T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ERİTEMATOTELENJİEKTATİK TİP ROZASE HASTALARINDA BOTULİNUM TOKSİN A UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOFİZİKSEL PARAMETRELERE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Buğra Burç Dağtaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ERİTEMATOTELENJİEKTATİK TİP ROZASE HASTALARINDA BOTULİNUM TOKSİN A UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOFİZİKSEL PARAMETRELERE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Buğra Burç Dağtaş

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalışma fırsatı bulamasam da, kliniğimizin her yerinde izi ve emeği olan, her konuda konuşabildiğim ve fikirlerini çok kıymetli bulduğum, eğitime ve dijitalleşmeye verdiği öneme hayran olduğum, hayatımın her döneminde saygı ve minnettarlıkla anacağım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren büyük hoşgörü ve özverisine şahit olduğum, vicdani yönlerini ve dürüstlüğünü kendime örnek aldığım, çok değerli bilgi birikiminden tüm eğitim sürem boyunca faydalandığım, her zaman beni destekleyen ve teşvik eden, emeklerini hiçbir zaman unutmayacağım ve saygıyla hatırlayacağım, asistanı olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum, tezimin her aşamasında yanımda olan, tez danışmanım ve çok kıymetli hocam Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Bilgisi ve tıbbi yaklaşımını kendime örnek aldığım, birlikte kısa süreli çalışmış olsak da her kapısını çaldığımda bana büyük özveriyle yardımcı olan, değerli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Yüksek enerjisi, merhameti ve pozitifliğinden her daim etkinlendiğim, her konuda yanımda olan ve bundan sonra da olacağını bildiğim, ablam ve hocam Doç. Dr. Asude Kara Polat'a;

Pratikliğini ve akademik azmini örnek aldığım, sistemli ve planlı çalışma tarzından yararlandığım, Doç. Dr. Vildan Manav'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca farklı dönemlerde çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterici olan Uzm. Dr. Duygu Erdil, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya Tellal ve Doç. Dr. Sevil Savaş Erdoğan'a;

Eğitimimin ilk gününden itibaren benim için bir kıdemli, iş arkadaşı, başım sıkıştığında her zaman yardıma koşan ve her şeyden öte gerçek bir dost olan, tezimin her aşamasında büyük emeği olan, Uzm. Dr. Ozan Erdem'e;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, iş ortamını güzelleştiren ve dostluklarıyla güven veren, her zaman yanımda olduklarını bildiğim çok değerli çalışma arkadaşlarım; Dr. Müge Göre Karaali, Dr. Ecem Zeliha Ergün, Dr. Elif Bal Avcı, Dr. Cemre Büşra Türk, Dr. Dilara İlhan Erdil, Dr. Yusuf Mert Döş, Dr. Tuğba İlter, Dr. Fatma Kaya Kıraç, Dr. Ecenur Odabaşı, Dr. Yasin Özdemir, Dr. Yavuz Selim Pilis, Dr. Ayşe Kübra Taktak, Dr. Banu Yıldıran, Dr. Didem Gereklioğlu, Dr. Didem Kaçan, Dr. Ecem Yavuz, Dr. Emre Ulusoy, Dr. Emrehan Hakkoymaz, Dr. Helin Dündar, Dr. İpek Şakir, Dr. Selma Nur Çağlar, Dr. Şeyma Karaduman, Dr. Tuğçe Kılıç, Dr. Yasemin Bolat, Dr. Ekin Hız, Dr. Faruk Emre Enikonu, Dr. Kadir Kaya, Dr. Murat Özkan, Dr. Nazlı Apucu, Dr. Nurefşan Almacı, Dr. Selin Kaya, Dr. Sueda Şanlı, Dr. Tuğçe Nur İzbudak, Dr. Yasemin Dündar ve Dr. Zeki Arıcı'ya ;

Çalışmaktan keyif aldığım Esma Yiğit Harman, Kamuran Koncaoğlu, Tuğba Denizhan, Yasemin Yüksel Bilgiç, Beyza Bektaş, Öznur Sarı Çakmak, Ramazan Oral başta olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Üzerimde emekleri çok büyük olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim dedem ve anneanneme;

Hayatımın her aşamasında beni sonsuz destekleyen, varlıklarıyla arkamda dağ gibi durduklarını bildiğim, çocukları için her türlü fedakarlığı hiç düşünmeden yapan, çocukları olmaktan gurur duyduğum canım annem ve babam ile iyi kalpli, canım kardeşime;

Hayatıma girdiği ilk günden beri bana koşulsuz sevgisini ve desteğini veren, yaşadığım her duyguda yanımda olan ve benimle paylaşan, hem hayatımı paylaşan hem de en yakın arkadaşım olan eşim Dr. Zeynep Öykü Gürel'e;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buğra Burç Dağtaş

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**
TABLO LİSTESİ ..... **viii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
RESİM LİSTESİ ..... **x**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1. ROZASE 3
2.1.1 Tanım ve tarihçe 3
2.1.2 Epidemiyoloji 3
2.1.3 Etiyopatogenez 4
2.1.3.1 Genetik faktörler 4
2.1.3.2 İmmün sistem 5
2.1.3.3 Nörovasküler disregülasyon 7
2.1.3.4 Mikroorganizmalar 8
2.1.3.4.1 Demodeks akarları 8
2.1.3.4.2 Staphylococcus epidermidis 9
2.1.3.5 Ultraviyole 9
2.1.3.6 Bozulmuş bariyer fonksiyonu 10
2.1.4 Klinik 11
2.1.5 Rozase alt tipleri 12
2.1.5.1 Eritematotelenjiektatik rozase 12
2.1.5.2 Papülopüstüler rozase 12
2.1.5.3 Fimatöz rozase 13
2.1.5.4 Oküler rozase 13
2.1.6 Tedavi 14

2.1.6.1 Hasta eğitimi 14
2.1.6.2 Cilt bakımı 14
2.1.6.3 Medikal tedavi 15
2.2. BOTULİNUM TOKSİN 17
2.2.1 Tanım ve tarihçe 17
2.2.2 Etki mekanizması 17
2.2.3 Dermatolojide kullanım alanları 18
2.2.4 Kontrendikasyonlar ve yan etkiler 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 20
3.1. ETİK KURUL 20
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 20
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI 20
3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler 21
3.3.2. Biyofiziksel ölçümler ve değerlendirilen parametreler 21
3.3.2.1. Klinisyenin eritem değerlendirmesi (KED) 21
3.3.2.2. Hastanın kendini değerlendirmesi (HKD) 22
3.3.2.3. Biyofiziksel parametrelerin değerlendirilmesi 22
3.3.2.4. Dermatoskopik ve kapilleroskopik değerlendirme 23
3.3.3. Tedavi protokolü 24
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 25
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 26
4. BULGULAR 27
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK 27
4.1.1. Demografik özellikler 27
4.1.2. Klinik özellikler 29
4.1.3. Güvenlilik ve yan etki 31
4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK 31
4.2.1. Tedavi öncesi biyofiziksel ölçüm değerleri 31
4.2.2. Tedavi öncesi KED ve HKD değerleri 32
4.2.3. Tedavi öncesi ve sonrası biyofiziksel ölçüm değerleri 33
4.2.4. Tedavi öncesi ve sonrası KED ve HKD skorları 37

4.2.5. Fitzpatrick deri tipine göre biyofiziksel ölçümlerin, KED ve HKD değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi 39
4.2.6. Dermatoskopik arka plan eritemindeki değişim 41
4.2.7. IGA kapilleroskopik değerlendirme 43
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR 57
7. KAYNAKLAR 58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACh : Asetilkolin

BoNT : Botulinum toksin

BoNT-A : Botulinum toksin A

CAMP : Cathelicidin antimicrobial peptide

CGRP : Calcitonin gene related peptid

CXCL : Chemokine (C-X-C motif) ligand

D. Brevis : Demodex brevis

D. Folliculorum : Demodex folliculorum

EI : Eritem indeksi

ETR : Eritematotelenjiektatik tip rozase

FDA : U.S. Food and Drug Administration

FGF : Fibroblast growth factor

FP : Fitzpatrick

HKD : Hastanın kendini değerlendirmesi

HLA : Human leukocyte antigen

IGA : Investigator global assessment

IPL : Intense pulsed light

KED : Klinisyenin eritem değerlendirmesi

KLK5 : Kallikrein-5

MHC : Major histocompatibility complex

MI : Melanin indeksi

MMP : Matrix metalloproteinase

PACAP : Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

PAR2 : Proteaz activated receptor 2

PPR : Papülopüstüler rozase

S. Epidermidis : Staphylococcus epidermidis

SNARE : Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SP : Substance P

SY : Sebum yoğunluğu

TLR : Toll-like Receptor

TNF-α : Tumor necrosis factor-alfa

TRP : Transient receptor potential

TRPA : TRP Ankyrin type

TRPM : TRP Melastatin type

TRPV : TRP Vanilloid type

UV : Ultraviyole

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIP : Vasoactive intestinal peptid

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri 28

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri 30

Tablo 3. Tedavi öncesi BoNT-A ve plasebo yüz yarımlarının biyofiziksel değerleri 32

Tablo 4. Tedavi öncesi BoNT-A ve plasebo yüz yarımlarının KED ve HKD skorları 33

Tablo 5. Tedavi öncesi-sonrası biyofiziksel ölçüm değerleri 34

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası KED ve HKD skorları 38

Tablo 7. Fitzpatrick cilt tipine göre biyofiziksel ve klinik parametreler..... 40

Tablo 8. Tedavi sonrası BoNT-A ve plasebo grubunda dermatoskopik arka plan eritemindeki değişim..... 41

Tablo 9. Tedavi sonrası BoNT-A ve plasebo grubunun IGA kapilleroskopi değerlendirilmesi..... 43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Rozase patogenezinde rol oynadığı düşünülen yolaklar. 11

Şekil 2. Hastaların Fitzpatrick deri tipleri 29

Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası, BoNT-A uygulanan taraf ve plasebo tarafının eritem indeksinin kıyaslanması. 35

Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası BoNT-A uygulanan taraf ve plasebo tarafının melanin indeksinin kıyaslanması. 36

Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası BoNT-A uygulanan taraf ve plasebo tarafının sebum yoğunluğunun kıyaslanması. 36

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Resim 1. A,B: Bilateral malar alanlarda yoğunlaşan, sınırları belirsiz, eritemli yama. 13

Resim 2. Meksametre ölçümlerinin, dermatoskopi ve kapilleroskopik görüntülerin alındığı, lateral kantustan çizilen hayali vertikal çizgi ile ala nasiden çizilen hayali horizontal çizginin kesişim alanı (beyaz halka). 24

Resim 3. Hastanın her iki yüz yarımında da, 0,5 cm aralıklarla 30 nokta olacak şekilde işaretlenen enjeksiyon noktaları. 25

Resim 4. Sağ yüz yarımına BoNT-A uygulanan hastada tedavinin 10.gününde ortaya çıkan kas felci. 31

Resim 5. Hastanın sağ yüz yarımına intradermal BoNT-A uygulanmıştır. A-C: Tedavi öncesini, D-F: Tedavinin 1. ayını temsil etmektedir. 35

Resim 6. Hastanın sağ yüz yarımına intradermal BoNT-A uygulanmıştır. A-C: Tedavi öncesini, D-F: Tedavinin 1. ayını temsil etmektedir. 38

Resim 7. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının dermatoskopik görüntüleri. C; BoNT-A uygulanan yüz yarımına, D; Plasebo uygulanan yüz yarımına ait tedavi sonrası 1. ay görüntülerini temsil etmektedir. 42

Resim 8. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının dermatoskopik görüntüleri. C; BoNT-A uygulanan yüz yarımına, D; Plasebo uygulanan yüz yarımına ait tedavi sonrası 1. ay görüntülerini temsil etmektedir. 42

Resim 9. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının kapilleroskopik görüntüleri. C; BoNT-A uygulanan yüz yarımının, D; Plasebo yüz yarımının tedavi sonrası 1. ay görüntüleri. 44

Resim 10. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının kapilleroskopik görüntüleri. C; BoNT-A uygulanan yüz yarımının, D; Plasebo yüz yarımının tedavi sonrası 1. ay görüntüleri. 44

ÖZET

ERİTEMATOTELENJİEKTATİK TİP ROZASE HASTALARINDA BOTULİNUM TOKSİN A UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOFİZİKSEL PARAMETRELERE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Rozasenin en sık görülen alt tipi olan eritematotelenjiektatik tip rozase (ETR) tedavisinde fikir birliğine varılan, altın standart bir tedavi yöntemi yoktur. Botulinum toksin A (BoNT-A) yıllardır tıpta birçok endikasyonda etkili ve güvenli bir biçimde kullanılmakta ve her geçen gün endikasyonlarına yenisi eklenmektedir. Son yıllarda ETR ve fasiyal eritem tedavisinde intradermal BoNT-A tedavisinin etkinliğini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır ancak objektif ve kantitatif ölçümlerin yapıldığı, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, split face (bölünmüş yüz) çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ETR hastalarında intradermal BoNT-A tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde videodermatoskopi ve videokapilleroskopinin kullanıldığı ilk çalışma olup aynı zamanda en yüksek katılımcı sayısına sahip çalışmadır. Amacımız ETR hastalarında intadermal BoNT-A tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, klinik olarak eritematotelenjiektatik tip rozase tanısı konulan 30 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildikten sonra, aynı ortam ve şartlarda dijital fotoğrafları çekildi. Her iki yüz yarımı için de belirlenen bölgelerden, meksametre ile biyofiziksel ölçümler yapılıp, videodermatoskopi ve videokapilleroskopi ile görüntüler alındı. Randomize olarak belirlenen yüz yarımına intradermal BoNT-A enjeksiyonu, diğer yüz yarımına plasebo uygulanan hastalar, tedavinin 1. ayında tekrar değerlendirildiler. Meksametre ile eritem indeksi (EI) ve melanin (MI) indeksi ile sebum yoğunluğu (SY) başlangıca göre karşılaştırıldı. Hastaların klinik ve demografik özelliklerini bilmeyen kör bir dermatolog tarafından

dijital fotoğraflar üzerinden klinisyenin eritem değerlendirmesi (KED) skoru, dermatoskopik görüntüler ile arka plan eritemi değişimi, kapilleroskopik görüntüler üzerinden vasküler yapıdaki değişiklikler başlangıca göre değerlendirildi. Hastalar tedavi etkinliğini, hastanın kendini değerlendirmesi (HKD) skoru kullanarak kızarıklık, kaşıntı ve yanma-batma bulgularını her iki yüz yarımı için de ayrı ayrı değerlendirdiler.

Bulgular: 30 hastanın tamamı kontrol vizitine geldi ve istatistiki analize dahil edildi. Hastaların intradermal BoNT-A uygulanan yüz yarımında EI, KED skoru, dermatoskopik arka plan eritemi istatistiksel olarak anlamlı azalırken, plasebo yüz yarımında farklılık yoktu. KED skoru Fitzpatrick (FP) cilt tipi 1 ve 2 olanlarda azalırken, FP 3 ve 4 olanlarda değişmedi. EI hem cilt tipi FP 1 ve 2, hem de FP 3 ve 4 olan hastalarda azaldı. Kapilleroskopik değerlendirmede BoNT-A yüz yarımının vasküler yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı azalırken, plasebo grubunda değişmedi. Melanin indeksi her iki grupta da değişmedi. Sebum yoğunluğu, plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalırken, BoNT-A uygulanan tarafta azalsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. HKD kızarıklık, kaşıntı ve yanma-batma skorları her iki yüz yarımında da azaldı. Hiçbir hastada ciddi yan etki görülmezken, bir hastada tedavisiz düzelen geçici fasiyal paralizi görüldü.

Sonuç: ETR hastalarında intradermal BoNT-A tedavisinin eritemi ve vasküler yoğunluğu azalttığı bulundu. İntradermal BoNT-A, etkinliği ve düşük yan etki profili ile ETR tedavisinde güvenle kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Rozase, botulinum toksin, meksametre, kapilleroskopi, dermatoskopi.

ABSTRACT

EFFECTS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A TREATMENT ON CLINICAL AND BIOPHYSICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ERYTHEMATOTELANGIECTATIC ROSACEA

Aim: There is no gold standard treatment for erythematotelangiectatic rosacea (ETR), the most common subtype of rosacea. Botulinum toxin A (BoNT-A) has been used effectively and safely in various indications in medicine for years. In recent years, some studies have been conducted to demonstrate the efficacy of intradermal BoNT-A treatment in ETR and facial erythema. However, the number of randomized, placebo-controlled, split-face studies that include objective and quantitative measurements is limited. To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate the effectiveness of intradermal BoNT-A treatment in ETR patients using videodermatoscopy and videocapillaroscopy, and it is also the study with the highest number of participants. This study aims to investigate the efficacy and safety of intradermal BoNT-A treatment in ETR patients.

Materials and Methods: The study included 30 patients diagnosed with erythematotelangiectatic rosacea (ETR) who presented to our clinic between November 2022 and May 2023. After recording the patient's demographic and clinical characteristics, digital photographs were taken in the same environment and conditions. Biophysical measurements were taken using a Mexameter from the designated areas on both sides of the face, and images were obtained using videodermatoscopy and videocapillaroscopy. Patients who were randomly assigned received intradermal BoNT-A injection on one half of the face and placebo on the other half, and they were reassessed at the 1-month mark. Erythema index (EI), melanin index (MI), and sebum density (SD) measured by Mexameter were compared to the baseline values. Clinician's erythema assessment (CEA) score, changes in background erythema evaluated through dermatoscopy, and vascular structure assessed by capillaroscopy were performed by a blinded dermatologist who was unaware of the clinical and demographic characteristics of the patients. Patients

evaluated the treatment efficacy using a patient self-assessment (PSA) scale for redness, itching, and burning/stinging symptoms.

Results: All 30 patients attended the follow-up visit and were included in the statistical analysis. In the half of the face where BoNT-A treatment was administered, there was a statistically significant decrease in EI, CEA score, and background erythema evaluated through dermatoscopy, while no differences were observed in the placebo group. The CEA score decreased in patients with Fitzpatrick (FP) skin types 1 and 2, while it remained unchanged in those with FP skin types 3 and 4. EI decreased in patients with both FP skin types 1 and 2 and FP skin types 3 and 4. In capillaroscopic evaluation, there was a statistically significant decrease in vascular density in the BoNT-A half of the face, while no changes were observed in the placebo group. MI did not change in either group. SD decreased significantly in the placebo group, while although it decreased on the BoNT-A administered side, it was not statistically significant. PSA scores for redness, itching, and burning/stinging decreased in both groups. No serious adverse effects were observed in any of the patients, but one patient experienced temporary facial muscle paralysis that resolved without treatment.

Conclusion: Intradermal BoNT-A treatment reduced erythema and vascular density in patients with ETR. Intradermal BoNT-A can be safely used in ETR treatment due to its efficacy and low side effect profile.

Key words: Rosacea, botulinum toxin, mexameter, capillaroscopy, dermatoscopy.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozase, genellikle yüzün merkezini tutan, tekrarlayan alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Daha çok açık tenli cilt tipine sahip bireylerde görülmekle birlikte, tüm cilt tiplerinde bildirimiştir. Kadınların daha çok etkinlendiği rozase, her yaşta ortaya çıkabildiği gibi başlangıç yaşı genellikle 30 yaşından sonradır (1).

Rozasenin etiyopatogenezi aydınlatılamamış olup, birçok faktör suçlanmıştır. Genetik faktörler, immün sistemdeki anormallikler, nörovasküler bozukluklar, çeşitli mikroorganizmalar, ultraviyole maruziyeti ve bozulmuş epidermal bariyer fonksiyonu patogenezde etkili olduğu düşünülen başlıca sebepler olarak gösterilmektedir (2).

