal uyarılar, UV, radyasyon, sıcaklık değişimleri, beslenme alışkanlıkları ve psikolojik stres gibi çeşitli çevresel faktörlerin de etkili olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik ve davranışsal durumlar hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni (HPA) etkileyerek, rozasea seyrinde hayati bir rol oynar. Bu aksın aktivasyonu, deriye özgü stres yanıt yolları üzerinden immün disregülasyonun ortaya çıkmasına aracılık eden temel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (47,48).

Psikolojik stresin rozaseada hem nörovasküler hem de immün mekanizmalar üzerinde çok yönlü etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Utanma, öfke veya gülme gibi duygusal uyarıların flushing ataklarını tetikleyebildiği; zihinsel stresin ise sempatik sinir sistemi aktivitesi (SSNA) aracılığıyla vazodilatör yanıtları indüklediği gösterilmiştir (47,49). Nitekim stres sonrası rozasealı bireylerin supraorbital deri bölgelerinde belirgin derecede artmış SSNA yanıtı kaydedilmiştir (50). Emosyonel stres ile salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), nöroendokrin-immün yanıtların merkezi koordinatörü olarak, HPA ekseni aktivitesine katılmasının yanı sıra mast hücresi degranülasyonunu da destekler ve vasküler geçirgenliği artırır. Ayrıca keratinositler tarafından interlökin IL-18 salgılanmasını ve sebase hücreler tarafından IL-6 ve IL-8 üretimini düzenler ve MAPK ve NF-kB yollarını aracılık ederek rozasea hastalarında yüzde eritem ve inflamasyona yol açar (48).

Psikolojik stresin yalnızca vasküler dinamikleri değil, aynı zamanda doğal bağışıklık yanıtlarını da etkilediği öne sürülmektedir. Stresin TLR sinyal yollarını modüle ettiği, ROS üretimini artırdığı ve antimikrobiyal peptid (AMP) ile nöropeptid ekspresyonunu yükselttiği; böylece UV, radyasyon, ısı, soğuk, baharatlı yiyecekler ve mikrobiyal faktörler gibi çevresel tetikleyicilere karşı immün yanıtın şiddetini artırdığı gösterilmiştir.

Rozaseanın psikososyal yönü de klinik açıdan önem taşımaktadır. Görünür cilt lezyonları, bireylerde özgüven kaybı, sosyal çekilme, anksiyete ve depresyona yol

açabilmekte; bu durum artan psikolojik stres düzeyleriyle birlikte uyku kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Nitekim çalışmalar, düşük uyku kalitesi ile rozasea varlığı ve klinik şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur.

Uyku, nöroimmün homeostazın sürdürülmesinde temel bir fizyolojik süreçtir. Yetersiz uyku süresi veya düşük uyku kalitesi hem sinir sistemi hem de immün sistem işlevlerinde belirgin bozulmalara yol açabilmektedir. Uyku bozukluklarının nöroimmün etkileşimler üzerindeki çift yönlü etkisi, son yıllarda dermatolojik inflamasyonun patogenezinde önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmıştır. Psoriazis, atopik dermatit ve kronik ürtiker gibi inflamatuvar dermatozlarda, düşük uyku kalitesi ile hastalık aktivitesi arasındaki güçlü ilişki iyi belgelenmiştir (51).

Benzer biçimde, rozaseada da uyku yoksunluğu veya kalitesiz uykunun MMP-9, TLR-2 ve CAMP ekspresyonlarını artırarak derideki lokal inflamatuvar yanıtı güçlendirdiği ve hastalığın alevlenme eğilimini artırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yetersiz uyku, VEGF ekspresyonunu yükselterek anjiyogenezi tetiklemekte; bu mekanizma, vasküler komponentin baskın olduğu rozasea fenotiplerinde hastalık progresyonuna katkıda bulunabilmektedir (52).

Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, psikolojik stres, davranışsal faktörler ve uyku kalitesi arasındaki karşılıklı etkileşimin rozasea patogenezinde merkezi bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu durum, beyin–deri aksı üzerinden işleyen nöroimmün–vasküler mekanizmaların hem hastalığın tetiklenmesinde hem de klinik seyrinin sürdürülmesinde etkili olabileceğini desteklemektedir.

2.1.4 Klinik Özellikler

Rozasea, esas olarak sentrofasiyal bölgeyi (yanaklar, burun, çene, alın) ve sıklıkla oküler yapıları etkileyen, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Nadir olgularda boyun ve saçlı deri tutulumu da gözlenebilir. Klinik olarak tekrarlayan flushing atakları, persistan eritem, inflamatuar papül/püstüller, telenjiektaziler ve fimatöz değişikliklerle karakterizedir. Fimatöz değişiklikler özellikle burunda (rinofima) izlenir ve erkeklerde daha sık görülür (53).

Rozasea hastalarında persistan eritem genellikle üç aydan uzun sürer ve çoğunlukla periorbital ve perioküler bölgeler korunur. Cilt sıklıkla hassas, kuru ve reaktif özellik gösterir. Hastalarda yanma, batma, kuruluk ve gerginlik hissi gibi subjektif yakınmalar yaygındır. Olguların yaklaşık yarısında oküler tutulum bulunur. Bu formda kuruluk, yabancı cisim hissi, fotofobi, blefarit, konjonktivit ve nadiren keratit gözlenebilir.

Rozasea genellikle 30–50 yaş aralığında başlamakla birlikte her yaşta görülebilir. Rozasea yalnızca dermatolojik bir rahatsızlık olmayıp, psikososyal refah üzerinde de olumsuz etkiler yaratır. Hastalarda utanç, düşük özgüven, anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyon sık bildirilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, otoimmün ve psikiyatrik hastalıklar ile bazı kanser türleri arasında olası ilişkiler bildirilmiştir ancak bu ilişkilerin nedenselliği henüz netlik kazanmamıştır.

2.1.4.1 Rozaseanın Klinik Alt tipleri

2002 yılında Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi (National Rosacea Society Expert Committee, NRSEC) rozaseayı dört temel klinik alt tipe ayırmıştır:

2.1.4.1.1 Eritematotelenjiektazik tip (ETR)

Bu tip, merkezi yüz bölgesinde persistan eritem ile karakterizedir; ayrıca flushing atakları sık görülür. Sıklıkla telanjiektazi eşlik eder. Klinik olarak hastalar hassasiyet, yanma, batma gibi subjektif şikayetlerden bahsederler (54).

2.1.4.1.2 Papülopüstüler tip (PPR)

Bu formda, merkezi yüz eritemine eşlik eden papül ve/veya püstül lezyonlar görülür. Lezyonlar genellikle yüzün orta hattında (yanak, burun, çene) yoğunlaşır. Akne ile benzer görünüm gösterebilmesine rağmen, komedon bulunmaz; bu ayırıcı bulgu önemlidir (54).

2.1.4.1.3 Fimatöz tip

Bu tipte dokuda hiperplazi, fibrozis, deri kalınlaşması ve doku volüm artışı gözlenir. Genellikle burun bölgesinde "rinofima" formu en sık rapor edilendir. Ancak fimatöz değişiklikler sadece burunla sınırlı kalmayabilir; çenede (ginatofima), göz kapaklarında (bleferofima), alında (metofima) ve kulaklarda (otofima) da görülebilmektedir (54). Fimatöz tip erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir (55).

2.1.4.1.4 Oküler tip

Rozaseanın göz ve göz kapaklarını etkileyen alt tipi "oküler rozasea"dır. Klinik belirtiler arasında: kızarıklık, batma, yanma hissi, kuruluk, yabancı cisim hissi (gözde kum hissi), ışığa hassasiyet, sulanma, bazen bulanık görme yer alır. Oftalmik bulgular arasında blefarit, konjonktivit, keratit gibi lezyonlar da olabilir. İlginç olan, birçok rozasea hastasında göz tutulumu olmasına karşın deri bulguları minimal olabilir. Göz tutulumu, hastalığın morbiditesini artırabilir ve bazen görme komplikasyonlarına neden olabilir (53,56).

2.1.4.2 Rozasea varyantları

Granülomatöz rozasea, rozaseanın kronik inflamatuvar bir alt tipidir. Bu formda, deride "granülom" adı verilen, epiteloid histiyositlerden oluşan lokalize inflamatuvar yapılar gözlenir (57).

Rosacea fulminans (RF), eski adıyla pyoderma faciale, ani başlangıçlı ve şiddetli inflamatuvar nodül, püstül ve plaklarla seyreden, nadir görülen bir rozasea varyantıdır (58). Hastalık çoğunlukla 20–40 yaş arası kadınlarda görülür ve genellikle haftalar içinde dramatik bir klinik tablo gelişir. Lezyonlar yüzün santral bölgelerinde yoğunlaşır, komedon bulunmaz ve belirgin eritem ile ödem eşlik eder; bu özellikler akne fulminanstan ayırımda önemlidir (59). Patogenez tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, ani immün disregülasyon ve vasküler inflamasyon suçlanmaktadır (60). Gebelik ve hormonal değişiklikler tetikleyici faktörler arasında bildirilmiştir. Tedavide ilk basamakta inflamasyonu kontrol altına almak amacıyla sistemik kortikosteroidler, ardından düşük dozdan başlanarak oral izotretinoin önerilmektedir. Erken ve uygun tedavi ile prognoz genellikle iyidir, ancak gecikmiş olgularda kalıcı skar gelişebilir (60).

2.1.5 Rozaseada Tanı

Bu sınıflamanın klinik yetersizlikleri nedeniyle, 2016 Küresel Rozasea Konsensusu (ROSCO) tarafından fenotip temelli bir sınıflama önerilmiş, 2017'de NRSEC tarafından güncellenmiştir. ROSCO paneli, tanı ve sınıflama için fenotip yaklaşımı önerir:

Tanı koymak için tek bir tanısal fenotipin varlığı yeterlidir ya da tanısal fenotip yoksa iki veya daha fazla majör fenotipin birlikte bulunması aranmaktadır (61).

I. Tanısal Fenotipler

ROSCO 2017 konsensusu, iki özelliği bağımsız tanısal kriter olarak kabul eder:

- Persistan sentrofasiyal eritem — Yüzün sentrofasiyal bölgelerinde sürekli eritem varlığı. Bu eritem, tetikleyicilerle zaman zaman yoğunlaşabilir (flushing atakları). Bu özellik, tek başına rozasea tanısı koydurabilir.
- Fimatöz değişiklikler — Ciltte kalınlaşma, düzensiz nodül veya lobüler yapı, por genişlemesi ve sebase gland hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler. Özellikle rinofima gibi burun bölgesi etkilenmiş formunda sık gözlemlenir.

Panel bu iki fenotipi "üst seviye tanı kriterleri" olarak belirlemiş ve diğer özellikleri "majör" veya "destekleyici/minör" olarak konumlandırmıştır (61).

II. Majör Fenotipler

Eğer bir hastada tanısal fenotiplerden hiçbiri yoksa, aşağıda listelenen majör fenotiplerden en az ikisinin birlikte bulunması tanıyı destekler:

- Flushing / geçici eritem
- İnflamatuar papül ve püstüller — özellikle sentrofasiyal bölgede yerleşmiş olanlar
- Telanjiektazi — (nazal alar bölge dışında)
- Oküler fenotipler —göz kapağı kenarı telanjiektazisi, konjonktival hiperemi, blefarit, keratit gibi tutulum bulguları

Panel, bu majör özelliklerin her birinin tek başına tanısal kriter sayılmaması gerektiğini ancak birlikte varlığı tanı koydurucu nitelik taşıdığını belirtmiştir (61).

III. Sekonder Fenotipler

Yanma-batma hissi, ödem, kuruluk ve diğer oküler belirtileri (bal rengi krutlar, kapak kenarında düzensizlik) içerir (61).

2.1.5.1 Histopatoloji

Rozaseanın histolojik özellikleri hastalığın evresine ve alt tipine bağlıdır. Püstüler olmayan lezyonlarda, spesifik olmayan perivasküler ve perifoliküler lenfohistiyositik infiltrat ve buna eşlik eden çok çekirdekli hücreler, plazma hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller görülür. Papülopüstüler lezyonlarda daha belirgin granülomatöz inflamasyon ve bazen perifoliküler apseler görülür. *Demodex folliculorum,* foliküllerde fazlaca bulanabilir (62). Eritematotelanjiektatik rozaseada histopatolojik olarak, belirgin solar elastoz bulgularına eşlik eden yüzeyel dermal kapiller dilatasyonu ile karakterize, lenfohistiyositik hücrelerin ve az sayıda plazma hücresinin yer aldığı hafif yoğunlukta perivasküler inflamatuvar infiltrasyon izlenmektedir (63). Papülopüstüler rozaseanın histolojik yapısında, yüzeyel ve orta dermiste lenfosit, nötrofil ve plazma hücrelerinden zengin belirgin perivasküler ve perifoliküler inflamatuvar infiltrasyon izlenmektedir. Püstül formasyonlarında ise yüzeyel dermiste belirgin nötrofilik infiltrasyon ön plandadır (63). Fimatöz rozaseanın histopatolojik incelemesinde, sebase bezlerde hiperplazi, foliküler kanal tıkaçları, dermal düzeyde belirgin fibrozis ve kalınlaşma ile artmış müsin birikimi dikkati çekmektedir (64).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Rozasea, yüzde görülen eritem, papül, püstül ve telenjiektaziler gibi klinik özellikleri nedeni ile birçok hastalık ile karışabilmektedir.

Akne vulgaris: Komedonların varlığı, non-fasiyal tutulum ve ergenlik dönemi başlangıcı akne lehinedir. Rozaseada komedonlar yoktur, telenjiektazi ve oküler bulgular sık görülür.

Seboreik dermatit: Yağlı skuam ve sarımsı eritem ile karakterizedir; dermoskopide noktasal damar yapısı tipiktir.

Perioral dermatit: Özellikle kortikosteroid kullanımı sonrası ağız çevresinde papülopüstüllerle seyreder, vermilyon sınırı korunur.

Demodikozis: Folikül çevresinde *Demodex* artışı, yüzeyel püstüller ve yanma hissiyle karakterizedir; antiparaziter tedaviye yanıt verir.

Lupus eritematozus: Malar döküntü, serolojik pozitiflik ve bazal membran kalınlaşmasıyla ayırt edilir.

Foto hasar: Lateral yüzde belirgin telenjiektazi ve eritem ile seyreder, yaşlı erkeklerde sık görülür.

Atopik dermatit, psoriasis, Heber sendromu, sarkoidoz, keratozis pilaris rubra, impetigo ve erizipel: Klinik dağılım, lezyon morfolojisi ve sistemik bulgularla ayrım yapılır (65).

