SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM VİSFATİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burak Ünlü

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM VİSFATİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burak Ünlü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer Türkoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Dermatoloji eğitimim boyunca değerli bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım, tez sürecimde büyük emeği olan, desteğini daima hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na;

Eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak çok şey öğrendiğim, bitmeyen enerjisi ve hoşgörüsü ile tez sürecimde de daima desteğini hissettiğim başta Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz olmak üzere, Doç. Dr. Göknur Özaydın Yavuz, Prof. Dr. Derya Uçmak ve Dr. Öğr. Üyesi Bilgen Erdoğan'a;

Tüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her zaman büyük özveri ve hoşgörüsüne şahit olduğum, hem bilgisi hem de etik değerleri ile bizi büyüleyen Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat'a;

Yüksek enerjisi, pozitifliği ve açık sözlülüğü ile en yoğun çalışma günlerini bile çekilebilir hale getiren, her zaman beni destekleyen ve teşvik eden, emeklerini hiçbir zaman unutmayacağım, her konuda yanımda olan ve bundan sonra da olacağını bildiğim Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl'e;

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, cerrahi becerisine ve pratikliğine hayran olduğum, bilgi ve becerisini paylaşmaktan asla çekinmeyen, başım sıkıştığında her zaman yardıma koşan Dr. Öğr. Üyesi Ozan Erdem'e;

Beraber çalışabilme fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim ve mutluluk duyduğum, bilgi ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım Uzm. Dr. Meryem Ayşit, Uzm. Dr. Esma İnan Yüksel, Uzm. Dr. Yusuf Kelleci, Uzm. Dr. Ceyda Çaytemel, Uzm. Dr. Armağan Kutlay'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 Uzm. Dr. Baran Cayhan'a;

Uzmanlık eğitimime önemli katkılarda bulunan, tezimin her aşamasında tecrübeleri ve değerli katkılarıyla bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Caf'a;

Her türlü bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Mehmet Yunus Meydan, Uzm. Dr. Meltem Hüdaverdi, Uzm. Dr. Cem Hekimoğlu, Uzm. Dr. Görkem Oruç Adalı, Uzm. Dr. Ozan Yıldırım ve Uzm. Dr. Sefa Yüksel'e;

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, gurur duyduğum, iş ortamını güzelleştiren, her zaman yanımda olduklarını bildiğim çok değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Kamer Faruk Coşkun, Dr. Osman Gökdeniz, Dr. Elif Çetinkaya, Dr. Rumeysa Nur Algan Coşkun, Dr. Anıl Temiz, Dr. Yunus Kaplan, Dr. Büşra Zıplar, Dr. Dilay Baştuğ, Dr. Burak Yıldız, Dr. Murat Doğan, Dr. Ali Mert Gök, Dr. Fatih Emre Çevirici, Dr. Yusuf Mehel, Dr. Sümeyra Aldemir, Dr. Zeynep Keskiner, Dr. Yiğit Emre Yılmazer ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistanlığım boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Asiye Yünkül, Zeynep Portakal, Yusuf Uyman, Hacer Acar, Derya Kuş ve kliniğimizin tüm hemşirelerine, sekreterlerine, personellerine;

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

Hayatımın her aşamasında beni sonsuz destekleyen, varlıklarıyla arkamda dağ gibi durduklarını bildiğim, çocukları için her türlü fedakarlığı hiç düşünmeden yapan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, çocukları olmaktan gurur duyduğum annem Selda Ünlü, babam Zafer Ünlü ve kardeşim Esra Ünlü'ye;

Hayatıma girdiği ilk günden beri bana koşulsuz sevgisini ve desteğini veren, yaşadığım her duyguda yanımda olan ve benimle paylaşan, bana olan güveni ve desteği ile her zaman yanımda olacağını bildiğim hem en yakın arkadaşım hem de biricik eşim olan Dt. Zeynep Bilge Ünlü'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak Ünlü

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **2**

2.1 ROZASEA 2

2.1.1 Tanım ve tarihçe 2

2.1.2 Epidemiyoloji 2

2.1.3 Etiyopatogenez 3

2.1.3.1 Genetik Faktörler 4

2.1.3.2 İmmün disregülasyon 5

2.1.3.3 Nörovasküler disregülasyon 8

2.1.3.4 Mikroorganizmaların rolü 9

2.1.3.5 Ultraviyole 11

2.1.3.6 Diyetsel faktörler 11

2.1.3.7 Psikolojik Stres ve Uyku 13

2.1.4 Klinik özellikler 14

2.1.5 Tetikleyiciler 17

2.1.6 İlişkili hastalıklar 18

2.1.7 Tanı kriterleri 19

2.1.8 Histolojik özellikler 20
2.1.9 Ayırıcı tanı 20
2.1.10 Tedavi 21
2.1.10.1 Genel önlemler ve hasta eğitimi 21
2.1.10.2 Topikal tedaviler 22
2.1.10.3 Sistemik tedaviler 23
2.1.10.4 Lazer ve ışık tedavileri 24
2.1.10.5 Cerrahi tedaviler ve diğer tedavi yöntemleri 25
2.2 VİSFATİN 25
3.GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 ETİK KURUL 28
3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 28
3.3 ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI 28
3.4 ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER 30
3.4.1 Rozasea Klinik Skorlaması 30
3.4.1 Rozasea'ya Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQol) 30
3.5 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 30
3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI 31
4.BULGULAR 32
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi 32
4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması 33
4.3 Rozasea Olan Hastalar ile Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları 34

4.4 Hastaların Visfatin Düzeylerinin Rozasea Hastası Olma Olasılığını Öngörebilmek Amacıyla ROC Analizi Yapılması 35

4.5 Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi 36

4.6 Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması 37

4.7 Visfatin Düzeyleri ile Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi 38

4.8 Rozasea Olan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi . 39

4.9 Rozasea Olan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırlması 45

4.10 Rozasea Olan Hastaların Visfatin Düzeyleri ile Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları 46

4.11 Rozasea Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması..... 47

4.12 Rozasea Tiplerine Göre Hastalık Şiddetleri, Metabolik Sendrom, Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması 48

5.TARTIŞMA..... 50

6.SONUÇLAR 63

7.KAYNAKLAR..... 65

8.EKLER..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

9.ÖZGEÇMİŞ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP: antimikrobiyal peptidler

BTNL2: Butyrophilin-like 2

cagA: Sitotoksin ilişkili gen-A

CAMP: Cathelicidin antimicrobial peptide

CGRP: Calcitonin gene related peptid

CRH: Corticotropin-releasing hormone

DM: Diyabetes mellitus

EGFR: Epidermal growth factor receptor

ELİSA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ER: Endoplazmik retikulum

Er-YAG: Erbium:yttrium-aluminum-garnet

ETR: Eritematotelenjiektazik tip rozasea

FGF: Fibroblast growth factor

HLA: Human leukocyte antigen

HLA-DRA: HLA sınıf II histokompatibilite antijeni, DR alfa zinciri

IPL: İntense pulsed light

KAH: Koroner arter hastalığı

KLK5: Kallikrein 5

KTP: Potassium titanyl phosphate

MetS: Metabolik sendrom

MMP: Matriks metalloproteinaz

Nd:YAG: Long-pulsed neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser

NLPR3: NOD, LRR and pyrin domain-containing protein 3

NRSEC: National Rosacea Society Expert Committee

PACAP: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

PBEF: Pre-B Cell Colony Enhancing Factor

PDL: Pulsed dye laser

PPR: Papülopüstüler tip rozasea

ROS: Reactive oxygen species

RosaQol: Rosacea-Specific Quality of Life Scale

ROSCO: Rosacea consensus

S1P: Sfingosin-1-fosfat

SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SP: Substance P

STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3

TEWL: Transepidermal water loss

Th: T helper

TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinases 1

TLR: Toll like receptor

TRP: Transient receptor potential

TNF: Tumor necrosis factor

UV: Ultraviyole

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tetikleyiciler ve aktivasyon yolları..... 17
Tablo 2. Güncel tanı kriterleri 19
Tablo 3. Rozasea Olan ve Olmayan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi 32
Tablo 4. Rozasea Olan ve Olmayan Hastaların Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... 34
Tablo 5. Rozasea Olan Hastalar ile Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları 34
Tablo 6. Hastaların Rozasea Olmama Olasılığını Öngörebilmek İçin ROC Analizi Sonuçları 36
Tablo 7. Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi 37
Tablo 8. Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... 38
Tablo 9. Visfatin Düzeyleri ile Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları 38
Tablo 10. Rozasea Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri..... 40
Tablo 11. Rozasea Olan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırlması..... 46
Tablo 12. Rozasea Olan Hastaların Visfatin Düzeyleri ile Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları 47
Tablo 13. Rozasea Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması48
Tablo 14. Rozasea Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Rozasea patogenezine katkıda bulunan faktörlerin şematik çizimi 14
Şekil 2. Rozasea Olan ve Olmayan Hastaların Visfatin Düzeyleri 33
Şekil 3. Hastaların rozasea olmama olasılığını tahmin etmek için ROC analizi sonuçları 35
Şekil 4. Rozasea hastaların şikayetleri 41
Şekil 5. Rozasea hastaların başlangıç şikayetleri 42
Şekil 6. Rozasea hastaların daha önce aldığı tedaviler 43
Şekil 7. Rozasea hastalığının tetikleyici faktörleri 44
Şekil 8. Rozasea hastalarının tutulan bölgeleri 44
Şekil 9. Rozasea hastalarının lezyonları 45

ÖZET

Rozasea hastalarında serum visfatin düzeyinin değerlendirilmesi ve inflamatuar belirteçler ile ilişkisinin araştırılması

Amaç: Rozasea; persitan veya epizodik yüz eritemi, papül, püstül, telenjiektazi, ağrı ve ödem ile karakterize, sıklıkla yüzün santral kısmını tutan kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup birçok faktör suçlanmıştır. Visfatin adipokin ailesinin bir üyesidir. İnsan keratinositlerinde ve sebositlerinde de visfatin ekspresyonu gerçekleştiği aynı zamanda fibrosit ve keratinositlerin de visfatin ile uyarılabildiği gösterilmiştir. Psöriasis, Behçet sendromu, akne vulgaris gibi inflamatuar dermatozlarda da serum visfatin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda sistemik inflamatuar bir dermatoz olan rozasea hastalarında serum visfatin seviyelerini incelemeyi ve inflamatuar parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İkincil amacımız ise bu parametrelerin hastalık şiddeti, rozaseaya özgü dermatolojik yaşam kalite indeksi ve klinik tipi ile ilişkisini araştırmak; ayrıca eşlik eden komorbiteler ve metabolik sendrom ile ilişkisini saptamaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak rozasea tanısı almış, araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 63 hasta ile cinsiyet ve yaş olarak uyumlu, sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan 61 kontrol dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, meslek, özgeçmiş, soy geçmiş, kilo, boy, BMI, bel çevresi, kan basıncı, sigara ve alkol kullanımları ile anamnez alınırken mevcut şikayetleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, başlangıç şikayetleri, aile öyküsü, daha önce ve başvuru sırasında rozasea tedavisi için aldığı ilaçlar, tetikleyici faktörler sorgulandı. Hastaların fitzpatrick deri tipi, rozasea alt tipi, rozasea yerleşim yeri ve lezyonları belirlendi. Hastalarda rozasea klinik skorlaması ve Rozasea'ya Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQol) yapıldı. Serum visfatin değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. Tüm katılımcılarda glukoz, hemogram, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol,

trigliserit, CRP, sedimentasyon hızı ölçüldü. Nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, RDW, Sİİ değerleri hemogram parametrelerine bakılarak hesaplandı.

Bulgular: Rozasea hastalarında ortalama serum visfatin düzeyi 0,25±0,20 ng/ml, kontrol grubunda ise 0,87±0,20 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Kontrollerle kıyaslandığında, rozasea hastalarında serum visfatin düzeyi anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0.000). Metabolik sendrom varlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.004). Sistolik ve diyastolik kan basınçları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.000). Total kolesterol ve TG hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0,027, p=0.028). CRP ve ESH hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0.003, p=0.019). Serum visfatin değeri ile rozasea alt tipi ve hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Hastalık şiddeti arttıkça RosaQol skorlarının anlamlı yükseldiği saptandı (p=0.000).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları serum visfatin değerinin rozaseanın tahmin edilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hasta grubunda artmış MetS varlığı, kan basıncı yüksekliği, total kolesterol ve çeşitli inflamasyon göstergelerinin (CRP ve ESH) yüksek saptanması ile rozaseanın sistemik bir hastalık olduğu ve ona eşlik eden sistemik komorbiteler nedeniyle hastaların takiplerinde deri lezyonları dışında sistemik komorbiteleri açısından da değerlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar kelimeler: rozasea, visfatin, inflamasyon

ABSTRACT

Evaluation of Serum Visfatin Levels in Patients with Rosacea and Its Relationship with Inflammatory Markers

Aim: Rosacea is a chronic inflammatory skin disease characterized by persistent or episodic facial erythema, papules, pustules, telangiectasia, pain, and edema, predominantly affecting the central face. While the etiopathogenesis of the disease remains unclear, multiple factors have been implicated. Visfatin is a member of the adipokine family. It has been shown that visfatin is expressed in human keratinocytes and sebocytes and can stimulate fibroblasts and keratinocytes. Elevated serum visfatin levels have been reported in other inflammatory dermatoses, such as psoriasis, Behçet's syndrome, and acne vulgaris. This study aims to evaluate serum visfatin levels in patients with rosacea, a systemic inflammatory dermatosis, and to investigate their relationship with inflammatory parameters. The secondary objective is to explore the association of these parameters with disease severity, the rosacea-specific dermatology quality of life index, clinical subtypes, and the presence of comorbidities, including metabolic syndrome.

Materials and Methods: The study included 63 patients diagnosed with rosacea at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital's Dermatology Outpatient Clinic, who met the inclusion criteria and agreed to participate, along with 61 age- and sex-matched healthy controls with no systemic or dermatological diseases. Data on demographics (age, gender, occupation), medical history, BMI, waist circumference, blood pressure, and smoking/alcohol use were recorded for all participants. Disease-specific data such as age of onset, duration, initial symptoms, family history, previous and ongoing treatments for rosacea, and triggering factors were also collected. Patients' Fitzpatrick skin types, rosacea subtypes, lesion distribution, and severity were documented. Clinical scoring of rosacea and the Rosacea-Specific Quality of Life Scale (RosaQoL) were applied. Serum visfatin levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Additionally, glucose, complete blood count (CBC), total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR)

levels were analyzed. Ratios such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), red cell distribution width (RDW), and systemic inflammatory index (SII) were calculated based on CBC parameters.

Results: The mean serum visfatin level was significantly lower in patients with rosacea (0.25±0.20 ng/ml) compared to the control group (0.87±0.20 ng/ml) (p=0.000). The prevalence of metabolic syndrome was significantly higher in the patient group compared to the controls (p=0.004). Systolic and diastolic blood pressures were also significantly elevated in the patient group (p=0.000). Total cholesterol and triglyceride levels were higher in the patient group compared to controls (p=0.027 and p=0.028, respectively). Inflammatory markers such as CRP and ESR were significantly increased in rosacea patients (p=0.003 and p=0.019, respectively). There was no significant association between serum visfatin levels and rosacea subtypes or disease severity. However, RosaQoL scores were significantly elevated with increasing disease severity (p=0.000).

Conclusion: The results of this study suggest that serum visfatin levels may serve as a potential biomarker for predicting rosacea. Additionally, the findings indicate that rosacea is a systemic disease with significant comorbidities, including increased prevalence of metabolic syndrome, elevated blood pressure, higher total cholesterol levels, and inflammatory markers (CRP and ESR). Therefore, beyond managing skin lesions, clinicians should also evaluate patients for systemic comorbidities during follow-up.

Keywords: rosacea, visfatin, inflammation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea; persitan veya epizodik yüz eritemi, papül, püstül, telenjiektazi, ağrı ve ödem ile karakterize, sıklıkla yüzün santral kısmını tutan kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Toplumda prevelansının yaklaşık yüzde %5 olduğu tahmin edilmektedir. Tüm ırkları etkilemesine rağmen en sık 45-60 yaşları arasında açık tenli kişilerde görülmektedir. Kadınlarda daha sık görüldüğü kabul edilse de son çalışmalarda kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü saptanmıştır.

Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup birçok faktör suçlanmıştır. Bunlar genetik faktörler, immün ve nörovasküler disregülasyon, mikroorganizmalar, ultraviyole (UV), diyetsel faktörler, psikolojik stres ve uyku bozukluklarıdır. Ulusal Rozasea Derneği tarafından 2017 yılında fenotipe yönelik sınıflama sistemi önerilmiştir. Sınıflamada fenotipler tanısal, primer/majör ve sekonder/minör olarak üçe ayrılmıştır.

Rozaseanın hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi, metabolik sendrom (MetS), diyabetes mellitus (DM), enflamatuar bağırsak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, çölyak, depresyon, demans, parkinson ve alerjik hastalıklarla birlikteliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Deriye sınırlı bir hastalık yerine sistemik inflamatuar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. İnflamatuar parametrelerin ve endekslerin rozasea hastalarında artması da bu düşünceyi desteklemektedir.

Visfatin adipokin ailesinin bir üyesidir ve temel olarak adipoz yağ dokudan salgılandığı düşünülse de monosit, lenfosit, nötrofil, makrofaj, fibroblast, pnömosit ve hepatositlerde de sentezlenmektedir. İnsan keratinositlerinde ve sebositlerinde de visfatin ekspresyonu gerçekleştiği aynı zamanda fibrosit ve keratinositlerin de visfatin ile uyarılabildiği gösterilmiştir. Psöriasis, Behçet sendromu, akne vulgaris gibi inflamatuar dermatozlarda da serum visfatin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda sistemik inflamatuar bir dermatoz olan rozasea hastalarında serum visfatin seviyelerini incelemeyi ve inflamatuar parametreler ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. Ayrıca bu parametrelerin hastalık şiddeti, rozaseaya özgü dermatolojik yaşam kalite indeksi ve klinik tipi ile ilişkisini araştırmayı; ilaveten eşlik eden komorbiteler ve metabolik sendrom ile ilişkisini saptamayı amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ROZASEA

2.1.1 Tanım ve tarihçe

Rozasea, başlıca yanakları, burnu, çeneyi, alnı ve gözleri etkileyen, epizodik veya persistan eritem, telenjektazi, papül, püstül ve fimatöz değişiklikler ile karakterize, kronik ve enflamatuar bir cilt hastalığıdır (1). Fitzpatrick I ve II deri tipi olan orta yaşlı kişilerde daha sıktır (2). Rozaseayı tıbbi olarak tanımlayan ilk kişi 14. yüzyılda yaşayan Fransız bir cerrah olan Dr. Guy de Chauliac'tır ve hastalığı tanımlarken "yüzde, özellikle de burun ve yanaklarda görülen kırmızı lezyonlardan" bahsetmiştir. Bu durumu "goutterose" (Fransızca pembe damlacıklar) veya "couperose" (rozaseayı tanımlamak için sık kullanılan fransızca bir terim) olarak adlandırmış ve o yıllarda alkolün fazla tüketilmesi ile ilişkilendirilmiştir (3) Rozasea hastalığının etiyopatogenezinde birçok faktör suçlanmasına rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır (4). Hastalığın morbidite ve mortaliteye etkileyebilecek kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, metabolik sendrom ve maligniteler gibi birçok sistemik hastalık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5).

2.1.2 Epidemiyoloji

Rozaseanın prevelansı ile ilgili yayınlar sınırlıdır ve çalışmanın yapıldığı coğrafik bölge, seçilen hasta popülasyonu ve hasta seçiminde kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle gerçek prevelansını değerlendirmek zordur. Rozasea prevelansı %0.09-22.41 arasında değişmektedir. Avrupa, Asya, Afrika, Kuzey ve Güney Amerika'dan 41 popülasyonu inceleyen yaklaşık 26.6 milyon katılımcının değerlendirildiği bir meta-analizde genel toplumda prevelansı %5.46 olarak saptanmıştır. Hastalığın kadınlarda daha yaygın olduğu kabul edilmesine rağmen kadınlar ve erkekler arasında hastalık prevelansı açısından fark bulunmamıştır. Görünürde ki bu durum kadınların kozmetik görünüm açısından daha endişeli olması

ve tıbbi yardım alma amaçlı başvuru oranlarının yüksekliği ile ilişkilendirilebilmektedir (6).