Rozase yıllar içinde klinik görünüm ve belirtilerine göre alt tiplerine sınıflandırılmıştır. En sık görülen alt tip eritematotelenjiektatik tip rozase (ETR) olup, diğer alt tipleri papülopüstüler, fimatöz ve oküler tip rozase olarak kabul edilmektedir (3). Bu alt tiplerin etiyopatogenezleri ve histopatolojileri birbirlerine benzese de çok sayıda farklılıklar vardır ve tedavi seçenekleri de bu farklılıklar göz önünde bulundurularak alt tipe göre değişmektedir.

En sık görülen alt tip olan ETR klinikte kalıcı veya geçici olabilen fasiyal eritem ve kızarma atakları (flushing) ile karakterizedir. Telenjiektazi de sık görülür ancak tanı için şart değildir. Bu belirtilere ödem, kaşıntı, yanma-batma hissi de eşlik edebilir (4). ETR tedavisinde yıllardır çok sayıda ajan denenmiş olup, fikir birliğine varılan, altın standart bir tedavi yöntemi yoktur.

Botulinum toksini (BoNT), *Clostridium botulinum* tarafından üretilen bir nörotoksindir ve yedi farklı izoformdan oluşur: BoNT-A, B, C, D, E, F ve G. Bunların arasında sadece BoNT-A ve BoNT-B ticari formda kullanılır. BoNT-A, tıpta yıllardır birçok endikasyonda güvenle kullanılan bir moleküldür. Etkisini nöromusküler kavşakta asetilkolin (ACh) salınımını inhibisyonuyla geçici kimsayal denervasyon yaratarak gösterir (5). 1989 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından şaşılık ve blefarospazm tedavisinde onay olan BoNT-A ilerleyen yıllarda kas spastisitesi, kronik migren, üriner inkontinans, aşırı aktif mesane gibi hastalıklara

ek olarak alın çizgileri, glabella kompleksi ve kaz ayaklarının kırışıklık tedavisi ile aksiller hiperhidroz tedavisinde FDA onayı almıştır (6). Bunların dışında dermatolojide rozase ve fasiyal eritem başta olmak üzere birçok alanda kullanılmış olup, özellikle tedaviye refrakter vakalarda umut verici sonuçlar alınmıştır.

Son yıllarda ETR ve fasiyal eritem tedavisinde intradermal BoNT-A tedavisinin etkinliğini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. ETR patogenezindeki bazı yolakları inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilen BoNT-A'nın, rozase hastalarında eritem şiddeti, flushing sıklığı, kaşıntı, yanma ve batma gibi belirtileri azalttığına dair literatürde çalışmalar mevcutsa da kanıt düzeyi yüksek, plasebo kontrollü çalışma çok azdır (7).

Çalışmamızda, ETR hastalarında intradermal BoNT-A uygulamasının klinik ve biyofiziksel parametrelere olan etkisi ile olası yan etkileri değerlendirilecektir. Bu çalışmada prospektif, plasebo kontrollü, çift kör, split face (bölünmüş yüz) çalışma tasarımıyla yüksek kanıt düzeyine ulaşmayı hedefledik. Bildiğimiz kadarıyla ETR hastalarında BoNT-A tedavisinin etkinliğinin videokapilleroskopi ve videodermatoskopi ile de değerlendirildiği ilk çalışma olacaktır. Amacımız ETR hastalarında intadermal BoNT-A tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

Çalışmamızın ana hipotezi, intradermal BoNT-A tedavisinin ETR hastalarında eritemi azaltabileceği ve tedavide güvenilir biçimde kullanılabileceğidir. İkincil hipotezi ise, intradermal BoNT-A tedavisinin damar çapı ve damar trasesi gibi vasküler yapıların boyutunu ve yoğunluğunu azaltabileceğidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ROZASE

2.1.1 Tanım ve tarihçe

Rozase, geçici veya kalıcı eritem, papül, püstül ve fimatöz değişikliklerle karakterize, kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (8). İlk olarak 14. yüzyılda Fransız cerrah Guy de Chauliac tarafından tanımlanmıştır. Chauliac bu durumu "Goutterose" (Fransızca "pembe damlacık") veya "couperose" (küperoz) olarak adlandırdı (9). Rozase hastalığının etiyopatogenezi aydınlatılamamış olup immün sistemdeki anormallikler, mikroorganizmalara verilen inflamatuvar yanıt, vasküler disfonksiyon, ultraviyole ışık maruziyeti ve genetik faktörler suçlanmaktadır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Rozasenin değişken kliniği, benzer özelliklere sahip diğer dermatozların varlığı ve teşhiste yetersizlik nedeniyle gerçek prevalansın değerlendirilmesi zordur.

Güneşe hassas cilt tipleri olarak kabul edilen Fitzpatrick fototip I ve II'ye sahip insanlarda rozase sıklığının artmış olduğu görülmektedir. Rozasenin etnik dağılımına odaklanan bir çalışmada tüm hastaların ten renginin %2'si siyah, %2.3'ü Asyalı veya Pasifik kökenli, %3.9'u ise Hispanik veya Latin kökenli olarak bulunmuş. Bu çalışmanın da gösterdiği üzere Rozase sadece açık tenli bireylerde değil, azalan sıklıkla koyu tenli bireylerde de görülmektedir (10).

Almanya'da 150 şirketin yaklaşık 49.000 kişilik çalışanı üzerinde yapılan çalışmada rozase sıklığı %2.2 bulunmuştur (11). Avrupa, Afrika, Asya, Kuzey ve Güney Amerika popülasyonlarından yaklaşık 27 milyon katılımcının değerlendirildiği bir meta-analizde toplumda rozase sıklığı %5.6 olarak saptanmıştır (12).

Rozase genellikle 30 yaş üzeri erişkinlerde görülür ve fimatöz rozase hariç kadın cinsiyet baskınlığı gösterdiğine dair çok sayıda veri mevcuttur. Fimatöz rozase yetişkin erkeklerde daha sık görülmektedir (13). Rozase hastalarında oküler tutulum

%6-72 arasında değişen sıklıkla görülebilir. Oküler değişiklikler yaş ve cinsiyet ayırt etmeden tüm rozase hastalarında ortaya çıkabilmektedir (14).

2.1.3 Etiyopatogenez

Rozasenın etiyopatogenezi aydınlatılamamış olup, birçok faktör suçlanmıştır. Genetik yatkınlık, doğal ve adaptif immün sistemin çalışmasında düzensizlik, ultraviyole (UV) maruziyeti, nörovasküler disregülasyon, mikroorganizmalara lokal inflamatuvar yanıt rozase gelişiminden sorumlu tutulmuştur (Şekil 1).

2.1.3.1 Genetik faktörler

Ailesinde rozase öyküsü olan bireylerde zaman içinde rozase gelişme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). İkizler üzerinde yapılan bir çalışma genetik faktörlerin rozase gelişimine olan katkısını %46 olarak hesaplamış, geri kalan faktörlerin çevresel kaynaklı olduğunu ileri sürmüştür (16).

Rozasenin genetik temeline odaklanan 29.481 kişilik bir çalışmada üç yeni insan lökosit antijeni (HLA) aleli ve iki önemli tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. Bu yeni keşfedilen üç yeni alel HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01, HLA-DQA1* 05:01 olup, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II proteinlerine aittir. Keşfedilen bu HLA alellerinin diğer otoimmün hastalıklarla da bağlantısı vardır (17). DRB1*03:01 ve DQA1*05:01alellerinin tip 1 diabetis mellitusta (DM) rol oynadığı daha önce keşfedilmiştir, HLA-DQB1*02:01 aleli ise hem tip 1 DM ile hem de çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (18, 19, 20).

Rozase gelişiminde bir başka genetik faktör olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gen polimorfizminin rol oynadığı öne sürülmüştür. VEGF geninin +405C/G polimorfizminin eritematotelenjiektatik tip rozase (ETR) hastalarında risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21).

Bir başka hipotez de endoplazmik retikulum (ER) stres yolunda meydana gelen kalıtsal bir varyasyonun varlığıdır (22, 23). Katelisidin antimikrobiyal peptid (CAMP) mikroorganizmalara karşı savunmada çok önemli bir rol oynar. CAMP ekspresyonu vitamin D bağımlı ve vitamin D bağımsız transkripsiyon faktörleri ile

düzenlenir. İskandinav ülkerinde kış ayları boyunca yetersiz UV nedeniyle vitamin D bağımsız CAMP yolağını aktive eden henüz tanımlanmamış kazanılmış bir mutasyon olabileceği öne sürülmektedir. CAMP ekspresyonun artması rozase patogenezi ile ilgili olup, Keltlerde daha sık görülen rozasenin evrimsel süreçte koruyucu olabileceği belirtilmiştir (23).

2.1.3.2 İmmün sistem

Rozasede hem doğal hem de adaptif immün sistemde anormallikler olduğu öne sürülmüştür.

Doğal immün sistem ciltte enfeksiyon, fiziksel ve kimyasal travmaya karşı koruyucu görev yapar. Normal koşullar altında doğal immün sistemin tetkiklenmesiyle kutanöz sitokinlerde ve antimikrobiyal peptidlerde artış görülür. Fizyolojik olan bu süreç rozase hastalarında bozulmuş görünmektedir. Bu işlev bozukluğu rozaseda kronik enflamasyon ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynayabilir .

Katelisidinler antimikrobiyal peptid ailesinin bir üyesi olup deride eksprese edilir. Katelisidin, matriks metalloproteinazları (MMP) ve kallikrein 5 (KLK5) vasıtasıyla aktif bir antimikrobiyal peptid olan insan katelisidin peptidi LL-37'ye çevrilir (24). MMP ailesi ekstraselüler matriksin bileşenlerine ayrılmasında, lökosit migrasyonunda ve sitokin üretiminde görev alan endopeptidazlardır. MMP ekspresyonunun rozase hastalarının derisinde artmış olduğu gösterilmiştir (25).

Rozase hastalarının lezyonlu derisinde sağlıklı deriye göre LL-37 ve KLK5 peptidlerinde artış bulunmakla birlikte bu formlar sağlıklı deriye göre farklılık da göstermektedir. LL-37 rozaseli deride lökosit kemotaksisi, anjiyogenez, ekstraselüler matriks bileşenlerinin ekspresyonu da dahil olmak üzere bir dizi olaylara öncülük eder ve daha kısa parçalar olan peptid fragmanlarına ayrılır (26, 27). Yapılan bir çalışmada bu peptid fragmanları fare cildine enjekte edilmiş ve farelerde rozase benzeri kutanöz yanıt oluşturmuştur, bu yanıt rozase patogenezindeki LL-37 ve fragmanlarının rolünü destekler (26).

Rozase hastalarının lezyonlu derilerinde doğal immünitenin bir başka bileşeni olan, çevresel uyaranlar karşısında sitokin ve antimikrobiyal peptid üretimini

indükleyen Toll like receptor (TLR) ailesinden TLR2'nin arttığı gösterilmiştir (28). TLR2'deki artış cildin çevresel uyaranlara karşı verdiği tepkiyi arttırarak katelisidin gibi antimikrobiyal peptidlerin artışına neden olabilir. Epidermal keratinositlerde katelisidin ekspresyonu iyi bilinen bir rozase tetikleyicisi olan UV ışığı ile aktif D vitamini formu olan $1,25(OH)_2D3$ tarafından indüklenir (29). TLR2 stimülasyonu 25(OH)D3'ün aktif vitamin D formuna dönüşümünü sağlayan bir dizi enzimatik reaksiyonu indükler (30). Böylece keratinositler daha fazla aktif vitamin D üretebilir bu da katelisidin yolağını aktive eder. Katelisidinlerin LL-37'ye dönüşümünde görevli KLK5'in de aktif vitamin D tarafından indüklendiği gösterilmiştir (31). TLR2 uyarısının KLK5'i arttırdığı ve TLR2 inhibisyonunun KLK5'te azalmaya sebep olduğu kanıtlanmıştır (28). Bu bulgular, rozaseli derideki TLR2 artışının hastaların cildini rozase tetikleyicilerine karşı daha duyarlı hale getirdiğini düşündürmektedir.

Rozase patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir başka immün sistem üyesi olan mast hücreleri cilt ve mukoza başta olmak üzere vücuttaki hemen hemen her dokuda bulunur. Hem doğal hem adaptif immün sistemde görev almaktadır. Mast hücrelerinin doğal bağışıklık yanıtına katılımı nötrofil alımı ve hızlı degranülasyon yoluyla olur. Rozase hastalarının lezyonlu derisinde mast hücre sayısının arttığı bilinmektedir (32). Mast hücreleri bir katelisidin kaynağı olup aktive edilmiş mast hücreleri MMP-9'u arttırarak LL-37 üretimini arttırabilirler (33). Mast hücrelerinin rozasedeki rolünü daha iyi anlayabilmek adına yapılan bir hayvan çalışmasında LL-37 enjeksiyonu yapılan farelerde rozase benzeri inflamasyon görülürken, mast hücre eksikliği olan farelerde inflamasyon gelişmemiş ve MMP-9 mRNA ekspresyonu da sağlıklı kontrole göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur (33).

Mast hücreleri rozase patogenezinde rolü olan nörojenik inflamasyon yolağında da görev alır. Tetikleyicilere yanıt olarak üretilen nöropeptidler vasıtasıyla uyarılan mast hücreleri histamin, triptaz, TNF-α, CXCL8, CXCL9 ve CXCL10 gibi mediyatörlerin salınımını arttırarak rozasede yaygın olarak görülen eritem, flushing, kaşıntı, yanma ve batma gibi semptomlara sebep olabilir (34).

Mast hücrelerinin VEGF, FGF, histamin ve triptaz gibi proanjiyogenik molekülleri uyararak, rozase patofizyolojisinde önemli yeri olan vasküler

permeabilitede artış, vazodilatasyon ve anjiyogenezi uyardığı gösterilmiştir (35). Mast hücrelerinin VEGF ve FGF uyarısıyla fibroblastların çoğalmasına sebep olduğu gösterilmiştir, bu da rinofimadaki fibrozisin patogenezi için önemlidir (36, 37).

Son dönemde yapılan çalışmalar rozaseda adaptif immün sistemin de rolünün olduğuna dair veriler sunmuştur. Rozaseli hastaların lezyonlu derilerinin immünhistokimyasal analizinde Th1/ Th17 T hücrelerinin baskın olduğu bulunmuştur, ortaya konan veriler gelecekte bu yolağı hedefleyen tedaviler açısından umut verici olabilir (38).

2.1.3.3 Nörovasküler disregülasyon

Rozase hastalarında flushing denilen geçici eritem, uzun süreli veya kalıcı olabilen persistan eritem, telenjiektaziler, kan damarları ve lenfatiklerde görülen vazodilatasyonun yanı sıra tetikleyicilerin ciltte eritemle birlikte ağrı, yanma, batma ve kaşıntı gibi belirtilere sebep olması hastalığın patogenezinde nörovasküler dengesizliğin olduğunu düşündürmüştür.

Kutanöz nörobiyoloji cildin nörolojik, immun sistem ve endokrin sistemle olan bağlantısını açıklamaya çalışan karışık ve henüz üzerinde çalışılan bir kavramdır (39). Sıcaklık değişiklikleri, baharatlı yiyecekler, psikososyal stres gibi tetikleyiciler nörotransmitterlerin salınımını uyararak rozase hastalarında vazodilatasyon, cilt hassasiyeti, uzamış eritem gibi belirtilere sebep olabilir (40). Bu tetikleyicilerin duyusal sinirleri aktive etmesi kutanöz nörobiyoloji alanında daha fazla araştırma yapılmasına yol açmıştır.

Transient receptor potential (TRP) katyon kanallarından 2 alt ailenin rozase patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. İlk grup TRP vanilloid (TRPV) denilen 6 farklı kanaldan oluşan reseptörlerdir. Bu reseptörlerden ilk 4 (TRPV1-4) tanesinin rozase gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. TRPV-1'in nöronlarda ve keratinositlerde eksprese edildiği; kapsaisin, ısı ve inflamatuvar uyaranlarla aktive edildiği bulunmuştur. Aktive olan TRPV-1, nörojenik inlamasyon, vazodilatasyon ve ağrı iletiminde görev alan Substance P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi mediyatörlerin salınmasını uyarır (40).

TRPV-2, TRPV-3 ve TRPV-4 nöronlarda, keratinositlerde, endotelyel ve immün hücrelerde tanımlanmıştır. Bu reseptörler doğal immünite, inflamasyon, nosisepsiyon, ısı duyusu ve vasküler regülasyonda görev alır (41). Rozase hastalarının derisinde sağlıklı gruba göre TRPV-1, TRPV-2 ve TRPV-3 mRNA ekspresyonunda artış bulunmuştur (42).

İkinci reseptör grubu TRP alt tiplerinden ankyrin (TRPA) kanallarından oluşur. TRPA-1 nosiseptif duyu nöronlarında ve inflamatuvar hücrelerde bulunur, termo ve mekanik nöro reseptörlerdir (43). TRPA-1 kanalları sinnamaldehit gibi baharat bileşenleriyle de aktive edilebilir. Fare derisine sinnamaldehit uygulanmasıyla TRPA-1'e bağlı nörojenik vazodilatasyon gösterilmiş olup, bu da rozasede meydana gelen flushing ataklarında TRPA-1 reseptörlerinin rol oynayabileceği hipotezini destekler (44).

Bir başka TRP alt ailesi olan melastatin (TRPM) kanallarından TRPM-8 melanosit ve keratinositlerde bulunup soğuk, mentol ve ökaliptol gibi uyaranlarla aktive edilir (45, 46). Geçtiğimiz günlerde yapılan bir çalışmada TRPM-8'in artmış ekspresyonunun rozasede sıkça görülen kaşıntı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (47).

2.1.3.4 Mikroorganizmalar

Mikroorganizmaların rozase patogenezinde rol oynadığı bilinmekle birlikte kesin rolleri aydınlatılamamıştır. Rozaseli hastaların derilerinde florada bulunan bazı mikroorganizmalarda artışla birlikte, deri florasında bulunması beklenmeyen patojen mikroorganizmalar da saptanmıştır. Deri florasındaki bu farklılıklara rozasenin mi yol açtığı yoksa bu farklılıkların mı rozaseyi tetkiklediği konusu gizemini korumaktadır (4).

2.1.3.4.1 Demodeks akarları

Demodeks akarları *(D.folliculorum ve D.brevis)* yüz derisinin kommensal organizmalarıdır. *D.folliculorum* kıl foliküllerine yerleşirken, *D.brevis* daha çok sebase ve Meibomian bezlerinde bulunur. Demodeks akarlarının hücre membranını ve keratini parçalayabilen ağız ve pençe yapıları vardır. Pilosebase folikülü perfore ederek folikül içerikleri ve sebum ile beslendikleri düşünülmektedir (4).

Demodeks akarları normal cilt florasında bulunabilse de rozase hastalarında demodeks yoğunluğunun arttığı bilinmektedir (48). Rozase hastalarının yaklaşık %35 ile %50'sinde demodeks yoğunluğunda artış olduğu saptanmıştır (4).

Rozase patogenezinde demodeks akarlarının rolü tam olarak bilinmese de öne sürülen birkaç görüş vardır. Demodeks akarlarının kıl foliküllerini ve sebase glandları tıkayarak doku hasarına yol açabileceği, buna yanıt olarak deride TLR ekspresyonunun artmasının beklendiği, TLR artışı ile akarların iskeletinde bulunan kitin maddesinin ve demodeks ilişkili bir bakteri olan *Bacillus Oleronius* lipoproteinlerinin immün sistem tarafından tanınacağı ve bu durumun kutanöz inflamasyona sebep olacağı düşünülmektedir (49, 50).

Bir başka görüş de demodeks akarlarının hayatta kalabilmek adına kutanöz T hücre ekspresyonunu azaltarak adaptif immün sistemi baskıladığına dair öne sürülen görüştür. Demodeks akarlarının, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 üretimini sağlayan tip 2 yardımcı T hücrelerini bloke ettiği düşünülmektedir (50).