2.1.7 Klinik Şiddetin Değerlendirilmesi

Rozasea şiddetinin değerlendirilmesi, klinik bulguların ayrıntılı incelenmesi ve standart ölçüm araçlarının birlikte kullanılmasıyla mümkün olmaktadır. National Rosacea Society (NRS) standart derecelendirmesi**,** Investigator's Global Assessment (IGA), Clinician's Erythema Assessment (CEA) ve Rosacea Area and Severity Index (RASI) gibi ölçekler, hastalığın şiddetini objektif olarak belirlemede önemli araçlar olup fenotip temelli yaklaşımlar ile kullanıldığında klinik yönetimi optimize etmektedir (66–68). RASI, yüzün dört cilt bölgesindeki rozasea özelliklerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamak ve her bir bölgenin göreceli önemine göre ayarlanarak genel bir şiddet puanı elde etmek için geliştirilmiştir (68).

Rosacea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI)

(a) Temel lezyon şiddeti skoru: bölgeye göre (A) ve tüm yüz (E)

Semptom	Lezyon skoru	Yanaklar	Alın	Burun	Çene
Eritem	0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli,				

	4=Çok Şiddetli				
Papül / Püstül	0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli, 4=Çok Şiddetli				
Telanjiektazi	0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli, 4=Çok Şiddetli				
Fima	0=Yok, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli, 4=Çok Şiddetli				

(b) Alan skoru (B): Her yüz bölgesi için tutulum yüzdesi (0–6)

Alan skoru	Yanaklar	Alın	Burun	Çene
0 = %0				
1 = %1–9				
2 = %10–29				
3 = %30–49				
4 = %50–69				
5 = %70–89				
6 = %90–100				

(c) Bölgeye göre bireysel ara toplamlar (C) = Lezyon Skoru Toplamı (A) × Alan Skoru (B)

Ara Toplamlar (C)	Yanaklar	Alın	Burun	Çene

(d) Yüzün göreceli yüzey alanlarına göre düzeltilmiş ara toplamlar (D)

Düzeltme katsayısı	Yanaklar	Alın	Burun	Çene
× katsayı	× 0.4	× 0.3	× 0.2	× 0.1
Düzeltilmiş ara toplamlar (D)				

RASI Skoru (D düzeltilmiş ara toplamların toplamı): _____

*RASI skorunun maksimum değeri 72'dir: 0 (rozasea yok), 0-3 (çok hafif), 3.1-6 (hafif), 6.1-11 (orta), 11.1-20 (şiddetli), ≥20 (çok şiddetli)
RASI'nin orijinal hali Ek-1'de bulunmaktadır.

2.1.8 Tedavi

Rozasea tedavisinde temel amaç, klinik bulguları kontrol altına almak, nüksleri önlemek ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi planı bireyselleştirilmeli, hastalık fenotipi, klinik şiddet ve eşlik eden durumlar dikkate alınmalıdır. Hastaya, hastalığın kronik seyirli olduğu ancak uygun tedaviyle remisyon dönemlerinin uzatılabileceği bilgisi verilmelidir. Ayrıca hastanın tetikleyici faktörleri tanıması ve bunlardan kaçınması tedavi başarısında kritik öneme sahiptir. Tedavi genel olarak dört ana başlıkta incelenir: deri bakımı, topikal tedaviler, sistemik tedaviler ve girişimsel yöntemler.

2.1.8.1 Deri Bakımı

Rozasealı hastalarda uygun deri bakımı, tedavinin en önemli destekleyici bileşenidir. Temel ilkeler nazik temizleme, nemlendirme ve güneşten korunmadır.

Temizleme: Sürfaktan içermeyen, sabun yerine sindet veya lipit içermeyen yumuşak temizleyiciler önerilir. Bu ürünler cilt bariyerine zarar vermeden sebum ve irritanların uzaklaştırılmasını sağlar (69).

Nemlendirme*:* Bariyeri onaran, parfüm, alkol ve üre içermeyen krem formülasyonları tercih edilmelidir. Düzenli nemlendirme, transepidermal su kaybını azaltır ve inflamatuvar yanıtı hafifletir (70,71).

Güneşten Korunma*:* Rozaseada UV radyasyonu başlıca tetikleyicilerden biridir. Bu nedenle en az 30 güneş koruma faktörlü, çinko oksit veya titanyum dioksit içeren mineral filtreli güneş koruyucular önerilmektedir (72).

2.1.8.2 Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler özellikle ETR ve PPR tiplerinde ilk basamak veya yardımcı tedavi olarak kullanılır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ajanlar; metronidazol, azeleik asit, ivermektin, sodyum sülfasetamid + sülfür kombinasyonu, brimonidin, oksimetazolin (73). Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus), benzoil peroksit ve topikal antibiyotikler (klindamisin ve eritromisin) gibi diğer topikal ilaçlar ikinci basamak ajanlar olarak kullanılabilir (74).

- Metronidazol: Rozasea tedavisinde en uzun süredir kullanılan topikal ajandır. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Etki mekanizması, ROS üretimini azaltmak ve mevcut serbest radikalleri nötralize etmek üzerine temellenmiştir. Ayrıca nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği ve MMP aktivitesini azalttığı düşünülmektedir.

  Klinik çalışmalar, %0,75 veya %1 metronidazol jel/krem formülasyonlarının eritem, papül ve püstül sayısında anlamlı azalma sağladığını göstermiştir. Uzun dönem (≥12 hafta) kullanımda güvenli ve iyi tolere edilir bulunmuştur (71,75). Yan etkileri hafif olup kaşıntı, tahriş ve kuruluk gibi yan etkiler görülebilir (76). Türkiye'de %1 metronidazol + %2 üre kombinasyonu halinde bulunmaktadır (71).

- Azeleik Asit: Kallikrein-5 ve serin proteaz aktivitesini inhibe ederek katesilidin üretimini azaltır; böylece inflamasyonu ve eritemi hafifletir (71). Özellikle PPR tedavisinde etkilidir. En sık görülen yan etkiler tahriş, kseroz ve yanmadır ancak bu yan etkiler geçici ve çoğu durumda hafif ila orta şiddette olduğundan, genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir (77).

- Sodyum Sülfasetamid + Sülfür: Rozaseada sodyum sülfasetamid genellikle %10 sodyum sülfasetamid + %5 sülfür kombinasyonu şeklinde kullanılır. Günde iki kez topikal uygulama ile papül-püstül sayısında ve eritemde

azalma sağladığı gösterilmiştir. Gebelik kategorisi C'dir (71). Böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (75).

- İvermektin: Demodex yoğunluğunu azaltan antiparaziter etkisinin yanı sıra, konak yanıtında anti-inflamatuvar etki gösterir; böylece papül-püstül yükünü ve eritem şiddetini indirekt azaltır (78). Türkiye'de ruhsatlı topikal formu bulunmamaktadır (71).
- Permetrin %5: Demodikozis eşlik eden olgularda antiparaziter olarak tercih edilebilir (71).
- Brimonidin: Alfa-2 adrenerjik agonist etkisiyle kutanöz vazokonstriksiyon yapar ve geçici olarak yüz eritemini azaltır. Uygulamanın ilk günlerinde reaktif kızarıklık görülebilir, bu durum geçicidir (71).
- Oksimetazolin: Alfa-1 agonist etkisiyle benzer biçimde vazokonstriktör etki gösterir ve fasyal eritemi azaltır (71). Türkiye'de yalnızca nazal formu bulunmaktadır.

2.1.8.3 Sistemik Tedaviler

Rozasea yönetiminde sistemik tedaviler genellikle orta-şiddetli papülopüstüler formlar, oküler tutulum, fimatöz değişikliklerin erken dönemleri ya da topikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır. Kullanılan ajanlar çoğunlukla tetrasiklin grubu antibiyotikler, bazı vakalarda izotretinoin ve nadiren diğer sistemik ajanlardır (79).

Tetrasiklinler: Bu grup; MMP inhibisyonu, lökosit kemotaksisinin baskılanması, sitokin regülasyonu ve PAR-2 yolak modülasyonu gibi mekanizmalarla inflamasyonu azaltır. Antibiyotikle ilişkili olmayan biyolojik aktiviteleri arasında anti-inflamatuar ve antioksidatif özellikler ve anjiyogenez, granülom oluşumu ve proteoliz üzerindeki inhibe edici etkiler yer alır (80). Tetrasiklin (250-1000 mg/gün), doksisiklin (100- 200 mg/gün veya günde bir kez 40 mg modifiye salımlı formülasyon) ve minosiklin (100-200 mg/gün) PPR tedavisinde kullanılabilmektedir.

Papülopüstüler rozaseanın FDA onaylı sistemik tedavisi doksisiklinin 40 mg/gün dozudur. Bu doz doksisiklinin sadece immünomodülatör etki gösteren anti-inflamatuvar dozudur. Bu özellik doksisiklinin etkili ve tolere edilebilir şekilde uzun

süre kullanılabilmesini sağlar. Doksisiklinin 100–200 mg/gün aralığındaki klasik antibiyotik dozlarının monoterapi veya kombinasyon şeklinde uygulanmasının, rozaseanın inflamatuvar komponentlerinde anlamlı terapötik etkinlik sağladığını ortaya koymuştur. Bu etki özellikle papülopüstüler, oküler ve fulminan rozasea olgularında belirgindir (81).

İzotretinoin: Retinoidlerin rozaseadaki terapötik etkinliğinin sahip oldukları antiinflamatuvar ve immünomodülatör özelliklerden kaynaklandığı; bu etkinin, Toll-like reseptör 2 (TLR-2) sinyal yolunun inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (82). Papülopüstüler ve eritematotelenjiektazik rozaseada etkilidir. Ayrıca granülomatöz rozasea, rinofima ve rozasea fulminans tedavisi için de tercih edilebilmektedir (83). 0,3 mg/kg/gün veya 10-20 mg/ gün 4-6 ay, daha sonra düşük doz (0,03-0,17 mg/kg) ile idame tedavisi önerilmektedir (84).

Beta Blokerler: β-blokerler, adrenerjik blokaj yoluyla cilt vazodilatasyonunu azaltarak yüzdeki kızarıklığı ve kalıcı eritemi hafifletir. Ayrıca semptomatik taşikardi, anksiyete kaynaklı kızarma ve ısı ile indüklenen vazodilatasyonu da azaltabilir. En güçlü klinik veri propranolol ve karvedilol için mevcut olup, etkinlikleri vaka serileri ve küçük prospektif çalışmalarla desteklenmiştir (85). Yeni bir nonselektif beta bloker olan karvedilolun düşük dozlarda (6,25-25 mg/gün) kullanımı sonucu daha az yan etki ile semptomları kontrol altına alma özelliği gösterilmiştir (86).

Makrolidler: Eritromisin, klaritromisin ve azitromisini içeren makrolidler, dar spektrumlu antibiyotikler olup rozaseanın sistemik tedavisinde kullanılmaktadır. Tetrasiklinlere karşı duyarlılık, alerji, direnç gelişimi veya gebelik gibi tetrasiklin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda, makrolidler papülopüstüler rozaseanın tedavisinde etkili bir alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Azitromisinin diğerlerine kıyasla farmokokinetik özellikleri sayesinde daha tolere edilebilir olduğu bilinmektedir. Uzun bir yarı ömrü vardır ve haftada üç kez 500 mg dozlama programına olanak tanır (87). Makrolid kaynaklı antibiyotik direnci ve olası yan etkiler ile ilgili endişeler de çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanıldıkları için ikinci nesil makrolid antibiyotiklerin yaygın kullanımını sınırlamıştır (81).

Metronidazol: Metronidazolün rozaseadaki etki mekanizması *Demodex folliculorum* üzerinde anti-inflamatuar etkiler ve anti-parazitik aktivite olarak öne sürülmüştür. D. folliculorum'un rozasea süresini ve tekrarlama olasılığını artırma etkisi bilinmektedir (88) . Papülopüstüler rozaseanın tedavisinde günde iki kez 200 mg oral metronidazol alımının etkili olduğu gösterilmiştir, ancak nöropati ve nöbet gibi nadir görülen yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (89).

2.1.8.4 Lazer ve ışık sistemleri

Lazer ve ışık temelli tedavi modaliteleri tüm rozasea alt tiplerinde kullanılabilmekle birlikte, seçilecek cihaz hastanın klinik bulgularına göre belirlenmelidir. Rozaseada persistan eritem ve telenjiektazilerin yönetiminde en sık başvurulan sistemler Intense Pulsed Light (IPL), neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer, pulsed dye laser (PDL) ve potasyum titanyl fosfat (KTP) lazerdir. Papülopüstüler rozaseada ise IPL, PDL ve Nd:YAG lazerler etkin bir seçenekken, fimatöz değişikliklerin eşlik ettiği olgularda yüzeyi yeniden şekillendirme amacıyla karbondioksit (CO_2) ve erbiyum:YAG (Er:YAG) lazerler tercih edilmektedir. Başarılı sonuçlar elde edilmesinde uygun hasta seçimi, uygulayıcının deneyimi belirleyici faktörlerdir. Bununla birlikte, tedavi sırasında eritem, ödem, purpura, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve nadiren skar gelişimi gibi yan etkiler ortaya çıkabileceğinden, işlem öncesi risk değerlendirmesi yapılması ve uygun önlemlerin alınması gerekmektedir (90,91).

2.1.8.5 Rozaseada Korunma

Rozaseada korunma stratejisinin temelini tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve bunlardan kaçınma oluşturur. UV maruziyeti, reaktif oksijen türlerinde artışa ve TLR-2 aktivasyonuna yol açarak inflamatuar yanıtı ve vasküler genişlemeyi tetikler; bu nedenle geniş spektrumlu en az 30 güneş koruma faktürlü koruyucu kullanımı ve güneşten kaçınma önerilir. Isıya maruziyet (sıcak duş, sauna, buhar ve sıcak ortamda bulunma) yüzeyel damarların dilatasyonuna neden olarak flushing ataklarını artırır; bu nedenle ılık duş ve sıcak ortamlardan kaçınma önemlidir (92). Aşırı soğuk ve rüzgâr ise epidermal bariyer bütünlüğünü bozarak nörovasküler duyarlılığı artırabilir; bariyer onarıcı nemlendiriciler ve yüzün fiziksel olarak korunması önerilir. Beslenme faktörleri arasında baharatlı yiyecekler ve alkol, özellikle kırmızı şarap, TRP kanalları üzerinden nörojenik inflamasyonu artırarak alevlenme riskini yükseltir; bu

tetikleyicilerden kaçınılması önerilmektedir. Sıcak içeceklerin de flushingi tetiklediği gösterilmiş olup içeceklerin ılık tüketilmesi önerilir. Yoğun fiziksel egzersiz yüz bölgesinde ısı artışına bağlı vazodilatasyona yol açarak rozaseayı kötüleştirebilir; egzersizin daha serin ortamlarda yapılması, gerekli durumlarda mola verilmesi uygun bir yaklaşımdır. Psikolojik stres, CRH aracılığıyla mast hücre aktivasyonunu uyararak nörojenik inflamasyonu artırabilir; bu nedenle stres azaltma teknikleri (nefes egzersizi, iyi uyku hijyeni vb.) koruyucu rol oynar. Cilt bariyerini bozan kozmetik ürünler (alkollü tonikler, irritan peelingler, parfümlü ürünler) ve yüzün sık/agresif yıkanması transepidermal su kaybını artırarak inflamasyona zemin hazırlar bu nedenle nazik temizleyici ve minimal içerikli bakım ürünlerinin tercih edilmesi önerilir (93).