Rozaseanın genellikle 30 yaş üzeri erişkinlerde geliştiği ve 50'li yaşlarda prevelansın tepe noktalara ulaştığı ve ağırlıklı olarak 45-60 yaş arası kişileri etkilediği saptanmıştır(6,7). Çocuklarda da nadiren bildirilmektedir. Çalışmalarda çocukluk çağı rozaseasının ortalama 4-5 yaşlarında ortaya çıktığı saptanmıştır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (8).

Rozaseanın açık tenli bireylerde (özellikle Kelt kökenli olanlarda, Fitzpatrick tip I ve II) koyu tenlilere göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu durumun koyu tenlilerin ciltlerinin eritemi ve diğer semptomları maskelemesi nedeniyle daha az tanı almaları ve prevelansın koyu tenlilerde daha az raporlanması nedeniyle olabileceği belirtilmektedir.(9)

Kuzey Avrupa gibi soğuk ve rüzgarlı bölgelerde yaşayanlarda rozasea prevelansı diğer bölgelere göre daha yüksektir. Bu durum çevresel faktörlerdeki farklılıkların hastalık gelişiminde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca sıcaklık değişiklikleri, UV maruziyeti, baharatlı yiyecekler, stres ve alkol gibi tetikleyiciler de hastalık gelişiminde rol oynamaktadır.(7,10)

Ailevi yatkınlık rozaseada önemli bir rol oynamaktadır. Hastaların %30-40'ında ailesinde de benzer şikayetler bulunmaktadır. Birinci derece yakınlarında rozasea bulunanlarda hastalık daha sık görülmektedir. Ayrıca monozigot ikizlerde hastalığın benzer yaşlarda başladığı ve klinik skorlarının korelasyonunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum genetik faktörlerin de hastalık gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir (11).

2.1.3 Etiyopatogenez

Rozaseanın etiyopatogenezinde birçok neden suçlanmasına rağmen, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyopatogenezde genetik faktörler, immün ve nörovasküler disregülasyon, mikroorganizmalar, UV maruziyeti, diyetsel faktörler, psikolojik stres ve uyku bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 1).

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Rozasea ile ilgili genetik çalışmalar, hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan faktörlerin yaklaşık yarısının genetik, diğer yarısının ise çevresel olduğunu göstermiştir (12). Pozitif aile öyküsü, rozasea gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür (13). İtalya'da 130 hasta ile yapılan bir çalışmada katılımcıların 6 nesil akrabaları değerlendirilmiş ve ailesel rozasea prevelansı %69,2 saptanmıştır (14). Rozasealı ikizlerle yapılan, genetik ve çevresel (yaşam boyu UV maruziyeti, sigara, alkol tüketimi) faktörlerin hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan kohort çalışmasında bunların katkısının sırasıyla %46 ve %54 olduğu saptanmıştır. Çalışmada monozigot ikizlerin klinik skorları heterozigot ikizlerle karşılaştırıldığında daha yüksek korelasyon göstermiştir. Ayrıca heterozigot ikizlere kıyasla monozigot ikizlerde hastalığın başlangıcının aynı tip ve şiddette olması da genetik faktörün rolünü desteklenmiştir (15).

Rozaseanın genetik temeline odaklanılmış 22.952 kişilik bir çalışmada ve iki önemli tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile üç yeni insan lökosit antijeninin (HLA) rozaseayla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. 29.481 kişilik bir grupta rs763035 numaralı SNP doğrulanmıştır. Doğrulanmış SNP; HLA-DRA'nın (HLA sınıf II histokompatibilite antijeni, DR alfa zinciri) ve BTNL'nin (butirofilin benzeri 2, majör histokompatibilite kompleksi sınıf I ile ilişkili) arasında intergeniktir ve 6. kromozom üzerinde tanımlanmıştır. Keşfedilen üç yeni HLA aleli ise HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01 ve HLADQA1*05:01 olup, tamamı ekstrasellüler antijen sunumunda rol oynamakta ve rozasea patogenezinde mikrobiyal ajanların etkilerini desteklemektedir (11). Keşfedilen HLA alellerinin diğer otoimmün hastalıklarla da bağlantıları vardır. DRB1*03:01-DQB1*02:01-DQA1*05:01 alelleri tip I diyabetle ve HLA-DRB1*03:01 tip I diyabetli hastalarda retinopati ile ilişkilendirilmiştir (16,17). HLA-DQB1*02:01 ise çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (18). HLA-DRA multipl skleroz, BTNL2 inflamatuar bağırsak hastalığı ve sarkoidoz ile ilişkilidir (19,20). Rozaseanın HLA-DRA, BTNL2 ve diğer HLA alelleriyle ilişkisi hastalığın inflamatuar doğasıyla tutarlıdır(11,20) .

Rozaseanın Kuzey Avrupa ve Kelt popülasyonlarında daha sık görülmesinin, UV eksikliği nedeniyle gelişen bir adaptasyon nedeniyle olabileceği üzerinde

durulmaktadır. UVB eksikliğinde vitamin D seviyeleri düşmekte ve mikroorganizmalara karşı savunmada önemli rol oynayan katelisidin antimikrobiyal peptid (CAMP) üretimi azalmaktadır. Bu durumu telafi etmek için endoplazmik retikulum (ER) stresi ve sfigosin-1-fosfat (S1P) sinyali devreye girmekte ve UVB yokluğunda CAMP'nin yukarı regülasyonunu sağlanmaktadır. Artmış ER stresi S1P ve katelisidin yıkım ürünü olan LL37 üretimini arttırır. Artan S1P ısı hissi ve sebase bezlerin disfonksiyonuna neden olan TRPV1'in duyarlılaşmasına aracılık ederken LL37 ise yüzün sebase bezlerden zengin bölgelerinde telenjiektazi, UV hassasiyeti ve enflamasyon gelişimine aracılık eder. ER stresi kaynaklı CAMP üretiminin rozasea etiyopatogeneziyle bağlantısına dair tüm kanıtlara rağmen, artmış ER stresi sinyalinin altında yatan genetik kusur bulunamamıştır (21). Patogenezde rol aldığı düşünülen bir diğer genetik faktör ise vasküler permeabilite, vazodilatasyon ve anjiogenezde görevli olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gen poliformizmidir. Eritematotelenjiektazik tip rozasea (ETR) hastalarında rozasea şiddeti ile VEGF geninin +405C/G polimorfizmi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (22).

2.1.3.2 İmmün disregülasyon

Rozasea patogenezinde hem doğal hem de adaptif immün sistem disregülasyonu rol oynamaktadır. Deri, fiziksel bariyer görevi görmesi nedeniyle doğal immün sistemde önemli bir yere sahiptir. Çalışmalar rozasea hastalarında cilt bariyer fonksiyonunun bozulduğunu göstermiştir. Cilt bariyer disfonksiyonunu göstermek için yapılan kantitatif ölçümlerde; artmış transepidermal su kaybı (TEWL), azalmış hidrasyon, artmış cilt pH'sı ve laktik asit irritasyon testinde artmış yanıt saptanmıştır (23–25). Bozulmuş bariyerin cildin bakteriyel kolonizasyonunu arttırdığı ve bu kombinasyonun antimikrobiyal peptitlerle (AMP) birlikte rozaseayı tetikleyip aktive edebileceği düşünülmektedir (26). Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon faktörü 3 (STAT3) aşırı ekspresyonu da rozaseada cilt bariyeri işlev bozukluğunun nedenlerinden biri kabul edilmiştir. STAT3'ün RNA dizilimi kullanarak epidermisin keratinositlerinde ekspresyonunun rozasea hastalarında normal kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. (27)

Fizyolojik şartlarda doğal immün sistemin tetiklenmesi deride sitokinlerde ve AMP'lerde kontrollü bir artışa neden olmaktadır. Kathelisidinler AMP ailesinin üyesidir; antimikrobiyal ve immünmodülatör etkileri ile bilinir ve deride eksprese edilmektedirler(28). Kallikrein 5 (KLK5) ve matriks metalloproteinazları (MMP) kathelisidinin kendisinin aktif formu olan insan kathelisidin peptidi LL-37'ye yıkımından sorumludur (29). KLK5 salındıktan sonra MMP-9 tarafından yıkılarak aktifleştirilmektedir (30). MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonu da hasta gruplarında kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır (31).

Kathelisidinin aktif peptid formu olan LL-37; antibakteriyel, antiviral, antifungal aktivitelerine ek olarak hücre kemotaksisi, anjiyogenez ve inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde işlev görmektedir. Rozasea hastalarında kathelisidin ve yıkılarak LL-37'ye dönüşümünden sorumlu olan KLK5 ekpresyonunda artış vardır. Bu artışın yanında yapıları da sağlıklı derideki formlarından farklıdır (32). Rozasealı deride sağlıkla deriye kıyasla daha kısa peptid fragmanlarına bölünerek lökosit kemotaksisi, anjiogenez ve eksrasellüler matriks proteinlerinin ekspresyonu gibi olaylara aracılık etmektedir. Hayvan çalışmalarında fare modellerine enjekte edilen LL-37'nin; eritem, vasküler dilatasyon, flushing ve telenjiektazi gibi rozasea lezyonlarının başlaması ve kronikleşmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Bu durum rozasea patogenezindeki rolü için güçlü kanıtlar sağlamaktadır (32,33).

Rozasea hastalarında patojenler ve çevresel uyaranlara karşı reseptör görevi gören Toll like receptor (TLR) ailesinden TLR2'nin arttığı gösterilmiştir. Yüksek TLR2 ekspresyonu, katelisidinlerin LL-37'ye parçalanmasını sağlayan KLK5'in ekpresyon ve aktivasyonunda artışa neden olmaktadır(34). Bu bulgular ile TLR2 artışının rozasea tetikleyicilerine, özellikle de tetikleyicilerden kabul edilen demodeklerin dış iskeletinde bulunan kitin ve demodeks ile ilişkili gram (-) bakteri olan *B. Oleronius'dan* oluşan lipoproteinlere karşı hastaların daha duyarlı hale gelmesine neden olduğu düşünülmektedir (35,36). Glukokortikoidlerin kültürlenmiş insan keratinositlerinde TLR2 gen ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır ve bu durumun kortikosteroid ilişkili rozaseanın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (37).

İnflamazomlar, kaspaz-1'in aktivasyonu yoluyla inflamatuar yanıtları tetikleyen doğal immün sistemin çoklu protein kompleksleridir (38). Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi, lösin zengin tekrar ve pirin bölgesi içeren 3 (NLOP3) reseptörleri, immün hücreler ve keratinositlerden eksprese edilen hücre içi reseptörlerdir ve hücresel hasarın algılanarak immün yanıtın tetiklenmesinde görevlidirler (39). İnflamazom reseptör aktivasyonu, kaspaz-1'in aktif formuna bölünmesini sağlar. Kaspaz-1 daha sonra proinflamatuar sitokinler olan IL-1β ve IL-18'i aktif formlarına parçalar. NLOP3, kaspaz-1 ve IL-1β'nin rozasea hastalarında yükseldiği bilinmektedir ve bu durum inflamazomların rozasea patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (38).

Kathelisinler ve inflamazom yolları da birbiriyle etkileşim halindedirler. TLR2, pro-IL-1β'nin ekspresyonunu artırırken; LL-37, inflamazom tarafından pro-IL-1β'nin işlenmesini artırır. IL-1β'nin artan aktivitesi; IL-8 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi diğer proinflamatuar sitokinlerin ekpresyon artışına, anjiyogeneze ve nötrofillerin kemotaksisine yol açar. Bu durum hastalarının derilerinde gözlenen vaskülarizasyon ve inflamasyonun açıklanmasına katkı sağlamaktadır (39).

Rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir başka immün sistem üyesi mast hücreleridir. Doğal ve adaptif immün sistemde görevli mast hücrelerinin rozasealı hastaların derilerinde sayıca arttığı saptanmıştır (40). Sayıca artan mast hücreleri bir katelisidin kaynağı gibi davranır ve MMP-9'u arttırarak LL-37 üretimini arttırabilirler. Mast hücrelerinin rolünü anlamak için yapılan bir fare modelinde mast hücrelerinden yoksun farelerde LL-37 enjeksiyonuna rağmen eritem ve telenjiektazi gibi bulguların görülmediği ve MMP-9 ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubundan önemli ölçüde az olduğu saptanmıştır(41). Mast hücreleri sahip olduğu TLR'ler ile tetikleyicilere yanıt olarak degranüsyon yoluyla çeşitli sitokinler, kemokinler ve lipid mediatörler salgılar(42). Bunlardan histamin, triptaz, TNF-α, CXCL8, CXCL9 ve CXCL10 nörojenik inflamasyona neden olurken; VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ise proanjiyogenik molekülleri uyarır ve hastalığın karakteristik histopatolojik özelliklerinin oluşmasına katkı sağlar(43,44).

Rozasea patogenezinde nötrofiller de rol oynamaktadır. Artan LL-37 seviyeleri; nötrofiller tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini, IL 8 gibi

proenflamatuar sitokinlerin salınımını ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolunu aktive ederek keratinositlerden VEGF gibi anjiyojenik büyüme faktörlerinin salınmasını artırmaktadır. Bu durum rozaseada gözlenen kronik enflamasyon ve artmış vasküler büyümeyi potansiyel olarak açıklayabilmektedir (32,45).

Rozasea patogenezinde adaptif immün sistem de rol oynamaktadır. Hem erken evre perivasküler hem de geç evre pilosebaseöz infiltratlar güçlü bir şekilde T helper (Th) tip1 ve Th17 hücrelerinden oluşur. Papülopüstüler rozaseada ise büyük çoğunluğu antikor üreten plazma hücresi halinde bulunan B hücrelerde immün yanıt aktivasyonu gözlenmiştir. Hastaların derilerinde CD4 + T hücreleri; hücre infiltratına hakimdir ancak genel olarak Th1/Th17 polarizasyon paterni göstermektedirler (46).

2.1.3.3 Nörovasküler disregülasyon

Rozasea hastalarında, tetikleyiciler ile uyarılan kutanöz otonomik veya sensöriyel sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı vasküler hiperreaktivite vardır. Bu durum patogenezde nörovasküler disregülasyonun da etkili olduğunu düşündürmüştür(47). Bu disregülasyon sonucu UV maruziyeti, acı ve baharatlı yiyecekler, sıcaklık değişiklikleri gibi tetikleyicilerle cilt hassasiyeti, ağrı, yanma, batma gibi semptomlar ve tekrarlayan geçici eritem olan flushing, peristan eritem, telenjiektazi gibi bulgular oluşabilmektedir(48).

Nörovasküler disregülasyonda sinyal iletiminde görevli nonselektif Ca+2 kanalları olan geçici reseptör potansiyel kanalları (TRP) ailesinden 2 alt grubun rolleri olduğu saptanmıştır. TRP'ler duyusal nöronlar, mast hücreleri, endotel hücreleri ve keratinositler gibi çeşitli hücrelerde eksprese edilmektedirler(49). Patogenezde etkili ilk grup TRP vanilloid (TRPV) ailesidir ve TRPV1, 2, 3 ve 4'ün rozasea gelişiminde etkili olduğu saptanmıştır. TRPV1 ısıya, emosyonel strese, kapsaisine karşı duyarlıdır ve aktivasyonu vazoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve substance P (SP) salınımını uyararak ağrılı yanma hissine neden olur (50). Benzer şekilde TRPV2, 3 ve 4 de inflamasyon, nosisepsiyon ve vasküler regülasyonda görevlidir (51). TRPV2 ve TRPV4, rozasea hastalarında mast hücreleri ile ilişkili olarak bulunmuştur(52). Yapılan çalışmalarda ETR'de TRPV2/3'ün önemli ölçüde artmış bir immün boyanma ve TRPV1'in artmış gen ekspresyonu gösterdiği, PPR'de

TRPV2/TRPV4'ün arttığı ve TRPV3/4'ün ise fimatöz rozasea hastalarında saptandığı rapor edilmiştir(52).

Patogenezde etkili ikinci TRP ailesi ankyrin (TRPA) kanallarıdır. TRPA1 reseptörleri; sensoriyal nöronlarda bulunurlar, ısıya duyarlıdırlar, hardal ve sinnamaldehit gibi baharatlarla aktive olabilirler(44,53). Fare modellerinde sinnamaldehit ile TRPA1 kanalları uyarıldığında nörojenik vazodilatasyon gelişmiştir ve bu durum rozasea hastalarında meydana gelen flushing ataklarında bu reseptörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir(53).

Rozasea hastalarında tetikleyiciler ile uyarılan TRP kanalları; hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptid (PACAP), VIP, CGRP ve SP gibi vazoaktif nöromediatörlerin ekpresyonunda artışa neden olmaktadır. Dokuya salınımı artan PACAP, MMP-1 ile MMP-2 ekspresyonu ve katelisidinlerin LL-37'ye yıkımını arttırırken; SP ödem, CGRP ise rozasea hastalarında vazodilatasyon oluşumuna neden olmaktadır(47,54).

2.1.3.4 Mikroorganizmaların rolü

Mikroorganizmalar rozasea patogenezinde rolleri tartışmalıdır. Çalışmalarda deride kommensal olarak bulunan *Demodex folliculorum* ve *Staphylococcus epidermidis* ile normal cilt florasında bulunmayan *Helicobacter pylori* ve *Bacillus oleronius* gibi mikroorganizmalar rozasea hastalarında sağlıklı gruba göre farklı yoğunluklarda saptanmıştır(25,36,55). Deri florasındaki bu bozukluğun rozasea patofizyolojisi sonucu mu oluştuğu veya bu bozukluğun rozaseayı mı tetiklediği halen tartışmalıdır(25).

D. folliculorum akarları insan derisinin pilosebase üniteleri içinde kommensal yaşayan mikroorganizmalardır. Doğumda florada bulunmayan bu akarlar daha sonra temas yoluyla diğer insanlardan edinilmektedir (56). Ağız ve pençe yapıları ile hücre membranını ve keratini parçalayarak, pilosebase foliküldeki epidermal hücreleri ve sebum bileşenlerini besin olarak kullanabilmektedirler (25). Yüz derisi özellikle burun, yanaklar, alın, çene olmak üzere yağ bezleri açısından zengindir ve demodeks akarları bu bölgelerde daha fazla bulunmaktadırlar (57). *D. folliculorum* akarlarının rozaseadan sık etkilenen yüz bölgelerinde yaşamayı tercih etmesi ve akar yoğunluğundaki artışın rozasea semptomlarının klinik olarak ortaya çıkışıyla aynı

zamana denk geldiğinin gözlemlenmesi bu akarların rozasea patogenezinde bir rolü olduğunu düşündürmektedir (58).

Normal koşullar altında düşük yoğunluktaki D. *folliculorum* akarları konakçı immün sisteminden kaçmak için sebositlerde TLR2 ekspresyonunu baskılamaktadır. Yüksek yoğunlukta ise bu akarlar TNF-α, IL-1b, IL-8 ve LL-37 gibi proenflamatuar mediatörlerin deriye salınmasına yol açmaktadır. Demodeksin dış iskeleti polisakkarit içeren kitin yapısı ile keratinositler üzerinde TLR-2'nin aktivasyonuna ve proteaz aktivitesine neden olur (59). Ayrıca *D. folliculorum'un*; anjiyogenez, telenjiektazi, inflamasyon ve püstülleri indükleyerek papülopüstüler rozaseada rol oynayan IL-17 ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (60). NLOP3 gen ekspresyonu da akar kolonizasyonu ile uyarılmaktadır ve bu durum enflamatuar sürecin başlamasına katkı sağlamaktadır (59,60).

D. folliculorum öldüğünde, dokuya salınan gram-negatif hareketsiz *Bacillus oleronius* bakterilerine ev sahipliği yapmaktadır. *B. oleronius'un* rozasea hastalarında immün yanıtları tetikleyen antijenik proteinler üreterek inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir (36).

S. epidermidis; deri florasında baskın olarak bulunan kommensal bir bakteridir ve derinin patojenlere karşı savunmasında etkilidir(61). Papülopüstüler ve oküler rozasea patogenezinde önemli bir rol oynayabilmektedir (62). Rozasealı hasta derilerinde bulunan *S. epidermidis* türleri normal florada bulunan nonhemolitik türlerin aksine beta hemolitiktir ve virülan faktörler sekrete etmektedir *(55). S. epidermidis* antijenleri TLR-2 tarafından tanınır ve *S. epidermidis* ile TLR-2 arasındaki etkileşim bir immün yanıtın başlamasına neden olur. *S. epidermidis* ve TLR-2 ise AMP'lerin ekspresyonunu indükleyerek inflamasyonun başlamasına katkı sağlamaktadır (25).