2.1.3.4.2 Staphylococcus epidermidis

S.epidermidis deri florasında en yaygın bulunan kommensal bakteridir ve derinin patojenlere karşı savunmasında önemli rol oynar. Bazı *S.epidermidis* suşları, *Staphylococcus aureus* başta olmak üzere çeşitli patojenlerin büyümesini ve çoğalmasını engelleyen antimikrobiyal peptidler üretir (51).

Rozaseli hastaların derisinde bulunan S.epidermidis izolatlarının normal floradaki S.epidermidis türlerinden farklı özellikleri olduğu öne sürülmüştür. Bu izolatların normal florada bulunan non-hemolitik tiplerin aksine beta-hemolitik özellikler gösterdiği ve daha farklı proteinler ürettiği gösterilmiştir (52). *S.epidermidis* antijenlerinin TLR2 tarafından tanınarak deride antimikrobiyal peptid artışına ve immün disregülasyona sebep olabileceği düşünülmektedir (4).

2.1.3.5 Ultraviyole

Ultraviyole ışığı da bilinen rozase tetikleyicilerinden biridir. UV maruziyeti rozase semptomlarının kötüleşmesine neden olabilir. Rozaseli hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde solar elastozun görülmesi, UV ışığa en

duyarlı cilt tipleri olan Fitzpatrick fototip I ve II'ye sahip bireylerde rozase görülme sıklığının daha yüksek olması UV ile rozase arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (53).

UV radyasyonunun reaktif oksijen radikallerinin üretimini arttırdığı, UV-A'nın MMP ekspresyonunu indüklediği ve kollajen denatürasyonuna sebep olduğu, UV-B'nin ise FGF-2 ve VEGF üretimini uyardığı saptanmıştır (54, 55).

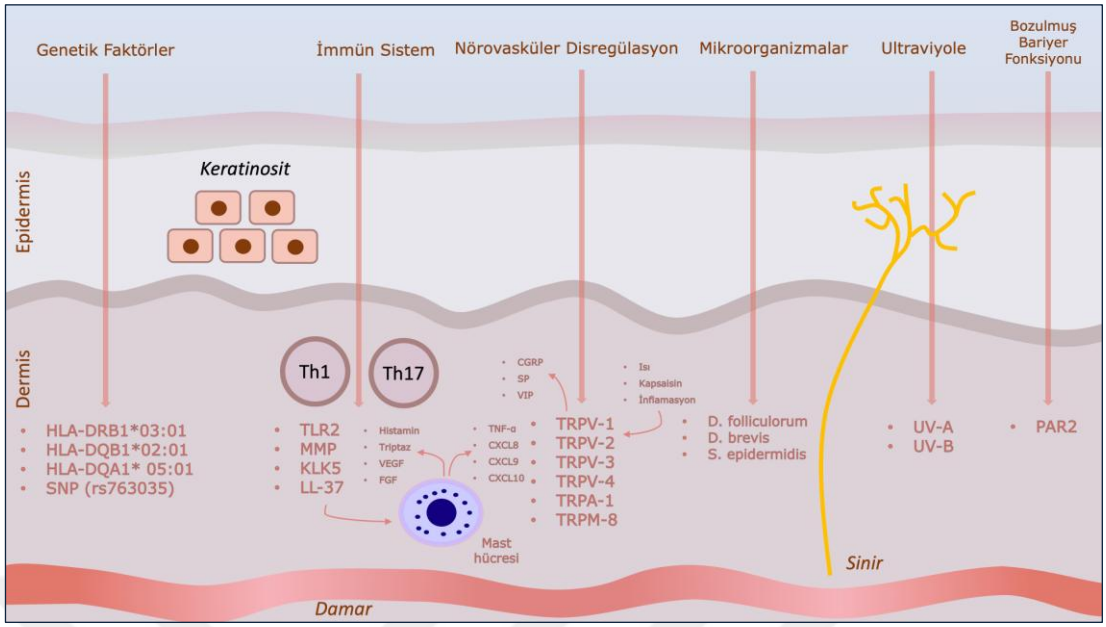
Tüm bunlara karşın UV ile rozase arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışmalar yetersizdir. Epidemiyolojik çalışmalarda rozase hastalarının %17 ile %31 arasında değişen oranlarda UV ışığı maruziyeti ile semptomlarının kötüleştiği belirtilmiştir (13). Rozase ile UV maruziyeti arasındaki ilişkinin aydınlatılması için geniş popülasyonun kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.3.6 Bozulmuş bariyer fonksiyonu

Rozase hastalarının cilt bariyer fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Rozaseli hastaların sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında cilt hassasiyetini ölçmek için kullanılan laktik asit testine karşı daha reaktif yanıt verdiği gösterilmiştir (4).

Papülopüstüler tip rozase hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada bu hastaların cilt epidermal hidrasyonunda azalma ve yüzün sentrofasiyal bölgesi sağlıklı kontrollere göre daha alkali bulunmuş, bu hastalara 6 haftalık sistemik tedavi uygulanmış ve tedavi sonunda epidermal hidrasyonda artış gösterilmiştir (56).

Epidermal bariyer fonksiyonundaki bozukluğun nedenine odaklanan bir çalışmada rozase hastalarında yüksek seviyelerde bulunan serin proteazların, proteaz activated receptor 2 (PAR2) aktivasyonunu sağladığı, aktive olan PAR2'nin epidermal bariyer homeostazını engellediğini öne sürmüştür. Bu çalışmada kullanılan topikal serin proteaz inhibitörü ile epidermal bariyer fonksiyonunda düzelme sağlanmıştır (57).



Şekil 1. Rozase patogenezinde rol oynadığı düşünülen yolaklar.

2.1.4 Klinik

Rozase öncelikle yüzün yanak, burun, alın ve çene gibi bölgelerini etkilemekle birlikte nadiren boyun ve skalp tutulumun da görülebildiği alevlenmelerle ve relapslarla giden, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Klinik belirtileri arasında geçici eritem (flushing), persistan eritem, telenjiektazi, papül ve püstüller görülebilir. Yağ bezlerinin hipertrofisi ve fibrozisle karakterize fimatöz değişiklikler görülebilir.

Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi tarafından 2002 yılında rozase teşhisini standardize edebilmek adına bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Komite rozase tanı kriterlerini primer ve sekonder özellikler olmak üzere iki ana başlığa ayırırken dört farklı rozase alt tipi ve bir klinik varyant tanımlamıştır (8).

Flushing, papül ve püstüller, telenjiektazi ile persistan eritem primer özellikler olarak kabul edilirken, orta yüz tutulumuna ek bu primer bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı rozaseyı düşündürür. Yanma ve batma, plak, kuru görünüm, ödem, oküler bulgular, yüz dışında periferal tutulum, fimatöz değişiklikler sekonder bulgular olarak tanımlanmıştır. Sekonder bulgular primer bulgularla birlikte görülebileceği gibi bağımsız da ortaya çıkabilir.

Global Rozase Konsensus (ROSCO) 2016 yılında yaptığı panelle birlikte rozase teşhisinde alt tipe dayalı sınıflandırma yerine fenotipe dayalı bir yaklaşımı önermiştir (58).

Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi'nin 2017 yılında güncellenen algoritmasıyla birlikte rozase fenotipleri; diagnostik, majör ve sekonder olmak üzere üç ana başlıkta sınıflandırılmıştır. Rozase tanısı için en az bir diagnostik veya en az iki majör fenotip gerekliliği vurgulanmıştır. Sentrofasiyal eritem ve fimatöz değişiklikler diagnostik fenotip kabul edilmiştir. Majör fenotipler; flushing, papül ve püstüller, telenjiektazi, majör oküler bulgular şeklinde kabul edilmiş, sekonder fenotipler ise yanma ve batma, ödem, kuruluk, sekonder oküler bulgular olarak sınıflandırılmıştır (1).

2.1.5 Rozase alt tipleri

Ulusal Rozase Derneği tarafından eritematotelenjiektatik (ETR), papülopüstüler (PPR), fimatöz ve oküler olmak üzere 4 alt tip tanımlanmıştır. Aynı anda birden fazla alt tipin bir arada görülebileceği kabul edilirken, bir alttan başka bir alt tipe geçiş tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada ETR hastalarının papülopüstüler rozaseye, papülopüstüler rozasesi olan hastalarınsa fimatöz rozaseye ilerleyebildiği gösterilmiştir (59).

2.1.5.1 Eritematotelenjiektatik rozase

En sık görülen alt tip olan eritematotelanjiektatik rozase flushing ve persistan olabilen sentrofasiyal eritemle karakterizedir (Resim 1). Eritem yüzün periferini, kulakları, boyun ve göğüs üst kısmını tutabilir ancak perioküler alan tipik olarak korunur (4). Telenjiektaziler yaygın görülmekle birlikte alt tipin tanısı için şart değildir. Ödem, yanma ve batma hissi, kaşıntı ve kuruluk gibi sekonder fenotipler eşlik edebilir. ETR hastalarının tek şikayeti flushing olabilir.

2.1.5.2 Papülopüstüler rozase

Papülopüstüler rozase sentrofasiyal eriteme eşlik eden papül ve/veya püstüllerle karakterizedir. Papül ve püstüller periorifisyal alanda da görülebilir. Akne vulgaristen komedon görülmemesi ile ayrılır. Rozase ile akne vulgaris birlikteliğinde kliniğe komedonların yanı sıra papül ve püstüller eşlik edebilir. Telenjiektazilerin görülebildiği gibi hastalar yanma ve batma hissi de bildirebilir.

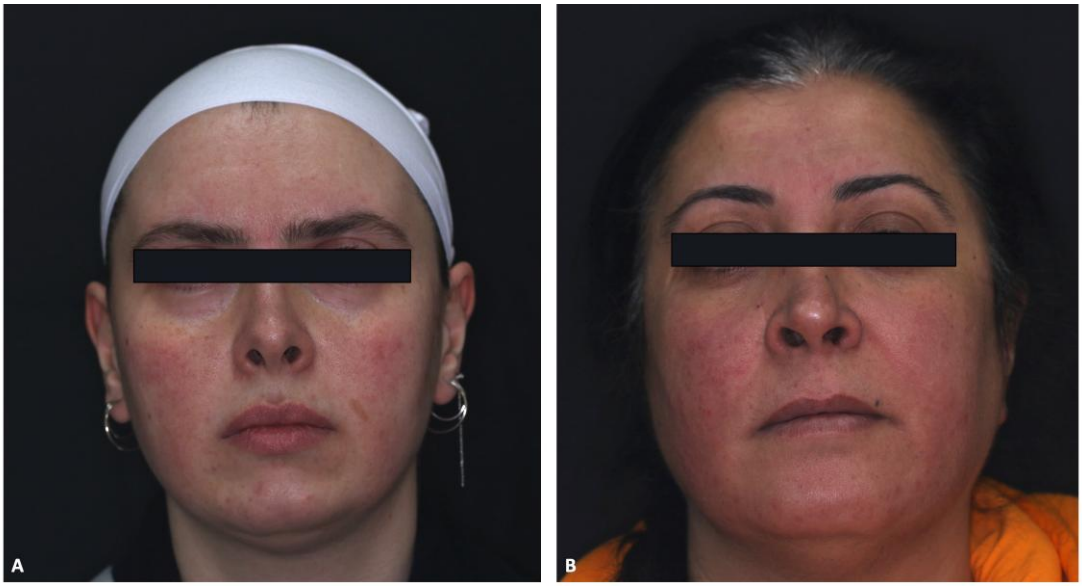
Eritematotelenjiektatik tip ile birlikte görülebildiği gibi ETR sonrasında da ortaya çıkabilir (8).

2.1.5.3 Fimatöz rozase

Sebase glandlar ve konnektif dokuda hiperplazi ile birlikte derinin diffüz kalınlaşması ve nodüler değişikliklerle karakterize rozase alt tipidir. Yüzün herhangi bir bölgesinde görülebilse de en sık etkilenen alan burun olup bu forma rinofima adı verilir. Burun dışında çene (gnatofima), alın (metofima), kulak (otofima) ve göz kapağı (blefarofima) tutulumları da bildirilmiştir (60). Diğer alt tiplerin aksine erkeklerde daha yaygın görüldüğü bilinmektedir (61).

2.1.5.4 Oküler rozase

Oküler rozase diğer tiplerle birlikte görülebildiği gibi deri tutulumu olmadan izole olarak da ortaya çıkabilir. Rozaseli hastalarında görülme sıklığı %6 ile %72 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (14, 62). Oküler belirtiler hastalığa spesifik değildir ancak göz kapağı çevresinde telenjiektaziler, konjonktival hiperemi, kürek benzeri korneal infiltratlar, sklerit ve sklerokeratit oküler rozaseyı düşündüren kuvvetli bulgulardır (1). Oküler rozasesi olan hastalarda korneal komplikasyonlara bağlı görme keskinliğinde azalma olabileceği için şüphelenilen her hasta göz hastalıklarına konsülte edilmelidir.



Resim 1. A,B: Bilateral malar alanlarda yoğunlaşan, sınırları belirsiz, eritemli yama.

2.1.6 Tedavi

Rozase, fiziksel görünümü etkilemesi ve kronik inflamatuvar bir cilt rahatsızlığı olması sebebiyle hastaların yaşam kalitesi ve psikolojik durumunu etkileyen bir hastalıktır (63). Rozase hastalarının depresyon eğiliminin arttığı ve önemli bir bölümünün düşük özgüvene sahip olduğu ortaya konmuştur (64). Kür sağlayan ideal bir tedavi olmasa da rozase semptomlarının baskılanması hastaların iyilik hali için gerekli olup, rozase tedavisinde medikal tedavi kadar hasta eğitimi ve cilt bakımı da önemlidir.

2.1.6.1 Hasta eğitimi

Hastalığın benign doğasının bilinmesi hastaların psikolojik durumları için önemlidir. Belirlenebiliyorsa tetikleyicilerden kaçınılması semptomların sıklığını ve şiddetini azaltan önemli faktörlerden biridir. Bilinen yaygın tetikleyiciler arasında aşırı sıcak ve soğuklar, güneş ışığı, baharatlı yiyecekler, alkol, egzersiz, akut stres, ilaçlar, menopoz dönemi gibi hormonal değişimler yer alır.

2.1.6.2 Cilt bakımı

Rozaseli hastalar cilt hassasiyeti nedeniyle topikal kozmetik ve cilt bakım ürünleri ile topikal ilaçları tolere etmekte zorlanabilirler. Tahriş edici cilt ürünlerinden hastaların kaçınması gerekmektedir. Nazik ve doğru cilt bakımı hastaların şikayetlerinin azalması açısından önemlidir. Transepidermal su kaybının fazla olduğu rozasede sık sık cilt nemlendirme önerilir. Medikal tedavi verilen hastalarda tedavinin yanına eklenen nemlendiricinin tedaviyi daha iyi tolere etmeyi sağladığı gösterilmiştir (65). UV maruziyeti rozase için önemli bir tetikleyici olup, etkisini azaltmak adına en az 30 SPF içeren geniş spektrumlu güneş kremleri kullanılmalıdır. Rozase hastalarının sık sık yaşadığı cilt kızarıklıkları ve telenjiektaziler fiziksel görünümde bozulmaya yol açabilir, bunu maskelemek için yeşil tonlarında yüz fondöteni kullanılabilir (66).

2.1.6.3 Medikal tedavi

Topikal tedaviler

Brimonidin: Selektif alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan brimonidin, açık açılı glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılan vazokonstriktif bir ajandır. Rozase ilişkili persistan fasiyal eritem tedavisi için 2013 yılında FDA onayı almış olup yapılan çalışmalarda ETR'ye en etkili topikal tedavi alternatiflerinden biri olduğu ortaya konulmuştur (67).

Oksimetazolin: Yakın zamanda FDA onayı alan oksimetazolin alfa-1 adrenerjik reseptör agonisti olup, orta şiddetli fasiyal eritemi olan hastalarda günde bir kez kullanımı önerilmektedir (68).

Metronidazol: Etki mekamizması tam olarak bilinmemekle birlikte antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle rozase tedavisinde sık kullanılan bir ajandır. Genellikle iyi tolere edilir, en yaygın yan etkileri arasında lokal iritasyon, kuruluk ve batma hissi yer alır (69).

Azelaik asit: Dikarboksilik asit sınıfında yer alan azelaik asit %15 jel ve %20 krem formlarıyla FDA onayı almıştır. Rozaseda etki mekanızması tam anlaşılamamakla birlikte reaktif oksijen ürünlerini azalttığı, KLK5 ve katelisidin ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülmektedir (70).

Topikal ivermektin: Antiinflamatuvar ve antiparaziter bir preparat olan ivermektin, %1'lik formülasyonuyla rozasenın özellikle PPR tipinde etkilidir. Demodeks akarlarına etkili olması, iyi tolere edilebilirliği ve düşük yan etki insidansı avantajları arasındadır (71).

Sodyum sülfasetamid: En yaygın formülasyonu %10 sülfasetamid ve %5 kükürtten oluşur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak aniinflamatuvar etkinliği ile rozaseda etki gösterdiği düşünülmektedir (72).

Alternatif topikal ajanlar: Topikal retinoidler antiinflamatuvar etkileri, ekstraselüler matriks onarımını indüklemeleri ve TLR-2 ekspresyonunu azaltmaları ile etki gösterirler (73). Topikal minosiklin, benzoil peroksit ve klindamisin kombinasyonu, permetrin, topikal kalsinörin inhibitörleri tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar arasında yer almaktadır (74, 75).

Sistemik tedaviler

Oral tetrasiklin: Doksisiklin, PPR tedavisinde FDA onayını ilk alan sistemik tedavidir. Antiinflamatuvar etkisini KLK5 ve MMP ekspresyonunu azaltarak gösterdiği kanıtlanmıştır. Ek olarak inflamatuvar sitokinleri ve reaktif oksijen ürünlerini azalttığı, nitrik oksiti inhibe ederek vazodilatasyonu engellediği gösterilmiştir (76).

Oral izotretionin: Etkisini TLR-2 ekspresyonunu azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Çok sayıda çalışma fasiyal eritem ve inflamatuvar lezyonları azalttığını gösterse de etkinliğine ve ideal dozuna dair veriler azdır (77).

Beta blokerler: Beta blokerlerin, kutanöz arterlerin β-2 reseptörlerini bloke ederek vazokonstriksiyona yol açtığı ve rozasenin sebep olduğu fasiyal eritemi azalttığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada oral beta blokerlerin fasiyal eritemi azalttığı gösterilmiştir. Nonselektif beta blokerler olan karvedilol ve propranolol en etkili görünen ajanlar olup, beta reseptör blokajı dışında ek antinflamatuvar ve antioksidan etkileri olduğu düşünümektedir. Persistan eritem ve sık flushing ataklarıyla seyreden ETR'de beta blokerlerin etkinliğini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (78).

Lazer ve intensed pulsed light (IPL):

Lazer tedavilerinin etkinliğine dair kanıtlar yetersiz olsa da pulsed-dye ve potasyum titanil fosfat tip lazerler eritem ve telenjiektaziyi azaltmada etkili bulunmuştur. IPL, CO_2, erbiyum-YAG ve argon bazlı lazer tedavileri de rozasenin farklı tiplerinde denenmiş ve etkili olduğu gösterilmiştir (79).

Botulinum toksin

Tıpta çok geniş alanda kullanımı olan botulinum toksini, rozase ve fasiyal eritem tedavisinde de denenmiştir. Literatürde onabotulinumtoksinA, abobotulinumtoksinA, incobotulinumtoksinA ve prabotulinumtoksinA ile çalışmalar mevcuttur. Fasiyal eritemin azalmasında ve rozase ilişkili semptomların hafiflemesinde intradermal botulinum toksin uygulaması etkili ve umut verici görünmekte ancak çok az sayıda randomize, plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, vazodilatasyona yol açan

asetilkolin (ACh), vazoaktif intestinel peptid (VIP), SP, kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) gibi mediatörleri ve mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (7).