Aşağıda rozasea alevlenmelerine yol açabildiği bildirilen çevresel, emosyonel, besinsel ve ilaç ilişkili tetikleyici faktörler tablo halinde sunulmuştur (94).

Tablo 1. Rozaseada Tetikleyici Faktörler

Tetikleyici Faktör Grubu	Faktörler
İklim ve hava koşulları	Aşırı sıcak veya soğuk, UV radyasyonu, nem, şiddetli rüzgâr
Duygusal faktörler	Stres, anksiyete, öfke
Sıcaklıkla ilişkili aktiviteler	Sıcak banyo, yoğun fiziksel aktivite
İçecekler	Alkol, sıcak içecekler
Besinler	Sıcak yiyecekler, baharatlı yiyecekler, süt ve süt ürünleri, çikolata, soya sosu, sirke, meyveler (avokado, muz, kuru üzüm, incir, turunçgiller, kırmızı erik)
İlaçlar	Topikal florlu kortikosteroidler, vazodilatörler (örn. nikotinik asit), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, statinler

Topikal ürünler	Alkol, cadı fındığı (witch hazel) ekstresi, aseton veya koku içeren kozmetikler ve astrenjanlar

2.2 Isthmin-1

ISM-1 ilk olarak *Xenopus laveis* (Afrika pençeli kurbağası*)'*ın embiryolarında gerçekleştirilen protein taramaları sırasında beyninde tanımlanan bir proteindir (95). Adını Orta beyin-arka beyin sınırında veya beynin istmusu olarak adlandırılan bölgede belirgin şekilde eksprese edilmesinden dolayı bu şekilde almıştır (96). Genom uzunluğu 80 kb'den fazladır ve 6 ekzon ile 5 intron içerir. Memelilerde ISM-1 ve ISM-2/Tail olarak iki alt tipe ayrılır. ISM-1 geni kuşlar, balıklar, amfibiler ve memeliler dahil birçok omurgalıda bulunur ve insanda 20. Kromozomda yer alır. Yapısal olarak ISM-1 geni üç α-sarmal ve iki β-tabaka kodlar; farede 461, insanda 499 amino asit içerir. Türler arasında yüksek oranda benzerlik vardır (fare–insan %93). ISM-1 proteininin moleküler ağırlığı türlere göre değiştiğinden, translasyon sonrası modifikasyonlar olabileceği düşünülmektedir (97).

Biyoenformatik analizler, proteinde N-terminal sinyal peptidi, trombospondin tipi tekrar (TSR1) ve C-terminalde hücre yapışmasıyla ilişkili AMOP alanı bulunduğunu göstermiştir. TSR1 alanı hücre göçü, yapışma, yara iyileşmesi ve anjiyogenezde; AMOP alanı ise hücre dışı proteinlerde yer alarak yapışma ve kanser metastazında rol oynar. Fare ISM-1'inde Asn39 ve Asn282 bölgelerinde N-glikozilasyon olduğu ve bu maddenin salgılanması için gerekli olduğu belirlenmiştir. İnsan ISM-1'inde ayrıca TSR1 alanındaki Trp223 ve Trp226 kalıntılarının C-mannosilasyon ile glikozillendiği ve bunun protein taşınması ile salgılanmasını kolaylaştırdığı bulunmuştur. ISM-1'in TSR1 ve AMOP alanları türler arasında yüksek oranda korunmuştur. ISM-1 geni, Fibroblast Büyüme Faktörü-8 (FGF-8) geniyle benzer bölgelerde eksprese edilir; bu da ISM-1'in türler arasında korunmuş bir gen olduğunu ve embriyonik dönemde nörolojik gelişimde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (97).

ISM-1 geni rolü üzerine yapılan güncel çalışmalar farklı embiryolojik dönemlerdeki dinamik ifadesinin vücut ekseni, yüz, kafa, kalp ve kan hücrelerinin

oluşumunda önemli bir düzenleyici olarak nasıl rol alacağı üzerine olmuştur (97). FGF-8 gibi gelişim genleriyle benzer bölgelerde eksprese edilmesi nedeniyle, ISM-1'in deneysel olarak silinmesi üzerine yapılan çalışmada kraniofasiyal bozukluklar, eksen anomalileri ve baş gelişim kusurlarına yol açabileceği gösterilmiştir (98). TGF-β süper ailesi, embriyonik gelişimde, vücut bağışıklığında ve kanserde önemli roller oynayan TGF-β, NODAL, büyüme farklılaşma faktörleri (GDF) ve aktive edici ve kemik morfogenetik proteinlerin (BMP) birkaç alt ailesini içerir (97). ISM-1, tipik olarak TGF-β ailesi sinyallemesine aracılık eden bir TSR1 yapısal alanı içerir ve bu, ISM-1'in TGF-β sinyallemesini düzenlemede yer alabileceğini düşündürmektedir (99). Yapılan çalışmalarda ISM-1'in TGF-β ailesinin ana ligandları üzerindeki etkisini inceleyerek, NODAL'ın SMAD2 ligandının fosforilasyonunda ISM-1'in önemli bir azalmaya neden olduğunu bulmuştur ancak diğer birkaç ligandın ekspresyonu üzerindeki etkisi önemli değilken NODAL embriyonik mezoderm ve endodermin gelişimi ve ön-arka ve sol-sağ vücut eksenlerinin oluşumu için önemlidir (100).

Berrun ve arkadaşlarının 2009 yılında zebra balığı embiryolarında yaptığı bir çalışmada; ISM-1 eksikliğinin eritrosit, nötrofil ve makrofaj sayısını azaltığı tespit edilmiştir (101). ISM-1 embriyonik dönemde hem morfogenez hem de hematopoietik sistemin oluşumunda kritik bir faktördür. Metabolik açıdan ISM-1, olgun yağ hücrelerinde sentezlenen ve adipokin olarak görev yapan bir proteindir (102). Yapılan bir çalışmada dolaşımdaki ISM-1 seviyeleri, tip 2 diyabetli orta yaşlı kilolu popülasyonda, tip 2 diyabetli olmayan kilolu gruba göre daha düşük bulunmuştur; bu durum, yüksek ISM-1 seviyelerinin diyabet geliştirme riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (103). 2021 yılında, farelerde kahverengi ve beyaz olgun yağ hücrelerinden RNA dizilimi yaparak ve biyoenformatik analiz gerçekleştirerek, Jiang ve arkadaşları ISM-1'in olgun yağ hücrelerinde, özellikle kahverengi yağ hücrelerinde yüksek oranda ifade edildiğini bulmuş ve bu da ISM-1'in olgun yağ dokusunun işleviyle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (97). Çalışma, ISM-1'in çeşitli hücrelerde insüline bağımlı olmayan bir yolda glikoz alımına aracılık ettiğini ve ISM-1 aracılı glikoz alım kapasitesinin farklı hücre tipleri ve türler arasında farklılık gösterdiğini, bunun ISM-1'e bağımlı hücre tipi spesifik reseptörler veya glikoz taşıyıcı proteinlerle ilişkili olabileceğini bulmuştur. Ayrıca ISM-1, glukoz metabolizmasında insüline benzer düzenleyici etkilere sahip olsa da insülin reseptörüne bağlanmaz;

bunun yerine fosfatidil inositol yolunu aktive ederek adipositlerde glukoz alımını sağlar. Bu süreç için fosfatidil inositole gereksinim duyar. ISM-1, lipogenezi çeşitli mekanizmalarla kontrol edebilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, rekombinant ISM-1 enjeksiyonunun hepatosteatoz üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, insüline benzer etkiler göstermesine rağmen, insülinle uyarılan de novo lipid sentezini doza bağlı olarak baskılayabildiği de belirlenmiştir (104). Yaşlanma sürecinde glikoz ve lipit metobolizmasında düzensizlikler beklenen bir durumdur, *Nothobranchius guentheri* adlı bir balıkta, ISM-1 ekspresyon seviyeleri karaciğer, kas ve serumda yaşla birlikte azalma göstermiştir. Kontrol balıkları ve rekombinant ISM-1'li normal diyetle beslenen balıklar, rekombinant ISM-1'in ömrü uzattığını ve karaciğer lipofusin, ROS ve balık kasındaki protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu gibi yaşlanma belirteçlerinin birikimini azalttığını göstermiştir (104).

Son yıllarda, ISM-1'in anti-anjiyogenezde, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde ve apoptozu teşvik etmede önemli bir rol oynadığı bulunmuştur; bu nedenle, büyük bir kanser karşıtı potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (97). Tam uzunluktaki ISM-1 proteininin, ISM-1 TSR'nin (ISM-1'in TSR segmenti), ISM-1-C'nin (ISM-1'in C-terminusundaki AMOP segmenti) ve ISM-1-N'nin (TSR segmenti + ISM-1'in C-terminusundaki AMOP segmenti) bağlanmasından sonra kılcal ağ oluşumunu endotel hücre (EC) yüzeyindeki αvβ5 integrinleriyle karşılaştırmıştır; ISM-1 ve ISM-C'nin EC'de doz ve zamana bağlı bir şekilde kılcal anjiyogenezi inhibe ettiğini ve hücre göçünü, adhezyonunu ve apoptozu etkileyebileceğini göstermiştir. In vitro, ISM-1 ve ISM1-C erken kılcal anjiyogeneze müdahale ederek anti-anjiyojenik ajanlar olarak hareket edebilir (105). B16 melanomunda ISM-1'in stabil aşırı ekspresyonu, tümör anjiyogenezini baskılayarak farelerde tümör büyümesini inhibe etmiş ve zebra balığı embriyolarında ISM-1'in baskılanması, gövde segmentler arası damarların anormal oluşumuna neden olmuştur. Üstelik, rekombinant ISM-1'in uygulanması, önemli bir yan etki olmaksızın anti-anjiyogenez yoluyla gliyoma büyümesini inhibe etmesi ISM-1'in anti-anjiyojenik yeteneğini daha da kanıtlamıştır (106).

2.3 İnsülin

İnsülin, pankreas β-hücrelerinden salgılanan ve enerji homeostazının temel düzenleyicisi olan anabolik bir hormondur. İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra reseptörün tirozin kinaz aktivitesi artar ve insülin reseptör substratları (IRS-1/IRS-2) üzerinden PI3K/Akt sinyal yolu aktive olur; bu da GLUT-4 translokasyonu ile kas ve yağ dokusunda glukoz alımını artırır (107,108). İnsülin ayrıca karaciğerde glukoneogenezi baskılar, glikojen sentezini ve lipogenezi artırır; protein sentezini uyarır (109).

İnsülin direnci (İD), hedef dokuların (özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu) insüline verdiği biyolojik yanıtın azalmasıdır ve hiperinsülinemi ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskini belirgin biçimde artırır (109,110). İD, yalnızca glisemik kontrolü değil; endotel fonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres ve lipid metabolizmasını da etkileyerek çoklu organ sistemlerinde kronik hasara zemin hazırlar (111).

İnsülin duyarlılığının altın standart ölçümü hiperinsülinemik-öglisemik klemp yöntemidir; ancak klinik pratikte daha çok açlık glukozu ve insülin temelli indeksler (ör. HOMA-IR), OGTT türevleri ve trigliserid-glukoz (TyG) gibi surrogate ölçümler kullanılmaktadır (109,110). Bu indeksler, popülasyon düzeyinde tarama ve risk sınıflamasında yararlı olsa da eşlik eden obezite, inflamasyon ve ilaçlar gibi faktörlerden etkilenebilir (110).

İD'nin merkezinde insülin sinyal iletiminde seçici bozulma yer alır. Metabolik etkilerden sorumlu PI3K/Akt kolu baskılanırken, mitojenik/vasokonstriktif etkilerle ilişkili MAPK kolunun görece korunması; vasküler proliferasyon, endotelyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtı kolaylaştırabilir (112). Bu kavram, özellikle vasküler endotelde PI3K/Akt/eNOS ekseninin baskılanması ile nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalması üzerinden klinik kardiyometabolik riski açıklar (113).

Kas ve karaciğerde İD gelişiminde; serbest yağ asidi fazlalığı ve ektopik lipid birikimi ile diasilgliserol-protein kinaz C (DAG-PKC) aktivasyonu, IRS proteinlerinin serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyalini zayıflatır (110). Buna

paralel olarak inflamatuvar kinazlar (JNK, IKKβ/NF-κB), oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon da IRS/PI3K/Akt sinyalinin aşağı akımını bozar (114).

Endoplazmik retikulum (ER) stresi ve katlanmamış protein yanıtı (UPR), lipid fazlalığı ve inflamasyonla birlikte İD'nin sürekliliğine katkıda bulunur; ER stresini hedefleyen yaşam tarzı müdahalelerinin (özellikle egzersiz) insülin duyarlılığını artırabileceği gösterilmiştir. Güncel derlemeler, IRS/PI3K/Akt ekseninin farmakolojik ve beslenme temelli modülasyonunun İD'nin iyileştirilmesinde potansiyel bir hedef olduğunu vurgulamaktadır (115).

İD ile düşük dereceli kronik inflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-6 vb.) artışı, insülin sinyal yolunda inhibitör serin fosforilasyonlarını ve lipolizi artırarak kısır döngü oluşturur. Oksidatif stres ve ROS artışı hem endotel fonksiyonunu hem de insülin sinyallemesini bozarak bu süreci derinleştirir (113).

Adipokin dengesizliği de İD'nin önemli bir bileşenidir: leptin ve rezistin gibi proinflamatuvar adipokinlerde artış, adiponektinde azalma metabolik ve vasküler inflamasyonu güçlendirir. Bu değişimler, deri dahil farklı organlarda inflamatuvar yanıtın eşik değerini düşürebilir (116).

İD ölçümünde hiperinsülinemik-öglisemik klemp yöntemi altın standarttır; ancak zaman, maliyet ve altyapı gereksinimi nedeniyle klinik rutinde yaygın kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda, açlık glukozu ve insüline dayalı surrogat indeksler (HOMA-IR, QUICKI vb.) veya lipit-glukoz temelli indeksler (ör. TyG) sıklıkla tercih edilmektedir.

Pratikte en sık kullanılan indeks HOMA-IR olup genellikle şu formülle raporlanır:

•HOMA-IR = [Açlık glukozu (mg/dL) × Açlık insülini (μU/mL)] / 405

Literatürde HOMA-İR için standart bir cut-off değeri bulunmamakla birlikte, erişkin popülasyonda 2,5 ve üzerindeki değerler çoğunlukla insülin direnci göstergesi olarak kabul edilmektedir (117).

Son yıllarda, birçok kronik inflamatuvar deri hastalığının metabolik sendrom ve İD ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Sistematik derleme/meta-analizler, rozasea

dahil bazı dermatozlarda metabolik sendrom bileşenlerinin daha sık görüldüğünü bildirmektedir (118,119).