Mide mukozasında bulunan gram negatif bir bakteri olan *H. pylori*, rozasea semptomlarına neden olan diğer mikroorganizmadır (63). *H. pylori*, ROS'ları artırarak bağırsakta enflamasyona yol açan bir etkiye sahip olabilmektedir. ROS'lar dan biri olan nitrik oksit (NO) özellikle bağırsak mukozal inflamasyonunu indükleyebilir ve vazodilatasyon, inflamasyon, immünomodülasyon dahil olmak üzere ciltteki fizyolojik süreçleri değiştirerek rozasea ile ilişkili flushing ve eritem gibi klinik

belirtilere yol açabilmektedir. Ayrıca sitotoksin ilişkili gen-A (cagA) kodlu sitotoksini aracılığıyla *H. pylori'nin*; TNF-α ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimini indüklemede rol oynadığı, gastrik mukozal enflamasyona ve rozaseanın klinik belirtilerine yol açabileceği düşünülmektedir (64,65).

Literatürde, bağırsak mikrobiyal popülasyonunun gastrointestinal olmayan sistemler üzerinde immünomodülatör bir etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) prevalansı, rozasea hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(66). SIBO ayrıca TNF-α aktivasyonu ile bağlantılı olabilir ve rozaseanın enflamatuar süreci ile ilişkili olabilmektedir (67).

2.1.3.5 Ultraviyole

Rozasea'nın güneş ışığı ile alevlenmesi, UV radyasyonun keratinositler üzerindeki enflamatuar etkileriyle ilişkilendirilmiştir. UV radyasyonu keratinositlerde ROS üretimini uyarmakta ve hücresel sinyal yollarını aktive etmektedir. UVA, MMP-1 seviyelerini artırırken, ROS MMP-2 mRNA seviyelerini artırır ve insan dermal fibroblastlarında metalloproteinaz 1'in doku inhibitörünü (TIMP-1) baskılar. Bu sayede ROS matriks metalloproteinazlarının ekspresyonunu arttırarak vasküler ve dermal matriks hasarına neden olur (68).

UV radyasyon endoplazmik retikulum stresini indükleyerek TLR-2'nin de aktivasyonuna yol açmaktadır. Spesifik olarak, fare modelleri ile yapılan bir çalışmada TLR-2'nin UVB radyasyonu ile aktivasyonu gösterilmiştir (69). Başka bir fare modeli ise UVB'nin VEGF ve FGF seviyelerini artırarak kutanöz anjiyogeneze yol açtığını ve rozasea hastalarında telanjiektaziye neden olduğunu öne sürmüştür (70). Sonuç olarak, deride ROS ve VEGF aktivitesindeki UV kaynaklı artışlar, enflamatuar yanıtların artmasına yol açmakta, dermisteki kolajenlerin ve matris yapılarının dejenerasyonuna katkıda bulunarak rozasea patogenezinde rol oynamaktadır (68).

2.1.3.6 Diyetsel faktörler

Diyetsel faktörlerin rozasea patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir(71). Keratinositler ve duyusal sinirler; alkol, baharatlı yiyecekler, sıcak içecekler, vanilya, tarçın, kafein ve UV radyasyon gibi maddeler tarafından uyarılabilen TRPV1

reseptörlerine sahiptir. Bu reseptörler SP ve CGRP salgılayarak rozasea hastalarında enflamatuar yanıt, vazodilatasyon, flushing ve ödeme neden olmaktadır (52). Alkol ayrıca asetaldehit ve aseton gibi metabolitlere dönüşerek dermal vazomotor sistemi etkileyen histamin artışına neden olur ve hastalarda flushingi tetikler (72,73).

Aşırı baharat tüketimi de potansiyel olarak rozasea alevlenmelerine yol açabilmektedir. Acı biberden elde edilen kapsaisin ve tarçından elde edilen sinnamaldehit sırasıyla TRPV1 ve TRPA1 reseptörlerini aktive ederek yoğun bir yanma hissine neden olabilmektedir. Diğer baharatların da TRPA1 ve TRPV1'i aktive ederek rozasea hastalarında kızarma veya yanma hissine yol açabileceği öne sürülmüştür (49,53).

Hastalarda serum D vitamini seviyeleri kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (74). D vitamini düzeyleri rozaseada tetikleyici bir faktör olan güneşe maruz kalma ile ilişkilidir (75). Ancak başka bir çalışma ise serum D vitamini seviyelerinin rozasea hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (76). Sonuç olarak D vitamininin TLR-2 ve KLK5 mRNA ekspresyonlarını artırdığı ve rozaseada rol oynayan LL-37 yolaklarını etkilediği gösterilmiş olsa da, serum D vitamini düzeyleri ile hastalık patogenezi arasındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır (47,75,77).

Vitamin B kompleks eksikliğinin rozasea ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (78). B12 vitamin eksikliği de vitamin B kompleks eksikliğinde kritik bir faktördür ve eksikliği rozasea ile ilişkili olabilir (79). Çinko; hastalık patogenezinde rol oynayan demodeks akarlarının veya kutanöz bakterilerin azaltılmasında rol oynayabileceği bilinen, antioksidan, anti-inflamatuar bir eser elementtir ve eksikliği patogenezde etkili olabilir (80,81).

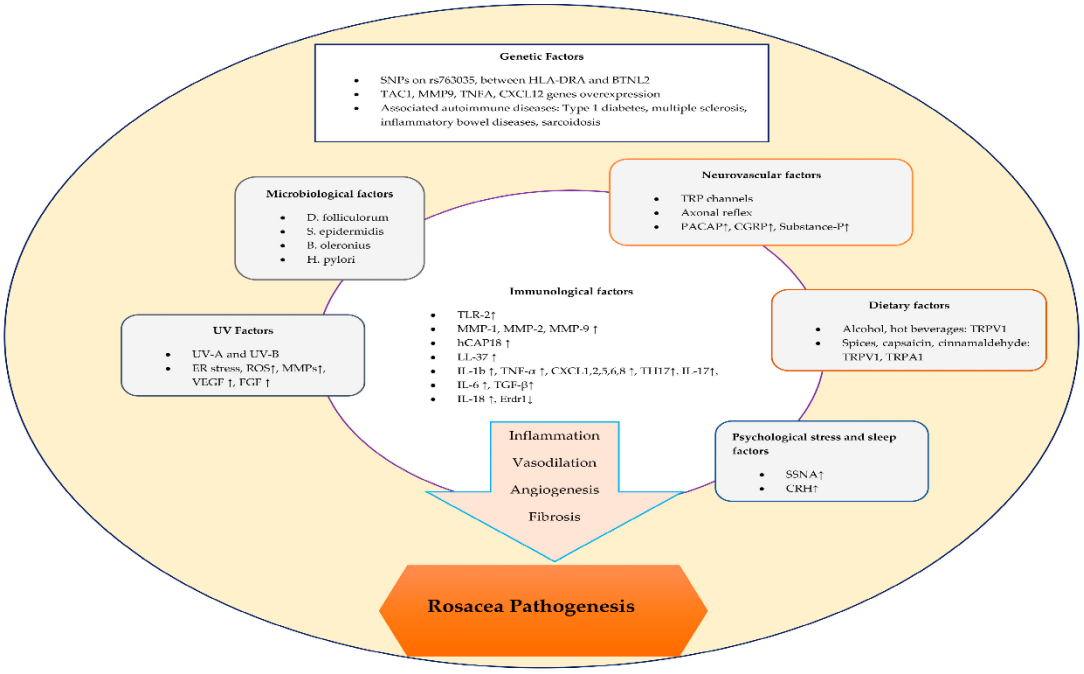
Literatürde kafein alımı ve rozasea alevlenmesi ilişkisine dair çalışmalar sınırlıdır (79). Bir çalışmada, günlük olarak tüketilen kahve miktarı ile orantılı olacak şekilde düzenli kahve tüketiminin rozasea görülme riskinde azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir (82). Ancak sıcak kahve ve sıcak çay tüketiminin, ısıya bağlı olarak vazodilatasyon ve sempatik sinirlerin aktivasyonunu artırarak eritem, flushing ve telenjiektaziye neden olabileceği de düşünülmektedir (79).

Rozasea ve sigara kullanımı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Açıklığa kavuşturmak amacıyla yapılan bir meta-analizde tütün tüketiminin rozasea riskinde artışa neden olduğu gösterilememiştir. Bununla beraber mevcut sigara içicilerinde riskin azaldığı, ancak eski sigara içicilerinde ise riskin arttığı saptanmıştır (83)

2.1.3.7 Psikolojik Stres ve Uyku

Psikolojik faktörler patogenezde rol oynamakta ve utanma duygusu veya kahkaha atma flushinge neden olabilmektedir (84). Mental stres, deride sempatik sinir aktivitesi (SSNA) yoluyla vazodilatör aktiviteleri indükler(85,86). Mental stresi takiben rozasealı bireylerin supraorbital derisinde yüksek bir SSNA yanıtı kaydedilmiştir (87). Ayrıca stres; yüz eritemini indükleyen IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımını etkileyen kortizol salgılatıcı hormonu (CRH) indüklemektedir. CRH tip 2 reseptörleri kan damarlarında bulunur ve doğrudan rozasealı hastaların derilerinde gözlemlenebilen bir vazodilatör görevi görür (88). CRH tip 1 reseptörleri aracılığıyla mast hücre degranülasyonunu indükleyerek histamin ve NO dahil olmak üzere çoklu vazodilatör mediatörlerin salınmasına yol açar(89). Rozasea hastalarında psikolojik stres; TLR sinyalini modüle edebilmekte, ROS'u indükleyebilmekte, antimikrobiyal peptid ve nöropeptid üretimini ve UV radyasyon, sıcak, soğuk, baharatlı yiyecekler, mikrobiyal faktörler gibi diğer tetikleyici faktörlere yanıtı arttırabilmektedir (90).

Hastaların fiziksel görünümü özgüven eksikliğine, anksiyeteye ve depresyona neden olabilmektedir; bu da psikolojik strese ve uyku kalitesinin düşmesine neden olabilir (91,92). Kötü uyku kalitesi ile rozasea ve klinik şiddeti arasında ilişki bulunmuştur (93). Bu durumun uyku eksikliğinin MMP-9, TLR-2 ve CAMP ekspresyonlarını artırarak derideki bölgesel enflamatuar faktörleri etkileyebilmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (94–96). Ayrıca, VEGF ekspresyonunun artması ve anjiyogenezin tetiklenmesi, yetersiz uykuya yanıt olarak ortaya çıkabilmektedir (93).



Şekil 1. Rozasea patogenezine katkıda bulunan faktörlerin şematik çizimi (71)

2.1.4 Klinik özellikler

Rozasea, sıklıkla sentrofasiyal bölgeyi (yanaklar, çene, burun ve alın) ve gözleri etkileyebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Nadiren boyun ve saçlı deri tutulumu da görülebilir. Rozasea tekrarlayan flushing atakları, persistan eritem, inflamatuar papül/püstül, telenjiektazi ve fimatöz değişiklikler ile karakterizedir (2). Fimatöz değişiklikler erkeklerde daha sık görülür ve sıklıkla burunda lokalizedir(1). Flushing atakları rozaseanın başlangıç bulgusu olabilir, persistan eriteme eşlik edebileceği gibi tek başına da bulunabilir. Rozasea hastalarında persistan eritem en az 3 ay sürelidir, periorbital ve perioküler bölgeler korunmuştur. Hastaların derileri genellikler hassastır. Hastalarda deri kuruluğu, yanma ve batma gibi şikayetler görülebilir (10). Göz tutulumu da hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. Hastaların yarısından fazlasında kuruluk, yabancı cisim hissi, fotofobi, konjonktivit, blefarit ve nadiren keratit gibi oküler bulgular görülür (97).

Rozaseanın klinik sınıflaması 2002 yılında Ulusal Rozasea Derneği Uzman Komitesi (National Rozasea Society Expert Committee, NRSEC) tarafından geliştirilmiştir. Komite klinik bulguları göz önüne alarak eritematotelenjiyektazik tip

(ETR), papülopüstüler tip (PPR), oküler tip ve fimatöz tip olarak dört farklı rozasea alt tipini ve bir klinik varyant olarak granülomatöz rozaseayı tanımlamıştır(98).

Eritematotelenjiektazik tip: En sık görülen rozasea alt tipidir. Esas olarak flushing ve persistan santral yüz eritemi ile karakterizedir. Santral yüz ödemi, yanma batma hissi, cilt hassasiyeti, deri kuruluğu ve kepeklenme görülebilir. Eritem; flushing atakları sırasında yüzün periferal kısımları, boyun ve göğüs üst kısmına yayılabilir ancak periokuler alan tipik olarak korunur. Telenjiektaziler bu alt tipte sık görülmekle birlikte tanı için gerekli değildir (25,99,100).

Papülopüstüler tip: ETR'de görülen sentrofasiyal geçici veya persistan eriteme eşlik eden papül ve püstüller ile karakterizedir. PPR'de periorifisyel bölgelerde de görülebilen papül ve püstüller lezyonlar akne vulgarise benzemekle beraber komedon olmaması ile ayırt edilebilir. ETR'de görülen yanma batma hissi, flushing, persistan eritem, telenjiektazi ve ödeme ek olarak; eritemli ince skuamlı plaklar, oküler inflamasyon ve fimatöz değişiklikler de görülebilir (98,100).

Fimatöz tip: Deride diffüz kalınlaşma, düzensiz yüzey nodülaritesi ve porlarda genişleme ile karakterize alt tiptir. Fimatöz rozasea burun (rinofima), çene (gnatofima), alın (metofima), kulaklar (otofima) ve göz kapaklarını (blefarofima) etkileyebilir. Rinofima en sık görülen prezentasayondur. Erkeklerde daha sık görülür. Sebase glandlarda hiperplazi ve konnektif dokuda fibrozis önemli bulgusudur. Sıklıkla ETR ve PPR'den sonra veya bunlarla beraber ortaya çıkmaktadır (98,101).

Oküler tip: Gözlerde bilateral interpalpebral konjonktival hiperemi, yabancı cisim hissi, yanma veya batma, kuruluk, kaşıntı, konjonktiva ve göz kapağı kenarında telenjiektaziler, blefarit, konjonktivit ve göz kapağı kenarlarında düzensizlik gibi belirti ve bulgularla karakterize rozasea alt tipidir. Hastalarda punktat keratit, korneal infiltrat/ülser veya marjinal keratit gibi korneal komplikasyonlar ile görme kusurlarına neden olabilmesi nedeniyle önemlidir. Diğer alt tiplerle beraber görülebildiği gibi deri bulguları olmadan tek başına da ortaya çıkabilmektedir (98,102).

NRSEC 2002 sınıflamasına göre rozaseanın sadece sert, sarı, kahverengi veya kırmızımsı kutanöz papül veya geniş granülomatöz nodüllerle karaktarize granülomatöz alt tipi rozasea varyantı olarak kabul edilmiş fakat steroid ilişkili

rozasea, periorifisyel dermatit ve piyoderma fasiyale yeterli dayanak bulunmadığı gerekçe gösterilerek klinik tiplere dahil edilmemiştir(98).

Alt tiplere dayalı sınıflamanın hastaların tamamını kapsamaması ve birden fazla alt tipe sahip hastaların sınıflandırılmasındaki zorluklar nedeniyle Küresel Rozasea Consensus (ROSCO) 2016 yılında fenotipe yönelik sınıflama sistemini önermiştir (103). NRSEC de 2017 yılında benzer şekilde fenotipe yönelik sınıflamayı önermiş ve güncellemeye gitmiştir. Fenotipler; tanısal, primer/majör ve sekonder/minör olarak üçe ayrılmıştır (104).

Tanısal fenotipler

Sentrofasiyal eritem: Periyodik olarak şiddetlenebilen burun ve yanakların medialinde karakteristik bir paternde persistan eritemdir. Fitzpatrick tip I'den IV'e kadar rozaseanın en sık belirtisidir. Fitzpatrick tip V ve VI'da eritemi tespit etmek zor olabilir.

Fimatöz değişiklikler: Glandüler hiperplazi, dilate foliküller, ciltte kalınlaşma veya fibrozis ile karakterizedir. Rinofima en sık görülen formdur.

Majör fenotipler

Papül ve püstüller: Genellikle gruplar halinde, sentrofaiyal bölgede baskın olarak bulunan, kubbe şeklinde, inflamatuar papüller ve püstüllerle karakterizedir. İnflamasyon foliküller ünitenin dışına yayılırsa nodül ve plaklara neden olabilmektedir.

Flushing: Tetikleyici faktörlerle nörovasküler uyarılmaya bağlı olarak tekrarlayan kızarma atakları ile karakterizedir.

Telenjiektazi: Fototip I'den IV'e kadar olan hastalarda çoğunlukla sentrofasiyal bölgede görülen, cilt yüzeyine yakın küçük kan damarlarının dilatasyonu ile karakterize oluşumlardır.

Oküler belirtiler: Birçok hastada görülür. Deri lezyonları olamadan ortaya çıkabilmesi ve görme kusurlarına neden olabildiği için önemlidir.

Minör fenotipleri

Yanma ve batma: Sıklıkla pullanma olmadan eritematöz cillte ortaya çıkmaktadır.

Ödem: Yumuşak veya sert karakterde olabilir. Flushing atakları ve persistan eriteme sekonder oluşabilmektedir.

Kuru görünüm: Santral yüz derisi kuru cildi anımsatacak şekilde pürüzlü ve pullu görünümde olabilir. Yanma ve batma hissine bağlı kaşımaya sekonder oluşabilmektedir.

2.1.5 Tetikleyiciler

Rozasea hastalarında hastalığın başlamasında, devam eden süreçte semptom ile bulgularının artmasında ve şiddetlenmesinde etkili birçok endojen ve ekzojen tetikleyici faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında ani sıcaklık değişiklikleri, UV radyasyon, rüzgar, düşük nem, mikroorganizmalar, emosyonel stres, baharatlı yiyecekler, sıcak içecekler, egzersiz, alkol, topikal ilaçlar, kozmetikler ve sigara yer almaktadır (39). Bu faktörler patogenezde bahsedilen reseptörleri ve ilişkili mekanizmaları aktive ederek hastalığı tetikleyebilmektedirler (72) (Tablo-1)

Tablo 1. Tetikleyiciler ve aktivasyon yolları

Aktivasyon yolu	Tetikleyiciler
İnflamazom	UV ışınları, rüzgar, egzersiz, alkol, emosyonel stres, kozmetikler, mikroorganizmalar
TLR-2	UV ışınları, emosyonel stres, alkol, egzersiz, mikroorganizmalar, topikal ilaçlar
TRPV1	Emosyonel stres, sıcak, egzersiz, alkol, baharatlı yiyecekler
TRPV2	Sıcaklık
TRPV4	UV ışınları, düşük nem
TRPA1	Soğuk hava, baharatlı yiyecekler, kozmetikler

2.1.6 İlişkili hastalıklar

Rozasea hastalarının derilerinde saptanan mikst inflamatuar infiltrat, serumda inflamatuar/antiinflamatuar sitokin dengesinin bozulması ve antienflamatuar ilaçların tedavide başarısı hastalığın inflamatuar karakterde olduğunu düşündürmektedir (105,106). Kronik inflamasyon çeşitli sistemik hastalıkların gelişmesinde etkilidir. Rozaseanın vasküler anormallikler ve inflamatuar disregülasyonla seyreden kronik inflamatuar doğası nedeniyle, hastalığın morbidite ve mortaliteyi etkileyebilecek sistemik komorbitelerle ilişkili olabilen sistemik inflamatuar bir hastalık olduğu görüşü benimsenmiştir (107). Rozasea; kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, metabolik sendrom ve maligniteler gibi birçok sistemik hastalık ile ilişkilendirilmiştir (5).

Kronik inflamasyon ateroskleroz ve ona bağlı komplikasyonların gelişmesinde etkilidir (108). Rozasea ile aterosklerozun patogenezinde artmış katelisidin aktivitesi ortaktır(30,109). Katelisidin antimikrobiyal aktivitesinin yanı sıra immünmodülatör olarak işlev görür ve inflamatuar genlerin ekspresyonunu indükleyerek sitokin ve kemokin salınımını arttırır(109). Çalışmalarda katelisidin eksikliği olan farelerin ateroskleroza karşı korunduğu saptanmıştır (110). Rozasea ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmelidir (111). Hastalık KAH dışında periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom gibi birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörüyle de ilişkilendirilmiştir (111).

Rozasea hastalarında gastrointestinal hastalıkların insidansı daha yüksektir (5). Hastalığın inflamatuar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, malabsorbsiyon ve SIBO gibi komorbitelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Rozasea hastalarında inflamatuar bağırsak hastalığı insidansının antibiyoterapi kullanımı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (113).