2.2. BOTULİNUM TOKSİN

2.2.1 Tanım ve tarihçe

Botulinum toksini (BoNT), *Clostridium botulinum* bakterisinden derive edilmiş bir nörotoksindir. BoNT-A, B, C, D, E, F ve G olmak üzere 7 farklı serotipi elde edilmiştir ancak sadece BoNT-A ve BoNT-B ticari formda kullanılır.

Clostridium botulinum bakterisi ilk olarak 1895'te gıda zehirlenmesine neden olan bir ajan olarak olarak tanımlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda farklı suşları olduğu ve bunların birbirinden farklı tiplerde BoNT ürettiği keşfedilmiştir. 1946 yılında Schantz ve arkadaşları saflaştırılmış BoNT-A elde etmişlerdir ve kısa süre sonra botulinum toksininin motor sinir uçlarında asetilkolin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (80).

Hayvan deneyleri sonrası insan üzerinde kullanımı ve etkinliği, 1980 yılında Scott ve arkadaşları tarafından şaşılık tedavisinde kullanılmasıyla ortaya konulmuştur (6). 1989 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından şaşılık ve blefarospazm tedavisinde onay olan BoNT-A ilerleyen yıllarda kas spastisitesi, kronik migren, üriner inkontinans, aşırı aktif mesane gibi hastalıkların dışında dermatolojide de alın çizgileri, glabella kompleksi ve kaz ayaklarının kırışıklık tedavisi ile aksiller hiperhidroz tedavisinde FDA onayı almıştır.

Ülkemizde onabotulinumtoksinA (Botox®, Allergan Pharmaceuticals Inc, Irvine, CA), abobotulinumtoxinA (Dysport®, Ipsen Pharmaceuticals Ltd, Dublin, Ireland) ve prabotulinumtoksinA (Nabota®, Daewoong Pharmaceutical, Seoul, Korea) olmak üzere üç adet FDA onaylı ürün vardır.

2.2.2 Etki mekanizması

Botulinum toksin-A biri ağır diğeri hafif olmak üzere iki zincirden oluşan bir proteindir. Ağır zincir toksinin kolinerjik sinir terminaline bağlanmasını sağlarken, hafif zincir ise presinaptik veziküllerden ACh salınımını sağlayan füzyon proteinleri

olan soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) kompleksine bağlanıp, bu füzyon proteinlerini parçalayarak ACh serbestleştirilmesini engeller (5). Hedef doku kas olduğunda kimyasal denervasyon ve parezi, ekzokrin gland olduğunda ise sekresyon blokajı meydana gelir. Toksinin etkisi üç ile dört ay içinde gerileyerek kaybolmaya başlar, bunun sebebinin yeni gelişen kollateral sinir uçları olduğu düşünümektedir (81).

Asetilkolinin deride endotelyal nitrik oksit sentaz ve prostaglandin aktivasyonu ile vazodilatasyona sebep olduğu ve kutanöz kan akışını arttırdığı gösterilmiştir (82). BoNT-A, ACh salınımını engelleyerek bu vazodilatasyonu engelleyebilir .

Substance P, ağrı ve kaşıntı iletiminde görev alan bir nöropeptid olup, mast hücre degranülasyonunu aktive eder. BoNT-A'nın hem invivo hem invitro koşullarda SP iletimini inaktive ettiği saptanmıştır (83).

Son dönemde yapılan çalışmalarda BoNT-A'nın CGRP ile Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gibi nörotransmitterlerin iletimini de azalttığı ve TRPV-1 reseptör ailesinin aktivasyonunu etkilediği gösterilmiştir (84).

2.2.3 Dermatolojide kullanım alanları

Botulinum toksin dermatolojide birçok alanda uzun yıllardır kullanılmakta olup, gün geçtikçe kullanım alanlarına yeni endikasyonlar da eklenmektedir. En sık kullanılan endikasyonu kırışıklık tedavisi olup glabellar kompleks, kaz ayakları ve alın çizgilerinin kırışıklık tedavisinde FDA onayı vardır.

Hiperhidroz tedavisinde BoNT-A sıkça kullanılmakta olup, özellikle aksiller ve palmoplantar hiperhidrozda güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Aksiller hiperhidroz için FDA onayı almış olup, aksilla başına ortalama 50 U onabotulinumtoksinA önerilir (85).

Fasiyal eritem ve ETR üzerine BoNT-A tedavisinin etkinliğini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Yüz kızarıklığının patogenezindeki bazı yolakları inhibe ettiği bilinen BoNT-A tedavisi ile hem ETR şiddetinde hem de fasiyal eritemin sıklığı ve yoğunluğunda anlamlı azalmalar bildiren çalışmalar mevcuttur (7).

Kozmetik dermatolojide çok geniş kullanım alanı olan BoNT-A tedavisinin hipertrofik skar ve keloid, yağlı cilt, psöriazis, Hailey-Hailey, Darier, Raynaud fenomeni, androgenetik alopesi, hidradenitis süpürativa, notaljia parestetika ve akuajenik keratoderma gibi cilt rahatsızlıklarında da etkili olduğuna dair çok sayıda çalışmalar mevcut olsa da bu çalışmaların birçoğu olgu serisi düzeyinde olup kanıt düzeyi eksiktir (86, 87). BoNT-A tedavisininin dermatolojide kullanım alanı ve etkinliğinin araştırılması için geniş hasta gruplarının yer aldığı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4 Kontrendikasyonlar ve yan etkiler

Botulinum toksinin kontendikasyonları arasında; nöromusküler hastalık öyküsü, gebelik ve emzirme, etken madde ve/veya yardımcı moleküllere karşı alerji ve keloid skar geçmişi yer alır (88).

Botulinum toksine bağlı gelişebilecek yan etkiler sıklıkla hafif ve orta düzeyde olup, geçici ve kendi kendine sınırlayıcıdır. Terapötik kullanımı yüksek doz gerektirmesi sebebiyle kozmetik alanda kullanımına göre daha sık yan etki riski taşır. Kozmetik amaçla BoNT-A uygulanmasına bağlı en sık yan etkiler; uygulama alanında geçici kızarıklık, ağrı, ödem ve morarma sayılabilir. Bunların yanında uygulanan kas grubunun görevine bağlı olarak; geçici kas paralizisi görülebilir ve blefaropitoz, kaş pitozu, ektropion ve kseroftalmi gibi tablolar da BoNT uygulamasına bağlı gelişebilecek geçici ve sık olmayan komplikasyonlar arasındadır. Alerji, sistemik anaflaksi ve özellikle sahte ürün kullanımına bağlı botulismus tablosu da çok nadir görülen yan etkiler arasında yer almaktadır (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır **(EK-1).**

Çalışma, SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.10.2022 tarihli İEAH-KAEK-329 karar numarası ile onay almıştır **(EK-2).** Araştırmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Kasım 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, Amerikan Ulusal Rozase Derneği'nin belirlediği kriterler doğrultusunda klinik olarak eritematotelenjiektatik tip rozase tanısı konulan 18-60 yaş arası 30 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmaya 18 yaş altı, 60 yaş üstü, ETR dışında rozase alt tipine sahip olan, son 2 hafta içinde rozase veya diğer dermatozlar sebebiyle yüze topikal ve/veya son 4 hafta içinde sistemik ilaç öyküsü olan, bilinen otoimmün hastalığı olan, nöromusküler hastalık geçmişi olan, son 6 ay içinde yüze botulinum toksin enjeksiyonu öyküsü olan, etken maddeye (BoNT-A) alerji bildiren, gebe veya emziren hastalar ile tedavi, takip ve ölçümleri kabul etmeyen hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların gönüllü olmaktan vazgeçmesi haricinde çalışmadan çıkarılma kriteri yoktur.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, bölünmüş yüz (split face), tek merkezli çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler

Araştırmada hastaların demografik ve klinik bilgilerinin kaydedildiği tez çalışma formu **(EK-3)** kullanıldı. Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), Fitzpatrick cilt fototipi (I-IV), meslek, komorbid hastalık varlığı (var/yok) ve komorbid hastalık tipi, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü (var/yok), vücut kitle indeksi (kg/m^2), hastalık başlangıç yaşı (yıl), hastalık süresi (yıl), rozase aile öyküsü (var/yok), son 6 ay içinde rozase için alınan tedavi, daha önce botulinum toksin enjeksiyonu öyküsü (var/yok) ve https://www.randomizer.org web sitesi kullanılarak ilacın uygulanacağı yüz yarımı (sağ/sol) randomize olarak belirlenip değerlendirildi.

3.3.2. Biyofiziksel ölçümler ve değerlendirilen parametreler

İşlem öncesinde hastalar bilgilendirildi, hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu **(EK-4)** okuması ve imzalamasıyla onamları alındı. Hastalardan ölçüm öncesi son 24 saatte yüze uygulanacak tüm kozmetik ürünleri kesmeleri, en az 2 saat önce de egzersiz yapmamaları, sigara içmemeleri ve kafein içeren içecekler tüketmemeleri istendi. Hastalar 20-24 °C sıcaklığın olduğu kapalı ortamda en az 20 dakika oturur vaziyette bekletildi. Bu şekilde hastalarda geçici veya aktiviteye bağlı olabilecek kızarıklığın minimuma inmesi sağlandı. Bekleme süresi sonunda hastalar işlem odasına alınarak, öncelikle demografik verileri kaydedildi. Ardından hastanın kendini değerlendirmesi (HKD) ölçeği hastalardan alınan yanıtlarla doldurulduk.

Her hastada aynı koşullar, ışık ve çekim ayarları sağlanarak dijital fotoğrafları çekildi. Ardından hastaların biyofiziksel ölçümleri, dermatoskopi ve kapilleroskopi görüntüleri kaydedildi.

3.3.2.1. Klinisyenin eritem değerlendirmesi (KED)

Tedaviden önce ve tedavinin 1. ayında, aynı koşullar altında, bir dijital fotoğraf makinesiyle (EOS 750D, Canon, Tokyo, Japan) çekilen fotoğrafları vasıtasıyla her iki yüz yarımının eritem puanı; bağımsız, hastaların klinik ve demografik bilgilerini bilmeyen (kör) bir dermatoloji uzmanı tarafından 5 puanlı bir ölçek olan klinisyenin eritem değerlendirmesi (KED) ölçeği (0 puan = eritemsiz, temiz cilt, 1 puan = neredeyse temiz ve hafif kızarıklık, 2 puan = hafif eritemli ve

belirgin kızarıklık, 3 puan = orta derecede eritemli ve şiddetli kızarıklık, 4 puan = şiddetli eritem ve çok şiddetli kızarıklık) kullanılarak değerlendirildi **(EK-5)** (90)**.**

3.3.2.2. Hastanın kendini değerlendirmesi (HKD)

Hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında kızarıklık, kaşıntı, yanma-batma hissi belirtilerini, 5 puanlık bir ölçek olan hastanın kendini değerlendirme ölçeği (0 puan = yok, 1 puan = çok az, 2 puan = hafif, 3 puan = orta, 4 puan = şiddetli) ile her iki yüz yarımı için ayrı ayrı puan vererek değerlendirdiler.

3.3.2.3. Biyofiziksel parametrelerin değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında eritem indeksi (EI) ve melanin indeksi (MI), Mexameter® MX18 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) cihazı ile, sebum yoğunluğu ise aynı cihaza takılan sebumetre kaseti Sebumeter® SM 815 (Courage&Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) ile her iki yüz yarımı için ayrı ayrı ölçüldü. Ölçüm noktaları her iki yüz yarımı için de lateral kantustan çizilen hayali vertikal çizgi ile ala nasiden çizilen hayali horizontal çizginin kesişim alanı olarak belirlendi (Resim 2).

Meksametre cihazının çalışma prensibi cilde gelen ışığın emilimi ve yansıması temeline dayanır. Cihazın probu sabit bir basınçla cilde uygulanır. Prob 568 nm (yeşil), 660 nm (kırmızı), 880 nm (kızılötesi) olmak üzere üç farklı dalga boyunda ışık yayar. MI için 660 nm ve 880 nm dalga boylarındaki emilen ve yansıtılan ışığın yoğunluğı hesaplanırken, EI için 568 nm ve 660 nm dalga boylarındaki ışığın yoğunluğu hesaplanır ve cihazın yazılımı vasıtasıyla, tutarlı referanslarla belirlenen göreceli ve isteğe bağlı birimler olan arbitrary units (AU) cinsinden, 1 ile 1000 değerleri arasında objektif bir sayısal değere çevrilir (91).

Sebumetre derinin sebum miktarını μg/cm^2 cinsinden ölçüp, objektif şekilde belirlemeye yarayan ucunda plastik bir şeridin yer aldığı basit bir sistemdir. Sebumu toplamak için, sebumetre kasetinin ucundaki plastik şerit 30 saniye boyunca cilde temas ettirilir ve süre sonunda bu uç kısım cihaza takılır. Yazılım vasıtasıyla, cihazdan kasete gönderilen ve kasetin yansıttığı ışık arasındaki yoğunluk farkına dayanan, objektif bir değer (0-350 μg) ortaya çıkar (92).

3.3.2.4. Dermatoskopik ve kapilleroskopik değerlendirme

Hastaların lateral kantustan çizilen hayali vertikal çizgi ile ala nasiden çizilen hayali horizontal çizginin kesişim alanlarından her iki yüz yarımı için FotoFinderdermoscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany) videodermoskopi cihazı ile x20 büyütmede, Dino-lite Capillaroscope Pro 200 (MEDL4N Pro) videokapilleroskopi cihazı ile x50 büyütmede tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında görüntü alındı. Görüntülerin netliğinin sağlanması amacıyla görüntü alınacak bölgeye imersiyon yağı uygulandı. Videodermoskopi ile arkaplan eritemindeki değişikliklere bakılırken, videokapilleroskopi ile vaskülaritede olabilecek değişiklikler, bağımsız ve kör bir dermatoloji uzmanı tarafından tedavi öncesine göre kıyaslanarak her iki yüz yarımı için ayrı ayrı değerlendirildi.

Videodermoskopi görüntüleri üzerinden arkaplan eritemindeki değişiklikler ‘’azalma’’, ‘’değişiklik yok’’ ve ‘’artma’’ şeklinde değerlendirildi.

Videokapilleroskopi görüntüleri gözlemci global değerlendirme ölçeği (*Investigator Global Assessment,* IGA) kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta ve tedavinin 1. ayında alınan görüntüler, oluşabilecek vasküler değişiklikleri saptayabilmek amacıyla araştırmacı tarafından geliştirilen ölçeğe göre (-1 = kötü yanıt = damar trasesinde belirginleşme, damar çapında artış, 0 = yanıt yok, 1 = hafif yanıt = damar çapında azalma, 2 = iyi yanıt = damar trasesinde lokalize silinme, 3 = mükemmel yanıt = damar trasesinde tamamen silinme) sağ ve sol yüz yarımları için ayrı ayrı değerlendirildi.



Resim 2. Meksametre ölçümlerinin, dermatoskopi ve kapilleroskopik görüntülerin alındığı, lateral kantustan çizilen hayali vertikal çizgi ile ala nasiden çizilen hayali horizontal çizginin kesişim alanı (beyaz halka).

3.3.3. Tedavi protokolü

Tüm ölçümlerin ardından hastaların yüzü nazikçe temizlenerek, %20 lidokain ve %4 novokain içeren lokal anestezik krem uygulandı. Anestezinin sağlanması için hastalar 30 dk bekletilip işleme hazırlandı.

Her flakonunda 100 U OnabotulinumtoksinA (Botox®, Allergan Pharmaceuticals Inc, Irvine, CA) bulunan preparat 10 ml izotonik NaCl çözeltesi ile 0,1 ml başına 1 U BoNT-A elde edilecek şekilde seyreltildi. Tedavi öncesinde hastaların işlem yapılacak ve plasebo uygulanacak yüz yarımları https://www.randomizer.org web sitesi vasıtasıyla belirlenip, her yüz yarımı 0,5 cm aralıklarla 30 nokta olacak şekilde işaretlendi (Resim 3). Tedavi yüz yarımına; 32 gauge, 4 mm enjektör yardımıyla her noktaya intradermal 0,05 ml yani 0,5 U BoNT-A enjekte edildi ve toplamda 15 U BoNT-A enjeksiyonu yapıldı. Plasebo tarafına ise 30 noktaya toplamda 1,5 ml izotonik NaCl intradermal olarak enjekte edildi.



Resim 3. Hastanın her iki yüz yarımında da, 0,5 cm aralıklarla 30 nokta olacak şekilde işaretlenen enjeksiyon noktaları.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Mac 24.0 paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde kategorik değişkenlerde bireylerin dağılımını göstermek için sayı (n) ve yüzde (%) verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri medyan (çeyrekler arası genişlik), normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Kategorik bağımsız verilerin analizinde Pearson Ki-Kare testi; Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fisher'in kesin sonuçlu Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırılmalarında normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t testi; sağlanmadığında Mann-Whitney U testi yapıldı. Bağımlı iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlandığında bağımlı gruplar T testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında ise Wilcoxon testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında yorumlandı.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan, eritematotelenjiektatik tip rozase tanılı 30 hasta dahil edildi.

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

4.1.1. Demografik özellikler

Çalışmaya dahil edilen ETR hastalarının 24'ü (%80) kadın, 6'sı (%20) erkekti. Kadın hastaların ortalama yaşı 41,3±9,5, erkek hastaların 48,8±13,2 olup, tüm katılımcıların ortalama yaşı 42,8±10,8 idi.

Tüm hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları 28,5±5,4 olarak hesaplandı. Hastaların 13'ü (%43,3) sigara kullanmaktayken, alkol kullanan hasta sayısı ise 2 (%6,7) idi.

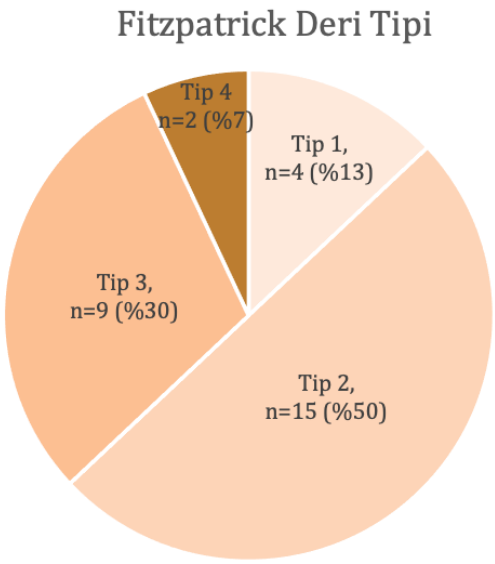
Otuz hastanın 14'ünde (%46,7) komorbid hastalık bulunmaktaydı. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%13,3) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%13,3) olup, bunları diyabet (%10) takip etmekteydi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler		**Rozase Hastaları (n=30)**
Cinsiyet, n (%)	Erkek	6 (20)
	Kadın	24 (80)
Yaş, yıl, ort. ± Sd (min-maks.)	Erkek	48,8±13,2 (23-59)
	Kadın	41,3±9,5 (21-60)
	Toplam	42,8±10,8 (21-60)
Vücut kitle endeksi (kg/m^2), ort. ± Sd		28,5±5,4
Sigara, n (%)	Kullanıyor	13 (43,3)
	Kullanmıyor	17 (56,7)
Alkol, n (%)	Kullanıyor	2 (6,7)
	Kullanmıyor	28 (93,33)
Komorbid hastalık, n (%)	Var*	14 (46,7)
	Hipertansiyon	4 (13,3)
	Yaygın anksiyete bozukluğu	4 (13,3)
	Diyabet	3 (10)
	Koroner arter hastalığı	2 (6,7)
	Hipotiroidi	2 (6,7)
	Romatoid artrit	1 (3,3)
	Ürtiker	1 (3,3)
	Yok	16 (53,3)
*Aynı hastada birden çok komorbid hastalık olabileceğinden değerler toplamı %100'ü aşmaktadır.		