Rozasea patogenezinde innate immün aktivasyon, nörovasküler disregülasyon ve inflamasyon temel rol oynar. Klinik çalışmalarda rozasea hastalarında HOMA-IR değerlerinin ve/veya hiperinsülineminin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olabildiği; bazı serilerde bu artışın hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği raporlanmıştır (6,119–121).Olası mekanizmalar arasında; İD'ye bağlı endotelyal disfonksiyon ve NO azalması ile vazodilatasyon/vazomotor instabilite (112), proinflamatuvar sitokin artışıyla deride inflamatuvar eşik düşmesi ve innate immün yanıtın kolaylaşması (122), hiperinsülinemi ile anjiyogenez ve vasküler reaktiviteyi etkileyen büyüme faktörlerinin (örn. VEGF) artışı ve eritem-telenjiektazi eğilimi sayılabilir (123). Epidemiyolojik çalışmalarda rozaseanın kardiyovasküler/metabolik komorbiditelerle birlikteliği de bu biyolojik çerçeveyi desteklemektedir (124).

Metabolik sendrom/ID ile ilişkili dislipidemi ve hiperglisemi; bariyer bütünlüğü, sebase lipid kompozisyonu ve okside lipidler üzerinden cutaneous disbiyozu ve inflamatuvar yanıtı etkileyebilir. Güncel bir derleme, rozaseada lipid ortamındaki değişimlerin (örn. LDL ve trigliserid artışı) inflammasom aktivasyonu ve Th1/Th17 eğilimleriyle birlikte mikrobiyota dengesini bozabileceğini; mevcut vaka-kontrol verilerinin ise rozaseada ID sıklığının artmış olabileceğini özetlemektedir (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16/01/2025 tarihli 2025/2-10 sayılı toplantı ile etik kurul onayı alınmıştır. (Ek-1)

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmamız prospektif, kontrollü, kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine Ocak 2025-Ekim 2025 tarihleri arasında başvurmuş, rozasea tanısı almış 18 yaş üstü, 57 hasta ve benzer yaş grubu ve cinsiyet dağılımında olan 57 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubu gönüllülük esasına dayanılarak oluşturuldu ve katılımcılardan sözlü ve yazılı onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

Hasta Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olması
- Rozasea tanısı konulmuş olması
- Rozasea dışında tanı konulmuş herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalığının olmaması
- Aktif enfeksiyonu bulunmaması
- Gebe olmaması
- Sistemik ilaç kullanmıyor olması
- Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olmamak
- Gebe olmak
- Aktif enfeksiyonu olmak
- Alkol ve madde kullanmak
- Onam formundaki bilgileri tam olarak doldurmamak

Sağlıklı Gönüllü Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olmasI
- Tanı konulmuş herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalığının olmaması
- Aktif enfeksiyonu bulunmaması
- Gebe olmaması
- Alkol ve madde kullanmamasI
- Sistemik ilaç kullanmıyor olması

3.2. Araştırmanın Materyal ve Metodolojisi:

Çalışmaya alınan her katılımcıya, çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubuna, araştırma detaylarını anlatan aydınlatılmış onam formu imzalatılarak izinleri alındı. Okuryazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatılıp ve imzalı müsaadeleri alındı.

Hastalarda standart değerlendirme formuyla sosyo-demografik özellikler; sırasıyla yaş, ağırlık, boy, vücut kütle indeksi (VKİ), eğitim durumu, medeni hali, meslek ve alkol kullanımı sorgulandı. Vücut kitle indeksleri kg/boy (m^2) cinsinden hesaplandı; vücut ağırlığının kg cinsinden değerinin, vücut yüzey alanının m^2 cinsinden değerine bölünmesi ile elde edildi (126). Hastalık şiddeti, hastalık süresi, dermatolojik muayene ve klinik bulgular kaydedildi. Hastalık şiddetini ölçmede RASI kullanıldı. Diğer biyokimyasal verilere hasta dosyalarından arşiv taraması yapılarak ulaşıldı (açlık kan glukozu, CRP, ESR kan lipid düzeyleri, hemogram parametreleri). Başvuru anında rutin tetkikler için alınan kana ek olarak, her katılımcıdan eş zamanlı 5 cc kan numunesi alındı. Hemen ardından numuneler 4000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip elde edilen plazma eppendorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar -80 ºC'de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Labaratuvarında muhafaza edildi. Alınan numunelerden Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda, ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle serum ISM-1 ve insülin seviyeleri ölçüldü. Bu çalışmada indirekt mikro ELISA yöntemi kullanıldı ve kitte tarif edilen protokole göre elde edilecek olan optik dansiteler ELISA cihazında

(ThermonScientific, A.B.D) 450 nm dalga boyunda okutularak hormon düzeyleri belirlendi. Plazma örneklerinde ISM-1 düzeyleri ELISA prensibiyle çalışılan ticari kit ile üretici firmanın kit kataloğunda tarif ettiği prosedürlere uygun olarak çalışıldı. Human Isthmin-1 (ISM1) ELISA Kiti (201-12-4050, SUNREDBİO, CHINA) kullanıldı. Plazma örneklerinde insülin düzeyleri Quick Step İnsan İnsülini ELISA Kiti (QS0933Hu, SUNLONG BİOTECH, CHINA) ile ölçüldü. Kitlerin masrafı tarafımızca karşılandı. İnsülin direncini belirlemek amacıyla HOMA-IR kullanıldı. HOMA-IR; açlık insülin düzeyi (μU/mL) × sabah açlık kan glukozu düzeyi (mg/dL) /405 formülü ile belirlendi (117).

3.3. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS v23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek t Testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's Rho Korelasyonu kullanıldı. Rozaseyi ön görmede nicel değişkenler için ROC analizi kullanıldı. Bağımsız faktörlerin rozase olma ihtimaline etkileri Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki bağlantının incelenmesinde Yates Düzeltmesi kullanıldı. Nicel verilerin gösteriminde Ortalama ± Standart Sapma ve Ortanca (Minimum: Maksimum) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gösteriminde frekans (yüzde) kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışma; 10'u erkek, 47'si kadın olmak üzere 57 kontrol ve 9'u erkek, 48'i kadın olmak üzere 57 vaka, toplam 114 katılımcıyla yapılmıştır. Katılımcıların %83,3 (95)'ü kadın, %16,6 (19)'sı erkekti.

Tablo 2. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Grup		Toplam	Test istatistiği	p
	Kontrol	Rozasea			
Cinsiyet					
Kadın	47 (82,5)	48 (84,2)	95 (83,3)	0,000	1,000[x]
Erkek	10 (17,5)	9 (15,8)	19 (16,7)		
Yaş	37,91 ± 11,2	40,53 ± 12,11	39,22 ± 11,68	-1,197	0,234[y]
Boy	166,98 ± 8,09	163,11 ± 9,04	165,04 ± 8,76	2,413	**0,017**[y]
Kilo	72,7 ± 13,24	66,84 ± 11,41	69,77 ± 12,65	2,531	**0,013**[y]
VKI	26,09 ± 4,62	25,16 ± 4,24	25,63 ± 4,44	1,117	0,266[y]

[x]Yates Düzeltmesi; [y]Bağımsız İki Örnek t Testi; Frekans (Yüzde); Ortalama ± Standart Sapma

Grup ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bulunmamıştır (p=1,000). Kontrol grubunda kadınların oranı %82,5 iken erkeklerin oranı %17,5 olarak elde edilmiştir. Rozasea grubunda kadınların oranı %84,2 iken erkeklerin oranı %15,8 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre yaş ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,234). Kontrol grubunun ortalaması 37,91 iken rozasea grubunun ortalaması 40,53 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre boy ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p=0,017). Kontrol grubunun ortalaması 166,98 iken rozasea grubunun ortalaması 163,11 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre kilo ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p=0,013). Kontrol grubunun ortalaması 72,7 iken rozasea grubunun ortalaması 66,84 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre VKI ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,266). Kontrol

grubunun ortalaması 26,09 iken rozasea grubunun ortalaması 25,16 olarak elde edilmiştir.

Tablo 3. Gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılması

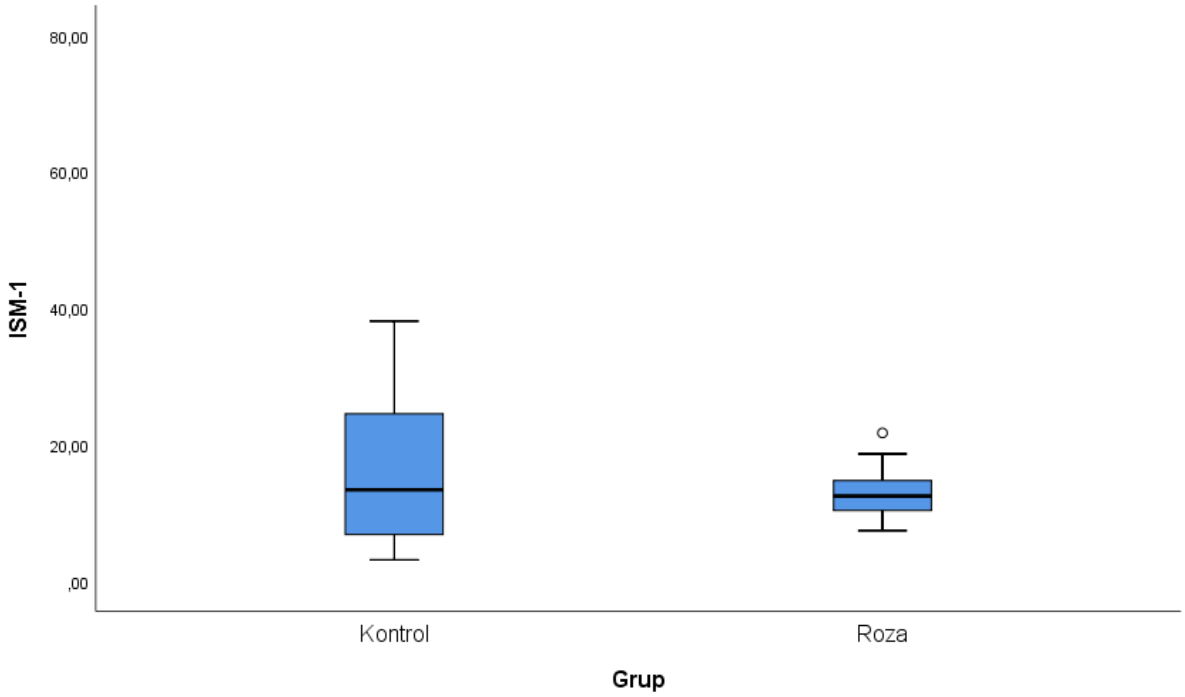
	Grup		Toplam	Test istatistiği	p
	Kontrol	Rozasea			
Glukoz	86 (72: 129)	89 (74: 116)	87,5 (72: 129)	1232,500	**0,026**[x]
Sedim	4 (2: 21)	9 (2: 23)	6 (2: 23)	1144,500	**0,006**[x]
CRP	2 (0,21: 17,6)	2,03 (0,2: 19,7)	2,01 (0,2: 19,7)	1616,500	0,964[x]
LDL	98 (38: 203)	100 (21: 173)	98,5 (21: 203)	1583,500	0,816[x]
TG	102 (46: 353)	110 (37: 357)	106 (37: 357)	1536,500	0,618[x]
HDL	46 (22: 72)	49 (33: 79)	47 (22: 79)	1314,500	0,079[x]
TK	174,49 ± 37,83	178,02 ± 35,8	176,25 ± 36,71	-0,511	0,610[y]
WBC	6552,85 ± 2344,97	7347,37 ± 1632,38	6950,11 ± 2050,58	-2,099	**0,038**[y]
HGB	14,1 (11: 17,2)	13,7 (10,2: 18,2)	13,9 (10,2: 18,2)	1316,000	0,080[x]
PLT	264000 (117000: 589000)	272000 (145000: 459000)	267000 (117000: 589000)	1382,000	0,169[x]
İnsülin	10,15 (3,12: 22,96)	13 (3,26: 29,33)	12 (3,12: 29,33)	976,500	**<0,001**[x]
ISM-1	13,37 (3,1: 80)	12,46 (7,39: 80)	12,59 (3,1: 80)	1599,000	0,885[x]
HOMA-IR	2,20 ± 1,01	2,99 ± 1,22	2,60 ± 1,18	-3,739	**<0,001**[y]

[x]Mann Whitney U Testi; [y]Bağımsız İki Örnek t Testi; Ortanca (Minimum: Maksimum); Ortalama ± Standart Sapma

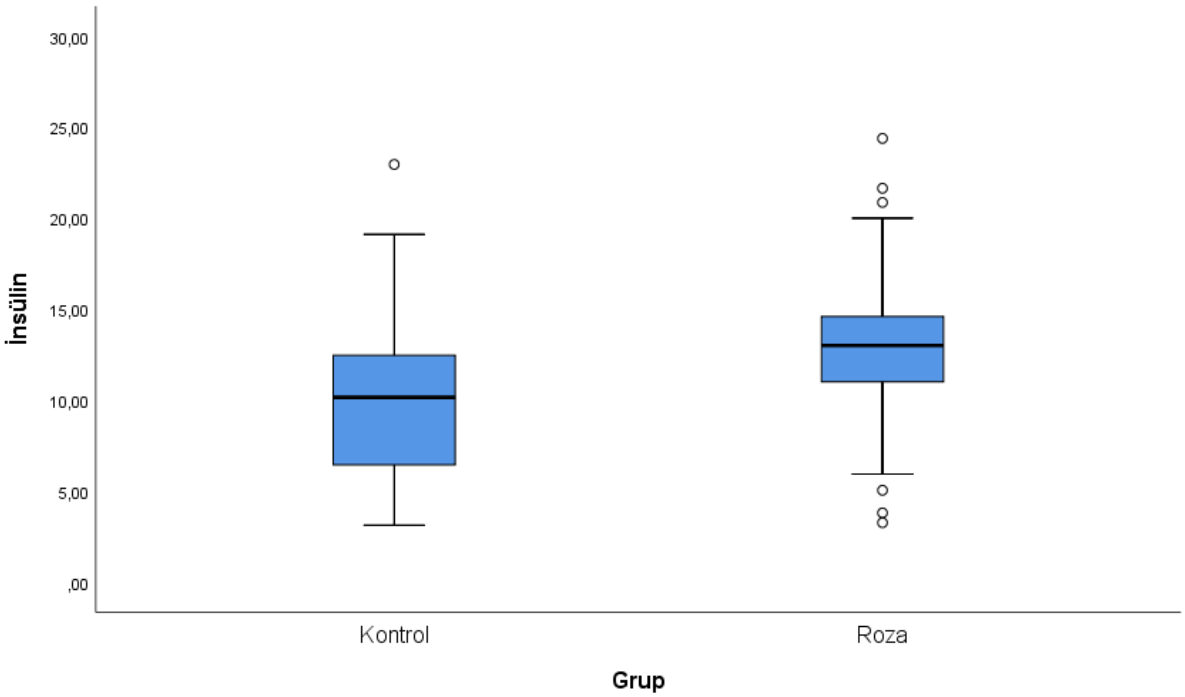
Gruplara göre glukoz ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p=0,026). Kontrol grubunun ortancası 86 iken rozasea grubunun ortancası 89 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre sedim ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p=0,006). Kontrol grubunun ortancası 4 iken rozasea grubunun ortancası 9 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre CRP ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,964). Kontrol grubunun ortancası 2 iken rozasea grubunun ortancası 2,03 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre LDL ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,816). Kontrol grubunun ortancası 98 iken rozasea grubunun ortancası 100 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre TG ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,618). Kontrol grubunun ortancası 102 iken rozasea grubunun ortancası 110 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HDL ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,079).