Yeni başlangıçlı migren riski genel popülasyona kıyasla rozasealı kadın hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu risk oküler rozasea hastalarında daha yüksektir (114). Her iki hastalıkta patogenezde rol alan vasküler anormallikler ile alkol ve emosyonel stres gibi ortak tetikleyici faktörler bulunmaktadır (115). Hastaların

genel popülasyona oranla, Alzheimer hastalığı başta olmak üzere demans ve Parkinson hastalığı riskinin arttığı saptanmıştır (116,117).

Rozasea daha yüksek depresyon skorları, düşük öz saygı, damgalanma duygusu ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (118–120). Ayrıca emosyonel stres ve anksiyete rosacanın başlangıcında ve şiddetlenmesinde rol oynamaktadır. Çalışmalarda rozasea tedavisinin yaşam kalitesinin artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir(121).

Tip 1 DM, çölyak hastalığı, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar rozasea hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek insidansta görülmektedir (122). Bu ilişkiyi hastalar ile tip 1 DM, romatoid artrit ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar arasında risk oluşturan ortak gen lokuslarının saptandığı genom çalışmaları açıklayabilmektedir (11).

Rozasea hastalarında tiroid kanseri ve bazal hücreli kanser gelişme riskinin arttığı öne sürülmüştür (123). Ayrıca genel popülasyonla kıyaslandığında meme kanseri ve karaciğer kanseri insidansı da daha yüksek saptanmaktadır (124).

2.1.7 Tanı kriterleri

2002 yılında NRSEC tarafında rozasea tanısını standardize edebilmek amacıyla sınıflandırma sistemi geliştirmiş, tanı kritelerini primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayırmıştır(98). Ancak sınıflama sistemindeki yetersizlikler nedeniyle 2016 yılında Küresel Rozasea Consensus (ROSCO), 2017 yılında da benzer şekilde NRSEC fenotipe dayalı yaklaşımı önermiş ve bu yaklaşımla güncel tanı kriterleri oluşturulmuştur(103,104). Fenotipler; tanısal, primer ve sekonder olarak ayrılmıştır ve tanı için en az bir tanısal fenotip ya da 2 primer fenotip yeterli bulunmuştur. Minör fenotiplerin ise tanıda yeri yoktur (Tablo-2).

Tablo 2. Güncel tanı kriterleri

Tanısal bulgular	**Primer bulgular**	**Sekonder bulgular**
Sentrofasiyal eritem Fimatöz değişiklikler	Papül ve püstüller Flushing Telenjiektaziler Oküler belirtiler	Yanma ve batma hissi Yüzde ödem Deride kuru görünüm

2.1.8 Histolojik özellikler

Rozasea hastalarında deri biyopsi bulguları genellikle nonspesifiktir ve tanıda nadiren kullanılmaktadır. Biyopsi tanının net olmadığı ya da diğer tanıların dışlanması gerektiği durumlarda kullanılmaktadır. ETR'de patoloji kesitlerinde üst dermiste kapilllerlerin vazodilatasyonu, dermal ödem, plazma hücrelerinin de eşlik edebildiği perivasküler ve perifoliküler lenfohistiyositik inflamasyon görülmektedir. PPR'de ise papüler lezyonlarda lenfositler, nötrofiller ve plazma hücrelerinden oluşan dermişte belirgin perivasküler ve perifoliküler inflamatuar infiltrat görülerken, püstüler lezyonlarda ise folikülin sınırlarının ötesine yayılan yüzeyel nötrofil infiltrasyonu görülmektedir. Perifoliküler lenfohistiyositik inflamasyonun yoğunluğu hem ETR hem de PPR de rozasea şiddetiyle ilişkilidir. Fimatöz değişikliklerde ise histolojik olarak sebase bez hiperplazisi, foliküler tıkaçlar, dermisin belirgin kalınlaşması, fibrozisi ve dermal müsin birikimleri görülebilmektedir. Patolojik kesitlerde tüm tiplerde demodeks akarlarına rastlanabilmektedir (25,125,126).

2.1.9 Ayırıcı tanı

Rozasea farklı fenotiplere sahiptir ve sahip olduğu fenotipler ile birçok hastalığın ayırıcı tanısına girmektedir.

Rozaseanın primer bulgularından olan flushing benign ve malign durumlarda görülebilmektedir. Benign nedenler arasında menapoz, emosyonel stres, topikal ajanlar, sistemik tedaviler, serotonin sendromu, alkol, yiyecek katkı maddeleri, infüzyon reaksiyonları, nörolojik durumlar ve hipertiroidizm yer almaktadır. Malign nedenler ise sıklıkla feokromasitoma, karsinoid sendrom, medüller tiroid karsinom, bronkojenik karsinom ve renal hücreli karsinomlardır (127,128).

Rozaseada görülen papül ve püstüller birçok hastalığı ayırıcı tanıya sokmaktadır. Bunlardan en önemlisi aknedir. Akne vulgaris sebase bezlerin yoğun olduğu bölgelerde bulunmaktadır ancak; eritem ve telenjiektazi sıklıkla kliniğine eşlik etmez ve hastalarda papülopüstüler lezyonlara eşlik eden komedonların varlığı ile rozaseadan ayrılmaktadır (129). Demodikosiz; rozasea ile benzer bölgelerde kaşıntılı papül ve püstüllere neden olur. Demodeks akarlarının rozasea etyopatogenezinde de

rol oynaması nedeniyle mevcut lezyonların ayrımı zor olabilmektedir. 5/cm2 'den fazla akar olması demodikozis lehine kabul edilmiştir (130).

Yüzde kaşıntı ve eritem yapabilen seboreik dermatit ve kontakt dermatitler de ayırıcı tanıda yer alır. Seboreik dermatit yüz dışında saçlı deri, göğüs ve kıvrım yerlerinde de tutulum yapması ve sarı skuamları ile ayrılırken; kontakt dermatitler kaşıntı ve eriteme ek papüloveziküler, büllü ve krutlu lezyonları ile ayrılabilmektedir (131).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve dermatomiyozit ayırıcı tanıya giren romatolojik hastalıklardandır. Her iki hastalıkta da malar bölgede görülen eritem rozaseanın santral eritemi ile karışabilmektedir. SLE; rozaseadan flushing, püstül, telenjiektazilerin olmaması, mevcut sistemik bulgular ve laboratuvar anormallikleriyle ayrılabilir (132). Dermatomiyozit ise hastalığa özgü gottron papüller, heliotrop kızarıklık ve kas bulguları rozaseadan ayrılabilmektedir(133).

Ailesel bir genodermatoz olan Haber sendromu kserosis, persistan fasiyal eritem ve telenjiektaziler ile rozasea ayırıcı tanısında yer alır (134). Lupus miliaris disseminatus faciei, sarkoidoz da granülomatöz lezyonları ile rozasea ayırıcı tanısına girmektedir (135,136).

2.1.10 Tedavi

2.1.10.1 Genel önlemler ve hasta eğitimi

Rozasea yönetiminde hastalık ve tetikleyiciler hakkında hasta eğitimi çok önemlidir. Hastalar sıklıkla UV radyasyon, sıcak, alkol tüketimi, sıcak veya baharatlı yiyecekler ile kolayca kızaran hassas bir cilde sahiptir. Birden fazla tetikleyici hastalığı uyarabilmektedir. Hastalarda bunların tanınması ve tetikleyici faktörlerden kaçınma konusunda bireyselleştirilmiş bir yaklaşımda bulunmak gerekmektedir(137).

Hastalar fotoproteksiyon konusunda bilgilendirilmelidir. UV ışığının rozaseada inflamasyonu, anjiyogenezi, telenjiektaziyi ve fibrozisi artırdığı bilinmektedir; bu da güneş koruyucu ile uygun fotokoruma yapılmasını ve UV radyasyondan kaçınmayı gerektirir (4,138). Yıl boyunca rutin olarak en az 30 SPF'li ve çinko oksit, titanyum dioksit, dimetikon veya siklometikon gibi silikonlar içeren fiziksel güneş koruyucular kullanmaları önerilir (137,139).

Cilt bariyeri disfonksiyonu rozasea patogenezinde ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır, bu nedenle tedavide çeşitli temizleyiciler ve nemlendiriciler ile cildin doğal bariyer yeteneklerinin geri kazandırılması amaçlanmaktadır. Tedaviler ile bariyer disfonksiyonun iyileştirilmesi hem enflamasyonun azaltılmasını hem de irritan partiküllerin uzaklaştırılmasını sağlar(140,141). Nemlendiricilerin kokusuz ve sürfaktan içermeyen ürünler olmasına dikkat edilmelidir. Yüksek pH'lı temizleyiciler stratum corneum'a zarar verebileceğinden, fizyolojik pH'ı koruyan irritan olmayan temizleyiciler tercih edilmelidir (142).

Yeşil pigment içeren kozmetikler persistan eritemi maskelemekte oldukça başarılıdır (143). Ancak hastalara dikkatli kullanmaları ve irritasyona neden olan kozmetiklerden kaçınmaları önerilmelidir. Sonuç olarak rozasea hastalarında güneş koruyucular, temizleyiciler ile nemlendiricilerden oluşan ve tetikleyicilerden kaçındıkları günlük rutinler oluşturulması tedavide önemlidir (129)

2.1.10.2 Topikal tedaviler

Son yıllarda rozasea sınıflamasında alt tipten fenotipe dayalı sınıflamaya geçilmesi ile tedavi seçiminde bireysel semptomlara daha iyi uyacak ve optimum sonuçlar elde edecek yaklaşımlar benimsenmiştir (144). Topikal tedavilerin seçiminde hastaların fenotipi, cilt tipi, ilacın etkinliği, etki mekanizması ve tolere edilebilirliği gibi faktörler dikkate alınmaktadır. Rozasea için FDA tarafından onaylanmış dokuz ajan vardır (145).

Brimonidin ve oksimetazolin rozaseada persistan eritemde kullanılması için onay almış iki terapötik ajandır (72). Persistan eritemin temelinde yüzeyel kan damarlarındaki vazoaktif düz kasların anormal dilatasyonu vardır. Bu düz kasların a-adrenerjik reseptörler ile uyarılması ile vazokonstriksiyon oluşur ve yüz eriteminde görünür azalma sağlar. Brimodin bir alfa-2 agonistidir, kutanöz vazokonstrüksiyon yoluyla etki eder ve ayrıca antienflamatuar etkilere sahiptir. Hızlı başlayan etkisi yaklaşık 12 saat sürmektedir. Oksimetazolin ise alfa-1 reseptörlerini hedefler, vazokonstrüksiyon ile etki gösterir ancak antiinflamatuar etkileri yoktur. Etkisi brimodine kıyasla daha yavaş başlar ve 8-10 saat kadar sürer (137,146).

Metranidazol, azaleik asit ve ivermektin rozaseada papül ve püstüllerin tedavisinde oldukça etkilidir (147). Topikal metronidazolün antienflamatuar ve antioksidan etkisinin, nötrofillerden ROS salınımının azaltılması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. %0.75 ve %1'lik formları mevcuttur(148,149). Azelaik asit, %15 jel olarak onaylanmıştır, nötrofilik hücre membranındaki NADPH oksidaz aktivitesini inhibe ederek ROS aktivitesini azaltır, eritem ve enflamatuar lezyonlarda etki göstermektedir (137). İvermektin *D. folliculorum'a* karşı antiparazitik aktiviteye sahiptir. Ayrıca antiinflamatuar etkili IL-10 artışı, IL-1b ve TNF-alfa gibi proenflamatuar sitokin inhibisyonu, nötrofilik fagositoz ve kemotaksisin azalmasını sağlayarak antiinflamatuar etkinlik göstermektedir. Günde 1 kez uygulanan ivermektin %1 kremin günde 2 kez uygulanan %0.75 metranidazol kremden daha etkili olduğu ve benzer endikasyonla kullanılan azaleik asit jele kıyasla daha az kaşıntı, yanma veya kuruluk gibi şikayetlere neden olduğu saptanmıştır (150,151).

Sodyum sülfasetamid antiinflamatuar etkisi ile kullanılabilen bir diğer ajandır. %0,75 metronidazol ile kombinasyonu monoterapiye göre daha etkili bulunmuştur. Antiinflamatuar ve immünmodülatör etkili ajanlar olan pimekrolimus ve takrolimus tedavide özellikle steroid ilişkili rozaseada etkili olduğu saptanmıştır. Topikal tedavide permetrin, klindamisin, benzoil peroksit jel de kullanılabilmektedir ancak bunların etkinliğine dair kısıtlı veri vardır (137). Son zamanlarda benzoil peroksit preparatlarında taşıyıcı olarak mikrokapsüllerin kullanımı ile neden olduğu irritasyon azalmış ve FDA tarafından 2022 yılında rozasea tedavisinde endikasyon almıştır (152). Topikal dapson da antienflamatuar etkileri olan bir antibakteriyeldir ve ABD'de rozasea için onay almıştır (153).

2.1.10.3 Sistemik tedaviler

Tetrasiklin grubu (tetrasiklin, doksisiklin ve minosiklin) oral ajanlar rozaseada papül ve püstüllerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tetrasiklinlerin rozasea tedavisindeki klinik etkinliği temel olarak antienflamatuar etkilerine ve anjiyogenez, lökositik kemotaksis, enflamatuar sitokinler, matriks metalloproteinazlar üzerindeki inhibitör etkilerine bağlanmıştır. Tetrasiklinler, subantimikrobiyal dozlarda antienflamatuar etkinlik göstermektedir ve bu sayede daha az antibiyotik direnci insidansı ile inflamatuar lezyonların azaltılmasını sağlamaktadır(154). Oral

doksisiklinin 40 mg'lık subantimikrobiyal dozu, rozasea püstül ve papüllerinin tedavisinde oral tedaviler arasında en güçlü kanıta ve etkinliğe sahiptir, rozaseadaki inflamatuar lezyonların tedavisi için FDA tarafından onaylanmış tek sistemik ajandır (145).

Papül ve püstüllerin tedavisinde eritromisin, azitromisin ve klaritromisin gibi makrolidler kronik inflamatuar bozukluklarda immünomodülatör etkileri sayesinde genellikle tetrasiklinlere karşı intoleransı olan veya dirençli hastalığı olan hastalar için etkili ve güvenli seçeneklerdir (155,156). Oral metranidazol ve çinko sülfat da papül ve püstüllerin tedavisinde alternatif olarak kullanılabilmektedir (157,158).

İzotretioninler rozaseanın tedavilere dirençli persistan eritem ve papülopüstüler lezyonlarının tedavisinde etkilidir. Eritem ve inflamatuar lezyonların dört ay kullanılan 10 mg/gün oral izotretinoin tedavisine iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Daha uzun süre alındıklarında fimatöz değişikliklerde de önemli bir iyileşe sağladıkları gözlenmiştir. Terapötik etkileri oral antibiyotiklere göre daha yavaş ortaya çıksa da uzun süreli kronik antibiyoterapiden kaçınmak için tercih edilebilmektedirler (159).

Karvedilol ve propranolol gibi oral beta blokerler de rozasea tedavisinde eritem ve flushingin azaltılmasında kullanılabilen sistemik ajanlardır. Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri inhibe eder, kızarma reaksiyonlarını şiddetlendirebilen anksiyete ve taşikardiyi azaltır. Hipotansiyon, bradikardi, somnolans ve bronkospazm gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerekmektedir (160).

2.1.10.4 Lazer ve ışık tedavileri

Lazerler ve ışık tedavileri rozaseada özellikte eritem, telenjiektazi ve fimatöz değişikliklerin tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan ışık tedavisi intense pulsed light (IPL)'dır. Lazerler ise pulsed dye lazer (PDL, 585−595 nm), potassium titanyl phosphate (KTP, 532 nm) lazer, long-pulsed neodymium:yttrium-aluminum-garnet lazer (Nd:YAG, 1064 nm), karbon dioxide (CO_2) ve erbium:yttrium-aluminum-garnet (Er:YAG) lazerdir (161).

IPL'ler özel filtreleri ile dokudaki kromoforları hedef alır ve eritem, telenjiektazi, fimatöz değişikliklerde monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde

kullanılabilir (137). PDL ise oksihemoglobini hedef alarak eritem ve telenjiektazilerde etkilidir ayrıca demodeks yoğunluğunu azalttığı da gösterilmiştir (162). KTP ve Nd:YAG lazer de eritem ve telenjiektazi tedavisinde etkilidir ancak Nd:YAG lazerler skar riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (161).

CO2 ve Er:YAG lazer ablatif lazerlerdir ve rozaseada fimatöz değişikliklerin tedavisinde oldukça etkilidirler. Tedavi sonrası hastalarda gelişebilen eritem, ödem, krutlanma iyileşmeyi geciktirerek skar ve dispigmentasyon gelişimine neden olabilmektedir, bu nedenle dikkatli uygulanmalıdırlar (137).

2.1.10.5 Cerrahi tedaviler ve diğer tedavi yöntemleri

Fimatöz değişiklerin tedavisinde cerrahi yöntemler kullanılabilmektedir. Lokal veya genel anestezi altında yapılabilen tanjensiyel eksizyonlar ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Radyofrekans ablasyon, dermaabrazyon, elektrocerrahi, bipolar elektrokoagülasyon ve kriyoterapi etkili bulunan diğer yöntemlerdir. Tüm bu yöntemler taşıdıkları skar riski nedeniyle dikkatli uygulanmalıdırlar (72,163).

Botulinum Toksini (BTX), periferik otonom sinirlerde asetilkolin reseptörler blokasyonu, SP salınımının engellenmesi ve mast hücre degranülasyonunun blokasyonu gibi mekanizmalar ile rozaseanın refrakter eriteminin tedavisinde intradermal enjeksiyon yöntemi ile kullanılabilmektedir (164,165). Rozaseada etkili olduğu düşünülen bir diğer enjeksiyon tedavisi IL-17 inhibitörü olan sekukinumabdır. Sekukinumab tedavisi rozaseanın dirençli papülopüstüler lezyonlarında kullanılabilmektedir (166).

2.2 VİSFATİN

Adipoz doku yağ depolaması dışında salgıladığı adipokinler ile endokrin sistemin bir parçası gibi çalışmaktadır. Visfatin 52 kDa ağırlığında ve 491 aminoasitten oluşan adipokin ailesi bir polipeptitdir. 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (167). İlk olarak 1994'te keşfedilmiş ve B lenfosit öncüllerinin gelişiminde rol oynayan bir büyüme faktörü olan Pre-B koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak tanımlanmıştır (168). 2002 yılında nikotinamid fosforibozil transferaz aktivitesinin keşfedilmesi ile Nampt olarak da isimlendirilmiş, 2005 yılında ise Fukuhara ve

arkadaşları tarafından insülin benzeri etkileri olduğu keşfedilmiş ve yoğun olarak visseral adipoz dokudan salgılandığı için visfatin adını almıştır (169)

Visfatinin iki formu bulunmaktadır. İntrasellüler form nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ilişkili enzim aktivitesinde görevlidir (170). Ekstrasellüler form ise temel olarak visseral yağ dokudan salgılanmasına karşın farklı hücre tiplerinden de sentezlenmektedir ve parakrin/endokrin etkiler göstermektedir (171). Adipositler dışında lenfosit, lökositler, hepatosit, iskelet kası, nefrosit, pnömosit ve plasentada da sentezlenmekte, insülinomimetik etkileri dışında obezite, DM, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve sistemik inflamasyonun patogenezinde rol oynamaktadır (172).

Visfatin miyositlerde ve adipositlerde insülin reseptörüne insülinden farklı bir bölgeye bağlanarak insülinomimetik etki göstermekte ve adiposit ve kas hücrelerinde glikoz alınımını, hepatositlerden ise glikoz çıkışını azaltarak plazma glukozunu düşürmektedir (169). Sıçan modellerinde pankreasta beta hücrelerine bağlanan visfatin fizyolojik konsantrasyonlarda insülin salınımını arttırırken, yüksek konsantrasyonlarda bu etkisinin aksine beta hücre canlılığında azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir (173). Çalışmalarda tip 2 DM hastalarında serum visfatin konsantrasyonları kontrol gruplarına kıyasla yüksek saptanmış ve DM patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (174).

Obez hastalarda serum visfatin seviyeleri kontrol gruplarına kıyasla yüksektir. Bu durumun obeziteyle artan visseral yağ dokusunun yüksek miktarda visfatin salgılamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (175). Ayrıca artan visfatin insülin sinyalizasyonunu bozarak obez hastalarda insülin direncine neden olabilmektedir (176).