Hastalardan 15'inin (%50) Fitzpatrick deri tipi 2, 9 hastanın (%30) deri tipi 3, 4'ünün (%13) deri tipi 1, 2'sinin (%7) deri tipi 1 olarak saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların Fitzpatrick deri tipleri

4.1.2. Klinik özellikler

Rozase başlangıç yaşı ortalaması 27±11,9 yaş, hastalık süresi ortalaması 12 yıl idi. Hastalardan 15'inin (%50) ailelerinde rozase öyküsü vardı.

Hastaların 16'sı (%53,3) son 6 ay içinde rozase nedeniyle tedavi almıştı. Hastaların 8'i (%26,7) topikal metronidazol, 7'si (%23,3) topikal azelaik asit, 4'ü (%13,3) de topikal çay ağacı yağı kullanmıştı. Hastalardan 3'üne (%10) daha önce kırışıklık tedavisi için botulinum toksin uygulanmıştı.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellikler		**Rozase Hastaları (n=30)**
Hastalık başlangıç yaşı, ort. ± Sd (min-maks)		27±11,9 (10-55)
Hastalık süresi, yıl, ortanca (min-maks)		12 (3-38)
Aile öyküsü, n (%)	Var	15 (50)
	Yok	15 (50)
Son 6 ay içerisinde tedavi, n (%)	Var*	16 (53,3)
	Topikal metronidazol	8 (26,7)
	Topikal azelaik asit	7 (23,3)
	Topikal çay ağacı yağı	4 (13,3)
	Topikal permetrin	2 (6,7)
	Sistemik doksisiklin	2 (6,7)
	Topikal steroid	1 (3,3)
	Topikal ivermektin	1 (3,3)
	Topikal pimekrolimus	1 (3,3)
	Topikal kantaron yağı	1 (3,3)
	Sistemik isotretionin	1 (3,3)
	Yok	14 (46,7)
Daha önce botulinum toksin uygulaması,	Var**	3 (10)
	Yok	27 (90)
*Aynı hastada birden çok komorbid hastalık olabileceğinden değerler toplamı %100'ü aşmaktadır. ** Kırışıklık amaçlı uygulanmıştır.		

4.1.3. Güvenlilik ve yan etki

Enjeksiyon noktalarında birkaç gün süren hafif hassasiyet ve morarma dışında hiçbir hastada ciddi ve çok ciddi yan etki gelişmedi. Hastalardan 1'inde (%3,3) BoNT-A uygulanan yüz yarımında tedavinin 10.gününde gülmekle belirginleşen geçici kas felci meydana geldi (Resim 4). Kas felci takibinin 40.gününde tamamen geriledi.



Resim 4. Sağ yüz yarımına BoNT-A uygulanan hastada tedavinin 10.gününde ortaya çıkan kas felci.

4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK

4.2.1. Tedavi öncesi biyofiziksel ölçüm değerleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların BoNT-A uygulanan yüz yarımının tedavi öncesi ortalama eritem indeksi 517±97,4 AU, ortalama melanin indeksi 132,3±31,7 AU, ortalama sebum yoğunluğu 123,5±56,3 μg/cm² olup, plasebo uygulanan yüz yarımında ise EI; 493,4±95,2 AU, MI; 138,8±28,6 AU ve sebum yoğunluğu 129,5±54,8 μg/cm² olarak bulunmuştu. Tedavi öncesi bu üç biyofiziksel parametre

de hem BoNT-A uygulanan yüz yarımında hem de plasebo uygulanan tarafta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi öncesi BoNT-A ve plasebo yüz yarımlarının biyofiziksel değerleri

Biyofiziksel Parametreler	**BoNT-A yüz yarımı**	**Plasebo yüz yarımı**	**p**
EI, AU ort. ± Sd	517±97,4	493,4±95,2	0,346
MI, AU ort. ± Sd	132,3±31,7	138,8±28,6	0,406
SY, μg/cm² ort. ± Sd	123,5±56,3	129,5±54,8	0,676
BoNT-A: Botulinum toksin A, **EI:** Eritem indeksi, **MI:** Melanin indeksi, **SY:** Sebum yoğunluğu, **AU:** Arbitrary units Student t test uygulanmıştır.			

4.2.2. Tedavi öncesi KED ve HKD değerleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların işlem yapılan yüz yarımının tedavi öncesi KED skoru ortalama 1,9±0,9, medyan 2 (1-4) iken plasebo grubunun ortalama 1,8±0,9, medyan 1 (1-3) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların kendilerini değerlendirdikleri HKD ölçeğinde kızarıklık şikayeti işlem yapılan yüz yarımında ortalama 3,4±0,7, medyan 4 (2-4), plasebo grubunda ortalama 3±0,8, medyan 3 (2-4) idi. Kaşıntı şikayeti işlem yapılan yüz yarımında ortalama 2,1±1,2, medyan 2 (0-4), plasebo grubunda ortalama 1,9±1,0, medyan 2 (0-4) idi. Yanma-batma şikayeti işlem yapılan yüz yarımında ortalama 2,8±1,1, medyan 3 (1-4), plasebo grubunda ortalama 2,6±1,0, medyan 3 (1-4) idi. HKD kızarıklık,

kaşıntı, yanma-batma skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Hastaların tedavi öncesi KED ve HKD değerleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Tedavi öncesi BoNT-A ve plasebo yüz yarımlarının KED ve HKD skorları

Biyofiziksel Parametreler	**BoNT-A yüz yarımı**	**Plasebo yüz yarımı**	**p**
KED ort. ± Sd Ortanca (min-maks)	 1,9±0,9 2 (1-4)	 1,8±0,9 1 (1-3)	 0,565
HKD Kızarıklık ort. ± Sd Ortanca (min-maks)	 3,4±0,7 4 (2-4)	 3±0,8 3 (2-4)	 0,089
HKD Kaşıntı ort. ± Sd Ortanca (min-maks)	 2,1±1,2 2 (0-4)	 1,9±1,0 2 (0-4)	 0,361
HKD Yanma-batma ort. ± Sd Ortanca (min-maks)	 2,8±1,1 3 (1-4)	 2,6±1,0 3 (1-4)	 0,345
BoNT-A: Botulinum toksin A, **KED:** Klinisyenin eritem değerlendirmesi, **HKD:** Hastanın kendini değerlendirmesi Mann Whitney-U test uygulanmıştır.			

4.2.3. Tedavi öncesi ve sonrası biyofiziksel ölçüm değerleri

Hastaların işlem sonrası bakılan ölçümlerinde tedavi grubunun eritem indeksi başlangıçta 517±97,4 AU olup 1. ayda 413,9±115,5 AU'ya düştü (p <0,001). Plasebo grubunun ise başlangıçta 493,4±95,2 AU olan EI indeksi, 1. ayda 499,3±103,1 AU olarak saptandı (p>0,05). Tedavi grubunun eritem indeksinde istatistiksel olarak

anlamlı azalma gözlenirken, plasebo grubunda başlangıca göre farklılık yoktu (Şekil 3). Tedavi uygulanan bir hastanın başlangıç ve tedavinin 1. ayındaki dijital fotoğrafları Resim 5'te gösterilmiştir.

Melanin indeksinin 0 ve 1. ay ölçümleri, tedavi grubunda sırasıyla 132,3±31,7 ve 141,4±33,8 olarak ölçüldü. Plasebo grubunda ise başlangıçta 138,8±28,6 ölçülen MI 1. ayda 138,8±38,7 idi. Her iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Şekil 4).

Sebum yoğunluğu tedavi grubunda başlangıçta 123,5±56,3 iken 1. ayda 96,3±51,4'e düşmüştü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,054). Plasebo grubunun ise başlangıçta 129,5±54,8 olan sebum yoğunluğunun 1. ayda 98,1±55,1'e düştüğü gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05) (Şekil 5).

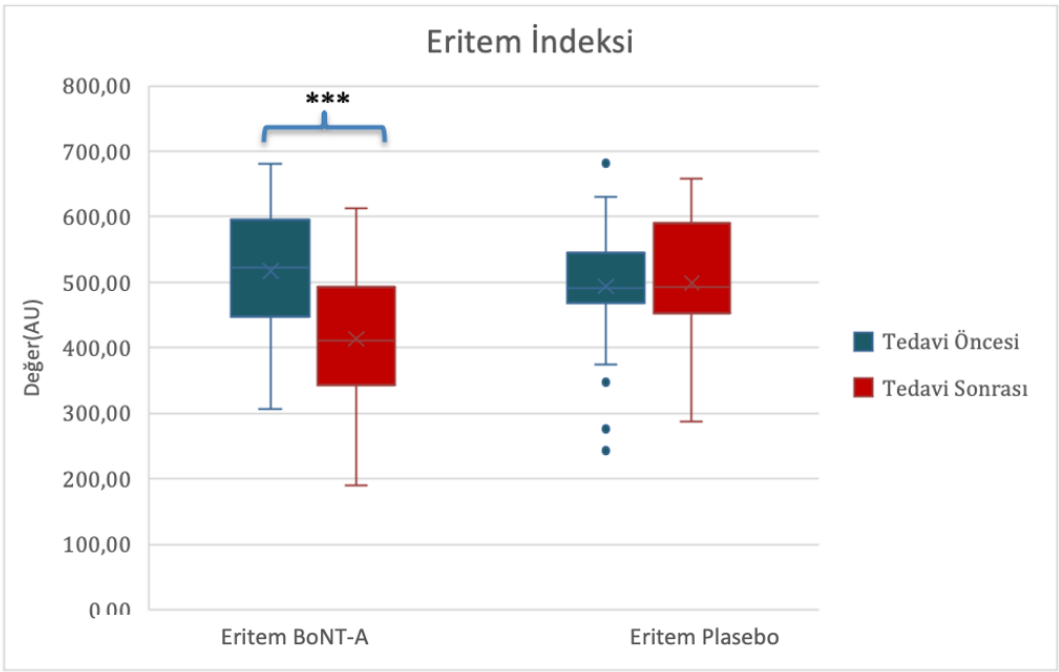
Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyofiziksel ölçüm değerleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Tedavi öncesi-sonrası biyofiziksel ölçüm değerleri

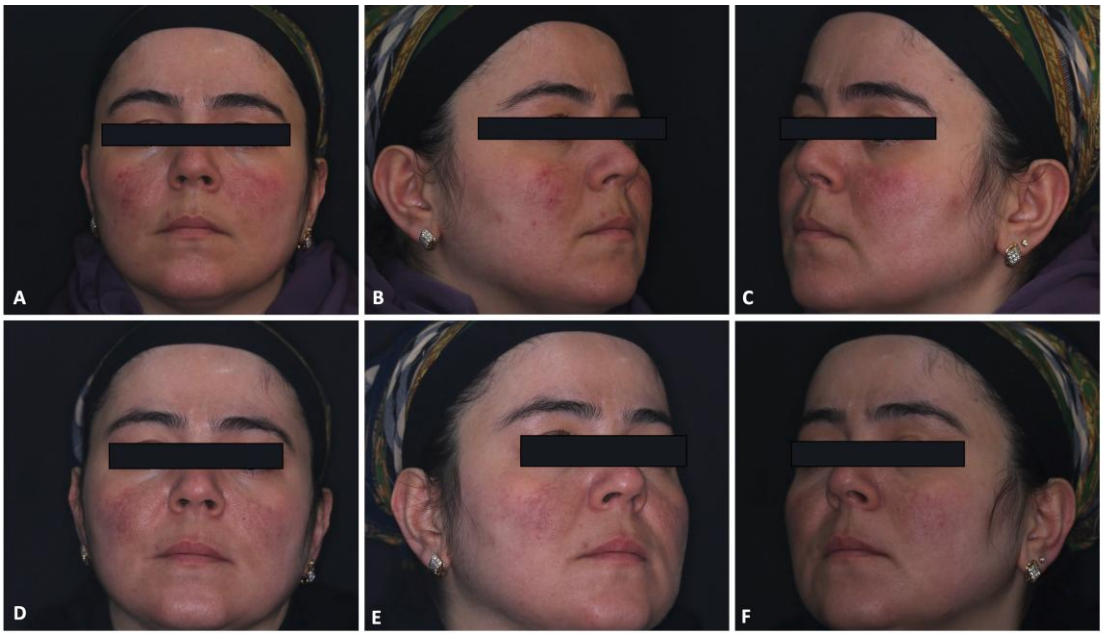
Biyofiziksel Parametreler	**BoNT-A yüzü tedavi öncesi**	**BoNT-A yüzü tedavi sonrası**	**p**	**Plasebo yüzü tedavi öncesi**	**Plasebo yüzü tedavi sonrası**	**p**
EI, AU ort. ± Sd	517±97,4	413,9±115,5	**<0,001**	493,4±95,2	499,3±103,1	0,673
MI, AU ort. ± Sd	132,3±31,7	141,4±33,8	0,069	138,8±28,6	138,8±38,7	0,996
SY, µg/cm² ort. ± Sd	123,5±56,3	96,3±51,4	0,054	129,5±54,8	98,1±55,1	**0,009**

BoNT-A: Botulinum toksin A, **EI:** Eritem indeksi, **MI:** Melanin indeksi, **SY:** Sebum yoğunluğu, **AU:** Arbitrary units

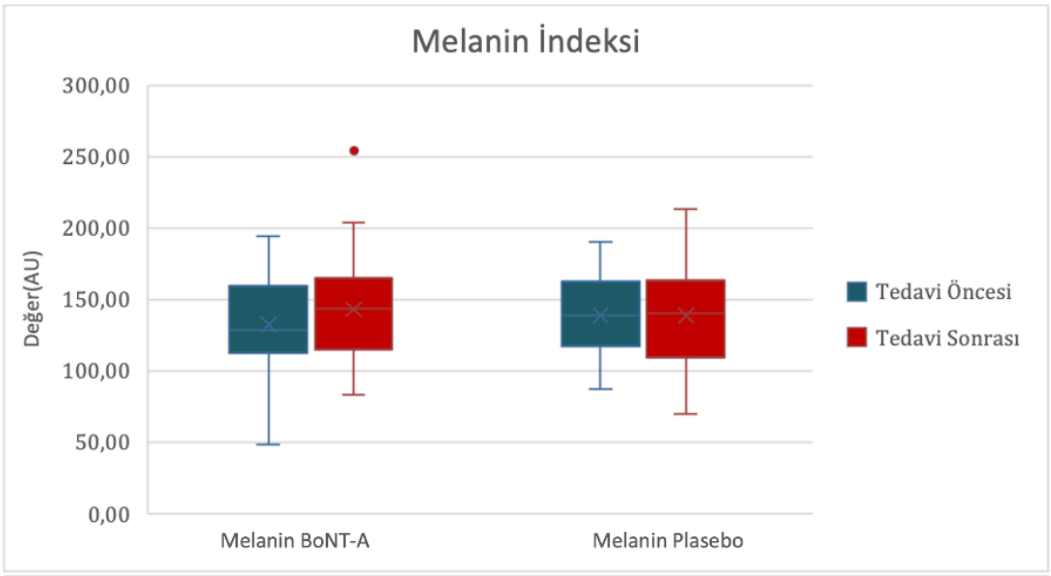
Bağımlı gruplar için T test uygulanmıştır.



Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası, BoNT-A uygulanan taraf ve plasebo tarafının eritem indeksinin kıyaslanması.

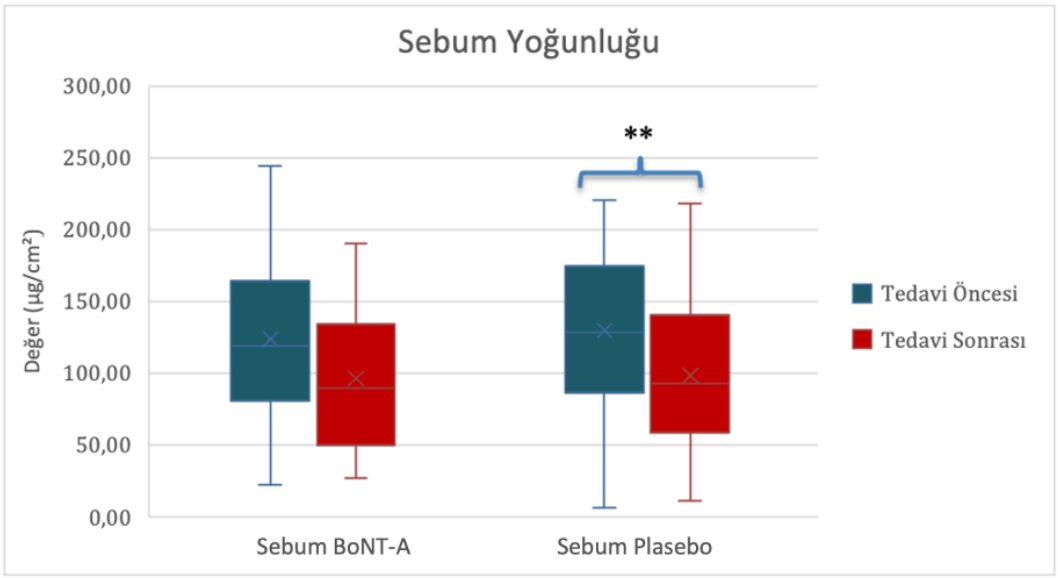


Resim 5. Hastanın sağ yüz yarımına intradermal BoNT-A uygulanmıştır. **A-C:** Tedavi öncesini, **D-F:** Tedavinin 1. ayını temsil etmektedir.



*** p<0,001, ** p<0,010, * p<0,05

Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası BoNT-A uygulanan taraf ve plasebo tarafının melanin indeksinin kıyaslanması.



*** p<0,001, ** p<0,010, * p<0,05

Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası BoNT-A uygulanan taraf ve plasebo tarafının sebum yoğunluğunun kıyaslanması.

4.2.4. Tedavi öncesi ve sonrası KED ve HKD skorları

Klinisyenin eritem değerlendirmesi skoru, BoNT-A uygulanan yüz yarımında başlangıçta 1,9±0,9 iken tedavinin 1. ayında 1,4±0,7 olup, KED skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmişti (p=0,001). Plasebo grubunda ise 1,8±0,9 olan başlangıç KED skoru 1. ayda 1,8±0,9 olarak ölçülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,999). Tedavi uygulanan bir hastanın başlangıc ve tedavinin 1. ayındaki fotoğrafları Resim 6'da gösterilmiştir.

Hastaların ortalama HKD kızarıklık skoru, BoNT-A uygulanan yüz yarımında başlangıçta 3,4±0,7 iken 1. ayda 2,1±0,8 idi (p<0,001). Plasebo grubunda 3±0,8 olan başlangıç skoru 1. ayda 2,2±0,9 değerine gerilemişti (p=0,001). Tedavinin 1. ayındaki HKD kızarıklık skoru BoNT-A uygulanan yüz yarımında daha anlamlı olmak her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi.

Hem BoNT-A uygulanan yüz yarımının hem de plasebo grubunun 1. ay HKD kaşıntı skoru başlangıca göre anlamlı azalma göstermiş olup sırasıyla 0,9±1 ve 1±0,9 idi (p<0,001).

Tedavi grubunun başlangıçta 2,8±1,1 olan HKD yanma-batma skoru tedavinin 1. ayında 1,3±1,2 idi (p<0,001). Plasebo grubunun ise 2,6±1,0'dan 1,5±1,3'e düşmüştü (p=0,001). Tedavinin 1. ayındaki HKD yanma-batma skoru hem tedavi yapılan yüz yarımında hem de plasebo grubunda başlangıca göre anlamlı azalma gösterdi.

Tedavi öncesi ve sonrası BoNT-A uygulanan yüz yarımı ile plasebo uygulanan yüz yarımının KED ve HKD değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir.



Resim 6. Hastanın sağ yüz yarımına intradermal BoNT-A uygulanmıştır. **A-C:** Tedavi öncesini, **D-F:** Tedavinin 1. ayını temsil etmektedir.