Kontrol grubunun ortancası 46 iken rozasea grubunun ortancası 49 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre TK ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,610). Kontrol grubunun ortalaması 174,49 iken rozasea grubunun ortalaması 178,02 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre WBC ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p=0,038). Kontrol grubunun ortalaması 6552,85 iken rozasea grubunun ortalaması 7347,37 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HGB ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,080). Kontrol grubunun ortancası 14,1 iken rozasea grubunun ortancası 13,7 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PLT ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,169). Kontrol grubunun ortancası 264000 iken rozasea grubunun ortancası 272000 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre insülin ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p<0,001). Kontrol grubunun ortancası 10,15 iken rozasea grubunun ortancası 13 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ISM-1 ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p=0,885). Kontrol grubunun ortancası 13,37 iken rozasea grubunun ortancası 12,46 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HOMA-IR ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir (p<0,001). Kontrol grubunun ortalaması 2,20 iken rozasea grubunun ortalaması 2,99 olarak elde edilmiştir.



Şekil 1. Gruplara göre ISM-1 değerlerine ait kutu grafiği



Şekil 2. Gruplara göre İnsülin değerlerine ait kutu grafiği

Tablo 4. Rozasea grubunda nicel ve kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (Minimum: Maksimum)
Hastalık süresi	3,86 ± 4,02	2 (0,1: 18)
RASI	12,97 ± 11,32	9,8 (1,4: 60)
	Frekans	Yüzde
Rozase tipi*		
ETR	39	68,4
PhR	3	5,3
OR	4	7
PPR	20	35,1

*Çoklu Yanıt

Hastalık süresi ortalama değeri 3,86 iken ortanca değeri 2 olarak elde edilmiştir. RASI ortalama değeri 12,97 iken ortanca değeri 9,8 olarak elde edilmiştir. Rozase tipi dağılımları incelendiğinde ETR (eritematotelenjiektazik) olanların oranı %68,4, PhR (fimatöz) olanların oranı %5,3, OR (oküler) olanların oranı %7 ve PPR (papülopüstüler) olanların oranı %35,1 olarak elde edilmiştir.

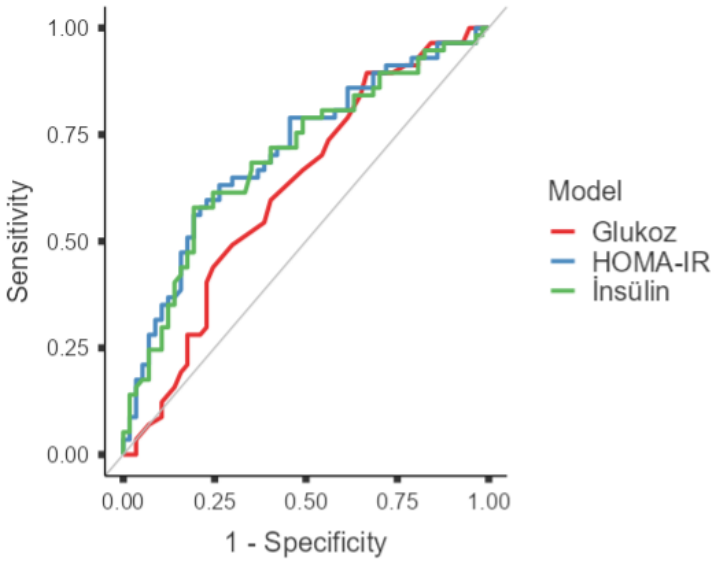
Tablo 5 . Rozaseayı ön görmede nicel değişkenler için ROC analizi

	AUC (%95 GA)	p	Kesme değer	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Doğruluk
ISM-1	0,508 (0,393: 0,623)	0,885	---	---	---	---	---	---
HOMA-IR	0,709 (0,613: 0,804)	**<0,001**	≥2,75	%57,89	%78,95	%73,33	%65,22	%68,42
İnsülin	0,699 (0,603: 0,796)	**<0,001**	≥12,95	%57,89	%80,70	%75	%65,71	%69,3
Glukoz	0,621 (0,517: 0,724)	**0,026**	≥81,5	%89,47	%33,33	%57,3	%76	%61,4

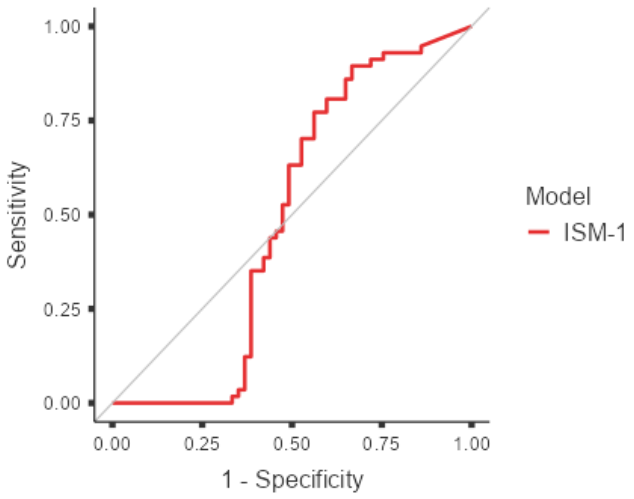
AUC (%95 GA): Eğri Altında Kalan Alan (%95 Güven Aralığı); PPV: Pozitif Prediktif Değer; NPV: Negatif Prediktif Değer

Rozaseayı ön görmede ISM-1 parametresi için istatistiksel olarak anlamlı AUC değeri bulunmamıştır (AUC=0,508; p=0,885). Rozaseayı ön görmede HOMA-IR parametresi için istatistiksel olarak anlamlı AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,709; p<0,001). Kesme değerin ≥2,75 olduğu durum rozaseayı göstermektedir. Duyarlılık değeri %57,89, özgüllük değeri %78,95, PPV değeri %73,33, NPV değeri %65,22 ve doğruluk oranı %68,42 olarak elde edilmiştir. Rozaseayı ön görmede insülin parametresi için istatistiksel olarak anlamlı AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,699;

p<0,001). Kesme değerin ≥12,95 olduğu durum rozaseayı göstermektedir. Duyarlılık değeri %57,89, özgüllük değeri %80,7, PPV değeri %75, NPV değeri %65,71 ve doğruluk oranı %69,3 olarak elde edilmiştir. Rozaseayı ön görmede glukoz parametresi için istatistiksel olarak anlamlı AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,621; p=0,026). Kesme değerin ≥81,5 olduğu durum rozaseayı göstermektedir. Duyarlılık değeri %89,47, özgüllük değeri %33,33, PPV değeri %57,3, NPV değeri %76 ve doğruluk oranı %61,4 olarak elde edilmiştir.



Şekil 3 . Rozaseayı ön görmede Glukoz, HOMA-IR ve İnsülin değerleri için ROC Curve grafiği



Şekil 4. Rozaseayı ön görmede ISM-1 değerleri için ROC Curve grafiği

Tablo 6. Bağımsız değişkenlerin rozasea olma ihtimaline etkilerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi

	Univariate		Multiple	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
Kadın	Referans			
Erkek	0,321 (0,132: 0,785)	**0,013**	0,327 (0,119: 0,898)	**0,030**
Yaş	1,02 (0,988: 1,053)	0,232	1,021 (0,981: 1,063)	0,307
VKI	0,953 (0,875: 1,037)	0,266	0,892 (0,797: 0,998)	**0,047**
ISM-1	0,985 (0,967: 1,004)	0,125	0,972 (0,950: 0,995)	**0,017**
HOMA-IR	1,944 (1,312: 2,881)	**0,001**	2,267 (1,438: 3,573)	**<0,001**

OR (%95 GA): Odds Ratio (%95 Güven Aralığı)

Bağımsız faktörlerin rozasea durumuna etkileri Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Univariate modelde erkeklerin rozasea olma ihtimali kadınlara göre daha azdır (OR=0,321; p=0,013). HOMA-IR değerinin bir birim artması rozasea olma ihtimalini 1,944 kat artırmaktadır (OR=1,944; p=0,001). Univariate modelde yaş, VKI ve ISM-1 değerlerinin rozasea olma ihtimaline istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmamıştır (p>0,05). Multiple modelde erkeklerin rozasea olma ihtimali kadınlara göre daha azdır (OR=0,327; p=0,030). VKI değerinin bir birim artması rozasea olma ihtimalini azaltmaktadır (OR=0,892; p=0,047). ISM-1 değerinin bir birim artması rozasea olma ihtimalini azaltmaktadır (OR=0,972; p=0,017). HOMA-IR değerinin bir birim artması rozasea olma ihtimalini 2,267 kat artırmaktadır (OR=2,267; p<0,001). Multiple modelde yaş değerinin rozasea olma ihtimaline istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 7 . Rozasea grubunda RASI ile ISM-1, HOMA-IR, İnsülin ve Glukoz değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Rasi	
	R	P
ISM-1	-0,021	0,878
HOMA-IR	0,119	0,378
İnsülin	0,098	0,470
Glukoz	0,188	0,161

r: Spearman's Rho Korelasyonu

RASI ile ISM-1, HOMA-IR, İnsülin ve Glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$)

5.TARTIŞMA

Rozasea, esas olarak yanakları, burnu, çeneyi ve alnı etkileyen tekrarlayan kızarıklık atakları, kalıcı eritem, fimatöz değişiklikler, papüller, püstüller ve telanjiektazi ile karakterize kronik inflamatuar bir hastalıktır (127). Son yıllarda yapılan çalışmalar, rozaseanın yalnızca kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olmadığını, aynı zamanda çeşitli metabolik hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle insülin direnci, metabolik sendrom, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar rozasea hastalarında genel popülasyona kıyasla daha sık bildirilmektedir (6,128). Bu çalışmada, rozaseanın olası sistemik ve metabolik bileşenlerini ortaya koymak amacıyla, hasta ve kontrol grubunda demografik özellikler, metabolik parametreler ve seçilmiş biyobelirteçler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, rozasea grubunda bazı metabolik parametrelerin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

Açık tenli popülasyonlarda rozasea prevalansı %2 ile %22 arasında değişmektedir (13–16). Rozaseanın en sık 30 yaş sonrasında görüldüğü, prevalansın yaşla birlikte arttığı ve 40–60 yaş aralığında zirveye ulaştığı bildirilmiştir (129,130). İngiltere'de yapılan geniş ölçekli bir epidemiyolojik çalışmada, rozasea tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun 40–59 yaş aralığında olduğu gösterilmiştir (130). Çalışmamızda rozasea grubunun yaş ortalaması 40,53 olarak elde edilmiştir ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışma grubumuzun yaş dağılımının 30–50 yaş aralığında yoğunlaşması, rozaseanın epidemiyolojik özelliklerini yansıtmaktadır (131). Bu çalışmada her iki grupta da kadın cinsiyet baskın olup, rozasea grubunda kadın oranı %84,2 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, rozaseanın kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda da sıkça raporlanan bir durumdur (132).

Boy ve kilo değerlerinde kontrol grubunun anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen VKI değerlerinin benzer bulunması, vücut kompozisyonunun

gruplar arasında farklılaşmadığını göstermekte ve metabolik sonuçların VKI'dan bağımsız olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

Rozaseanın patofizyolojisinde rol oynayan kesin moleküler mekanizmalar bilinmemekte ancak vasküler ve inflamatuar mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (133). Bu çalışmada rozasea grubunda açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Özellikle HOMA-IR düzeyinin rozasea grubunda belirgin olarak artmış olması, rozasea ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli bir bulgudur (134).

HOMA-IR değerinin rozasea grubunda ortalama 2,99 olarak bulunması ve ROC analizinde ≥2,75 kesme değerinin rozasea varlığını öngörmede anlamlı bulunması (AUC=0,709; $p<0,001$), insülin direncinin rozasea ile ilişkili bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, insülin direncinin kronik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve mikrovasküler bozulma üzerinden rozasea patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (135).

Binary Lojistik regresyon analizinde multiple modelde HOMA-IR değerindeki her bir birim artışın rozasea olma ihtimalini yaklaşık 2,3 kat artırması, bu ilişkinin bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (OR(%95 GA))=2,267; $p<0,001$). Bu sonuçlar, daha önce yapılan popülasyon temelli çalışmalarda bildirilen metabolik sendrom ve insülin direnci–rozasea ilişkisini desteklemektedir (128,136).

ESR'nin rozasea grubunda anlamlı derecede yüksek bulunması, rozaseanın sistemik inflamatuvar bir yükle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın CRP düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olması, rozaseadaki inflamasyonun düşük dereceli ve kronik bir karakter taşıyabileceğini düşündürmektedir (137).

ISM-1'in insülin-benzeri özellikler gösteren ve glukoz metabolizmasını düzenleyebilen sekretuar bir adipokin olarak tanımlanması, bu molekülün sistemik metabolik süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (138).

Literatürde ISM-1'in metabolik hastalıklarla ilişkisini değerlendiren insan çalışmalarının sayısı sınırlı olmakla birlikte, son yıllarda yayımlanan kesitsel bir çalışmada obez bireylerde dolaşımdaki ISM-1 düzeylerinin obezitesi olmayan

bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada düşük ISM-1 seviyelerinin artmış insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular, ISM-1'in metabolik stres koşullarında azalan ve potansiyel olarak koruyucu rol üstlenebilecek bir molekül olabileceğini düşündürmektedir (139).

Buna karşılık pediatrik popülasyonda yapılan bir başka kesitsel çalışmada, obez erkek çocuklarda ISM-1 serum düzeylerinin normal ve aşırı kilolu çocuklara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (140). Bu farklılık, ISM-1'in yaşa, cinsiyete, pubertal duruma veya metabolik adaptasyon süreçlerine bağlı olarak değişken bir ekspresyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca obezite süresi, eşlik eden metabolik bozuklukların varlığı ve insülin direncinin derecesi gibi faktörler de bu farklı sonuçları açıklayabilecek potansiyel değişkenler arasında yer almaktadır.

Bu çelişkili bulgular, ISM-1'in metabolik hastalıklardaki rolünün henüz tam olarak aydınlatılamadığını ve molekülün farklı yaş gruplarında veya hastalık evrelerinde farklı biyolojik yanıtlar gösterebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla ISM-1'in metabolik hastalıklardaki rolünün daha net ortaya konabilmesi için geniş örneklemli, prospektif ve yaşa göre alt grup analizlerini içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ISM-1, son yıllarda metabolik düzenleme, inflamasyon ve endotelyal fonksiyon ile ilişkisi nedeniyle dikkat çeken bir molekül olması nedeniyle özellikle insülin direnci ve obezite ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (141). Diyete bağlı obez farelerde, adeno-ilişkili virüs kullanılarak ISM-1 transkripsiyonu adipoz doku kütlesini azaltmış, glikoz toleransını geliştirmiş, insülin duyarlılığını artırmış ve hepatik glikoz üretiminin baskılanmasını artırmıştır. Diyetle indüklenen obez farelere farmakolojik dozlarda tekrar tekrar uygulandığında, rekombinant Isthmin-1'in, glikoz toleransını metformin ile aynı dereceye kadar iyileştirdiği görülmüştür (7).