Visfatinin inflamasyon süreciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Proinflamatuar sitakinler olan TNF -α, IL-1β ve IL-6 üretimini arttırdığı ve makrofaj aktivasyonunu arttırak proinflamatuar sitokin salgısını arttırdığı gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada ise yüksek konsantrasyonlarının antiinflamatuar sitakinler olan IL-10 ve IL-1Ra ekpresyonunu arttırdığı saptanmıştır (177). Visfatinin inflamatuar süreçlerle ilişkisi patogenezinde inflamasyonun izlendiği hastalıklarla ilişkilendirilmesine neden olmuştur.

Fibroblastlar üzerinde proliferatif etkisiyle tip 1 ve 3 kollojen sentezini arttırmakta, miyokardiyal fibrozis patogenezinde rol almaktadır. Ayrıca aterosklerotik plaklar ile serum visfatin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (178). Visfatinin proanjiogenik etkileri de mevcuttur. Anjiogenezde görevli MMP-2, MMP-9, VEGF, VEGF reseptör 2 ekspresyonu ve aktivitesini arttırdığı saptanmıştır.(179) Proinflamatuar etkileri ve ROS üretimini artışa neden olması ile endotelyal disfonksiyon sürecinde de rol almaktadır. Tüm bu mevcut bulgularla visfatinin kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde insülin direncini arttırması, proinflamatuar ve kardiyovaküler etkileri ile metabolik sendrom patogenezinde de etkilidir (175).

İnsan keratinositlerinde ve sebositlerinde visfatin ekspresyonu gerçekleştiği, aynı zamanda fibrosit ve keratinositlerin de visfatin ile uyarılabildiği gösterilmiştir (180). Psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum visfatin seviyesi yüksek bulunmuş ve tedavi ile serum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda hastalık şiddeti ve lezyon genişliği ile korele seyrettiği saptanmıştır (181). Benzer şekilde atopik dermatit, akne vulgaris ve Behçet sendromu gibi diğer inflamatuar dermatozlarda da serum yüksekliği gösterilmiştir (182–184). Rozasea patogenezinde sebase gland hiperplazisi ve disfonksiyonu görülmektedir. Rozasea hastalarının sebase glandlarında leptin, resistin, SERPINE1 ve visfatin gibi adipokinlerin ekspresyonu gösterilmiş ve bu durumun patogenezdeki karakteristik inflamatuar ortamın gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (185). Sonuç olarak visfatin derinin inflamatuar dermatozları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL

Tez konusu T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız; T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 29.05.2024 tarihli E-96317027-514.10-246022420 sayılı ve KAEK/22.05.2024.06 konu numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır (EK-2).

3.2 ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

15 Haziran 2024 ve 15 Ocak 2025 tarihleri arasında Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, 18-65 arası, dışlama ve dahil etme kriterlerine uygun, çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan, klinik olarak rozasea tanısı almış 63 hasta ile klinik olarak tinea unguium tanısı ile sistemik tedavi başlama endikasyonu konulan cinsiyet olarak eşleştirilmiş 61 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda dışlama kriterleri olarak hastalarda; son 3 ayda sistemik immünsüpresif ve/veya antiinflamatuar ilaç kullanım öyküsü olması, eşlik eden akut/kronik sistemik veya deriye sınırlı inflamatuar hastalığı olması, konjenital veya genetik hastalığı, immün yetmezliği, mental retardasyonu olması, bilinen hipertansif hastalık, tip I veya II diyabetes mellitus, serobrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olması, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanması, kadın hastaların gebe veya laktasyon döneminde olması, alkol kötüye kullanım öyküsü olması, antihipertansif veya antiagregan ilaç kullanımının olması, VKİ 30'dan büyük olması, mikroskopik incelemede >5 ader/cm2 demodeks akarı olması belirlenmiştir. Bu kriterler göz önüne alınarak uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce dışlanmıştır.

3.3 ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamız prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın amacı anlatılmış ve hem hasta hem de kontrol

grubundaki katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmada veri toplama aracı olarak özel hazırlanan olgu bildirim formu kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, meslek, özgeçmiş, soy geçmiş, kilo, boy, BMI, bel çevresi, kan basıncı, sigara ve alkol kullanımları olgu bildirim formuna kaydedilmiştir. Hasta grubunda anamnez alınırken mevcut şikayetleri, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, başlangıç şikayetleri, aile öyküsü, daha önce ve başvuru sırasında rozasea tedavisi için aldığı ilaçlar, tetikleyici faktörler sorgulanmıştır. Dermatolojik muayane ile hastaların fitzpatrick deri tipi, rozasea alt tipi, rozasea yerleşim yeri ve lezyonları belirlenmiştir. Alt tipler arasında çakışma olması durumunda baskın olan tip kaydedilmiştir. Sadece oküler rozaseası olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca hastalarda rozasea klinik skorlaması ve Rozasea'ya Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQol) yapılmıştır. Hasta takip formu EK-3'te yer almaktadır.

Hasta ve kontrol grubunda 8 saatlik açlığı takiben glukoz, hemogram, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, CRP, sedimentasyon hızı istenmiş ve ölçüm sonuçları hastane otomasyon sisteminden alınmıştır. Nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, RDW, Sİİ değerleri hemogram parametrelerine bakılarak hesaplanmıştır.

Visfatin incelemesinde; 8 saatlik açlık sonrasında, jel içeren 1 adet sarı BD marka biyokimya tüpüne örnek alınmış, 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra santrifüj cihazında 1000xg hızında 20 dk. süreyle ayrıştırılmıştır. Elde edilen plazmalar eppendorf tüplerine alınarak numaralandırılmış ve +4° derece buzdolabında saklanmıştır. Her günün sonunda toplanan biyolojik materyaller, buz küpleri içeren kapalı strafor kutular içerisinde, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında bulunan -80° derece buzdolabına yerleştirilmiştir. Planlanan biyolojik materyal sayısına ulaşılınca, serum örnekleri, Human VF(Visfatin) ELISA Kiti (Elabscience Biotechnology Inc) ile kitin temin edildiği resmi satıcı olan FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti'ne ait laboratuarda ilgili sorumlular tarafından kullanım kılavuzuna uygun şekilde ölçülmüştür. Ölçülen değerler çalışmamızdaki gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

3.4 ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.4.1 Rozasea Klinik Skorlaması

Rozasea Klinik Skorlaması 2004 yılında oluşturulmuştur. Primer özellikler, sekonder özellikler ve global değerlendirme olarak 3 bölümden oluşmaktadır. Primer özellikler kısmında flushing, persistan eritem, papül ve püstüller ve telenjiektaziler değerlendirilir. Sekonder özellikler kısmında yanma ve batma, plaklar, cilt kuruluğu, ödem, oküler bulgular ve fimatöz değişiklikler değerlendirilirken; global değerlendirmede ise hekimlerin rozasea alt tiplerine göre hastayı değerlendirmesi ve hastanın kendisini global değerlendirmesi yer alır. Değerlendirme yapılırken yok, hafif, orta, şiddetli (yok=0 puan, hafif=1 puan, orta=2 puan, şiddetli=3 puan) olarak değerlendirilir ve sonuçlara göre klinik skor hesaplanır. Çalışmaya katılan tüm hastaların Rozasea Klinik Skorlaması yapılmış ve kaydedilmiştir (186).

3.4.1 Rozasea'ya Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (RosaQol)

RosaQol 2007 yılında Nicholson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Duygu, semptom ve fonksiyonlarının değerlendirildiği ölçek toplamda 21 sorudan oluşmaktadır (187). Puanlama; "hiçbir zaman=1 puan", "nadiren=2 puan", bazen=3 puan", "sık sık=4 puan", "her zaman=5 puan" şeklindedir. Rozaseanın semptomları ve hastaların yaşam kalitelerini etkileyen faktörler göz önüne alınarak hazırlanan bir ölçek olduğundan hastalığın takip/tedavisinde ve çalışmalarda spesifik bir yol gösterici olabilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2021 yılında Tosun ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (188). Çalışmaya katılan tüm hastaların Rozasea'ya Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği yapılmış ve kaydedilmiştir.

3.5 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics* paket programı ile analiz edilmiştir. Rozasea hastası olan ve olmayan hastaların tanımlayıcı özellikleri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Normal dağılımda alınan referans değer ±1,96 arasındadır (Kalaycı, 2005). Çalışmada kullanılan glikoz, TG, CRP ve ESH verileri hariç tüm sayısal verilerin normal dağılım kurallarına uyduğu görülmüştür. Rozasea hastası olan ve olmayan hastalar ile visfatin kesme değerlerine

göre sayısal verilerin karşılaştırılmasında *Independent Sample T testi* veya Mann Whitney U Testi ile incelenmiştir. Rozasea hastası olma ve visfatin düzeyleri ile tanımlayıcı özellikleri, metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normallik durumuna göre *Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi* ile incelenmiştir. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir (Büyüköztürk, 2020). Rozasea hastası olan ve olmayan hastalar ile visfatin kesme değerlerine göre çeşitli kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-*Kare Testi* kullanılmıştır. Rozasea hastası olma olasılığını tahmin etmek için *ROC Analizi* yapılmıştır. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, süreç boyunca katkı sağlayan kişiler veya tez danışmanı; çalışmanın tasarlanması, verilerin toplanması, verilerin değerlendirilmesi veya yazım aşamasında karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Bu çalışmada, toplam 124 katılımcı incelenmiştir. Katılımcıların 61'i kontrol grubunu (yüzde 49,2), 63'ü ise rozasea hastası grubunu (yüzde 50,8) oluşturmuştur. Rozasea olan ve olmayan hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

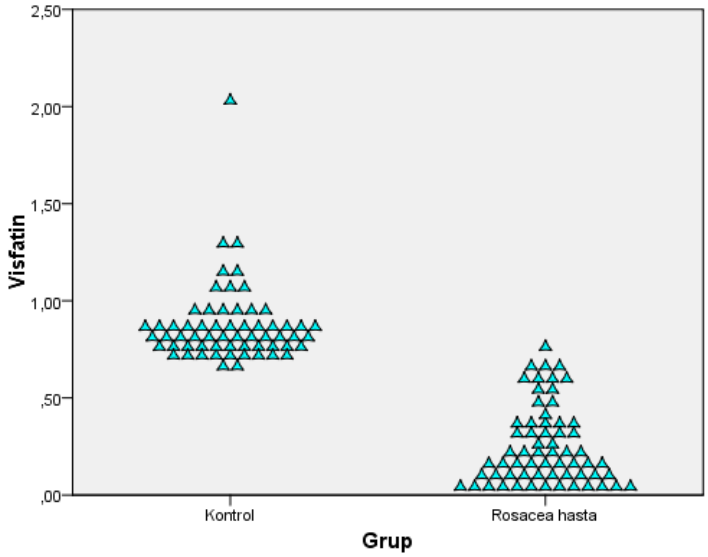
Tablo 3. Rozasea Olan ve Olmayan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Tanımlayıcı özellikler		*Kontrol grubu (n: 61)*		*Rozasea hasta grubu (n:63)*		
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	*p*
Cinsiyet	Erkek	23	37,7	19	30,2	0,485
	Kadın	38	62,3	44	69,8	
Sigara kullanımı	İçmiyor	45	73,8	40	63,5	0,068
	Aktif içici	16	26,2	18	28,6	
	Bırakan	0	0,0	5	7,9	
Alkol kullanım durumu	İçmiyor	49	80,3	57	90,5	0,177
	Aktif içici	12	19,7	6	9,5	
Metabolik sendrom	Yok	54	88,5	41	65,1	**0,004****
	Var	7	11,5	22	34,9	
		Ort.±S.S. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S. (Min.-Max.)*		*p*
Yaş		37,30±8,91 (20-61)		38,65±9,63 (20-59)		0,219
Boy (cm)		171,56±10,23 (154-198)		164,54±7,71 (150-185)		**0,000****
Kilo (kg)		71,82±14,44 (50-103)		72,67±10,92 (54-102)		0,714
BMI		24,23±3,25 (18,17-29,83)		26,77±2,92 (21,09-29,97)		**0,000****
Bel çevresi (cm)		85,39±12,21 (64-113)		93,86±9,48 (76-115)		**0,000****
Visfatin		0,87±0,20 (0,66-2,03)		0,25±0,20 (0,02-0,75)		**0,000****

*Ort.: Ortalama (Mean), S.S.: Standart Sapma (Standard Deviation), Med.: Medyan (Median), Min.: Minimum (Minimum), Max.: Maksimum (Maximum). *p<0,05; **p<0,01; Test istatistiği: Independent Sample T Testi.*

Hastalarda rozasea görülme durumuna göre cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve alkol kullanım durumlarının dağılımları farklılık göstermemiştir *(p>0,05).* Fakat, hastalarda rozasea görülme durumuna göre metabolik sendrom dağılımları arasında farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Kontrol grubundaki hastaların %11,5'inde metabolik sendrom görülürken, rozasea hastalarının %34,9'unda metabolik sendrom görülmüştür. Bu verilere göre, rozasea hastalarında metobolik sendrom görülme oranları, kontrol grubundaki hastalara göre yüksektir.

Hastalarda rozasea görülme durumuna göre kilo ortalamaları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, hastalarda rozasea görülme durumuna göre boy, BMI, bel çevresi ve Visfatin değerleri arasında farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, rozasea hastalarında BMI ve bel çevresi verileri yüksek iken, kontrol grubundaki hastalarda boy ve visfatin değerleri yüksektir. Şekil 1'de rozasea olan ve olmayan hastaların visfatin düzeyleri gösterilmiştir.



Şekil 2. Rozasea Olan ve Olmayan Hastaların Visfatin Düzeyleri

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4'te rozasea olan ve olmayan hastaların metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Rozasea olan ve olmayan hastaların HDL, LDL, ESH, NEU, LEN, MPV, PLT, NLO, PLO ve SII değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, rozasea olan ve olmayan hastaların Sistolik, Diastolik, Glukoz, TG, Kolestrol, CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, rozasea olan hastaların Sistolik, Diastolik, Glukoz, TG, Kolestrol, CRP ve ESH değerleri, kontrol grubundaki hastalara göre yüksektir.

Tablo 4. Rozasea Olan ve Olmayan Hastaların Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Metabolik, inflamatuar ve hematolojik değişkenler	*Kontrol grubu (n: 61)*	*Rozasea hasta grubu (n:63)*	*p*
	Ort.±S.S.	*Ort.±S.S.*	
Sistolik (mmHg)[t]	111,18 ± 11,12	126,87 ± 13,25	**0,000****
Diastolik (mmHg) [t]	72,18 ± 8,70	80,56 ± 9,01	**0,000****
Glukoz (mg/dL) [z]	86,52 ± 14,33	91,9 ± 11,23	**0,003****
TG (mg/dL) [z]	106,08 ± 78,21	119,32 ± 67,59	**0,028***
HDL (mg/dL) [t]	50,44 ± 13,33	50,89 ± 11,58	0,842
Kolestrol (mg/dL) [t]	176,18 ± 34,02	191,21 ± 40,42	**0,027***
LDL (mg/dL) [t]	104,79 ± 29,48	115,65 ± 33,19	0,057
CRP (mg/L)[z]	1,83 ± 2,43	2,97 ± 2,83	**0,003****
ESH (mm/h) [z]	7,05 ± 6,44	9,99 ± 7,21	**0,019***
NEU (10^9/L) [t]	3,90 ± 1,31	4,11 ± 1,15	0,349
LEN (10^9/L) [t]	2,20 ± 0,46	2,17 ± 0,64	0,733
MPV [t]	10,55 ± 0,79	10,65 ± 1,01	0,556
PLT (10^9/L) [t]	270,56 ± 50,17	270,52 ± 62,88	0,997
NLO (N/L) [t]	1,80 ± 0,60	1,98 ± 0,66	0,133
PLO(PLT/L) [t]	126,72 ± 30,48	129,81 ± 35,16	0,603
SII [t]	477,1 ± 173,32	505,95 ± 189,85	0,385

**p<0,05; **p<0,01; t: Independent Sample T Testi. z: Mann Whitney U Testi.*

4.3 Rozasea Olan Hastalar ile Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Tablo 5'te, rozasea olan hastalar ile metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametreler arasındaki korelasyon analiz sonuçları gösterilmiştir

Tablo 5. Rozasea Olan Hastalar ile Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Değişkenler	*Rozasea hastası olma*	*Değişkenler*	*Rozasea hastası olma*
Yaş	0,161	HDL (mg/dL)	0,043
Boy (cm)	**-,345****	Kolestrol (mg/dL)	0,155
Kilo (kg)	0,06	LDL (mg/dL)	0,135
BMI	**,370****	CRP (mg/L)	**,271****
Bel çevresi (cm)	**,355****	ESH (mm/h)	**,251****
Sigara kullanımı	0,132	NEU (10^9/L)	0,121
Alkol kullanım durumu	-0,144	LEN (10^9/L)	-0,069
Metabolik sendrom	**,277****	MPV	0,023
Visfatin	**-,860****	PLT (10^9/L)	-0,038
Sistolik (mmHg)	**,564****	NLO (N/L)	0,148
Diastolik (mmHg)	**,433****	PLO (PLT/L)	0,041
Glukoz (mg/dL)	**,272****	SII	0,08
TG (mg/dL)	**,198***		

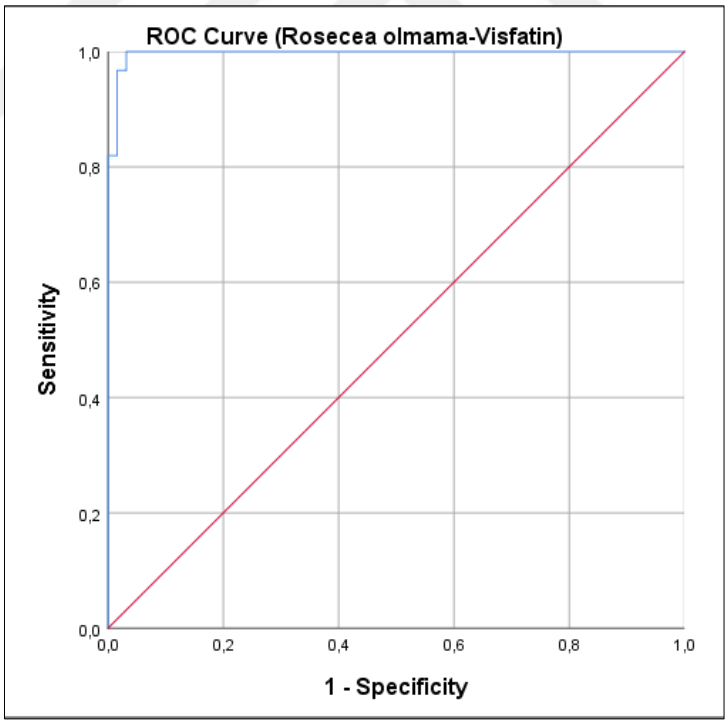
**p<0,05; **p<0,01.*

Rozasea hastası olma ile BMI, bel çevresi, metabolik sendrom varlığı, sistolik basınç, diastolik basınç, glikoz, TG, CP ve ESH değerleri arasında düşük ve orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır *(p<0,05)*. Korelasyon katsayısı, 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir (Büyüköztürk, 2020). Bu verilere göre, hastaların BMI, bel çevresi, metabolik sendrom varlığı, sistolik basınç, diastolik basınç, glikoz, TG, CP ve ESH değerlerinde artış olursa, rozasea hastası olma olasılığı artacaktır.

Rozasea hastası olma ile boy ve visfatin değerleri arasında orta ve yüksek düzeyde negatif ilişki saptanmıştır *(p<0,05)*. Bu verilere göre, hastaların boy ve visfatin değerleri değerlerinde artış olursa, rozasea hastası olma olasılığı azalacaktır.