Tablo 6. Tedavi öncesi ve sonrası KED ve HKD skorları

Değerlendirilen parametre	**BoNT-A yüzü tedavi öncesi**	**BoNT-A yüzü tedavi sonrası**	**p**	**Plasebo yüzü tedavi öncesi**	**Plasebo yüzü tedavi sonrası**	**p**
KED, ort. ± Sd	1,9±0,9	1,4±0,7	**0,001**	1,8±0,9	1,8±0,9	0,999
HKD Kızarıklık, ort. ± Sd	3,4±0,7	2,1±0,8	**<0,001**	3±0,8	2,2±0,9	**0,001**
HKD Kaşıntı, ort. ± Sd	2,1±1,2	0,9±1	**<0,001**	1,9±1,0	1±0,9	**<0,001**
HKD Yanma-batma, ort. ± Sd	2,8±1,1	1,3±1,2	**<0,001**	2,6±1,0	1,5±1,3	**0,001**

BoNT-A: Botulinum toksin A, **KED:** Klinisyenin eritem değerlendirmesi, **HKD:** Hastanın kendini değerlendirmesi.

Wilcoxon testi uygulanmıştır.

4.2.5. Fitzpatrick deri tipine göre biyofiziksel ölçümlerin, KED ve HKD değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Hastaların 19'u (%63,3) Fitzpatrick tip 1 ve 2, 11'i (%33,7) ise tip 3 ve 4 cilt tipine sahipti. Eritem indeksi hem Fitzpatrick tip 1-2 grubunda hem de Fitzpatrick tip 3-4 grubunda başlangıca göre anlamlı azalmıştı (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,010$)

Her iki grupta da tedavi sonrası melanin indeksi ve sebum yoğunluğunda başlangıca göre anlamlı değişiklik olmadı.

Cilt tipi Fitzpatrick tip 1-2 olan hasta grubunda başlangıçta 2,1±0,9 olan KED skoru, tedavinin 1. ayında 1,5±0,8 olurken, Fitzpatrick tip 3-4 cilt tipli hastalarda başlangıçta 1,6±0,9 olup, 1. ayda 1,4±0,7 idi. Fitzpatrick tip 1-2 hastalarında KED skoru tedavinin 1. ayında anlamlı olarak azalırken, tip 3-4 grubunda anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla, $p=0,005$ ve $p=0,083$).

Her iki grupta da HKD kızarıklık, kaşıntı ve yanma-batma skorları, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı (Tablo 7).

Tablo 7. Fitzpatrick cilt tipine göre biyofiziksel ve klinik parametreler

Özellik	FP tip 1-2 (n=19)			FP tip 3-4 (n=11)		
	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**	**p**	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	**p**
EI, AU ort. ± Sd	504±102,6	394,4±120,1	**<0,001**	539,4±87,8	447,7±103,5	**0,010**
MI, AU ort. ± Sd	118,9±27,5	127,3±26	0,093	155,5±24,8	161,4±29,3	0,441
SY, µg/cm² ort. ± Sd	126,8±55,6	96,1±51,3	0,118	117,7±59,8	96,6±54	0,289
KED ort. ± Sd	2,1±0,9	1,5±0,8	**0,005**	1,6±0,9	1,4±0,7	0,083
HKD Kızarıklık ort. ± Sd	3,5±0,7	2,2±0,8	**<0,001**	3,2±0,8	1,9±0,8	**0,002**
HKD Kaşıntı ort. ± Sd	2,2±1,4	0,9±0,9	**0,001**	2,1±1	1±1,1	**0,006**
HKD Yanma-batma ort. ± Sd	3,1±0,9	1,4±1,3	**0,001**	2,2±1,2	1,3±1,1	**0,013**

FP: Fitzpatrick, **EI:** Eritem indeksi, **AU:** Arbitrary units, **MI:** Melanin indeksi, **SY:** Sebum yoğunluğu, **KED:** Klinisyenin eritem değerlendirmesi**, HKD:** Hastanın kendini değerlendirmesi.

Wilcoxon testi uygulanmıştır.

4.2.6. Dermatoskopik arka plan eritemindeki değişim

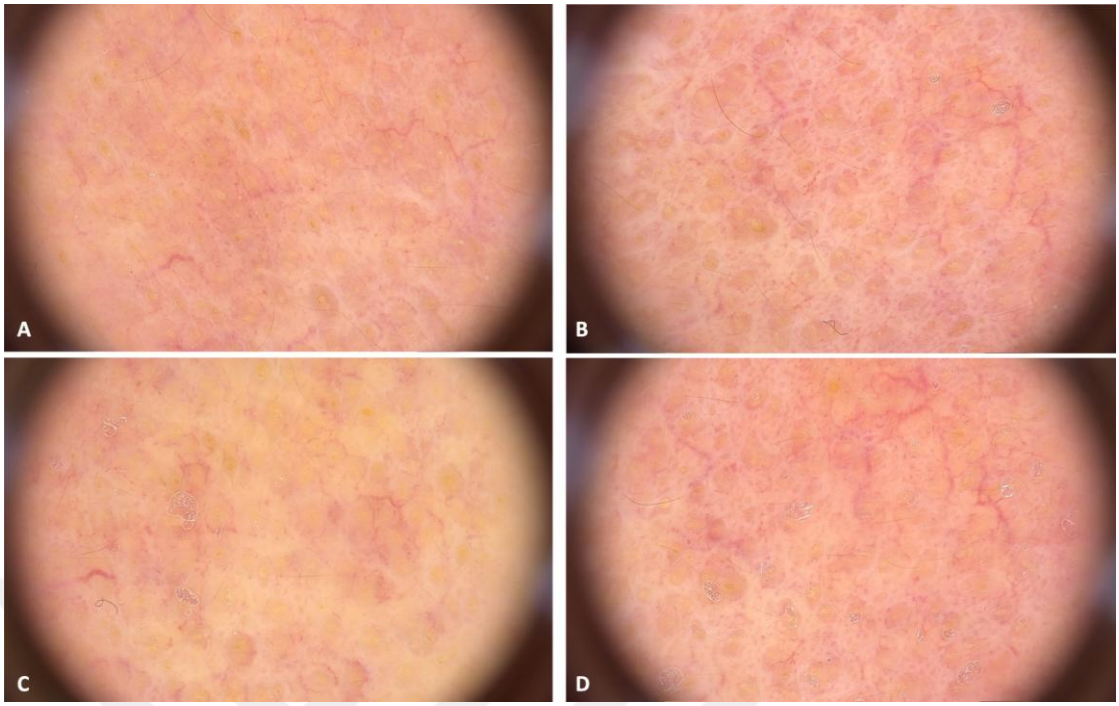
Dermatoskopi ile bakılan arka plan eritemi, 19 (%63,3) hastanın BoNT-A uygulanan yüz yarımında azalmıştı, 11 (%36,7) hastada ise değişim saptanmamıştı. 7 (%23,3) hastanın plasebo uygulanan yüz yarımında arka plan eritemi azalmış, 20 (%66,7) hastada değişim olmamış, 3 (%10) hastada ise eritemde artma saptanmıştı. BoNT-A uygulanan yüz yarımının dermatoskopi ile bakılan arka plan eritemi, plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azalmıştı (p=0,004) (Tablo 8). Resim 7 ve 8'de iki hastanın tedavi öncesi ve sonrasına ait dermatoskopi fotoğrafları yer almaktadır.

Tablo 8. Tedavi sonrası BoNT-A ve plasebo grubunda dermatoskopik arka plan eritemindeki değişim

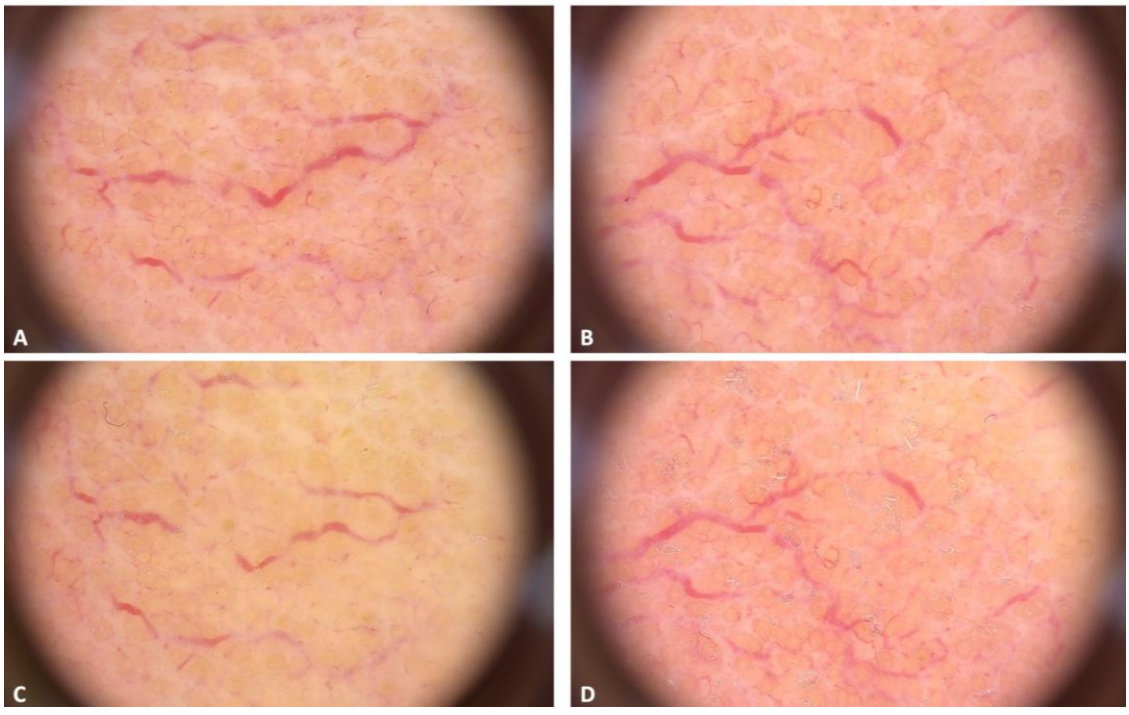
Eritemde değişim	**BoNT-A yüz yarımı (n=30)**	**Plasebo yüz yarımı (n=30)**	**p**
Azalma	19 (63,3)	7 (23,3)	**0,004**
Değişim yok	11 (36,7)	20 (66,7)	
Artma	0 (0)	3 (10)	

BoNT-A: Botulinum toksin A.

Pearson Ki-Kare testi uygulanmıştır.



Resim 7. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının dermatoskopik görüntüleri. **C;** BoNT-A uygulanan yüz yarımına, **D;** Plasebo uygulanan yüz yarımına ait tedavi sonrası 1. ay görüntülerini temsil etmektedir.



Resim 8. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının dermatoskopik görüntüleri. **C;** BoNT-A uygulanan yüz yarımına, **D;** Plasebo uygulanan yüz yarımına ait tedavi sonrası 1. ay görüntülerini temsil etmektedir.

4.2.7. IGA kapilleroskopik değerlendirme

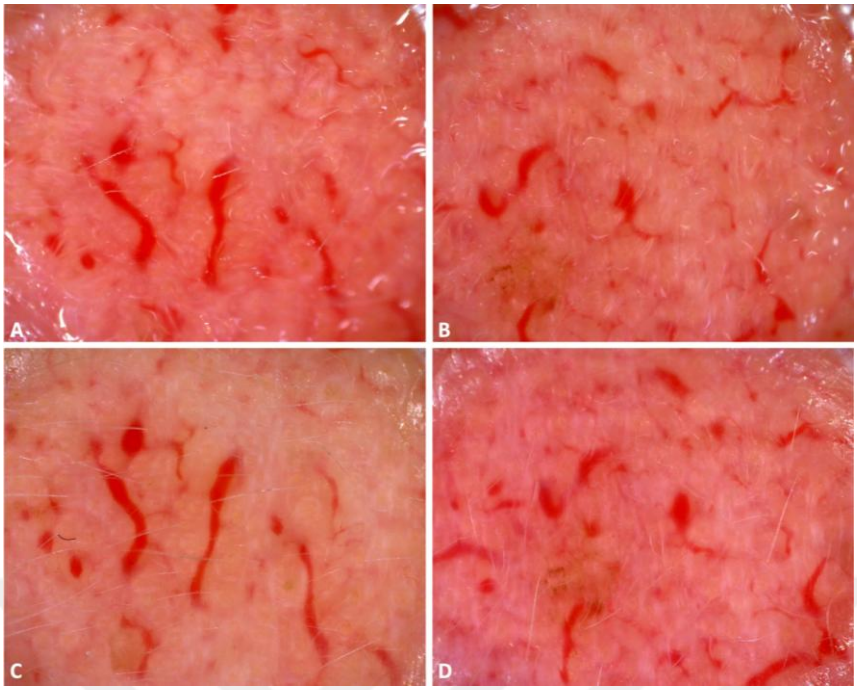
Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında kapilleroskopi ile değerlendirilen IGA skoru -1; kötü yanıt, 0; yanıtsız, 1 ve üstü ise yanıt var olarak değerlendirilmiştir. BoNT-A grubunda 16 (%53,4) hastada yanıt alınmış, 13 (%43,3) hasta yanıtsız, 1 (%3,3) hasta ise kötü yanıtlı değerlendirilmiş, yanıt alınan hastaların 8'inin (%26,7) IGA skoru 1, 7'sinin (%23,3) IGA skoru 2, 1 hastanın (%3,4) ise IGA skoru 3 olarak saptanmıştır. Plasebo grubunda 7 (%23,3) hastada yanıt alınmış, 18 (%60) hasta yanıtsız, 5 (%16,7) hastada ise kötü yanıt alınmıştır. BoNT-A grubunda IGA skoru plaseboya göre anlamlı ölçüde yüksekti (p=0,030) (Tablo 9). Resim 9 ve 10'da iki hastanın tedavi öncesi ve sonrasına ait dermatoskopi fotoğrafları yer almaktadır.

Tablo 9. Tedavi sonrası BoNT-A ve plasebo grubunun IGA kapilleroskopi değerlendirilmesi

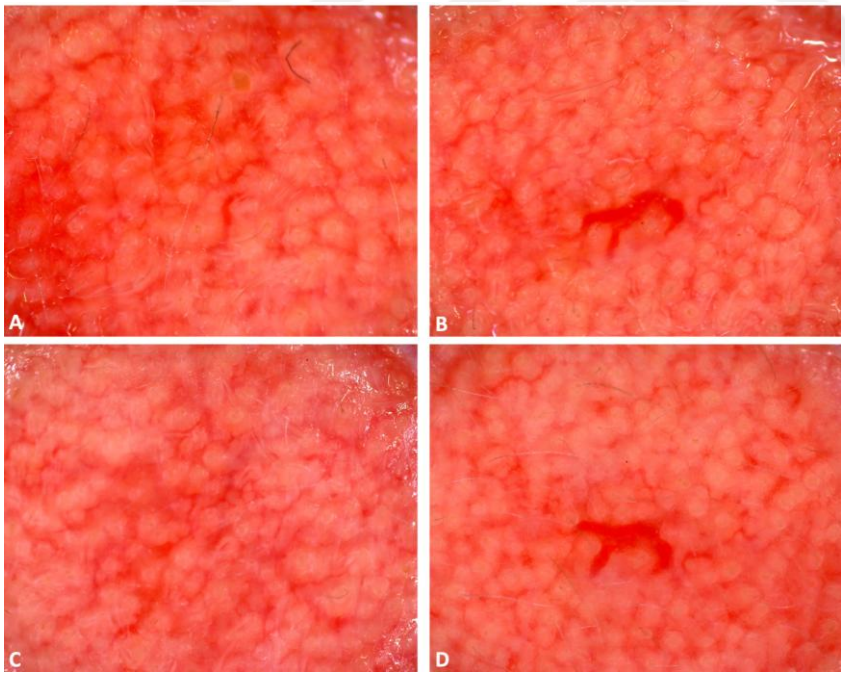
IGA	**BoNT-A yüz yarımı (n=30), (%)**	**Plasebo yüz yarımı (n=30), (%)**	**p**
Kötü yanıt (IGA skoru <0)	1 (3,3)	5 (16,7)	**0,030**
Yanıtsız (IGA skoru 0)	13 (43,3)	18 (60)	
Yanıt var (IGA skoru ≥1)	16 (53,4)	7 (23,3)	
IGA skoru 1	8 (26,7)	7 (23,3)	
IGA skoru 2	7 (23,3)	0	
IGA skoru 3	1 (3,4)	0	

IGA: Investigator Global Assessment, **BoNT-A:** Botulinum toksin A.

Pearson Ki-Kare test uygulanmıştır.



Resim 9. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının kapilleroskopik görüntüleri. **C;** BoNT-A uygulanan yüz yarımının, **D;** Plasebo yüz yarımının tedavi sonrası 1. ay görüntüleri.



Resim 10. A-B: Tedavi öncesi yüz yarımlarının kapilleroskopik görüntüleri. **C;** BoNT-A uygulanan yüz yarımının, **D;** Plasebo yüz yarımının tedavi sonrası 1. ay görüntüleri.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ETR hastalarında BoNT-A tedavisinin klinik ve biyofiziksel parametrelere etkisi prospektif, plasebo kontrollü, çift kör ve split face olarak değerlendirildi. BoNT-A tedavisinin klinisyenin eritem değerlendirmesi skorunda, meksametre ile ölçülen objektif bir parametre olan eritem indeksinde, dermatoskopi ile bakılan arka plan eriteminde ve kapilleroskopi ile değerlendirilen IGA skorunda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığını saptadık. Hastanın kendini değerlendirdiği HKD kızarıklık ve yanma-batma skorlarında BoNT-A yüz yarımında daha anlamlı olmak üzere; hem tedavi uygulanan yüz yarımında hem de plasebo yüz yarımında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık. HKD kaşıntı skoru her iki yüz yarımında da başlangıca göre istatistiksel anlamlı azalmıştı. Melanin indeksi her iki yüz yarımında da değişmezken, sebum yoğunluğu tedavinin 1. ayında plasebo yüz yarımında istatistiksel olarak anlamlı azalırken, BoNT-A yüz yarımında azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Rozase ve fasiyal eritem tedavisinde BoNT-A kullanımının tarihçesi, paratiroidektominin nadir bir komplikasyonu olan; fasiyal flushing ve yanakta terleme ile karakterize Frey's Sendromu'nda intradermal BoNT-A enjeksiyonu ile şikayetlerin belirgin gerilemesine dayanır. Drobik ve ark. 1995 yılında yayınladıkları çalışmada Frey's sendromu olan 14 hastaya intradermal BoNT-A tedavisi uygulamışlar ve flushing, yanma hissi ile yanaklarda terleme gibi şikayetlerin belirgin gerilediğini saptamışlardır (93).

Rozase ve kronik migren birlikteliği de birçok çalışmada gösterilmiştir ve özellikle rozasenin ETR alt tipi ile flushing ve uzamış eritem şikayeti olan hastalarda kronik migren sıklığının arttığı ortaya konulmuştur (94). Henüz bu birlikteliğin sebebi bilinmese de benzer nörolojik inflamasyon mekanizmaları ve sitokinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (95). Kronik migrenin proflaktik tedavisinde BoNT-A enjeksiyonu uzun yılladır kullanılan ve FDA onayı alan bir moleküldür. Etki mekanizması, nosiseptif ağrı iletimini ve eksitatör nörotransmitterleri inhibe etmesine bağlanmıştır (96). Bu bulgular, patogenezinde migren ile birçok ortak yolak olan rozasede bizim çalışmamızda olduğu gibi intradermal BoNT-A tedavisinin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Botulinum toksin A'nın eritemi hangi mekanizmayla azalttığı belirsiz olup bu konuda çok sayıda teori ortaya konulmuştur. Rozasenin patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da rozaseli bireylerin doğal ve adaptif immün sistemlerinde bazı anormallikler olduğu gösterilmiştir. Yamasaki ve ark. yaptıkları çalışmada rozaseli deride, antimikrobiyal peptid ailesinden olan katelisidin ve aktif formu olan LL-37'nin aşırı eksprese edildiğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada katelisidin geninin ekspresyonu inhibe edildiğinde rozase benzeri inflamatuvar yanıt ve eritemin görülmediğini bildirmişlerdir (26). Rozaseli ciltte gözlenen yüksek LL-37 seviyelerinin, katelisidini aktif forma çevirmeye yardımcı olan KLK5 ve MMP gibi moleküllerin ekspresyonundaki artışa bağlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (24, 26).