Rozaseanın son yıllarda metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğine dair artan kanıtlar dikkate alındığında, ISM-1'in değerlendirilmesi hastalığın sistemik boyutunu aydınlatma açısından önem taşımaktadır. Rozasea patogenezinde ISM-1'in rolüne ilişkin literatür oldukça sınırlıdır. Bu açıdan

çalışmamız, ISM-1 ile rozasea ilişkisini araştıran nadir klinik çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır.

Bu çalışmada, serum ISM-1 düzeyleri rozasea grubunda kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha düşük bulunmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,885). Ayrıca ROC analizinde ISM-1 için anlamlı bir ayırt edici değer elde edilememiştir (AUC=0,508;p=0,885). Çalışmamızda lojistik regresyon analizinde ISM-1 düzeyinin artmasının rozasea olma ihtimalini azalttığına dair zayıf negatif ilişki saptanmıştır (OR=0,972; p=0,017). Bu durum, ISM-1'in potansiyel olarak koruyucu veya kompansatuvar bir mekanizma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde bazı çalışmalarda ISM-1'in antiinflamatuvar etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (141,142).

Bununla birlikte, rozasea grubunda RASI ile ISM-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olması, ISM-1'in hastalık şiddetinden bağımsız bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Rozasea klinik şiddetinin daha çok lokal inflamasyon, nörovasküler disfonksiyon ve immün yanıt ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, sistemik bir metabolik belirteç olan ISM-1'in bu süreci doğrudan yansıtamaması olasıdır (122).

Bu sonuçlar, ISM-1'in rozasea patogenezinde ikincil veya dolaylı bir rol oynayabileceğini, ancak tek başına tanısal ya da prognostik bir belirteç olarak kullanılmasının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte daha geniş örneklemli ve alt tip bazlı çalışmalarla ISM-1'in rozasea alt tipleri ve eşlik eden metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkisi daha ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda rozaseayı öngörmede metabolik parametrelerin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre HOMA-IR, insülin ve açlık glukozu parametrelerinin rozaseayı ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle HOMA-IR için elde edilen AUC değeri 0,709 olup, bu değer orta düzeyde ayırt edici güce işaret etmektedir (p<0,001).

HOMA-IR için belirlenen ≥2,75 kesme değeri, %57,89 duyarlılık ve %78,95 özgüllük sağlamıştır. Bu bulgu, HOMA-IR'in rozasea için yüksek özgüllüğe sahip bir

parametre olabileceğini göstermektedir. Literatürde HOMA-IR'in inflamatuvar ve metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında yararlı bir indeks olduğu bildirilmiştir (143). Bizim bulgularımız da bu görüşü desteklemektedir.

İnsülin düzeyi için ≥12,95 kesme değerinin anlamlı bulunması ve özgüllüğünün %80,7 olması, hiperinsülineminin rozasea ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Rozaseanın patofizyolojisinde artmış vasküler reaktivite, flushing atakları ve vazodilatasyonun merkezi rol oynadığı bilinmektedir. Hiperinsülinemi gibi metabolik durumların bu vasküler yanıtı artırabileceği patofizyolojik çerçevede ele alınmaktadır (144). Fizyolojik koşullarda insülin, PI3K/Akt yolunu aktive ederek endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerinden NO üretimini artırmakta ve vazodilatasyonu desteklemektedir. Ancak insülin direnci geliştiğinde bu yol baskılanmakta, buna karşın MAPK yolu göreceli olarak daha aktif hale gelmektedir. Bu durum endotelin-1 artışı, oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon ile sonuçlanmakta; damar tonusunun fizyolojik regülasyonu bozulmaktadır (145). Hiperinsülineminin ayrıca VEGF ekspresyonunu artırabildiği ve anjiyogenezi destekleyebildiği gösterilmiştir (146). Bu mekanizmalar, rozaseada mevcut olan vasküler instabilite ve artmış reaktivite ile patofizyolojik olarak örtüşmektedir.

Açlık glukozu için belirlenen ≥81,5 kesme değeri yüksek duyarlılığa (%89,47) sahip olmakla birlikte özgüllüğünün düşük olması (%33,33), bu parametrenin tarama amaçlı kullanılabileceğini ancak tek başına tanısal yeterlilik sağlamadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde literatürde açlık glukozunun metabolik hastalıkların erken döneminde duyarlı ancak özgüllüğü düşük bir belirteç olduğu bildirilmektedir (147).

ISM-1 için ROC analizinde anlamlı bir AUC elde edilememiş olması, bu parametrenin rozaseayı öngörmede klinik kullanımının sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, ISM-1'in daha çok metabolik denge ve sistemik süreçlerle ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir (141).

Genel olarak ROC analizi sonuçları, HOMA-IR ve insülin düzeylerinin rozasea için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini ve klinik pratikte özellikle metabolik risk değerlendirmesi açısından yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, rozaseanın yalnızca dermatolojik değil, aynı zamanda metabolik yönü olan sistemik

bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini desteklemektedir (148). Buna karşıt olarak güncel bir çalışmada yayımlanan kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasında rozasea hastalarında inflamatuvar/platelet indeksleri ile total ve LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı derecede yüksek; buna karşılık SIRT1, SIRT3, visfatin ve irisin gibi oksidatif-metabolik düzenleyicilerin düşük olduğu gösterilmiştir (149). Ayrıca bu biyobelirteçlerin HbA1c ve bel çevresi/boy oranı ile anlamlı ilişkiler göstermesi, rozaseada subklinik kardiyometabolik stresin varlığına işaret etmektedir. Dikkat çekici olarak aynı çalışmada açlık glukozu ve HOMA-IR değerlerinin normal sınırlarda bulunması, rozaseada erken dönem metabolik disfonksiyonun klasik insülin direnci ölçütleriyle her zaman saptanamayabileceğini düşündürmektedir (149). Bu bulgular, rozaseanın bazı fenotiplerinde "erken/metabolik stres" paterninin söz konusu olabileceğini ve oksidatif stres–inflamasyon–endotel disfonksiyonu ekseninin metabolik belirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin daha bütüncül bir yaklaşım sağlayabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda rozasea grubunda hastalık şiddetini yansıtan RASI skoru ile ISM-1, HOMA-IR, insülin ve açlık glukozu değerleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve hiçbir parametre ile RASI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, metabolik parametrelerin rozasea varlığı ile ilişkili olabileceğini, ancak hastalık şiddetini doğrudan yansıtmadığını düşündürmektedir.

Literatürde rozaseanın klinik şiddetinin daha çok lokal inflamasyon, vasküler hiperreaktivite ve nöroimmün mekanizmalar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (150). Bu nedenle sistemik metabolik göstergelerin, özellikle hastalık şiddetini yansıtan skorlarla birebir ilişki göstermemesi beklenebilir bir durumdur. Benzer şekilde, bazı çalışmalarda metabolik sendrom bileşenleri ile rozasea varlığı arasında ilişki saptanmasına rağmen, klinik şiddet ile anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (148).

HOMA-IR ve insülin düzeylerinin rozasea varlığı ile ilişkili olmasına karşın, RASI ile korelasyon göstermemesi, insülin direncinin rozasea patogenezinde tetikleyici veya hazırlayıcı bir faktör olabileceğini, ancak hastalığın klinik progresyonunu belirleyen ana unsur olmadığını düşündürmektedir. Bu durum,

rozaseanın multifaktöriyel yapısını ve yalnızca metabolik bozukluklarla açıklanamayacağını desteklemektedir (131,144).

Ayrıca RASI skorunun klinik değerlendirmeye dayalı olması ve subjektif bileşenler içermesi, biyokimyasal parametrelerle olan ilişkilerin zayıf saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Literatürde RASI'nin hastalık şiddetini değerlendirmede yararlı olduğu, ancak sistemik biyobelirteçlerle korelasyonunun sınırlı olabileceği bildirilmiştir (151).

Bu bulgular doğrultusunda, metabolik parametrelerin rozasea için bir risk veya eşlik eden durum göstergesi olarak değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde ise klinik skorlar ve lokal inflamatuvar belirteçlerin daha belirleyici olduğu düşünülmektedir (144).

Çalışmamızın en önemli güçlü yönlerinden biri, rozasea ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi çok yönlü olarak ele alması ve HOMA-IR, insülin, glukoz ve ISM-1 gibi parametreleri birlikte değerlendirmesidir. Ayrıca ROC analizi ve lojistik regresyon gibi ileri istatistiksel yöntemlerin kullanılması, elde edilen bulguların klinik yorumlanabilirliğini artırmaktadır.

Çalışmada HOMA-IR'in hem grup karşılaştırmalarında hem de lojistik regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması, rozaseanın metabolik yönüne dikkat çeken önemli bir bulgudur. Bu sonuçlar, rozaseanın yalnızca dermatolojik bir hastalık değil, aynı zamanda sistemik metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (128). Klinik açıdan bakıldığında, bu çalışmanın bulguları rozasea hastalarında metabolik değerlendirme yapılmasının önemine işaret etmektedir. Özellikle HOMA-IR ve insülin düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir (128).

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri de rozasea ile ilişkili metabolik süreçleri değerlendirmek amacıyla görece yeni ve güncel bir biyobelirteç olan ISM-1'in incelenmiş olmasıdır. ISM-1, son yıllarda adipokin benzeri bir molekül olarak tanımlanmış ve glukoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve metabolik homeostaz üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (7). Bu yönüyle ISM-1'in

değerlendirilmesi, rozaseanın yalnızca lokal inflamatuvar mekanizmalarla değil, aynı zamanda sistemik metabolik süreçlerle ilişkisini araştırma açısından yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda ISM-1'in incelenmiş olması, rozaseanın sistemik yönünü aydınlatmaya katkı sağlayan önemli bir güçlü yön olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle alt tip analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Ayrıca çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle nedensellik ilişkisi kurulması mümkün değildir. Uzunlamasına ve prospektif çalışmalar, insülin direnci ile rozasea arasındaki nedensel ilişkiyi daha net ortaya koyabilir.

Bir diğer kısıtlılık, metabolik parametrelerin tek bir zaman noktasında ölçülmüş olmasıdır. İnsülin direnci ve glukoz metabolizmasının dinamik süreçler olduğu göz önüne alındığında, tekrarlayan ölçümlerle yapılacak çalışmalar daha güçlü sonuçlar sağlayabilir (117).

Sonuç olarak, bu çalışma rozasea ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymakta ve rozaseanın sistemik yönünün göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli ve uzun dönemli çalışmalar, rozasea hastalarında metabolik değerlendirme gerekliliğini bu ilişkinin klinik pratiğe yansımalarını daha net belirleyebilir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada rozasea hastalarında demografik özellikler, metabolik parametreler ve bazı biyobelirteçler değerlendirilmiş; elde edilen bulgular rozaseanın yalnızca lokal bir deri hastalığı olmadığını, aynı zamanda sistemik metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda rozasea ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup, her iki grupta da kadın cinsiyetin baskın olduğu görülmüştür.

Metabolik parametreler değerlendirildiğinde, rozasea grubunda açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle HOMA-IR düzeyinin rozasea grubunda belirgin şekilde artmış olması ve lojistik regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmesi, insülin direncinin rozasea patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

ROC analizinde HOMA-IR için ≥2,75 kesme değerinin rozaseayı öngörmede anlamlı bulunması ve orta düzeyde ayırt edici güce sahip olması, HOMA-IR'in rozasea ile ilişkili metabolik bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde insülin düzeylerinin de yüksek özgüllük ile rozaseayı öngörebildiği saptanmıştır. Buna karşın serum ISM-1 düzeyleri rozasea grubunda kontrol grubuna göre daha düşük eğilim göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve ROC analizinde tanısal değeri gösterilememiştir. Ancak çoklu lojistik regresyon analizinde ISM-1'in rozasea olma ihtimalini azaltıcı yönde zayıf etkisinin bulunması, bu molekülün dolaylı veya koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Rozasea grubunda hastalık şiddetini yansıtan RASI skoru ile metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, metabolik bozuklukların rozasea varlığı ile ilişkili olabileceğini ancak klinik şiddeti doğrudan belirlemediğini göstermektedir. Bu durum, rozaseanın multifaktöriyel patogenezini ve lokal inflamatuvar mekanizmaların klinik şiddette daha baskın rol oynadığını desteklemektedir.

Rozasea hastalarının yalnızca dermatolojik açıdan değil, aynı zamanda metabolik açıdan da değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle HOMA-IR ve insülin düzeylerinin yüksekliği, eşlik eden metabolik risklerin belirlenmesinde yol gösterici olabilir ve bu hastalarda insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından tarama yapılması yararlı olabilir.

İnsülin direncini azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin (diyet, kilo kontrolü, fiziksel aktivite) ve metabolik düzenleyici tedavilerin rozasea seyri üzerindeki etkisi prospektif çalışmalarla değerlendirilebilir. Metabolik iyileşmenin klinik yanıtı artırabileceği düşünülmektedir.

Daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile insülin direnci ve rozasea arasındaki nedensel ilişkinin ortaya konması gerekmektedir. Ayrıca ISM-1 gibi yeni biyobelirteçlerin rozasea alt tipleri ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Klinik şiddet skorları ile sistemik biyobelirteçlerin birlikte değerlendirildiği, uzun dönemli izlem çalışmaları planlanarak rozasea progresyonunu etkileyen faktörler daha net şekilde ortaya konabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Maden S. Rosacea: An Overview of Its Etiological Factors, Pathogenesis, Classification and Therapy Options. Dermato 2023, Vol 3, Pages 241-262. 2023 1;3(4):241–62. doi:10.3390/DERMATO3040019

2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018 1;78(1):148–55. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.037 PubMed PMID: 29089180.

3. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. Exp Dermatol. 2017 1;26(11):989–98. doi:10.1111/EXD.13314 PubMed PMID: 28191680.

4. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? J Clin Aesthet Dermatol. 2021;14(12):49. PubMed PMID: 35096255.

5. Del Rosso JQ. Advances in Understanding and Managing Rosacea: Part 1: Connecting the Dots Between Pathophysiological Mechanisms and Common Clinical Features of Rosacea with Emphasis on Vascular Changes and Facial Erythema. J Clin Aesthet Dermatol. 2012;5(3):16. PubMed PMID: 22468176.

6. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. Eur J Dermatol. 2016 1;26(3):260–4. doi:10.1684/EJD.2016.2748 PubMed PMID: 27328660.

7. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. Cell Metab. 2021 7;33(9):1836-1852.e11. doi:10.1016/j.cmet.2021.07.010 PubMed PMID: 34348115.