4.4 Hastaların Visfatin Düzeylerinin Rozasea Hastası Olma Olasılığını Öngörebilmek Amacıyla ROC Analizi Yapılması

Hastaların rozasea hastası olmama olasılığını öngörebilmek için ROC analizi sonuçları Tablo 6 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastaların rozasea olmama olasılığını tahmin etmek için ROC analizi sonuçları

Tablo 6. Hastaların Rozasea Olmama Olasılığını Öngörebilmek İçin ROC Analizi Sonuçları

Test değişkenleri	Area*	Std. hata	p	Kesme değeri	Sensitivite (Duyarlılık) (%)	Spesifite (Özgüllük) (%)	Güven aralığı (95)	
							En Düşük	En Yüksek
Visfatin	,997	,003	,000	0,69	0,0,97	0,98	,990	1,000

**Area Under The Curve (AUC): Eğri altında kalan alan.*

Bu çalışmada ROC eğrisinin altında kalan alanın büyüklüğü hastalarda rozasea hastası olmama olasılığını tahmin edilmesinde istatiksel olarak önem arz etmektedir. ROC analizleri sonucunda hastaların rozasea olup olmadığı hiç ayırma yeteneği olmadığı durumda ROC eğrisi altındaki alanın beklenen değeri 0.50'dir. Mükemmel bir testte ise bu değerlerin 1.00 olması beklenmektedir. Eğri altında kalan değerlerin yorumlanmasında; .90-1.00 = mükemmel, .80-.90 = iyi, .70-.80 = orta, .60-.70 = zayıf ve .50-.60 = başarısız olarak görülebilir (Kanık ve Erden, 2003). Bu kapsamda hastalarda rozasea olup olmama olasılığını tahmin etmede visfatin değişkeninin anlamlı olduğu görülmüştür *(p<0,05).* Bu çalışmada, hastaların rozasea hastası olmama olasılığını tahmin etmede mükemmel bir başarı elde edilmiştir. Hastaların visfatin kesme değeri 0,69'un üzerinde olduğunda, rozasea hastası olma olasılığı %97 olarak doğru bir şekilde tahmin edilmektedir. Kesme değeri 0,69 ve altında ise, bu oran %99'a çıkarak rozasea hastası olma olasılığının doğru bir şekilde belirlenmesini sağlamaktadır.

4.5 Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Tablo 7'de hastaların visfatin kesme değerlerine göre tanımlayıcı özelliklerinin incelenmiştir.

Visfatin kesme değerlerine göre göre cinsiyet, sigara kullanımı ve alkol kullanım durumlarının dağılımları farklılık göstermemiştir *(p>0,05).* Fakat, visfatin kesme değerlerine göre hastalık grubu ve metabolik sendrom dağılımları arasında farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, kesme değeri 0,69 ve altı olan hastaların rozasea hastalığı ve metobolik sendrom görülme oranları, kesme değeri 0,69'un üzerinde olan hastalara göre yüksektir.

Visfatin kesme değerlerine göre kilo ortalamaları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, visfatin kesme değerlerine göre göre boy, BMI ve bel çevresi değerleri arasında farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, kesme değeri 0,69 ve altı olan hastaların BMI ve bel çevresi verileri yüksek iken, kesme değeri 0,69'un üzerinde olan hastalarda boy değerleri yüksektir.

Tablo 7. Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Tanımlayıcı özellikler		*0,69 ve altı (n: 64)*		*0,69 üzeri (n:60)*		
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	*p*
Grup	Kontrol	2	3,1	59	98,3	**0,000****
	Rozasea hasta	62	96,9	1	1,7	
Cinsiyet	Erkek	19	29,7	23	38,3	0,408
	Kadın	45	70,3	37	61,7	
Sigara kullanımı	İçmiyor	41	64,1	44	73,3	0,078
	Aktif içici	18	28,1	16	26,7	
	Bıraktı	5	7,8	0	0,0	
Alkol kullanım durumu	İçmiyor	57	89,1	49	81,7	0,361
	Aktif içici	7	10,9	11	18,3	
Metabolik sendrom	Yok	42	65,6	53	88,3	**0,006****
	Var	22	34,4	7	11,7	
		Ort.±S.S. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S. (Min.-Max.)*		*p*
Yaş		38,27±9,66 (0-59)		37,60±9,10 (20-61)		0,220
Boy (cm)		164,64±7,62 (150-185)		171,57±10,37 (154-198)		**0,001****
Kilo (kg)		72,22±11,19 (54-102)		72,28±14,28 (50-103)		0,978
BMI		26,57±3,07 (19,84-29,97)		24,40±3,25 (18,17-29,83)		**0,000****
Bel çevresi (cm)		93,13±10,49 (66-115)		86,03±11,82 (64-113)		**0,001****

**p<0,05; **p<0,01; Test istatistiği: Independent Sample T Testi.*

4.6 Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 8'de hastaların visfatin kesme değerlerine göre metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılmıştır.

Visfatin kesme değerlerine göre TG, HDL, Kolestrol, LDL, NEU, LEN, MPV, PLT, NLO, PLO ve SII değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, visfatin kesme değerlerine göre Sistolik, Diastolik, Glukoz, CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, visfatin

kesme değerleri 0,69 ve altı olan hastaların olan Sistolik, Diastolik, Glukoz, CRP ve ESH değerleri, kesme değeri 0,69 üzeri olan hastalara göre yüksektir.

Tablo 8. Hastaların Visfatin Kesme Değerlerine Göre Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametreler	*0,69 ve altı (n: 64)*	*0,69 üzeri (n:60)*	
	Ort.±S.S. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S. (Min.-Max.)*	*p*
Sistolik (mmHg)[t]	126,25 ± 13,84	111,58 ± 11,06	**0,000****
Diastolik (mmHg) [t]	80,27 ± 9,23	72,35 ± 8,67	**0,000****
Glukoz (mg/dL) [z]	91,63 ± 11,3	86,72 ± 14,41	**0,007***
TG (mg/dL) [z]	117,87 ± 67,81	107,4 ± 78,4	0,070
HDL (mg/dL) [t]	50,89 ± 11,55	50,43 ± 13,39	0,839
Kolestrol (mg/dL) [t]	190,09 ± 40,27	177,12 ± 34,54	0,057
LDL (mg/dL) [t]	114,84 ± 32,94	105,47 ± 29,97	0,101
CRP (mg/L)[z]	2,92 ± 2,84	1,87 ± 2,44	**0,010****
ESH (mm/h) [z]	10,16 ± 7,26	6,82 ± 6,25	**0,002****
NEU (10^9/L) [t]	4,08 ± 1,17	3,93 ± 1,30	0,490
LEN (10^9/L) [t]	2,18 ± 0,64	2,20 ± 0,46	0,851
MPV [t]	10,63 ± 1,00	10,57 ± 0,8	0,709
PLT (10^9/L) [t]	272,45 ± 63,06	268,5 ± 49,59	0,700
NLO (N/L) [t]	1,96 ± 0,67	1,82 ± 0,60	0,247
PLO(PLT/L) [t]	130,17 ± 34,83	126,3 ± 30,75	0,516
SII [t]	503,83 ± 189,96	478,83 ± 173,2	0,452

**p<0,05; **p<0,01; t: Independent Sample T Testi; z: Mann Whitney U Testi.*

4.7 Visfatin Düzeyleri ile Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Tablo 9. Visfatin Düzeyleri ile Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Değişkenler	*Visfatin düzeyi*	*Değişkenler*	*Visfatin düzeyi*
Yaş	-0,022	HDL (mg/dL)	-0,049
Cinsiyet	-0,032	Kolestrol (mg/dL)	-0,171
Boy (cm)	**,261****	LDL (mg/dL)	-0,143
Kilo (kg)	0,001	CRP (mg/L)	**-,220***
BMI	**-,243****	ESH (mm/h)	-0,167
Bel çevresi (cm)	**-,202***	NEU (10^9/L)	-0,128
Sigara kullanımı	-0,158	LEN (10^9/L)	-0,068
Alkol kullanım durumu	0,073	MPV	-0,026
Metabolik sendrom	-0,168	PLT (10^9/L)	-0,073
Sistolik (mmHg)	**-,450****	NLO(N/L)	-0,100
Diastolik (mmHg)	**-,376****	PLO(PLT/L)	-0,006
Glukoz (mg/dL)	-0,153	SII	-0,113
TG (mg/dL)	-0,068		

**p<0,05; **p<0,01.*

Tablo 9’da, Visfatin düzeyleri ile hastaların tanımlayıcı özellikleri, metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametreler arasındaki korelasyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

Visfatin düzeyleri ile BMI, bel çevresi, sistolik, diastolik ve CRP değerleri arasında düşük ve orta düzeyde negatif ilişki saptanmıştır *(p<0,05).* Bu verilere göre, hastaların BMI, bel çevresi, sistolik, diastolik ve CRP değerlerinde artış olursa, visfatin düzeyleri düşecektir. Ayrıca, visfatin düzeyleri ile boy değerleri arasında düşük düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır *(p<0,05).* Bu verilere göre, hastaların boyu arttıkça, visfatin düzeyleri artacaktır.

4.8 Rozasea Olan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Tablo 10’da rozasea hastalarının demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Hastaların cinsiyet dağılımında kadınların oranı %69,8 ile erkeklerden (%30,2) belirgin bir şekilde daha yüksektir. Sigara kullanımına bakıldığında, katılımcıların %63,5'i sigara içmemekte, %28,6'sı aktif içici ve %7,9'u sigarayı bırakmış durumdadır. Alkol kullanımında ise, %90,5'i alkol tüketmemekte, %9,5'i aktif içici olarak belirtilmiştir. Metabolik sendrom varlığına göre gruplandığında, %65,1'inin metabolik sendromu olmadığı, %34,9'unun ise var olduğu görülmektedir.

Rozasea tipleri arasında, en yaygın tür olan eritematotelanjiektatik rozasea %57,1 oranıyla öne çıkarken, papülopüstüler ve fimatöz tipler sırasıyla %34,9 ve %7,9 oranındadır. Aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde, katılımcıların %38,1'inin ailede rozasea öyküsü bulunduğu, %61,9'unun ise olmadığı gözlemlenmiştir. Daha önce tedavi alan bireylerin oranı %65,1 iken, tedavi almayanlar %34,9'dur. Kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında, %60,3'ü ilaç kullanmamakta, %39,7'si ise ilaç kullanmaktadır. Ek hastalık varlığı %7,9 ile düşük bir oran gösterirken, katılımcıların %92,1'inin ek hastalığı olmadığı saptanmıştır.

Fitzpatrick cilt tipi sınıflamasında, cilt tipleri arasında %50,8 oranıyla cilt tipi 3 en yaygın olup, cilt tipi 2 %30,2, cilt tipi 4 %14,3 ve cilt tipi 5 %4,8 oranındadır. Hastaların yaş ortalaması 38,65 ± 9,63 yıl olup, boy ortalaması 164,54 ± 7,71 cm, kilo ortalaması 72,67 ± 10,92 kg ve BMI ortalaması 26,77 ± 2,92 kg/m² olarak belirlenmiştir. Bel çevresi ortalaması ise 93,86 ± 9,48 cm olarak saptanmıştır. Rozasea klinik skorlaması ortalaması 18,03 ± 5,49, yaşam kalitesi değerlendirmesi olan

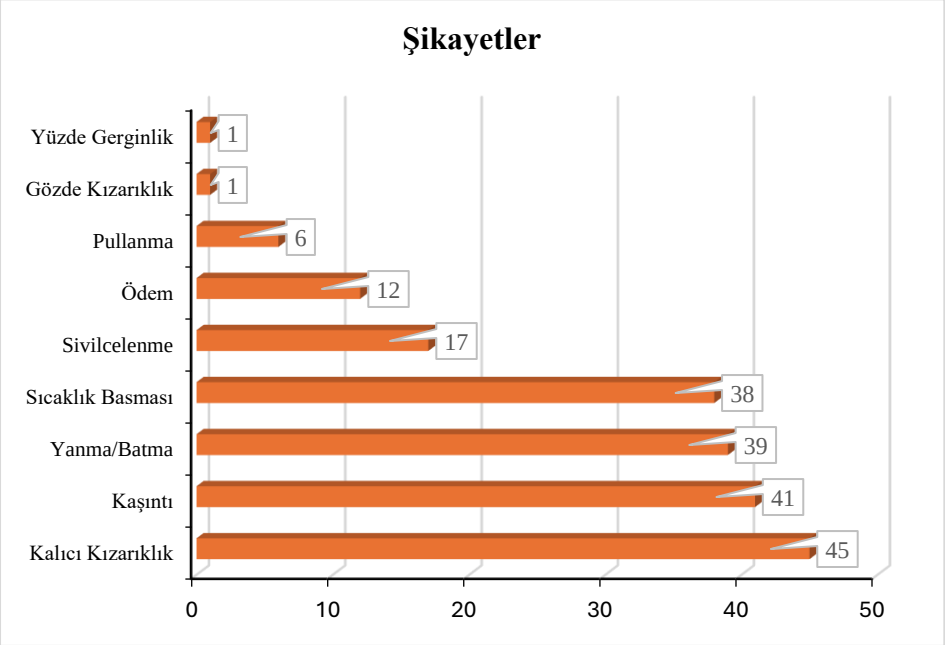
RosaQol ortalaması ise 75,43 ± 12,39 olarak bulunmuştur. Hastaların hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 32,03 ± 9,38 yıl, hastalık süresi ortalaması ise 7,00 ± 5,75 yıl olarak belirlenmiştir.

Tablo 10. Rozasea Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik ve klinik özellikleri		*Sayı*	*%*
Cinsiyet	Erkek	19	30,2
	Kadın	44	69,8
Sigara kullanımı	İçmiyor	40	63,5
	Aktif içici	18	28,6
	Bıraktı	5	7,9
Alkol kullanım durumu	İçmiyor	57	90,5
	Aktif içici	6	9,5
Metabolik sendrom	Yok	41	65,1
	Var	22	34,9
Rozasea tipi	Ert	36	57,1
	Papülopüstüler	22	34,9
	Fimatöz	5	7,9
Hastalık şiddeti	Hafif	9	14,3
	Orta	41	65,1
	Şiddetli	13	20,6
Aile öyküsü	Var	24	38,1
	Yok	39	61,9
Daha önce aldığı tedaviler	Yok	22	34,9
	Var	41	65,1
Kullandığı ilaçlar	Yok	38	60,3
	Var	25	39,7
Ek hastalıklar	Yok	58	92,1
	Var	5	7,9
Fitzpatrick Cilt Tipi Sınıflaması	2,00	19	30,2
	3,00	32	50,8
	4,00	9	14,3
	5,00	3	4,8
Yaş	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	38,65±9,63 (20-59)	
Boy (cm)	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	164,54±7,71 (150-185)	
Kilo (kg)	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	72,67±10,92 (54-102)	
BMI	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	26,77±2,92 (21,09-29,97)	
Bel çevresi (cm)	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	93,86±9,48 (76-115)	
Rozasea klinik skorlaması	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	18,03±5,49 (8-31)	
RosaQol (Yaşam kalitesi)	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	75,43±12,39 (44-98)	
Başlangıç yaşı	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	32,03±9,38 (12-56)	
Hastalık süresi	Ort. ±S.S (Min.-Max.)	7,00±5,75 (1-25)	

63 rozasea hastasının 9 başlık altında toplamda 200 şikayeti Şekil 4'te sunulmuştur. En sık bildirilen sorun kalıcı kızarıklık olup, 45 hastada gözlemlenmiş ve toplam şikayetlerin %22,5'ini temsil etmektedir. Bunu takiben, kaşıntı 41 hasta tarafından bildirilmiş ve bu da %20,5'lik bir paya sahiptir. yanma/batma ise 39 hasta

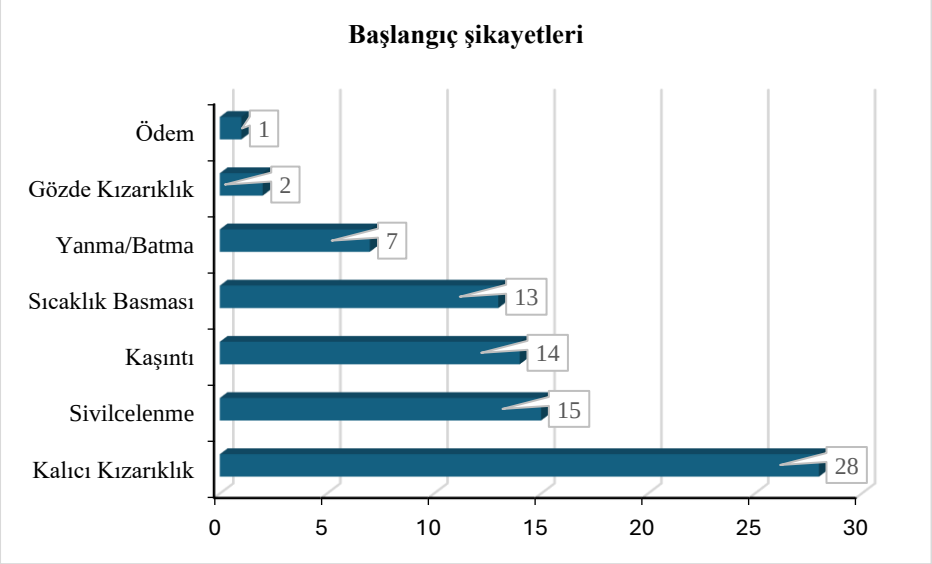
tarafından belirtilmiş olup, toplam şikayetlerin %19,5'ini oluşturmaktadır. Bir diğer önemli belirti sıcaklık basmasıdır; bu şikayet 38 hasta tarafından ifade edilmiş ve %19'luk bir orana sahiptir. Ayrıca, sivilcelenme 17 hasta tarafından bildirilmiş ve toplam şikayetlerin %8,5'ini kapsamaktadır. diğer belirtiler arasında ödem 12 raporla (%6) ve pullanma 6 raporla (%3) yer almaktadır. Daha az yaygın şikayetler ise gözde kızarıklık ve yüzde gerginliktir; her biri sadece 1 hasta tarafından bildirilmiş ve bu da %0,5'lik bir orana eşittir.



Şekil 4. Rozasea hastaların şikayetleri

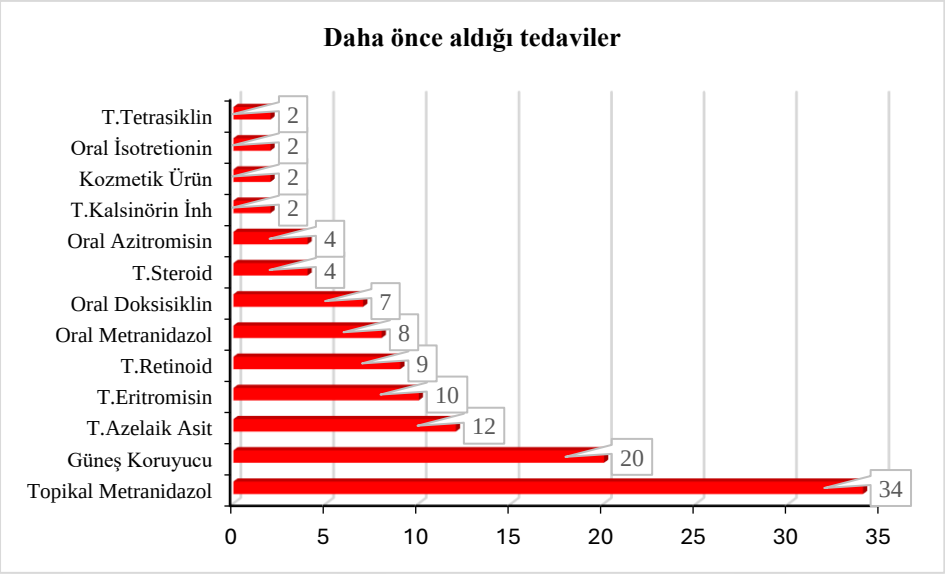
63 rozasea hastasının 9 başlık altında toplamda 80 başlangıç şikâyeti Şekil 5'te sunulmuştur. Hastaların başlangıç şikayetleri arasında en sık bildirilen belirti kalıcı kızarıklık olup, 28 hasta tarafından ifade edilmiş ve bu, toplam şikayetlerin %35'ini oluşturmaktadır. ikinci sırada sivilcelenme bulunmaktadır; bu belirti 15 hasta tarafından bildirilmiş ve %18,75 oranında bir paya sahiptir. Kaşıntı şikâyeti ise 14 hasta tarafından belirtilmiş olup, bu da %17,5'lik bir orana karşılık gelmektedir. Sıcaklık basması 13 rapor ile (%16,25) dördüncü sırada yer alırken, yanma/batma şikâyeti 7 hasta tarafından belirtilmiş ve bu da %8,75 oranında bir orana sahiptir. daha az yaygın olarak bildirilen gözde kızarıklık sadece 2 hasta tarafından ifade edilmiş

olup, bu %2,5'lik bir oranı temsil etmektedir. Son olarak, ödem şikâyeti yalnızca 1 hasta tarafından bildirilmiş ve toplam şikayetlerin %1,25'ini kapsamaktadır.