Rozasede etkinliği kabul edilen bir ajan olan doksisiklinin MMP inhibisyonuyla LL-37 ekspresyonunu azalttığı ve klinik olarak eritemde anlamlı iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (97, 98). Yine rozase tedavisinde kullanılan başka bir molekül olan azelaik asit ile yapılan çalışmada, azelaik asit uygulanmış deride KLK5 ve katelisidin ekspresyonunun inhibe edildiğini saptanmıştır (70).

LL-37'nin mast hücreleri aracılığıyla deride inflamasyona ve eriteme yol açtığı düşünülmektedir. Muto ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada fare derisine LL-37 enjekte etmişler, mast hücre eksikliği olan ve mast hücreleri kromolin sodyumla stabilize edilmiş farelerde rozase benzeri inflamatuvar yanıt ve eritemin oluşmadığı ve alınan biyopsi örneklerinde MMP aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir (33). Tüm bu bulgularla bahsedilen yolakların ve moleküllerin inhibisyonu rozase tedavisinde hedefler arasındadır.

Eritematotelenjiektatik tip rozase hastalarında tedavi amacıyla kullandığımız BoNT-A'nın, eritem oluşumunda önemli yeri olan mast hücrelerini doğrudan inhibe ettiği daha önce gösterilmiştir. Choi ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada rozase benzeri yanıt oluşturmak amacıyla LL-37 enjekte edilen farelerin, intradermal BoNT-A enjeksiyonuna sekonder mast hücre degranülasyonunun doğrudan inhibe edildiği, KLK5, MMP9 ve TRPV-2 ekspresyonunda anlamlı ölçüde azalma olduğunu saptamışlardır. Klinik olarak da BoNT-A enjeksiyonu yapılan farelerde eritemin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir (99). Yine aynı çalışmada BoNT-

A’nın mast hücre degranülasyonunu hangi mekanizma ile inhibe ettiği de araştırılmış, mast hücrelerinde SNARE protein kompleksinin eksprese edildiği ve BoNT-A’nın bu proteinleri parçalayarak ekzositozu engelleyerek mast hücrelerinin işlevini azalttığı gösterilmiştir (99, 100).

Rozase patogenezinde etkili olduğu düşünülen bir başka yolak da TRPV kanallarının aktivasyonu ile başlar. Çeşitli uyaranlarla aktive olan TRPV kanalları ağrı, inflamasyon ve vazodilatasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla rozasede görülebilen eritem, ağrı, kaşıntı, yanma ve batma gibi belirtilere sebep olabilir (40). Sulk ve ark. rozaseli deride TRPV-1, TRPV-2 ve TRPV-3 mRNA ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir (42). TRPV-1 ekspresyonunun intradermal BoNT-A enjeksiyonlarıyla azaltıldığı bildirilmiştir (101, 102).

Rozasede flushing atakları ve uzamış eritem sırasında kutanöz kan akışında artış ve belirgin vazodilatasyon gösterilmiştir. BoNT-A ACh salınımını inhibe ederek vazokonstriksiyon yaratmasının yanında, vazodilatasyona yol açan VIP, CGRP ve SP gibi mediyatörleri de inhibe ederek vazodilatasyonu azaltabilir (102).

Tüm bu bulgular rozase tedavisinde intradermal uygulanan BoNT-A’nın eritemi hangi mekanizmalarla açıkladığına yardımcı olsa da bu durum hala tam olarak aydınlatılamamış olup, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tedavinin etkinliğinin belirlenmesi adına objektif kriterlerle değerlendirme yaptık. Prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör ve split face çalışma tasarımıyla en yüksek kanıt düzeyine ulaşmayı hedefledik. Bu çalışmada ETR hastalarında BoNT-A tedavisinin etkinliği meksametre cihazı kullanılarak objektif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik ve demografik bilgilerini bilmeyen (kör), bir dermatoloji uzmanı tarafından tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında hastaların hem BoNT-A tedavisi uygulanan yüz yarımı hem de plasebo uygulanan yüz yarımının eritemi aynı koşullar altında çekilen dijital fotoğraflar üzerinden KED skoru ile değerlendirildi. Aynı bağımsız dermatolog, dermatoskopi görüntüleri üzerinden arka plan eritemini ve kapilleroskopi görüntüleri üzerinden vasküler değişimleri değerlendirdi. Tedaviyi uygulayan araştırmacılar yanlılığı engelleme amacıyla değerlendirme aşamalarının hiçbirinde yer almadı.

Rozase, sık alevlenmelerle karakterize, yüzü etkileyen, kronik ve inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. ETR klinikte flushing, geçici veya kalıcı olabilen fasiyal eritem ve telenjiektazilerle karakterize en sık görülen rozase alt tipidir. Genellikle 30-50 yaşları arasında, kadınlarda ve açık tenli cilt tipleri olan Fitzpatrick tip 1 ve 2'de daha sık görülür (103). Spoendlin ve ark. 60.042 rozase hastasını dahil ettikleri epidemiyolojik çalışmada, hastaların %80'inin 30 yaş üstü olduğunu ve %61,5'inin kadın olduğunu bulmuştur (104). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 42,8±10,8, kadın oranı %80 ve hastaların 19'unun (%63,3) cilt tipi Fitzpatrick tip 1 ve 2 olup, literatürle uyumlu idi.

Çalışmamızda BoNT-A uygulanan yüz yarımının tedavinin 1. ayında bakılan eritem indeksinin ve KED skorunun başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığını saptadık (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,001$). Plasebo yüz yarımında ise değişim yoktu.

Tedavinin 1. ayında KED skoru, cilt tipi Fitzpatrick 1 ve 2 olan hastalarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış olup, FP tip 3 ve 4 olanlarda ise anlamlı değişiklik bulunmadı. Eritem indeksi cilt tipi 1 ve 2 olan grupta daha anlamlı olmak üzere her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı.

Botulinum toksin A'nın eritemi azaltmaya yönelik kullamına dair ilk çalışmalardan biri, 2003 yılında Sterodimas ve ark. boyun ve peristernal alanda tedavilere dirençli eritemi olan hastaya iki hafta arayla, her seansta 100 U olmak üzere toplamda 200 U intradermal BoNT-A enjeksiyonu uyguladıkları ve eritemin klinik olarak tama yakın gerilediğini gösterdikleri çalışmadır (105). Bu çalışmanın ardından 2004 yılında Yuraitis ve ark. PDL tedavisine dirençli fasiyal eritemi olan genç erkek hastada her bir yüz yarımına 10 U intradermal BoNT-A tedavisi uygulamışlar ve dramatik yanıt almışlardır (106). Her iki çalışma da olgu raporu düzeyinde olup, tedavinin etkinliği eritemin azalmasına göre değerlendirilmiştir.

Rozase ve fasiyal eritemde BoNT-A tedavisinin araştırılması 2012 yılına kadar olgu raporu düzeyinde kalmış, ilk olarak 2012 yılında Dayan ve ark. 13 hastalık vaka serisi ile tedavinin etkili olduğuna dair çalışmalarını yayınlamışlardır (107). Bu çalışmada tedavinin etkinliğini eritem ve flushing gibi klinik belirtiler ile

subjektif olarak ölçmüşlerdir. Üç aylık takip periyodunda tedavinin etkisinin devam ettiğini ve herhangi bir yan etki gözlenmediğini belirtmişlerdir (107).

Bloom ve ark. 2015 yılında yayınladıkları çalışmada 25 ETR hastasına 15-45 U arası abobotulinumtoxinA uygulamışlar ve eritemi KED skoru ile değerlendirmişler. On hastanın takipten çıkması nedeniyle 15 hasta analiz edilmiş ve BoNT-A tedavisinin KED skorunda başlangıca göre anlamlı olarak azalma sağladığını bildirmişlerdir. Ancak çalışmanın hasta sayısının az olması, randomizasyon ile kontrol grubunun bulunmayışı ve tedavi dozunun hastalar arası farklılık göstermesi (15-45 U) çalışmanın limitasyonları arasındaydı (108).

Literatürde birçok çalışmada tedavi etkinliği klinisyenin eritem değerlendirmesi skoruna göre belirlenmiş olup, eritem indeksi gibi objektif ve kantitatif olarak eritemi belirleyen araçların kullanıldığı az sayıda çalışma vardır. Park ve ark. 2018 yılında yayınladıkları çalışmada; 20 ETR hastasının her bir yüz yarımına 10 U intradermal onabotulinumtoxin A tedavisi uygulamış, tedavinin etkinliğini KED skoru ve meksametre aracılığıyla bakılan EI ile prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Sekiz hafta boyunca takip edilen hastaların KED skorunda ve eritem indeksinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış ve yüksek hasta memnuniyeti bildirmişlerdir (84). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, randomize ve plasebo kontrollü olmaması çalışmanın sınırlılıkları arasındaydı.

Kim ve ark. 24 ETR hastasına kişi başı 15 U intradermal prabotulinumtoxinA tedavisi uyguladıkları prospektif, randomize, split face çalışmalarında hem KED skorunun hem de meksametre aracılığı ile bakılan EI değerinin tedavi uygulanan yüz yarımında azaldığını bildirilmişlerdir (109). Kim ve ark. yaptıkları bu çalışmanın hasta sayısının görece az olması ve kullanılan ilaç firması tarafından finanse edilmesi en önemli limitasyonları arasındadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak eritem indeksi ve klinisyenin eritem değerlendirmesi parametrelerinin BoNT-A tedavisi ile azaldığını bulduk. İntradermal BoNT-A tedavisi, özellikle açık tenli cilt tipleri olan FP tip 1 ve 2 cilt tipine sahip hastalar başta olmak üzere, ETR'de eritemi azaltmak adına tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulabilir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir başka biyofiziksel parametre olan melanin indeksinde, tedavi öncesine göre her iki yüz yarımında da istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlemedik ($p>0,05$).

Kim ve arkadaşları aynı çalışmalarında, BoNT-A tedavisiyle KED skoru ve eritem indeksinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu, melanin indeksinde ise hem BoNT-A uygulanan yüz yarımında hem de plasebo yarımında istatistiksel anlamlı MI değişiminin olmadığını vurgulamışlardır (109).

Zhu ve ark. fraksiyonel CO_2 lazerle kombine topikal BoNT-A'nın antiaging etkinliğini ve biyofiziksel parametrelere olan etkisini araştırdıkları prospektif, randomize kontrollü, split face çalışmalarında cilt hidrasyonu ve elastikiyetinin kontrol grubuna göre arttığını ancak melanin indeksinin başlangıca göre değişmediğini vurgulamışlardır (110). Çalışmanın en önemli sınırlılığı BoNT-A'nın topikal uygulanmasıdır. Bu çalışmanın hemen ardından yine Zhu ve ark. intradermal BoNT-A tedavisinin antiaging etkinliğini ve biyofiziksel parametrelere olan etkisini prospektif, randomize, plasebo kontrollü, split face çalışmalarında araştırmışlar ve yine melanin indeksinde başlangıca göre anlamlı değişiklik bulamamışlardır (111).

Bu çalışmaların aksine Erdil ve ark. 31 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, kırışıklık tedavisi amacıyla; glabella kompleksi, alın ve periorbital bölgelere intradermal BoNT-A uygulamışlar, 15.günde alın ve üst yüzün toplam MI değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptamışlar, periorbital ve glabellar alanın MI değerinde anlamlı farklılık bulmamışlardır. Alın ve üst yüzün UV ışığına en sık maruz kalan bölgeler olduğunu ve BoNT-A'nın UV koruyucu etkisiyle bu sonuca yol açmış olabileceğini düşünmüşlerdir (112). Bizim çalışmamızın aksine BoNT-A tedavisiyle melanin indeksinde düşme saptanan bu çalışmada; kırışıklık tedavisi amacıyla kullanılan BoNT-A dozunun, bizim çalışmamıza göre daha yüksek olması, sonuçların farklı çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Biz çalışmamızda intradermal BoNT-A tedavisinin melanin indeksi üzerine etkisinin olmadığını gözlemledik. Literatürde görebildiğimiz kadarıyla rozase hastalarında BoNT-A tedavisinin melanin üzerine olan etkisini inceleyen tek çalışma Kim ve arkadaşlarına ait olup, bizim çalışmamıza benzer dozlarda intradermal BoNT-A uygulamışlar ve melanin indeksinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır,

bizim sonuçlarımız da bu çalışmaya benzerlik göstermektedir. İntradermal BoNT-A tedavisinin ETR hastalarında melanin üzerine olan etkisini araştırmak için geniş hasta grubunun kullanıldığı, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ilginç olarak plasebo uygulanan yüz yarımında sebum yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı azaldığını, BoNT-A uygulanan tarafta ise azalma olsa da istatistiki anlamı olmadığını bulduk (sırasıyla $p<0,05$, $p=0,054$).

Kim ve ark. aynı çalışmalarında hem BoNT-A uygulanan yüz yarımında hem de plasebo uygulanan yüz yarımında sebum yoğunluğunda anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (109).

Rose ve Golberg yağlı cildi olan 25 hastanın alın bölgesine intradermal BoNT-A enjeksiyonu uygulamış, tedaviden sonra 3 aya kadar sebum yoğunluğunda azalma tespit etmişler. Bunun hangi mekanizmayla gerçekleştiğini bilmediklerini ancak, BoNT-A'nın erektör pili kasları ve sebase glandlardaki lokal muskarinik reseptörler üzerindeki nöromodülatör etkileri yoluyla sebum üretimini azaltabileceğini iddia etmişlerdir (113).

Li ve ark. yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, split face çalışmalarında yağlı cilt tipi alt grubunda BoNT-A uygulanan yüz yarımının sebum üretiminde azalma, salin uygulanan tarafta ise anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilginç olansa kuru ve normal cilt tiplerinde her iki yüz yarımının da sebum üretiminde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmeleridir. Bunun olası mekanizmasını in vitro olarak gösterdikleri; yağlı ciltlerde daha fazla kolinerjik reseptörlere sahip sebositlerin bulunmasına bağlamışlar; sebum üretiminin kolinerjik sinyallerle gerçekleştiğini ve yağlı ciltlerin kolinerjik regülasyona normal ve kuru ciltlere göre daha duyarlı olduklarını öne sürmüşlerdir (114).

Sayed ve ark. 20 hastanın dahil edildiği prospektif, plasebo kontrollü, split face çalışmalarında BoNT-A uygulanan yüz yarımında daha anlamlı olmak üzere hem BoNT-A yüz yarımında hem de salin uygulanan yüz yarımında 1. ayda başlangıca göre sebum yoğunluğunda azalma saptamışlar. 4. ayda ise BoNT-A yüz yarımında sebum yoğunluğu başlangıca göre hala daha düşükken, salin uygulanan plasebo grubunda ise başlangıç değerlerine döndüğünü belirtmişlerdir. Bunun sebebi

olarak salin enjeksiyonu nedeniyle oluşabilecek ödemin akut dönemde sebum sekresyonunu azaltabileceğini vurgulamışlardır (115).

Biz çalışmamızda BoNT-A uygulanan yüz yarımında sebum yoğunluğunu azalmış bulsak da istatistiksel olarak anlamlı bulamadık (p=0,054). Plasebo grubunda ise başlangıca göre anlamlı azalma bulduk (p<0,05). Çoklu enjeksiyonlar nedeniyle ciltteki mikro travmalara sekonder yara iyileşmesi aşamasında sebum yoğunluğunda azalma olabileceğini düşündük. Salin uygulanan tarafta daha anlamlı azalma olmasının sebebi de salin uygulaması, BoNT-A'ya göre cilt altında daha çok ödem yaratmış olabilir ve bu sebeple sebum üretimi daha az olmuş olabilir. Ölçümlerin başlangıçta ve tedavinin 1. ayında yapılması sebebiyle de oluşan bu farklılığın ne kadar süre devam ettiğini saptayamadık. BoNT-A uygulamasının, rozase hastalarındaki sebum üretimine olan etkisini araştırmak için geniş hasta grubunun kullanıldığı, randomize, plasebo kontrollü ve daha uzun süreli takibin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir başka ilginç bulgu da hastaların kendilerini değerlendirdikleri HKD skorlarının hem tedavi yüz yarımında hem de plasebo tarafında anlamlı azalması olmuştur. HKD kızarıklık ve yanma-batma skorları tedavinin 1. ayında BoNT-A uygulanan tarafta daha anlamlı olmak üzere her iki yüz yarımında da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. HKD kaşıntı skoru da her iki yüz yarımında istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Bu durumun BoNT-A uygulamasından sonra şikayetlerinde gerileme olan hastaların tedavi ve plasebo yüz yarımlarının hangisi olduğunu bilmedikleri, ancak tedaviden fayda gördükleri için tedavinin 1. ayında her iki yüz yarımına da benzer puanlar vererek değerlendirmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu durumu açıklayabilecek bir başka teori de Rojecky ve ark. yaptıkları çalışmaya dayanır. Bu çalışmada diyabetik nöropatisi olan ratlara tek taraflı uygulanan subkutan BoNT-A'nın ağrıyı iki taraflı azalttığını göstermişlerdir. Bu antinosiseptif etkinin BoNT-A'nın merkezi sinir sistemine dağılmasına bağlı olmuş olabileceğini öne sürmüşlerdir (116).

Bizim çalışmamızda da tek taraflı BoNT-A tedavisinin her iki tarafın HKD kızarıklık, kaşıntı ve yanma-batma skorlarını azaltmasının sebebi benzer olabilir

ancak objektif olarak ölçülen eritem indeksinin plasebo grubunda değişmemesi nedeni ile bu görüş desteklenmemiştir.

Çalışmamızda videodermatoskopi kullanarak intadermal BoNT-A tedavisinin arka plan eritemi üzerine olan etkisini de değerlendirdik. Arka plan eritemi, BoNT-A uygulanan yüz yarımında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı (p=0,004). Arka plan eritemindeki bu azalmanın sebebinin, eritem indeksi ve KED skorunda gözlenen azalmayı sağlayan olası mekanizmalar ile aynı olduğu düşünülmektedir.

Micali ve ark. ETR tanılı 10 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, %0.33 brimonidin jel ve/ veya Nd:YAG lazer tedavileri uyguladıkları hastaların tedavi yanıtlarını bir el dermatoskopisi ile arka plan eritemine bakarak ve dijital fotoğraflar üzerinden değerlendirmişlerdir. Yine bu çalışmada hastalara hangi tedavinin uygulanacağını belirlemek için dermatoskopiden faydalanmışlar ve belirgin telenjiektazisi olan hastalara brimonidin jel tedavisine ek olarak Nd:YAG lazer tedavisi de uygulamışlardır. Bu çalışma her ne kadar hasta sayısı az da olsa, tedavi seçeneğini belirlemede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde dermatoskopi kullanılması açısından önem taşımaktadır (117).

Bageorgou ve ark. 20 ETR hastası üzerinde yaptıkları çalışmada; bir gruba topikal traneksamik asit, diğer gruba topikal traneksamik asite ek olarak mikroiğneleme tedavisi uygulamışlar, tedaviye yanıtı klinik fotoğraflara ek olarak dermatoskopi kullanarak eritem ve vasküler yoğunluğun tedaviyle değişimini değerlendirmişlerdir (118).