8. Valle-Rios R, Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, Martinez C, Buhren BA, Homey B, et al. Isthmin 1 is a secreted protein expressed in skin, mucosal tissues, and NK, NKT, and th17 cells. J Interferon Cytokine Res. 2014 1;34(10):795–801. doi:10.1089/JIR.2013.0137 PubMed PMID: 24956034.

9. 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 1;46(4):584–7. doi:10.1067/MJD.2002.120625 PubMed PMID: 11907512.

10. Gray CHBE, Rolleston JD. A Note on the Early History of Rosacea. Proc R Soc Med. 1933 1;26(4):327–9. doi:10.1177/003591573302600401 PubMed PMID: 19989108.

11. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018 1;78(1):148–55. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.037 PubMed PMID: 29089180.

12. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. J Am Acad Dermatol. 2019 1;80(6):1722-1729.e7. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.049 PubMed PMID: 30240779.

13. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: Updated data. Ann Dermatol Venereol. 2011;138(SUPPL. 3). doi:10.1016/S0151-9638(11)70087-4 PubMed PMID: 22183096.

14. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol. 2010;90(3):269–73. doi:10.2340/00015555-0856 PubMed PMID: 20526544.

15. AN EPIDEMIOLOGICAL-STUDY OF ROSACEA-Web of Science Core Collection [Internet]. [cited 2025 Sep 28]. Available from: https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:A1989AR78500012

16. Spoendlin 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. doi:10.1111/J.1365-2133.2012.11037.X PubMed PMID: 22564022.

17. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 ;25(2):188–200. doi:10.1111/J.1468-3083.2010.03751.X PubMed PMID: 20586834.

18. 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 Dermatol Venereol. 2016 1;30(3):428–34. doi:10.1111/JDV.13556 PubMed PMID: 26915718.

19. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018 1;179(2):282–9. doi:10.1111/BJD.16481 PubMed PMID: 29478264.

20. 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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016 1;30(3):428–34. doi:10.1111/JDV.13556 PubMed PMID: 26915718.

21. Pelletier EM, Ogale S, Yu E, Brunetta P, Garg J. Economic outcomes in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus with versus without nephritis: Results from an analysis of data from a US claims database. Clin Ther. 2009 1;31(11):2653–64. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2009.11.032 PubMed PMID: 20110008.

22. Rainer BM, Kang S, Chien AL, Francis© T&. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol. 2017 1;9(1):e1361574. doi:10.1080/19381980.2017.1361574

23. Spoendlin 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. doi:10.1111/J.1365-2133.2012.11037.X PubMed PMID: 22564022.

24. Moustafa F, Hopkinson D, Huang KE, Feldman S. Prevalence of rosacea in community settings. J Cutan Med Surg. 2015 1;19(2):149–52. doi:10.2310/7750.2014.14087 PubMed PMID: 25775639.

25. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Dermatol Clin. 2018 1;36(2):81–6. doi:10.1016/J.DET.2017.11.001 PubMed PMID: 29499802.

26. Steinhoff M, Schmelz M, Schauber J. Rosacea is a common chronic skin condition that displays a broad diversity of clinical manifestations. Although the pathophysiological mechanisms of the four subtypes are not completely elucidated, the key elements often present are augmented immune responses of the innate and adaptive immune system, and neurovascular dysregulation. The most common primary feature of all cutaneous subtypes of rosacea is transient or persistent facial erythema. Perilesional erythema of papules or pustules is base. Acta Derm Venereol. 2016 5;96(5):579–86. doi:10.2340/00015555-2335 PubMed PMID: 26714888.

27. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A, Sibbald RG. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. J Cutan Med Surg. 2024 1;28(2):178. doi:10.1177/12034754241229365 PubMed PMID: 38450615.

28. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. JAMA Dermatol. 2015 1;151(11):1213–9. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2015.2230 PubMed PMID: 26307938.

29. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006 ;22(4):208–10. doi:10.1111/J.1600-0781.2006.00220.X PubMed PMID: 16869871.

30. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. Journal of Investigative Dermatology. 2015 1;135(6):1548–55. doi:10.1038/jid.2015.53 PubMed PMID: 25695682.

31. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009 ;55(2):77. doi:10.1016/J.JDERMSCI.2009.04.007 PubMed PMID: 19481425.

32. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. J Cosmet Dermatol. 2021 1;20(11):3415. doi:10.1111/JOCD.14020 PubMed PMID: 33626227.

33. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021 1;22(4):457–65. doi:10.1007/S40257-021-00595-7/TABLES/3 PubMed PMID: 33759078.

34. Yamasaki K, Schauber J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. FASEB J. 2006 ;20(12):2068–80. doi:10.1096/FJ.06-6075COM PubMed PMID: 17012259.

35. Yang F, Wang L, Song D, Zhang L, Wang X, Du D, et al. Signaling pathways and targeted therapy for rosacea. Front Immunol. 2024 16;15:1367994. doi:10.3389/FIMMU.2024.1367994/FULL PubMed PMID: 39351216.

36. 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. doi:10.1038/NM1616 PubMed PMID: 17676051.

37. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. Journal of Investigative Dermatology. 2015 18;135(9):2198–208. doi:10.1038/jid.2015.141 PubMed PMID: 25848978.

38. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A, Sibbald RG. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. J Cutan Med Surg. 2024 1;28(2):178. doi:10.1177/12034754241229365 PubMed PMID: 38450615.

39. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. Protein Cell. 2017 1;8(9):644–61. doi:10.1007/S13238-017-0395-5 PubMed PMID: 28364279.

40. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, et al. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. J Neurosci. 2006 13;26(37):9385–93. doi:10.1523/JNEUROSCI.1246-06.2006 PubMed PMID: 16971522.

41. Xiao T, Sun M, Zhao C, Kang J. TRPV1: A promising therapeutic target for skin aging and inflammatory skin diseases. Front Pharmacol. 2023 15;14:1037925. doi:10.3389/FPHAR.2023.1037925/BIBTEX

42. Yang P, Feng J, Luo J, Madison M, Hu H. A Critical Role for TRP Channels in the Skin. Neurobiology of TRP Channels. 2017 22;95–111. doi:10.4324/9781315152837-6 PubMed PMID: 29356485.

43. Chen Y, Moore CD, Zhang JY, Hall RP, MacLeod AS, Liedtke W. TRPV4 Moves toward Center-Fold in Rosacea Pathogenesis. J Invest Dermatol. 2017 1;137(4):801. doi:10.1016/J.JID.2016.12.013 PubMed PMID: 28340683.

44. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. International Journal of Molecular Sciences 2016, Vol 17, Page 1562. 2016 15;17(9):1562. doi:10.3390/IJMS17091562 PubMed PMID: 27649161.

45. Jarmuda S, Mcmahon F, Zaba R, O'Reilly N, Jakubowicz O, Holland A, et al. Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. J Med Microbiol. 2014 1;63(PART 2):258–62. doi:10.1099/JMM.0.065136-0/CITE/REFWORKS PubMed PMID: 24248990.

46. Xiong J, Chen S, Wang P, Chen A, Zheng Q, Cai T. Characterisation of the bacterial microbiome in patients with rosacea and healthy controls. European Journal of Dermatology. 2023 1;33(6):612–7. doi:10.1684/ejd.2023.4619 PubMed PMID: 38465541.

47. Wang Z, Xie H, Gong Y, Ouyang Y, Deng F, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and sleep. J Dermatol. 2020 1;47(6):592–600. doi:10.1111/1346-8138.15339 PubMed PMID: 32291809.

48. Yang X, Cai M. New Insights into the Mutual Promotion of Rosacea, Anxiety, and Depression from Neuroendocrine Immune Aspects. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:1363. doi:10.2147/CCID.S413237 PubMed PMID: 37275216.

49. Orion E, Wolf R. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. Clin Dermatol. 2014 Nov 1;32(6):763–6. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.02.015 PubMed PMID: 25441469.

50. Metzler-Wilson K, Toma K, Sammons DL, Mann S, Jurovcik AJ, Demidova O, et al. Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients. J Neurophysiol. 2015 1;114(3):1530. doi:10.1152/JN.00458.2015 PubMed PMID: 26133800.

51. Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. Brain Behav Immun. 2002 1;16(6):622–53. doi:10.1016/S0889-1591(02)00021-1 PubMed PMID: 12480495.

52. Wang Z, Xie H, Gong Y, Ouyang Y, Deng F, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and sleep. J Dermatol. 2020 1;47(6):592–600. doi:10.1111/1346-8138.15339 PubMed PMID: 32291809.

53. Farshchian M, Daveluy S. Rosacea. StatPearls. 2023 8. PubMed PMID: 32491506.

54. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinnen A, Bjerring P, et al. Rosacea: a Clinical Review. Dermatol Reports. 2016;8(1):6387. doi:10.4081/DR.2016.6387 PubMed PMID: 27942368.

55. Barakji YA, Rønnstad ATM, Christensen MO, Zachariae C, Wienholtz NKF, Halling AS, et al. Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022 1;158(6):617. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2022.0526 PubMed PMID: 35385049.

56. ÇELİKER H, TOKER E. Oküler Rozasea. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi. 2017;26(4):278–92. doi:10.5336/OPHTHAL.2017-54801

57. Aronovich A, Taieb Y, Segal R, Hodak E. Granulomatous Rosacea: A Systematic Review of Clinical Presentations and Treatments. J Clin Exp Dermatol Res. 2023 29;14(5):1–8. doi:10.35841/2155-9554.23.14.647

58. Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma Faciale: A Review and Report of 20 Additional Cases: Is It Rosacea? Arch Dermatol. 1992 1;128(12):1611–7. doi:10.1001/archderm.1992.04530010049007 PubMed PMID: 1456755.

59. Angileri L, Veraldi S, Barbareschi M. Rosacea fulminans: two case reports and review of the literature. Journal of Dermatological Treatment. 2021;32(1):110–3. doi:10.1080/09546634.2019.1628175 PubMed PMID: 31169436.

60. Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. American Journal of Clinical Dermatology 2017 19:1. 2017 Jun 27;19(1):79–86. doi:10.1007/s40257-017-0310-0 PubMed PMID: 28656562.

61. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017 1;176(2):431–8. doi:10.1111/BJD.15122 PubMed PMID: 27718519.

62. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Histopathological Analysis of 226 Patients With Rosacea According to Rosacea Subtype and Severity. Am J Dermatopathol. 2016 1;38(5):347–52. doi:10.1097/DAD.0000000000000454 PubMed PMID: 26460622.

63. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. J R Soc Med. 1997;90(3):144–50. doi:10.1177/014107689709000308 PubMed PMID: 9135612.

64. Khalil HS, Stavrakas M. Rhinophyma. Rhinology and Anterior Skull Base Surgery: A Case-based Approach. 2023 Aug 8;149–52. doi:10.1007/978-3-030-66865-5_29 PubMed PMID: 31335093.

65. Marchese Johnson S, Berg A, Barr C. Recognizing Rosacea: Tips on Differential Diagnosis. J Drugs Dermatol. 2019 Sep 1;18(9):888–94. PubMed PMID: 31524344.

66. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004 Jan 1;50(6):907–12. doi:10.1016/J.JAAD.2004.01.048 PubMed PMID: 15153893.

67. Tan J, Liu H, Leyden JJ, Leoni MJ. Reliability of Clinician Erythema Assessment grading scale. J Am Acad Dermatol. 2014 Oct 1;71(4):760–3. doi:10.1016/J.JAAD.2014.05.044 PubMed PMID: 24999270.

68. Wienholtz NKF, Thyssen JP, Christensen CE, Thomsen SF, Karmisholt KE, Jemec GBE, et al. Validity and reliability of the Rosacea Area and Severity Index: A novel scoring system for clinical assessment of rosacea severity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2023 Mar 1;37(3):573–80. doi:10.1111/JDV.18721;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:14683083;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER PubMed PMID: 36331365.

69. Schaller M, Schöfer H, Homey B, Hofmann M, Gieler U, Lehmann P, et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016 Dec 1;14:17–27. doi:10.1111/DDG.13143 PubMed PMID: 27869379.

70. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Feb;25(2):188–200. doi:10.1111/J.1468-3083.2010.03751.X PubMed PMID: 20586834.

71. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2015 May 1;72(5):761–70. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.027 PubMed PMID: 25890456.

72. Akne ve Rozasea Tedavisinin Optimizasyonunda Cilt Bakımının Rolü [Internet]. [cited 2025 Oct 17]. Available from: https://www.skintherapyletter.com/rosacea/role-of-skin-care-in-optimizing-treatment-of-acne-and-rosacea/

73. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society

Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun 1;82(6):1501–10. doi:10.1016/J.JAAD.2020.01.077 PubMed PMID: 32035944.

74. Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, Galadari H, Goren A, Grabbe S, et al. Rosacea management: A comprehensive review. J Cosmet Dermatol. 2022 May 1;21(5):1895–904. doi:10.1111/JOCD.14816;WGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 35104917.

75. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):499–512. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.033 PubMed PMID: 15389184.

76. OGE' LK, MUNCIE HL, PHILLIPS-SAVOY AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Oct 20];92(3):187–96. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0801/p187.html

77. Paiva-Santos AC, Gonçalves T, Peixoto D, Pires PC, Velsankar K, Jha NK, et al. Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems. Mol Pharm. 2023 Aug 7;20(8):3804. doi:10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.3C00324 PubMed PMID: 37478169.

78. Cardwell LA, Alinia H, Tuchayi SM, Feldman SR. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology New developments in the treatment of rosacea-role of once-daily ivermectin cream. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;2016:9–71. doi:10.2147/CCID.S98091

79. OGE' LK, MUNCIE HL, PHILLIPS-SAVOY AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Oct 22];92(3):187–96. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0801/p187.html

80. Del Rosso JQ, Webster G, Weiss JS, Bhatia ND, Gold LS, Kircik L. Nonantibiotic Properties of Tetracyclines in Rosacea and Their Clinical Implications. J Clin Aesthet Dermatol. 2021 Aug 1;14(8):14. PubMed PMID: 34840653.

81. Rosso JQ Del, Thiboutot D, Gallo ; Richard, Webster G, Tanghetti E, Eichenfield LF, et al. Drug Therapy Topics Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 3: A Status Report on Systemic Therapies CUTIS Do Not Copy. 2014.

82. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2012;132(9):2198–205. doi:10.1038/JID.2012.111 PubMed PMID: 22513780.

83. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B. Rosacea and rhinophyma. Clin Dermatol. 2014 Jan 1;32(1):35–46. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2013.05.024 PubMed PMID: 24314376.

84. Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea; a retrospective review of 52 patients. Australas J Dermatol. 2018 Feb 1;59(1):26–30. doi:10.1111/AJD.12522 PubMed PMID: 27435665.

85. Layton AM. Pharmacologic treatments for rosacea. Clin Dermatol. 2017 Mar 1;35(2):207–12. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2016.10.016 PubMed PMID: 28274361.

86. Seo BH, Kim DH, Suh HS, Choi YS. Facial flushing and erythema of rosacea improved by carvedilol. Dermatol Ther. 2020 Nov 1;33(6):e14520. doi:10.1111/DTH.14520 PubMed PMID: 33174351.