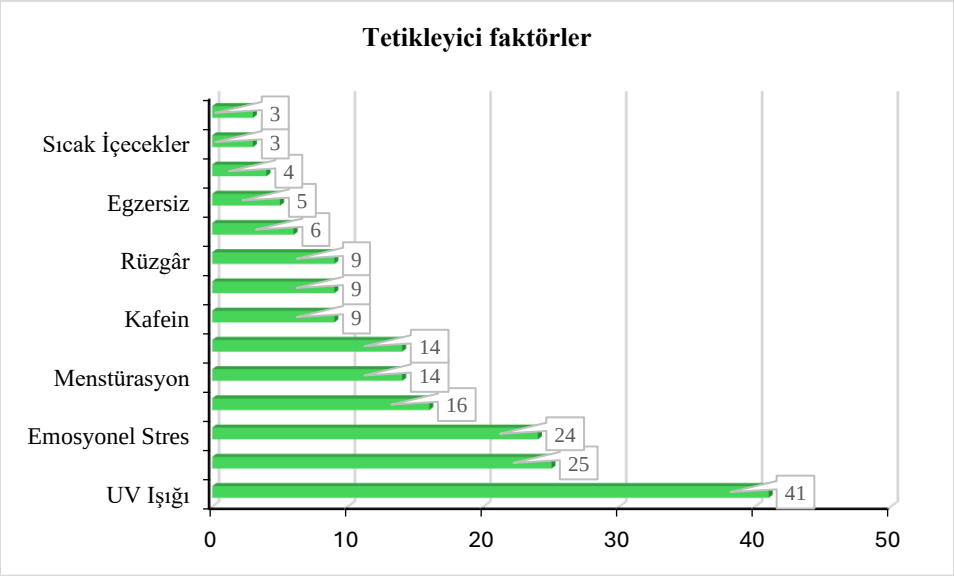
Şekil 5. Rozasea hastaların başlangıç şikayetleri

63 rozasea hastasının 13 başlık altında toplamda 116 daha önce aldığı tedaviler Şekil 6'da sunulmuştur. Hastaların daha önce kullandıkları tedavi yöntemleri arasında en sık tercih edilen topikal metranidazol olup, 34 hasta tarafından kullanılmıştır ve bu toplam tedavi yöntemlerinin %29,31'ini temsil etmektedir. İkinci sırada güneş koruyucu yer alıyor; bu tedavi yöntemi 20 hasta tarafından tercih edilmiştir ve %17,24 oranına sahiptir. T. azelaik asit, 12 kullanım ile (%10,34) üçüncü en yaygın tedavi yöntemi olarak öne çıkarken, t. eritromisin 10 hasta tarafından (%8,62) kullanılmıştır. diğer yaygın tedavi yöntemleri arasında t.retinoid (9 rapor, %7,76) ve Oral Metranidazol (8 rapor, %6,90) bulunmaktadır. Daha az tercih edilen tedavi yöntemleri arasında oral doksisiklin (7 rapor, %6,03), t.steroid ve oral azitromisin (her biri 4 rapor, %3,45) yer alırken, t.kalsinörin inh, kozmetik ürün, oral isotretionin ve t.tetrasiklin ise her biri 2 rapor ile (%1,72) daha az kullanılmıştır.



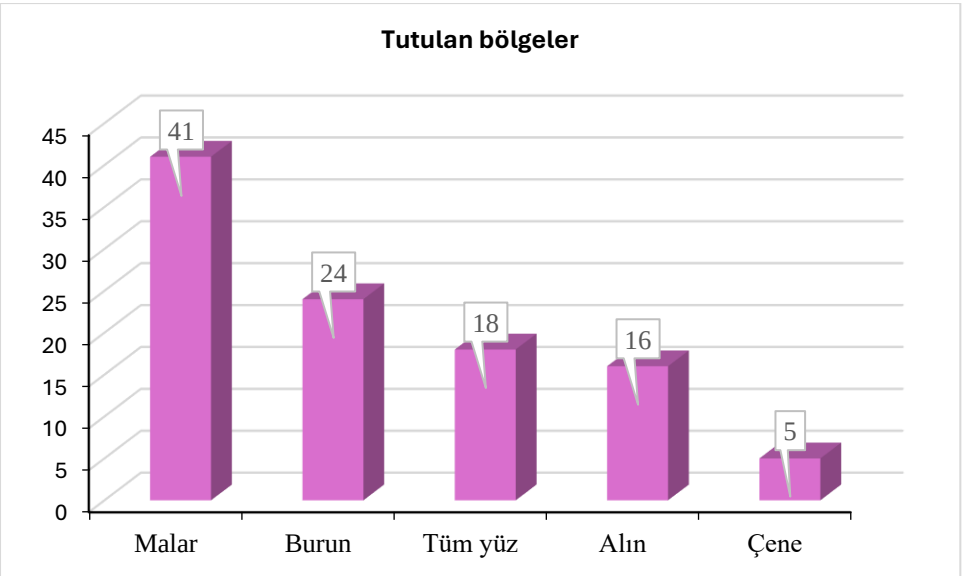
Şekil 6. Rozasea hastaların daha önce aldığı tedaviler

63 rozasea hastasının 14 başlık altında toplamda 182 hastalığı tetikleyici faktörler Şekil 7'de sunulmuştur. Hastaların tetikleyici faktörleri arasında en yaygın olarak bildirilen UV Işığı olup, 41 hasta tarafından belirtilmiştir ve bu, toplam faktörlerin %22,53'ünü temsil etmektedir. İkinci sırada sıcak faktörü yer almakta; bu da 25 hasta tarafından ifade edilerek %13,74 oranına sahiptir. Üçüncü en sık bildirilen faktör ise emosyonel stres olup, 24 hasta tarafından (%13,19) rapor edilmiştir. Diğer önemli tetikleyici faktörler arasında kozmetikler (16 rapor, %8,79), menstrüasyon (14 rapor, %7,69) ve baharatlı yiyecekler (14 rapor, %7,69) bulunmaktadır. Ayrıca, kafein, soğuk ve rüzgâr gibi çevresel faktörler de 9'ar hasta tarafından bildirilmiş ve her biri %4,95 oranında bir paya sahiptir. Daha az yaygın olarak, kimyasal irritasyon (6 rapor, %3,30), egzersiz (5 rapor, %2,75) ve alkol (4 rapor, %2,20) gibi diğer tetikleyiciler de bulunmaktadır. Son olarak, Sıcak içecekler ve topikal steroid ise her biri 3 rapor ile (%1,65) daha az sıklıkta bildirilen tetikleyici faktörlerdir.



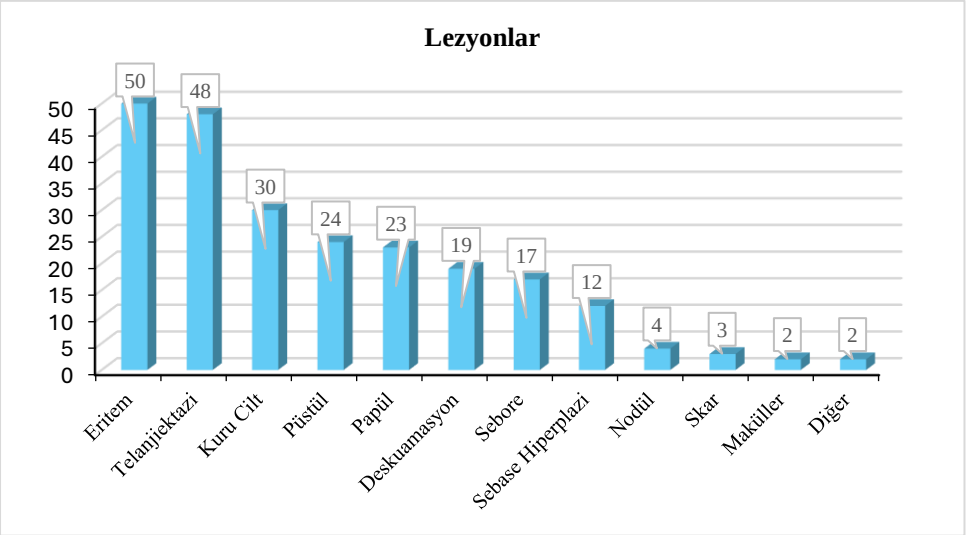
Şekil 7. Rozasea hastalığının tetikleyici faktörleri

Analiz sonuçlarına göre rozasea hastalarının tutulan bölgeleri Şekil 8'de gösterilmiştir. Tutulan en sık tutulan bölge malar olup, 41 hasta tarafından belirtilmiştir ve bu, toplam tutulan bölgelerin %39,42'sini temsil etmektedir. İkinci sırada burun yer alıyor; bu da 24 hasta tarafından ifade edilerek %23,08 oranına sahiptir. Üçüncü en sık bildirilen bölge tüm yüz (18 rapor, %17,31) olurken, alın (16 rapor, %15,38) ve çene (5 rapor, %4,81) daha az sıklıkla tutulan bölgeler arasında yer almaktadır.



Şekil 8. Rozasea hastalarının tutulan bölgeleri

Analiz sonuçlarına göre rozasea hastalarının lezyonları Şekil 9'da gösterilmiştir. En sık görülen lezyon eritem olup, 50 hasta tarafından belirtilmiştir ve bu toplam lezyonların %21,37'sini temsil etmektedir. İkinci en yaygın lezyon telanjiektazi (48 rapor, %20,51) iken, kuru cilt (30 rapor, %12,82) üçüncü sırada yer almaktadır. Diğer lezyonlar arasında püstül (24 rapor, %10,26), papül (23 rapor, %9,83) ve deskuamasyon (19 rapor, %8,12) önemli bir yer tutmaktadır. Daha az sıklıkta görülen lezyonlar arasında sebore (17 rapor, %7,26) ve sebase hipertrofi (12 rapor, %5,13) bulunmaktadır.



Şekil 9. Rozasea hastalarının lezyonları

4.9 Rozasea Olan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 11'de rozasea hastalarının sosyo-demografik ve klinik özelliklerine göre visfatin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Rozasea hastalarının cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanım durumu, metabolik sendrom, rozasea tipi, aile öyküsü, daha önce aldığı tedaviler, kullandığı ilaçlar ve fitzpatrick cilt tipi sınıflamasına göre visfatin düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05)*. Fakat, rozasea hastalarının ek hastalıklarına göre visfatin düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05)*. Bu verilere göre, ek hastalığı olan hastaların visfatin düzeyleri, ek hastalığı olmayan hastalara göre, daha düşüktür.

Tablo 11. Rozasea Olan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Demografik ve klinik özellikleri		*Ort.±S.S.*	*p*
Cinsiyet	Erkek	0,25 ± 0,20	0,941
	Kadın	0,25 ± 0,20	
Sigara kullanımı	İçmiyor	0,25 ± 0,22	0,975
	Aktif içici	0,25 ± 0,19	
	Bıraktı	0,27 ± 0,11	
Alkol kullanım durumu	İçmiyor	0,26 ± 0,20	0,441
	Aktif içici	0,19 ± 0,18	
Metabolik sendrom	Yok	0,23 ± 0,21	0,208
	Var	0,30 ± 0,18	
Rozasea tipi	Ert	0,28 ± 0,22	0,356
	Papülopüstüler	0,20 ± 0,18	
	Fimatöz	0,30 ± 0,14	
Aile öyküsü	Var	0,25 ± 0,18	0,804
	Yok	0,26 ± 0,21	
Daha önce aldığı tedaviler	Yok	0,29 ± 0,22	0,336
	Var	0,24 ± 0,19	
Kullandığı ilaçlar	Yok	0,26 ± 0,21	0,712
	Var	0,24 ± 0,19	
Ek hastalıklar	Yok	0,27 ± 0,20	**0,013***
	Var	0,10 ± 0,10	
Fitzpatrick Cilt Tipi Sınıflaması	2,00	0,23 ± 0,21	0,864
	3,00	0,25 ± 0,17	
	4,00	0,30 ± 0,26	
	5,00	0,29 ± 0,31	

**p<0,05; **p<0,01; t: Independent Sample T Testi (İkili gruplar için; F: One Way ANOVA (Üç grup ve fazlası için).*

4.10 Rozasea Olan Hastaların Visfatin Düzeyleri ile Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Tablo 12'de, rozasea olan hastalar visfatin düzeyleri ile tanımlayıcı özellikler, metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametreler arasındaki korelasyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

Rozasea hastalarında visfatin düzeyleri ile bel çevresi arasında orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır *(p<0,05)*. Bu verilere göre, hastaların bel çevresi değerleri arttıkça, visfatin düzeylerinde artış olacaktır.

Rozasea hastalarında visfatin düzeyleri ile SII ve ek hastalık varlığı arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptanmıştır *(p<0,05)*. Bu verilere göre, hastaların SII değerleri arttıkça ve ek hastalık varlığında, visfatin düzeylerinde azalış olacaktır.

Tablo 12. Rozasea Olan Hastaların Visfatin Düzeyleri ile Tanımlayıcı Özellikleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Değişkenler	*Visfatin düzeyi*	*Değişkenler*	*Visfatin düzeyi*
Yaş	0,18	ESH (mm/h)	-0,05
Cinsiyet	0,01	NEU (10^9/L)	-0,15
Boy (cm)	-0,03	LEN (10^9/L)	-0,05
Kilo (kg)	0,21	MPV	0,06
BMI	0,23	PLT (10^9/L)	-0,16
Bel çevresi (cm)	**,317***	NLO(N/L)	-0,06
Sigara kullanımı	0,07	PLO(PLT/L)	-0,17
Alkol kullanım durumu	-0,12	SII	**-,268***
Metabolik sendrom	0,22	Rozasea klinik skorlaması	0,07
Sistolik (mmHg)	0,08	RosaQol (Yaşam kalitesi)	0,04
Diastolik (mmHg)	0,07	Başlangıç yaşı	0,23
Glukoz (mg/dL)	0,09	Hastalık süresi	0,10
TG (mg/dL)	0,14	Aile öyküsü	-0,01
HDL (mg/dL)	-0,16	Daha önce aldığı tedaviler	-0,12
Kolestrol (mg/dL)	0,12	Kullandığı ilaçlar	-0,04
LDL (mg/dL)	0,16	Ek hastalıklar	**-,252***
CRP (mg/L)	-0,10		

**p<0,05; **p<0,01.*

4.11 Rozasea Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Rozasea hastaları arasında hastalık şiddetinin dağılımı incelendiğinde, toplam 63 hastanın 9'unun (%14,3) hafif şiddet grubunda yer aldığı görülmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğu, 41 kişi (%65,1) ile orta şiddet kategorisindedir. Şiddetli hastalık grubunda ise toplam 13 hasta (%20,6) bulunmaktadır. Tablo 13'de rozasea hastalarında hastalık şiddetine göre yaşam kalitesi, visfatin düzeyleri, metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Rozasea olan hastaların hastalık şiddetlerine göre Sistolik (mmHg), Diastolik (mmHg), Glukoz (mg/dL), TG (mg/dL), HDL (mg/dL), Kolestrol (mg/dL), LDL (mg/dL), CRP (mg/L), ESH (mm/h), NEU (10^9/L), LEN (10^9/L), MPV, PLT (10^9/L), NLO (N/L), PLO (PLT/L), SII, Visfatin değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, rozasea olan hastaların hastalık şiddetlerine göre RosaQol (Yaşam kalitesi) değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, rozasea olan hastaların hastalık şiddetleri arttıkça, yaşam kalitesi düzeylerinin arttığı görülmüştür.

Tablo 13. Rozasea Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişkenler	*Hafif (n:9)*	*Orta (n:41)*	*Şiddetli (n: 13)*	*p*
	Ort.±S.S.	*Ort.±S.S.*	*Ort.±S.S.*	
Sistolik (mmHg)[F]	123,11 ± 13,98	126,44 ± 12,55	130,85 ± 14,96	0,386
Diastolik (mmHg) [F]	77,44 ± 9,29	80,61 ± 8,54	82,54 ± 10,36	0,433
Glukoz (mg/dL) [H]	89,78 ± 10,39	92,44 ± 12,27	91,67 ± 8,29	0,815
TG (mg/dL) [H]	99,33 ± 35,87	105,78 ± 45,49	175,85 ± 107,07	0,149
HDL (mg/dL) [F]	51,11 ± 12,4	52,59 ± 10,59	45,38 ± 13,19	0,148
Kolestrol (mg/dL) [F]	170,78 ± 34,28	191,83 ± 38,42	203,38 ± 47,58	0,176
LDL (mg/dL) [F]	98,89 ± 33,53	118,34 ± 32,49	118,77 ± 34,31	0,266
CRP (mg/L)[H]	2,09 ± 1,71	2,96 ± 3,00	3,64 ± 2,9	0,449
ESH (mm/h) [H]	10,67 ± 9,92	9,13 ± 5,96	12,17 ± 8,66	0,660
NEU (10^9/L) [F]	4,43 ± 0,84	3,94 ± 1,03	4,42 ± 1,59	0,276
LEN (10^9/L) [F]	2,15 ± 0,77	2,12 ± 0,62	2,35 ± 0,65	0,531
MPV [F]	10,29 ± 0,65	10,6 ± 1,14	11,06 ± 0,62	0,183
PLT (10^9/L) [t]	300,44 ± 55,08	267,73 ± 67,97	258,62 ± 46,37	0,279
NLO (N/L) [F]	2,1 ± 0,93	1,97 ± 0,63	1,91 ± 0,59	0,833
PLO(PLT/L) [F]	142,01 ± 47,95	131,33 ± 31,97	117,53 ± 35,6	0,273
SII [F]	636,93 ± 277,92	482,46 ± 161,49	497,61 ± 192,46	0,107
RosaQol (Yaşam kalitesi) [F]	63,22 ± 8,44	74,80 ± 11,98	85,85 ± 6,07	**0,000****
Visfatin[F]	0,19 ± 0,23	0,28 ± 0,20	0,20 ± 0,15	0,257

**p<0,05; **p<0,01; F: One Way ANOVA Testi, H: Kruskal Wallis H Testi.*

4.12 Rozasea Tiplerine Göre Hastalık Şiddetleri, Metabolik Sendrom, Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 14'de rozasea tiplerine göre hastalık şiddetleri, metabolik sendrom, yaşam kalitesi, visfatin düzeyleri, metabolik, inflamatuar ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Rozasea tiplerine göre hastalık şiddetinin dağılımları farklılık arasında farklılık görülmüştür *(p<0,05).* ERT alt tipinde hastaların %25,0'ı hafif, %69,4'ü orta, ve yalnızca %5,6'sı şiddetli hastalık grubundadır. Papülopüstüler alt tipte hastaların hiçbiri hafif şiddetli grupta yer almazken, %63,6'sı orta şiddette, %36,4'ü ise şiddetli gruptadır. Fimatöz alt tipte ise hastaların %40,0'ı orta şiddette ve %60,0'ı şiddetli

grupta yer almaktadır. Bu dağılım, özellikle Fimatöz alt tipte hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Tablo 14. Rozasea Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Yaşam Kalitesi, Visfatin Düzeyleri, Metabolik, İnflamatuar ve Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişkenler		*Ert (n:36)*		*Papülopüstüler (n:22)*		Fimatöz *(n: 5)*		*p*
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	
Metabolik sendrom	Yok	24	66,7	16	72,7	1	20,0	0,079
	Var	12	33,3	6	27,3	4	80,0	
Hastalık şiddeti	Hafif	9	25,0	0	0,0	0	0,0	**0,001****
	Orta	25	69,4	14	63,6	2	40,0	
	Şiddetli	2	5,6	8	36,4	3	60,0	
		Ort.±S.S.		*Ort.±S.S.*		*Ort.±S.S.*		
Sistolik (mmHg)[F]		124,36 ± 13,2		127,86 ± 12,01		140,6 ± 11,99		**0,031****
Diastolik (mmHg) [F]		78,97 ± 9,28		81,68 ± 8,42		87,00 ± 7,14		0,134
Glukoz (mg/dL) [H]		92,39 ± 13,19		91,55 ± 7,87		89,50 ± 9,47		0,876
TG (mg/dL) [H]		116,78 ± 61,59		108,55 ± 64,46		185,00 ± 98,59		0,067
HDL (mg/dL) [F]		51,22 ± 12,53		51,55 ± 9,73		45,60 ± 12,99		0,572
Kolestrol (mg/dL) [F]		188,83 ± 36,3		188,27 ± 46,56		221,20 ± 34,63		0,227
LDL (mg/dL) [F]		114,11 ± 31,47		115,36 ± 37,83		128,00 ± 26,01		0,687
CRP (mg/L)[H]		2,37 ± 2,44		3,55 ± 3,16		4,74 ± 3,29		0,105
ESH (mm/h) [H]		9,31 ± 7,43		12,24 ± 6,24		5,44 ± 7,61		0,112
NEU (10^9/L) [F]		4,20 ± 1,15		4,06 ± 1,22		3,65 ± 0,95		0,601
LEN (10^9/L) [F]		2,23 ± 0,73		2,06 ± 0,54		2,18 ± 0,46		0,617
MPV [F]		10,46 ± 0,91		10,97 ± 1,13		10,6 ± 1,02		0,168
PLT (10^9/L) [t]		277,5 ± 63,5		264,59 ± 64,64		246,4 ± 51,97		0,510
NLO (N/L) [F]		1,98 ± 0,73		2,02 ± 0,54		1,75 ± 0,63		0,705
PLO(PLT/L) [F]		129,2 ± 35,02		133,77 ± 36,6		116,72 ± 33,06		0,619
SII [F]		514,52 ± 201,87		507,01 ± 160,72		441,51 ± 243,36		0,730
RosaQol (Yaşam kalitesi) [F]		70,83 ± 13,28		83,14 ± 7,55		74,6 ± 4,28		**0,001****
Visfatin[F]		0,28 ± 0,22		0,20 ± 0,18		0,30 ± 0,14		0,356

Rozasea tiplerine göre Diastolik (mmHg), Glukoz (mg/dL), TG (mg/dL), HDL (mg/dL), Kolestrol (mg/dL), LDL (mg/dL), CRP (mg/L), ESH (mm/h), NEU (10^9/L), LEN (10^9/L), MPV, PLT (10^9/L), NLO (N/L), PLO (PLT/L), SII, Visfatin değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir *(p>0,05).* Fakat, rozasea tiplerine göre sistolik ve RosaQol (Yaşam kalitesi) değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05).* Bu verilere göre, fimatöz olan hastaların sistolik basınçları diğer iki gruptaki hastalara göre yüksektir. Ayrıca, Papülopüstüler olan hastaların yaşam kalitesi puanları, ERT grubundaki hastalara göre yüksektir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, rozasea hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum visfatin düzeylerini karşılaştırdık. Elde ettiğimiz bulgular, rozasea hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum visfatin düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir. Literatür taraması sonucunda çalışmamızın serum visfatin düzeyleri ile rozasea arasındaki ilişkiyi değerlendiren bilinen ilk çalışma olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamıza 63 rozasea hastası ve kontrol grubu olarak 61 kişi dahil edilmiştir. Rozasea hastalarının %69,8'i kadın, %30,2'si ise erkek hastadan oluşmaktadır. Birleşik Krallık merkezli 60.042 rozasea vakasının incelendiği bir çalışmada hastaların %61,5'inin kadın, %28,5'inin ise erkek olduğu saptanmıştır (189). Rainer ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise %66,2 kadın dominansı saptanmıştır (190). Bulgularımız literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. Ancak literatürde hastalığın kadınlarda daha yaygın olduğu kabul edilmesine rağmen 2018 yılında Gether ve arkadaşlarının yaptığı yaklaşık 26,5 milyon bireyin dahil edildiği bir meta-analizde kadınlar ve erkekler arasında hastalık prevelansı açısından fark bulunmamıştır. Görünürdeki bu durum kadınların kozmetik görünüm açısından daha endişeli olması ve tıbbi yardım alma amaçlı başvuru oranlarının yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir (6).