Literatürde ETR hastalarında intradermal BoNT-A tedavisinin eritem üzerine olan etkisini dermatoskopi ile değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu anlamda çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda videokapilleroskopi kullanarak intradermal BoNT-A tedavisiyle oluşabilecek vasküler değişiklikleri belirlemeye çalıştık. ETR hastalarının yüzlerinde yüksek vasküler yoğunluk ve damar çaplarında artış ile telenjiektatik damarlar sık görülen bulgulardır. Biz de tedavi öncesi ve sonrası aynı alanlardan kapilleroskopik görüntüler üzerinden vasküler değişiklikleri damar çapı ve damar

trasesindeki değişime odaklanarak saptamaya yarayacak IGA ölçeği geliştirdik. IGA skoru 1, 2 ve 3 sırasıyla tedaviye hafif, iyi ve mükemmel yanıt olarak değerlendirilirken, -1; kötü yanıt, 0 ise yanıtsız olarak değerlendirildi. Bu ölçeğe göre yapılan değerlendirmede IGA skorunu BoNT-A uygulanan yüz yarımında plasebo yarımına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (p=0,030).

Smith ve ark. rozase hastalarının doku biyopsilerinde yaptıkları immünhistokimyasal çalışmada patolojik anjiyogenez, vasküler geçirgenlik artışı ve inflamasyonda önemli rolü olan VEGF ve reseptörlerinin artmış olduğunu göstermişlerdir (119).

On bir hayvan deneyi çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde BoNT-A enjeksiyonlarının VEGF ekspresyonunu inhibe ederek anjiyogenezi azalttığı gösterilmiştir (120).

Bununla birlikte BoNT-A uygulamasının VEGF ve anjiyogenez üzerine olan etkileri konusunda çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Park ve ark. yaptıkları rat çalışmasında BoNT-A tedavisinin VEGF ekspresyonunu arttırdığını ve artan anjiyogenezin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir (121).

Gugerell ve ark. ise yaptıkları in vitro çalışmada, BoNT-A'nın düşük (1 U/mL), orta (10 U/mL) ve yüksek (20 U/mL) konsantrasyonlarda keratinosit ve endotel hücrelerine olan etkisini araştırmışlardır. BoNT-A'nın yüksek konsantrasyonda VEGF ekspresyonunu azaltıp anjiyogenezi inhibe ettiğini göstermişler ancak düşük ve orta dozlarda bu etkiyi göremediklerini bildirmişler ve BoNT-A tedavisinin anjiyogenez üzerine olan etkisinin doza bağımlı değiştiğini vurgulamışlardır (122).

Çalışmamızda intradermal BoNT-A tedavisinin vaskülaritedeki azalmaya sebep olan mekanizmasını bilmemekle birlikte, VEGF ekspresyonunu azaltarak etki gösterdiğini düşünmekteyiz ancak BoNT-A'nın rozase hastalarında hangi dozda, anjiyogeneze nasıl etki ettiğine dair daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rozase hastalarında videokapilleroskopi kullanılan çok az sayıda çalışma vardır. Rosina ve ark. seboreik dermatit ile ETR hastalarının vasküler morfolojilerini

karşılaştırmış, damar yapıları ve özelliklerini incelemişler, damar çevresi ile çapı gibi kantitatif bulguları yayınlamışlardır. Bu çalışmada ETR'ye ait vasküler özellikler ortaya konmuş ve ETR'nin erken tanısında videokapilleroskopi kullanılabileceği vurgulanmıştır (123).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde ETR hastalarına uygulanan intradermal BoNT-A tedavisinin, hastaların damar çapları ve damar traseleri gibi vasküler yapılarındaki değişimi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Başlangıçta ve tedavinin 1. ayında aynı bölgelerden alınan videokapilleroskopi görüntüleri değerlendirilerek elde ettiğimiz sonuçlar bu açıdan önemlidir.

Çalışmamızda takip süresi boyunca hastaların enjeksiyon noktalarında birkaç gün süren hafif hassasiyet ve morarma dışında herhangi bir ciddi veya çok ciddi yan etki meydana gelmedi ancak bir hastada gülümsemeyle belirginleşen geçici kas felci meydana geldi. Bu durum herhangi bir özel tedavi uygulanmadan kendiliğinden azalarak geçti. Meydana gelen komplikasyonun nedeni, BoNT-A'nın dudak elevasyonundan sorumlu kas gruplarından birine diffüze olması veya enjeksiyonun ilgili alanda daha derin yapılmış olması olabilir. Bunların yanında enjekte edilen BoNT-A dozunun fazla olması da bu komplikasyona sebep olmuş olabilir.

Park ve ark. 20 ETR hastasına intradermal BoNT-A uyguladıkları çalışmalarında 3 hastada (%15) geçici kas felci bildirmişlerdir. Herhangi bir ek tedavi uygulamadan takip edilen hastaların kas felcinin tamamen gerilediğini vurgulamışlar ve bu komplikasyonu enjeksiyon derinliğinin veya kullanılan BoNT-A dozunun fazla olabileceğine bağlamışlardır (84).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Hastaların tedaviyi takip süreleri kısa olup, eritem şiddetinden bağımsız tüm hastalara aynı dozda intadermal BoNT-A enjeksiyonu uyguladık. Bu doz şiddetli eritemi olan hastalarda yetersiz kalmış olabilir. Uygun BoNT-A dozu, dilüsyon oranı, enjeksiyon noktaları ve derinliği gibi konularda fikir birliği ve belirli bir protokol olmadığı için literatürdeki çalışmalar doğrultusunda kendimiz belirledik. Eritem şiddetine göre değişen dozlarda uygulanacak BoNT-A enjeksiyonu, yapılacak çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Çalışmamız ETR hastalarında intradermal BoNT-A tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir. Prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, split face çalışma tasarımıyla yüksek kanıt düzeyine sahiptir. Bildiğimiz kadarıyla eritematotelenjiektatik tip rozase hastalarında intradermal BoNT-A tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde videodermatoskopi ve videokapilleroskopinin kullanıldığı ilk çalışma olup, en yüksek katılımcı sayısına sahip çalışmadır.

6. SONUÇLAR

- ETR hastalarında intradermal BoNT-A tedavisi ile eritem indeksi ve KED skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.
- Eritem indeksi cilt tipi hem FP tip 1-2 hem de FP tip 3-4 olanlarda azalırken, KED skorunun sadece FP tip 1-2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu.
- İntradermal BoNT-A tedavisinin videodermatoskopi ile bakılan arka plan eritemini istatistiksel olarak anlamlı azalttığı bulundu.
- İntradermal BoNT-A tedavisinin videokapilleroskopi ile değerlendirilen damar çapı ve damar trasesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığı saptandı.
- Hastanın kendini değerlendirdiği HKD kızarıklık ve yanma-batma skorlarında BoNT-A yüz yarımında daha anlamlı olmak üzere hem tedavi uygulanan yüz yarımında hem de plasebo yüz yarımında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlendi. HKD kaşıntı skorunun ise her iki grupta da başlangıca göre benzer oranda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gözlendi.
- Bir hastada gülümsemeyle belirginleşen geçici kas felci meydana geldi. Bu durum herhangi bir özel tedavi uygulanmadan takipte kendiliğinden gerileyerek geçti. Bunun haricinde hastalarda birkaç gün süren hafif hassasiyet ve morarma dışında yan etki gözlenmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):148-55.

2. Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. G Ital Dermatol Venereol. 2009;144(6):663-71.

3. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. Arch Dermatol. 1994;130(3):359-62.

4. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015;72(5):749-58; quiz 59-60.

5. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. Nature. 1993;365(6442):160-3.

6. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology. 1980;87(10):1044-9.

7. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021;14:407-17.

8. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46(4):584-7.

9. Debersaques J. Historical notes on (Acne) rosacea. European Journal of Dermatology. 1995;5(1):16-22.

10. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. Dermatol Online J. 2014;20(10).

11. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology. 2008;217(2):169-72.

12. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018;179(2):282-9.

13. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):327-41; quiz 42-4.

14. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):S36-41.

15. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(5):565-71.

16. 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;151(11):1213-9.

17. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J Invest Dermatol. 2015;135(6):1548-55.

18. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes. 2008;57(4):1084-92.

19. Kastelan S, Tomić M, Salopek-Rabatić J, Pavan J, Lukenda A, Gotovac M, et al. The association between the HLA system and retinopathy development in patients with type 1 diabetes mellitus. Coll Antropol. 2013;37 Suppl 1:65-70.

20. Krini M, Chouliaras G, Kanariou M, Varela I, Spanou K, Panayiotou J, et al. HLA class II high-resolution genotyping in Greek children with celiac disease and impact on disease susceptibility. Pediatr Res. 2012;72(6):625-30.

21. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduman T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. J Am Acad Dermatol. 2019;81(2):348-54.

22. Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. Exp Dermatol. 2014;23(12):868-73.

23. Melnik BC. Rosacea: The Blessing of the Celts - An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. Acta Derm Venereol. 2016;96(2):147-56.

24. 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.

25. Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(5):544-8.

26. 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.

27. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. J Clin Invest. 2003;111(11):1665-72.

28. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J Invest Dermatol. 2011;131(3):688-97.

29. Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. J Clin Invest. 2007;117(3):803-11.

30. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311(5768):1770-3.

31. Morizane S, Yamasaki K, Kabigting FD, Gallo RL. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D(3), and retinoic acid. J Invest Dermatol. 2010;130(5):1297-306.

32. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, Nowak P, Aubert J, Mess C, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15(1):53-62.

33. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. J Invest Dermatol. 2014;134(11):2728-36.

34. Wang L, Wang YJ, Hao D, Wen X, Du D, He G, et al. The Theranostics Role of Mast Cells in the Pathophysiology of Rosacea. Front Med (Lausanne). 2019;6:324.

35. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. Semin Immunopathol. 2018;40(3):249-59.

36. Yamamoto T, Hartmann K, Eckes B, Krieg T. Role of stem cell factor and monocyte chemoattractant protein-1 in the interaction between fibroblasts and mast cells in fibrosis. J Dermatol Sci. 2001;26(2):106-11.

37. Tellechea A, Leal EC, Kafanas A, Auster ME, Kuchibhotla S, Ostrovsky Y, et al. Mast Cells Regulate Wound Healing in Diabetes. Diabetes. 2016;65(7):2006-19.

38. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. J Invest Dermatol. 2015;135(9):2198-208.

39. Peters EM, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, et al. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. J Invest Dermatol. 2006;126(9):1937-47.

40. Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):S15-26.

41. Vennekens R, Owsianik G, Nilius B. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. Curr Pharm Des. 2008;14(1):18-31.

42. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. J Invest Dermatol. 2012;132(4):1253-62.

43. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ(9)-tetrahydrocannabiorcol. Nat Commun. 2011;2:551.

44. Pozsgai G, Bodkin JV, Graepel R, Bevan S, Andersson DA, Brain SD. Evidence for the pathophysiological relevance of TRPA1 receptors in the cardiovascular system in vivo. Cardiovasc Res. 2010;87(4):760-8.

45. Denda M, Tsutsumi M, Denda S. Topical application of TRPM8 agonists accelerates skin permeability barrier recovery and reduces epidermal proliferation induced by barrier insult: role of cold-sensitive TRP receptors in epidermal permeability barrier homoeostasis. Exp Dermatol. 2010;19(9):791-5.

46. Caterina MJ, Pang Z. TRP Channels in Skin Biology and Pathophysiology. Pharmaceuticals (Basel). 2016;9(4).

47. Zhou X, Su Y, Wu S, Wang H, Jiang R, Jiang X. The temperature-sensitive receptors TRPV4 and TRPM8 have important roles in the pruritus of rosacea. J Dermatol Sci. 2022;108(2):68-76.

48. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. Br J Dermatol. 1993;128(6):650-9.

49. Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(1):19-28.

50. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. Clin Dermatol. 2017;35(2):195-200.

51. Bastos MC, Ceotto H, Coelho ML, Nascimento JS. Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. Curr Pharm Biotechnol. 2009;10(1):38-61.

52. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50(2):266-72.

53. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009;55(2):77-81.

54. Naru E, Suzuki T, Moriyama M, Inomata K, Hayashi A, Arakane K, et al. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. Br J Dermatol. 2005;153 Suppl 2:6-12.

55. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. J Invest Dermatol. 1998;111(5):864-72.

56. S NR, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. Br J Dermatol. 2014;171(2):259-66.

57. Hachem JP, Houben E, Crumrine D, Man MQ, Schurer N, Roelandt T, et al. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. J Invest Dermatol. 2006;126(9):2074-86.

58. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017;176(2):431-8.

59. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. Br J Dermatol. 2013;169(3):555-62.

60. Aloi F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. J Am Acad Dermatol. 2000;42(3):468-72.

61. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2005;53(5):918-9.

62. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. Cornea. 2003;22(3):230-3.

63. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, Karagöz F, Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. Br J Dermatol. 2010;163(4):719-25.

64. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2015;72(5):761-70; quiz 71-2.

65. Laquieze S, Czernielewski J, Baltas E. Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. J Dermatolog Treat. 2007;18(3):158-62.

66. Draelos ZD. Colored facial cosmetics. Dermatol Clin. 2000;18(4):621-31.

67. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol. 2019;181(1):65-79.

68. Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD, Werschler P, Grande K, Cook-Bolden FE, et al. Pivotal Trial of the Efficacy and Safety of Oxymetazoline Cream 1.0% for the Treatment of Persistent Facial Erythema Associated With Rosacea: Findings from the First REVEAL Trial. J Drugs Dermatol. 2018;17(1):97-105.

69. Wolf JE, Jr., Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. Cutis. 2007;79(1):73-80.

70. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Two A, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. J Am Acad Dermatol. 2013;69(4):570-7.

71. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Jackson JM, Tan J, Draelos Z, et al. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. J Drugs Dermatol. 2014;13(11):1380-6.

72. Del Rosso JQ. A status report on the medical management of rosacea: focus on topical therapies. Cutis. 2002;70(5):271-5.

73. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. J Immunol. 2005;174(5):2467-70.

74. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol. 2017;9(1):e1361574.

75. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1166-73.

76. Wise RD. Submicrobial doxycycline and rosacea. Compr Ther. 2007;33(2):78-81.

77. 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.

78. Logger JGM, Olydam JI, Driessen RJB. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action. J Am Acad Dermatol. 2020;83(4):1088-97.

79. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020;82(6):1501-10.

80. Carruthers A. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. Dis Mon. 2002;48(5):299-322.

81. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. J Physiol Paris. 2002;96(1-2):105-13.

82. Kellogg DL, Jr., Pérgola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall CG, Grossmann M, et al. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. Circ Res. 1995;77(6):1222-8.

83. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. Toxicon. 2000;38(2):245-58.

84. Park KY, Kwon HJ, Kim JM, Jeong GJ, Kim BJ, Seo SJ, et al. A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with Botulinum Toxin in Patients with Recalcitrant and Persistent Erythematotelangiectatic Rosacea. Ann Dermatol. 2018;30(6):688-93.

85. Glaser DA, Pariser DM, Hebert AA, Landells I, Somogyi C, Weng E, et al. A Prospective, Nonrandomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescents with Primary Axillary Hyperhidrosis. Pediatr Dermatol. 2015;32(5):609-17.

86. Naik PP. Utilities of Botulinum Toxins in Dermatology and Cosmetology. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021;14:1319-30.

87. Guida S, Farnetani F, Nisticò SP, Mariarosaria CG, Babino G, Pellacani G, et al. New trends in botulinum toxin use in dermatology. Dermatol Pract Concept. 2018;8(4):277-82.

88. Padda IS, Tadi P. Botulinum Toxin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

89. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(2):31-9.

90. Tan J, Liu H, Leyden JJ, Leoni MJ. Reliability of Clinician Erythema Assessment grading scale. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):760-3.

91. Matias AR, Ferreira M, Costa P, Neto P. Skin colour, skin redness and melanin biometric measurements: comparison study between Antera(®) 3D, Mexameter(®) and Colorimeter(®). Skin Res Technol. 2015;21(3):346-62.

92. Pande SY, Misri R. Sebumeter. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005;71(6):444-6.

93. Drobik C, Laskawi R, Schwab S. [Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment]. Hno. 1995;43(11):644-8.

94. Wienholtz NKF, Christensen CE, Zhang DG, Rechnagel AA, Byrnel HVS, Haugaard JH, et al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. Front Med (Lausanne). 2022;9:1026447.

95. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. Keio J Med. 2011;60(3):82-9.

96. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. Headache. 2020;60(7):1259-72.

97. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. J Invest Dermatol. 2012;132(5):1435-42.

98. Di Nardo A, Holmes AD, Muto Y, Huang EY, Preston N, Winkelman WJ, et al. Improved clinical outcome and biomarkers in adults with papulopustular rosacea treated with doxycycline modified-release capsules in a randomized trial. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1086-92.

99. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Wu CC, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. J Dermatol Sci. 2019;93(1):58-64.

100. Ramachandran R, Marino MJ, Paul S, Wang Z, Mascarenhas NL, Pellett S, et al. A Study and Review of Effects of Botulinum Toxins on Mast Cell Dependent and Independent Pruritus. Toxins (Basel). 2018;10(4).

101. Fan C, Chu X, Wang L, Shi H, Li T. Botulinum toxin type A reduces TRPV1 expression in the dorsal root ganglion in rats with adjuvant-arthritis pain. Toxicon. 2017;133:116-22.

102. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. Neurobiol Dis. 2012;48(3):367-78.

103. van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017;377(18):1754-64.

104. 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.

105. Sterodimas A, Nicolaou M, Paes TR. Successful use of Botulinum toxin-A for the treatment of neck and anterior chest wall flushing. Clin Exp Dermatol. 2003;28(6):592-4.

106. Yuraitis M, Jacob CI. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. Dermatol Surg. 2004;30(1):102-4.

107. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. J Drugs Dermatol. 2012;11(12):e76-9.

108. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. Dermatol Surg. 2015;41 Suppl 1:S9-16.

109. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. Dermatol Surg. 2019;45(9):1155-62.

110. Zhu J, Ji X, Li M, Chen XE, Liu J, Zhang JA, et al. The Efficacy and Safety of Fractional CO_2 Laser Combined with Topical Type A Botulinum Toxin for Facial Rejuvenation: A Randomized Controlled Split-Face Study. Biomed Res Int. 2016;2016:3853754.

111. Zhu J, Ji X, Xu Y, Liu J, Miao YY, Zhang JA, et al. The efficacy of intradermal injection of type A botulinum toxin for facial rejuvenation. Dermatol Ther. 2017;30(1).

112. Erdil D, Manav V, Türk CB, Kara Polat A, Koku Aksu AE. The clinical effect of botulinum toxin on pigmentation. Int J Dermatol. 2023;62(2):250-6.

113. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. Dermatol Surg. 2013;39(3 Pt 1):443-8.

114. Li ZJ, Park SB, Sohn KC, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, et al. Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands. J Dermatol Sci. 2013;72(2):116-22.

115. Sayed KS, Hegazy R, Gawdat HI, Abdel Hay RM, Ahmed MM, Mohammed FN, et al. The efficacy of intradermal injections of botulinum toxin in the management of enlarged facial pores and seborrhea: a split face-controlled study. Journal of Dermatological Treatment. 2021;32(7):771-7.

116. Bach-Rojecky L, Salković-Petrisić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect after unilateral injection. Eur J Pharmacol. 2010;633(1-3):10-4.

117. Micali G, Dall'Oglio F, Verzì AE, Luppino I, Bhatt K, Lacarrubba F. Treatment of erythemato-telangiectatic rosacea with brimonidine alone or combined with vascular laser based on preliminary instrumental evaluation of the vascular component. Lasers Med Sci. 2018;33(6):1397-400.

118. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, Kontochristopoulos G. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. J Cosmet Dermatol. 2019;18(2):563-7.

119. Smith JR, Lanier VB, Braziel RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. Br J Ophthalmol. 2007;91(2):226-9.

120. Pan L, Qin H, Li C, Yang L, Li M, Kong J, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A in preventing and treating scars in animal models: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2022;19(4):774-81.

121. Park TH, Park YJ. The Effect of Botulinum Toxin A on Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. Biomed Res Int. 2017;2017:1074178.

122. Gugerell A, Kober J, Schmid M, Buchberger E, Kamolz LP, Keck M. Botulinum Toxin A: Dose-dependent Effect on Reepithelialization and Angiogenesis. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016;4(8):e837.

123. Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Chieregato C, Girolomoni G. Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):100-4.