87. Schaller M, Schöfer H, Homey B, Gieler U, Lehmann P, Luger TA, et al. State of the art: systemic rosacea management. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016 Dec 1;14:29–37. doi:10.1111/DDG.13141 PubMed PMID: 27869374.

88. Kim JS, Seo BH, Cha DR, Suh HS, Choi YS. Maintenance of Remission after Oral Metronidazole Add-on Therapy in Rosacea Treatment: A Retrospective, Comparative Study. Ann Dermatol. 2022 Dec 1;34(6):451–60. doi:10.5021/AD.22.093 PubMed PMID: 36478427.

89. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. Skin Appendage Disord. 2016;2(1–2):26. doi:10.1159/000446215 PubMed PMID: 27843919.

90. MEDICAL POLICY-2.01.71 Nonpharmacologic Treatment of Rosacea. 2025.

91. Nguyen L, Dierckxsens C, Kerscher M, Hartjen A, Schneider SW, Herberger K. Rosacea treatment with 532 nm KTP versus 595 nm pulsed dye laser—A prospective, controlled study. J Cosmet Dermatol. 2024 Jul 1;23(7):2443–9. doi:10.1111/JOCD. PubMed PMID: 38600654.

92. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015 May 1;72(5):749–58. doi:10.1016/J.JAAD.2014.08.028 PubMed PMID: 25890455.

93. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: An overview. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2005 May 1;19(3):273–85. doi:10.1111/J.1468-3083.2005.01216.X;JOURNAL:JOURNAL:14683083 PubMed PMID: 15857452.

94. Pathogenesis of Rosacea | MDedge [Internet]. [cited 2026 Feb 9]. Available from: https://blogs.the-hospitalist.org/content/pathogenesis-rosacea

95. Pera EM, Kim JI, Martinez SL, Brechner M, Li SY, Wessely O, et al. Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the Fgf-8 synexpression group in the Xenopus midbrain-hindbrain organizer. Mech Dev. 2002;116(1–2):169–72. doi:10.1016/S0925-4773(02)00123-5 PubMed PMID: 12128218.

96. Pera EM, Kim JI, Martinez SL, Brechner M, Li SY, Wessely O, et al. Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the Fgf-8 synexpression group in the Xenopus midbrain-hindbrain organizer. Mech Dev. 2002;116(1–2):169–72. doi:10.1016/S0925-4773(02)00123-5 PubMed PMID: 12128218.

97. Menghuan L, Yang Y, Qianhe M, Na Z, Shicheng C, Bo C, et al. Advances in research of biological functions of Isthmin-1. J Cell Commun Signal. 2023 Sep 1;17(3):507–21. doi:10.1007/S12079-023-00732-

98. Lansdon LA, Darbro BW, Petrin AL, Hulstrand AM, Standley JM, Brouillette RB, et al. Identification of Isthmin 1 as a Novel Clefting and Craniofacial Patterning Gene in Humans. Genetics. 2018 Jan 1;208(1):283–96. doi:10.1534/GENETICS.117.300535 PubMed PMID: 29162626.

99. Osório L, Wu X, Wang L, Jiang Z, Neideck C, Sheng G, et al. ISM1 regulates NODAL signaling and asymmetric organ morphogenesis during development. J Cell Biol. 2019;218(7):2388–402. doi:10.1083/JCB.201801081 PubMed PMID: 31171630.

100. Schier AF. Nodal morphogens. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009;1(5). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A003459 PubMed PMID: 20066122.

101. Berrun A, Harris E, Stachura DL. Isthmin 1 (ism1) is required for normal hematopoiesis in developing zebrafish. PLoS One. 2018 May 1;13(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0196872 PubMed PMID: 29758043.

102. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. Cell Metab. 2021 Sep 7;33(9):1836-1852.e11. doi:10.1016/j.cmet.2021.07.010 PubMed PMID: 34348115.

103. Wang J, Du J, Ge X, Peng W, Guo X, Li W, et al. Circulating Ism1 Reduces the Risk of Type 2 Diabetes but not Diabetes-Associated NAFLD. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 30;13. doi:10.3389/FENDO.2022.890332 PubMed PMID: 35712241.

104. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. Cell Metab. 2021 Sep 7;33(9):1836-1852.e11. doi:10.1016/J.CMET.2021.07.010 PubMed PMID: 34348115.

105. Xiang W, Ke Z, Zhang Y, Ho-Yuet Cheng G, Irwan ID, Sulochana KN, et al. Isthmin is a novel secreted angiogenesis inhibitor that inhibits tumour growth in mice. J Cell Mol Med. 2011 Feb;15(2):359–74. doi:10.1111/J.1582-4934.2009.00961.X PubMed PMID: 19874420.

106. Xiang W, Ke Z, Zhang Y, Ho-Yuet Cheng G, Irwan ID, Sulochana KN, et al. Isthmin is a novel secreted angiogenesis inhibitor that inhibits tumour growth in mice. J Cell Mol Med. 2011 Feb;15(2):359–74. doi:10.1111/J.1582-4934.2009.00961.X PubMed PMID: 19874420.

107. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev. 2018 Oct 1;98(4):2133–223. doi:10.1152/physrev.00063.2017 PubMed PMID: 30067154.

108. Roszczyc-Owsiejczuk K, Zabielski P. Sphingolipids as a Culprit of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 18;12:635175. doi:10.3389/fendo.2021.635175 PubMed PMID: 33815291.

109. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev. 2018 Oct 1;98(4):2133–223. doi:10.1152/physrev.00063.2017 PubMed PMID: 30067154.

110. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab J. 2022 Jan 1;46(1):15–37. doi:10.4093/DMJ.2021.0280 PubMed PMID: 34965646.

111. Kim JA, Montagnani M, Kwang KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation. 2006 Apr;113(15):1888–904. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213 PubMed PMID: 16618833.

112. Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, Sherman A, Quon MJ. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020 Sep 1;319(3):E629–46. doi:10.1152/ajpendo.00247.2020 PubMed PMID: 32776829.

113. Młynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, Krawiranda K, Kustosik N, Lisińska W, et al. Endothelial Dysfunction as the Common Pathway Linking Obesity, Hypertension and Atherosclerosis. International Journal of Molecular Sciences 2025, Vol 26, Page 10096. 2025 Oct 16;26(20):10096. doi:10.3390/ijms262010096 PubMed PMID: 41155389.

114. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016 Jan 4;126(1):12–22. doi:10.1172/JCI77812 PubMed PMID: 26727229.

115. Eldakhakhny BM, Ghoneim FM, Almoghrabi YM, Ajabnoor G, Alandejani F, Abo El-Khair SM, et al. Modulation of endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance by the low-carbohydrate high-fat ketogenic diet. Front Nutr. 2026 Jan 6;12. doi:10.3389/fnut.2025.1704597 PubMed PMID: 41567335.

116. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011 Feb;11(2):85–97. doi:10.1038/nri2921 PubMed PMID: 21252989.

117. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412–9. doi:10.1007/BF00280883 PubMed PMID: 3899825.

118. Sodagar S, Ghane Y, Heidari A, Heidari N, Khodadust E, Ahmadi SAY, et al. Association between metabolic syndrome and prevalent skin diseases: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Health Sci Rep. 2023 Sep 1;6(9). doi:10.1002/hsr2.1576 PubMed PMID: 37752973.

119. Xia J, Ding L, Liu G. Metabolic syndrome and dermatological diseases: association and treatment. Nutrition & Metabolism 2025 22:1. 2025 May 6;22(1):36-. doi:10.1186/s12986-025-00924-1

120. Dirim YC, Guner RY, Tosun M, Akyol M, Turgut I. Evaluation of cardiovascular risk in people with rosacea: A prospective study. Medicine Science | International Medical Journal. 2022;11(1):331. doi:10.5455/medscience.2021.10.348

121. Son JH, Chung BY, Jung MJ, Choi YW, Kim HO, Park CW. The Risk of Rosacea According to Chronic Diseases and Medications: A 5-Year Retrospective, Multi-Institutional Case-Control Study. Ann Dermatol. 2018 Dec 1;30(6):676. doi:10.5021/ad.2018.30.6.676 PubMed PMID: 33911507.

122. Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013 Dec;69(6 SUPPL.1). doi:10.1016/j.jaad.2013.04.045 PubMed PMID: 24229632.

123. Shaw P, Dwivedi SKD, Bhattacharya R, Mukherjee P, Rao G. VEGF signaling: Role in angiogenesis and beyond. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 2024 Mar 1;1879(2):189079. doi:10.1016/j.bbcan.2024.189079 PubMed PMID: 38280470.

124. Joshi TP, Rivera A, Gedeon F, Khalfe N. Autoimmune, cardiovascular/metabolic and psychiatric comorbidities associated with rosacea: a cross-sectional study in the All of Us database. Clin Exp Dermatol. 2024 Oct 1;49(10):1249–51. doi:10.1093/ced/llae167 PubMed PMID: 38703376.

125. Kreouzi M, Theodorakis N, Nikolaou M, Feretzakis G, Anastasiou A, Kalodanis K, et al. Skin Microbiota: Mediator of Interactions Between Metabolic Disorders and Cutaneous Health and Disease. Microorganisms. 2025 Jan 1;13(1). doi:10.3390/microorganisms13010161 PubMed PMID: 39858932.

126. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today. 2015 May 17;50(3):117–28. doi:10.1097/NT.0000000000000092 PubMed PMID: 27340299.

127. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2021 Jul 1;22(4):457–65. doi:10.1007/S40257-021-00595-7 PubMed PMID: 33759078.

128. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2016 Aug 1;75(2):336–9. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1158 PubMed PMID: 27444070.

129. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: Updated data. Ann Dermatol Venereol. 2011 Nov;138(SUPPL. 3). doi:10.1016/S0151-9638(11)70087-4 PubMed PMID: 22183096.

130. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):598–605. doi:10.1111/J.1365-2133.2012.11037.X PubMed PMID: 22564022.

131. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013 Dec;69(6 SUPPL.1). doi:10.1016/j.jaad.2013.04.043

132. Barakji YA, Rønnstad ATM, Christensen MO, Zachariae C, Wienholtz NKF, Halling AS, et al. Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022 Jun 1;158(6):617. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0526 PubMed PMID: 35385049.

133. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015 May 1;72(5):749–58. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.028 PubMed PMID: 25890455.

134. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2016 Aug 1;75(2):336–9. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1158 PubMed PMID: 27444070.

135. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2011;15(1):2–11. doi:10.1038/jidsymp.2011.7 PubMed PMID: 22076321.

136. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. Eur J Dermatol. 2016 May 1;26(3):260–4. doi:10.1684/ejd.2016.2748 PubMed PMID: 27328660.

137. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009 Aug;55(2):77–81. doi:10.1016/j.jdermsci.2009.04.007 PubMed PMID: 19481425.

138. Liang JY, Wei HJ, Tang YY. Isthmin: A multifunctional secretion protein. Cytokine. 2024 Jan 1;173. doi:10.1016/j.cyto.2023.156423 PubMed PMID: 37979212.

139. Alshawaf E, Marafie SK, Abu-Farha M, Albatineh AN, Alramah T, Albuhairi A, et al. Circulating Isthmin-1 Levels and Their Relationship with Diabetes and Metabolic Diseases in Kuwaiti Adults. Biomedicines. 2025 Jan 1;13(1). doi:10.3390/biomedicines13010101 PubMed PMID: 39857685.

140. FJ RO, A AR, MC R, R L, G B, LA M, et al. Serum levels of the novel adipokine isthmin-1 are associated with obesity in pubertal boys. World J Pediatr. 2023;19(9). doi:10.1007/S12519-022-00665-8 PubMed PMID: 36595188.

141. Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, Jung Y, Aikio MA, Sahai T, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. Cell Metab. 2021 Sep 7;33(9):1836-1852.e11. doi:10.1016/j.cmet.2021.07.010 PubMed PMID: 34348115.

142. Sahiri V, Caron J, Roger E, Desterke C, Ghachem K, Mohamadou I, et al. The Angiogenesis Inhibitor Isthmin-1 (ISM1) Is Overexpressed in Experimental Models of Glomerulopathy and Impairs the Viability of Podocytes. Int J Mol Sci. 2023 Feb 1;24(3). doi:10.3390/ijms24032723 PubMed PMID: 36769045.

143. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412–9. doi:10.1007/BF00280883 PubMed PMID: 3899825.

144. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. Arch Dermatol. 1994 Mar 1;130(3):359–62. doi:10.1001/archderm.130.3.359 PubMed PMID: 8129416.

145. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, Semenza GL, Van Obberghen E. Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway. Journal of Biological Chemistry. 2002 Aug 2;277(31):27975–81. doi:10.1074/jbc.M204152200 PubMed PMID: 12032158.

146. Muniyappa R, Quon MJ. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 Jul;10(4):523–30. doi:10.1097/MCO.0b013e32819f8ecd PubMed PMID: 17563474.

147. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S17–38. doi:10.2337/dc22-S002 PubMed PMID: 34964875.

148. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Assessment of the risk of cardiovascular disease in patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2016 Aug 1;75(2):336–9. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1158 PubMed PMID: 27444070.

149. Esen M, Demirbaş A, Diremsizoglu E, Canpolat Erkan RE. Systemic Inflammatory and Oxidative–Metabolic Alterations in Rosacea: A Cross-Sectional Case–Control Study. Diagnostics. 2026 Jan 12;16(2):246. doi:10.3390/diagnostics16020246

150. Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013 Dec 1;69(6 SUPPL.1):S15–26. doi:10.1016/j.jaad.2013.04.045 PubMed PMID: 24229632.

151. Wienholtz NKF, Thyssen JP, Christensen CE, Thomsen SF, Karmisholt KE, Jemec GBE, et al. Validity and reliability of the Rosacea Area and Severity Index: A novel scoring system for clinical assessment of rosacea severity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2023 Mar 1;37(3):573–80. doi:10.1111/jdv.18721 PubMed PMID: 36331365.

Ek-1: RASI

(a) Elementary lesion severity score: per area (A) and entire face (E)						
Symptom	Lesion score	Cheeks	Forehead	Nose*	Chin	Entire Face Sum (E)**
Erythema	0 = None 1 = Slight 2 = Moderate 3 = Severe 4 = Very Severe					
Papules/pustules						
Telangiectasia						
Phyma		-	-		-	
	Lesion Score Sum (A)					

(b) Area score (B): Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region between 0-6)					
Area Score	Cheeks	Forehead	Nose	Chin	
0 = 0% 1 = 1 - 9% 2 = 10 - 29% 3 = 30 - 49% 4 = 50 - 69% 5 = 70 - 89% 6 = 90 - 100%					
(c) Individual subtotals (C) per area = Lesion Score Sum (A) x Area Score (B)					
Subtotals (C)					
(d) Adjusted subtotals (D) according to the relative surfaces of the areas on the entire face					
Corrector factor according to the area	x 0.4	x 0.3	x 0.2	x 0.1	RASI Score (sum)***
Adjusted subtotals (D)					