Çalışmamızda rozasea hastalarının ortalama yaşı 38,65±9,63, hastalık başlangıç yaşı 32,03±9,38, hastalık süresi ise ortalama 7,00±5,75 olarak saptanmıştır. Rozasea hastaları ile ilgili yapılan meta-analizde genel olarak rozasea hastalarının %99'unun ≥ 31 yaşında olduğu gösterilmiştir (6). 50552 kişi üzerinde yürütülen bir epidemiyoloji çalışmasında rozaseanın en sık 25-39 yaş aralığında görüldüğü ve bunun 40-64 yaş aralığının takip ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (191). Caf ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde ortalama yaş 39,8 olarak bulunmuştur (192). Aksoy ve arkadaşları ise 1195 hasta ile yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 44,6 olarak saptamışlardır (193). Literatürdeki bu veriler bulgularımız ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların Fitzpatrick cilt tiplerini incelediğimizde %50,8 hastanın tip 3, %30,2 hastanın ise tip 2 olduğunu görmekteyiz. Aksoy ve arkadaşları ise yaptıkları retrospektif çalışmada %47,4 hastanın tip 3, %34,2 hastanın ise tip 2

olduğunu saptamışlardır ve bulguları bizim verilerimiz ile uyumludur (193). Genel literatürde ise rozaseanın sıklıkla cilt tipi 1 ve 2 olan hastalarda görüldüğü kabul edilmiştir (194) ve bizim bulgularımız bu çalışmalarla uyumsuzdur. Ancak bu durumun koyu tenlilerin ciltlerinin eritemi ve diğer semptomları maskelemesi nedeniyle daha az tanı almaları ve prevelansın koyu tenlilerde daha az raporlanması nedeniyle olabileceği belirten çalışmalarda mevcuttur (195).

Çalışmamızda rozasea hastalarının %57,1'i eritematotelenjiektazik tip, %34,9'u papülopüstüler tip ve %7,9'u ise fimatöz tip olarak saptanmıştır. Literatüre baktığımızda 2022 yılında Barakji ve arkadaşlarının yaptığı, 9190 hastanın değerlendirildiği meta-analizde eritematotelenjiektatik rozaseanın birleştirilmiş oranı %56,7, papülopüstüler rozaseanın birleştirilmiş oranı %43,2, fimatöz rozaseanın birleştirilmiş oranı %7,4 olarak saptanmış ve buna göre eritematotelenjiektatik ve papülopüstüler rozasea en yaygın görülen alt tipler olarak kabul edilmiştir (196). Literatürde alt tiplerin sınıflandırıldığı diğer çalışmalar incelendiğinde ise eritematotelanjiektazik rozasea prevalansı %72-80 ve papülopüstüler rozasea prevalansı %18-28 olarak bildirilmiştir (101,197,198). Sadece Rueda ve arkadaşlarının yaptığı Kolombiya merkezli çalışmada en sık %48,7 papülopüstüler tip görülürken, %45,3 ile eritematotelnjiektazik tip ikinci sıklıkla görülmüştür (199). Bizim çalışmamızda en sık görülen tip eritematotelenjiektazik tip olup ikinci sıklıkla ise papülopüstüler tip görülmektedir. Bulgularımız bu konuda yapılan meta-analizle ve diğer çalışmalarla uyumludur.

Rozasea hastalarının şiddet skorlarına baktığımızda, Ünal ve arkadaşları çalışmalarında %44,9 ile en sık orta şiddetli hasta grubu olduğunu saptamışlardır (200). Caf ve arkadaşları da benzer şekilde orta şiddetli hastalığın daha sık olduğunu göstermiştir (192). Bizim çalışmamızda hastaların %65,1'i orta şiddetteyken, %20,6'sı şiddetli ve %14,3'ü hafif hastalık kategorisindeydi. Çalışmamızda serum visfatin değerleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon görülmemiştir. Hastalık şiddeti ile RosaQol skorları arasında ise anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Buna göre rozasea şiddeti arttıkça RosaQol skorları da artmaktadır. Bu verilerle rozasea şiddet skorları arttıkça hastaların yaşam kalitesinin daha fazla bozulduğunu düşünmekteyiz. Yine çalışmamızda papülopüstüler rozasea hastalarında diğer tiplere kıyasla daha

yüksek RosaQol skorları saptanmıştır. Bu verilerle papülopüstüler rozaseanın diğer tiplere göre yaşam kalitesini daha fazla etkilediği görülmektedir.

Sigara kullanımı ve rozasea arasındaki ilişki tartışmalıdır. Literatürde nikotinin anjiogenezi neden olarak rozasea gelişimini tetikleyebileceğini belirten yayınlar olmakla birlikte; nikotinin antiinflamatuar etkisiyle rozaseadaki inflamasyonu azaltabileceğini belirten yayınlar da vardır (201,202). Ülkemizde Ünal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasealı grup ile kontrol grubu arasında fark görülmemiştir ancak Duman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sigara kullanımı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (200,203). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı hasta grubunda %28,6 iken kontrol grubunda ise %26,2 saptanmıştır ve istatistiki olarak aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Literatürde Chelchowska ve arkadaşları gebelerde sigara içen grupta daha yüksek serum visfatin değerleri olduğunu ve bu düzeyin içilen sigara miktarı ile korele olduğunu saptamıştır (204). Minh ve arkadaşları ise psöriasis hastalarında serum visfatin ile sigara arasında negatif korelasyon saptamıştır (205). Çalışmamızda sigara kullanımı ve visfatin değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular ile sigara kullanımının serum visfatin düzeyi ile doğrudan ilişkili olmadığını veya rozasea hastalığının, serum visfatin düzeyi üzerinde sigaradan daha önemli bir belirleyici faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Alkol tüketimi ve rozasea arasındaki ilişki tartışmalıdır. Alkol rozaseanın tetikleyicilerinden kabul edilmesine rağmen Liu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde alkol tüketiminin rozasea için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (206). Ülkemizde Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hasta ve kontrol grubu arasında alkol tüketimi açısından istatistiki fark saptanmamıştır (200). Çalışmamızda hastaların %9,5 alkol tüketirken kontrol grubunda oran %19,7 saptanmıştır ve istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

Rozasea ile ilgili yapılmış çalışmalar sonucunda hastaların yaklaşık %30'unda aile öyküsü tespit edilmiştir (207). Abram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise rozaseanın farklı alt tiplerinde %40-52 oranında değişen aile öyküsü saptanmıştır (13). Hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir (11). Ülkemizde Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rozasea

hastalarında aile öyküsü %16, Caf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %31,5 saptanmıştır saptanmıştır (192,200). Bizim çalışmamızda rozasea hastalarının %38,1'inde aile öyküsü saptanmıştır. Hastalığa ait aile öyküsünün visfatin düzeylerine etkisine baktığımızda ise aile öyküsü olanlarda visfatin bir miktar daha düşük saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Visfatin; temel olarak adipoz dokudan salgılanmasına rağmen farklı hücre tiplerinden de sentezlenebilen, intrasellüler ve ekstrasellüler iki formu olan, parakrin/endokrin etkileri olan adipokin ailesi bir polipeptittir. Başlarda insülinomimetik etkileri keşfedilmesine rağmen sonrasında obezite, DM, metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve sistemik inflamasyonun patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır (172). Visfatinin proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin salgısını arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (177). Bu durum patogenezinde inflamasyonun izlendiği hastalıklarla ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Yine farklı çalışmalarda fibroblastlar üzerine proliferatif etki göstererek tip 1 ve 3 sentezini arttırdığı; MMP-2, MMP-9, VEGF, VEGF reseptör 2 ekspresyonu ve aktivitesini arttırarak ise proanjiogenik etkiler gösterdiği saptanmıştır (179). Çalışmalarda keratinosit ve sebositlerin visaftin ekspresyonu gerçeklestirdiği, fibrosit ve keratinositlerin de visfatin ile uyarılabildiği gösterilmiştir (180).

İnflamasyon ile ilişkili olması ve epidermal/dermal hücreler ile etkileşimleri, visfatinin derinin inflamatuar dermatozları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Dermatolojik hastalıklardan olan psöriasis ile visfatin arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar bunlardan biridir ancak çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Badran ve arkadaşları psöriasis hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırmış ve serum visfatin seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca çalışmalarında serum visfatin düzeyi; PASI skorları ve hastalık süresi ile pozitif korelasyon göstermiştir (208). Chyl-Surdacka ve arkadaşları da benzer şekilde psöriasis hastalarında serum visfatin düzeylerini daha yüksek saptamış ve visfatin ile PASI skorları arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (209). Capo ve arkadaşları ise psöriasis hastaları ile kontrol grubu arasında ilişki gösterememiştir (210). Yine benzer şekilde ülkemizde yapılan Bozkurt ve arkadaşlarının çalışmasında psöriasisli hastaların serum visfatin düzeylerinin ortalamaları kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark

saptanmamıştır (211). Zou ve arkadaşları ise yaptıkları meta-analizde psöriasis hastalarının daha yüksek serum visfatin seviyesine sahip olduğunu ve visfatin seviyeleri ile PASI skorları arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada serum visfatin düzeyinin psöriasis hastalarında bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (181). Patogenezine inflamasyonun eşlik ettiği bir diğer dermatolojik hastalık olan hidradenitis süpürativa (HS) hastalarında da serum visfatin düzeyine bakılmış ve Gonzalez-Lopez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum visfatin düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca visfatinin HS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (212). Akdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde HS hastalarında serum visfatin seviyeleri kontrollere göre yüksek saptanmış ve serum visfatin seviyelerindeki artışın HS riskini arttırdığı gösterilmiştir (213).

Behçet hastalığı (BH) da visfatin ile ilişkisi araştırılan dermatolojik hastalıklardandır. Emiroğlu ve arkadaşları; aktif, inaktif BH ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda visfatin seviyelerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek saptamıştır. Ayrıca çalışmada aktif BH'lerde inaktif BH'lere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek visfatin seviyeleri ölçülmüştür (214). Shenavandeh ve arkadaşları ise çalışmalarında BH ile kontrol grubu arasında serum visfatin seviyelerinde fark saptamamıştır (215). Ancak Sezen ve arkadaşları; 19 inaktif, 39 aktif BH ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada aktif ve inaktif hastalarda serum visfatin düzeyini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptamışlardır. Aktif ve inaktif hasta grubu arasında ise fark bulamamışlardır (183). Hasan ve arkadaşları ise akne vulgarisli hastalarda serum visfatin düzeyini kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek saptamıştır (216). Samir ve arkadaşları ise akne vulgaris hastalarında hem doku hem de serum visfatin düzeylerini ölçmüş ve her ikisinde de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek visfatin seviyeleri saptamıştır. Doku visfatin düzeyleri ise serum visfatin düzeyine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Doku visfatin düzeyinin akne vulgaris hastalarında patogenezde daha önemli rol oynayabileceği yorumu yapılmıştır (182). İsmail ve arkadaşları ise liken planus hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek visfatin saptamıştır (217). Suga ve arkadaşları da atopik dermatit ve kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında serum visfatin düzeylerinin arttığını saptamıştır (184). Bizim çalışmamızda ise rozasea

hastaları ve kontrol grubu arasında serum visfatin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda rozasea hastalarında serum visfatin seviyeleri ortalama 0,25±0,20 ng/ml saptanırken, kontrol grubunda ise 0,87±0,20 ng/ml saptanmıştır ve sonuçlar hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktür. Çalışmamızda rozasea hastası olma ile serum visfatin seviyeleri arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Buna göre hastaların visfatin değerlerinde artış olursa, rozasea hastası olma olasılığı azalacaktır. Çalışmamızda hastaların rozasea hastası olmama olasılığını öngörebilmek için ROC analizi yapılmıştır. Buna göre hastalarda rozasea olup olmama olasılığını tahmin etmede visfatin değişkeninin anlamlı olduğu görülmüştür. Hastaların visfatin kesme değeri 0,69 ve altında ise rozasea hastası olma olasılığı %99 olarak doğru bir şekilde tahmin edilmektedir. En düşük serum visfatin ortalaması papülopüstüler rozaseada görülürken (0,20 ± 0,18), sonrasında eritematotelenjiektazik tipte (0,28 ± 0,22) ve en yüksek ise fimatöz tipte (0,30 ± 0,14) görülmüştür.

Birçok çalışmada; inflamasyonun eşlik ettiği hastalıklarda serum visfatin düzeyinin hasta grubunda daha yüksek saptandığı görülmektedir. Ancak bunun tersi sonuçlar bulunan çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizde yapılan akut pankreatit hastalarının serum visfatin seviyelerinin değerlendirildiği çalışmada aktif hasta grubunda, remisyon ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum visfatin seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda visfatin seviyeleri hastalık şiddeti ile de negatif korelasyon göstermiştir (218). Yine Chan ve arkadaşlarının çalışmasında; gestasyonel DM hastalarında serum visfatin düzeyi kontrol grubundan düşük saptanmıştır ancak visfatinin patogenezdeki rolü açıklığa kavuşturulamamıştır (219). Straburzyńska-Migaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği olan hastalarda serum visfatin konsantrasyonunun sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı daha düşük olduğu ve NYHA sınıfı yüksek olan hastalarda visfatin seviyelerinin daha da düşük seyrettiği gösterilmiştir (220). Literatürde dermatolojik hastalıklar arasında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük serum visfatin düzeyi saptanan tek çalışma Sezen ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaptığı çalışmadır. Sezen ve arkadaşları bu durumun, Kralisch ve arkadaşlarının in vitro çalışmasında tespit ettikleri üzere visfatin gen ifadesinin yağ dokusunda TNF-α ve IL-6 tarafından baskılanmasından kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir (183,221). Rozasea hastalarının sebase glandlarında dokuda visfatin ekspresyonu gösterilmiştir ancak

sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması yapılmamıştır. Yine rozasea hastalarının serum visfatin seviyelerini değerlendiren çalışma olmaması nedeniyle çalışmamızı karşılaştıramamaktayız. Serum visfatin seviyeleri beklediğimizden farklı olarak hasta grubunda anlamlı düşük çıkmıştır. Çalışmamızda doku visfatin seviyeleri ölçülmemiştir. Visfatinin; inflamasyonda ve rozaseanın patogenezinde henüz aydınlatılmayan farklı rollerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Rozaseada doku ve serum visfatin seviyeleri ile ilgili kapsamlı çalışmalar visfatinin patogenezdeki rolünün aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

Sistemik inflamatuar hastalıklarda ve dermatolojik hastalıklarda; inflamasyon, prognoz ve aktivitenin ölçülmesi amacıyla, literatürde bunların hematolojik parametreler ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Psöriasis, HS, BH ve akne vulgariste hematolojik parametrelerin ve SII indeksinin yükseldiği bildirilmiştir (222–225). Rozasea sistemik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Literatürde rozasea hastalarında hematolojik, biyokimyasal markerların ve inflamatuar indekslerin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Klinik pratikte en sık kullanılan inflamasyon göstergeleri CRP ve ESH'dır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Karaosmanoğlu ve arkadaşları 100 rozasea hastası ve 58 kontrol hastasını değerlendirmiş ve hasta grubunda CRP ortalama 2,22 mg/dl saptanırken kontrol grubunda ortalama 0,78 mg/dl saptanmıştır ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (226). Yine aynı çalışmada ESH da hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Çalışmada CRP ve ESH ile rozasea hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Belli ve arkadaşlarının yaptığı 61 rozasea hastanın değerlendirildiği çalışmada da benzer şekilde CRP değeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksektir (227). Duman ve arkadaşları da benzer şekilde hasta grubunda CRP değerini anlamlı daha yüksek saptamıştır (203). Ertekin ve arkadaşlarının yaptığı kardiyak risk faktörü olmayan rozasea hastalarının karotis intima kalınlığı ve inflamatuar markerlerinin incelelendiği bir çalışmada ise Hs-CRP ve ESH değerlendirilmiş; Hs-CRP hasta grubunda yüksekken, ESH düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında fark görülmemiştir (228). Sinikumpu ve arkadaşları ise rozasea hastalarında Hs-CRP düzeyini kontrol grubu ile benzer seviyede saptamıştır (229). Çalışmamızda CRP hasta grubunda 2,97 ± 2,83 mg/L, kontrol grubunda 1,83 ± 2,43 mg/L gelmiş ve bu fark rozasea hastalarında CRP

düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ESH ise hasta grubunda 9,99 ± 7,21 mm/h ve kontrol grubunda 7,05 ± 6,44 mm/h saptanmıştır. ESH hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. Çalışmamızda rozasea hastası olma ile CRP ve ESH değerleri arasında düşük ve orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır. Bulgularımız literatürle ve rozaseanın inflamatuar doğası ile uygundur. Literatürde visfatin ile CRP ilişkisine baktığımızda Hosseinzadeh-Attar ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin ve CRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve aralarında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (230). Ancak Oki ve arkadaşlarının serum visfatin düzeyi ile inflamatuar markerları karşılaştırdığı çalışmada visfatin ve CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (231). Yine ülkemizde yapılan Altunel ve arkadaşlarının çalışmasında Behçet hastalığında, Bozkurt ve arkadaşları ise psöriasisli hastalarda serum visfatin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (211,232). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı şekilde visfatin ve CRP düzeyleri arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptanmıştır. Literatürde visfatin ve CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanan başka çalışma bulunmamakla beraber sadece Jerusha ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 DM hastalarında serum visfatin ve Hs-CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (233). Bu durum bizlere serum visfatin düzeyinin her zaman inflamatuar belirteçleri ile korele olamayabileceğini ya da seçilen farklı hasta örneklemlerinde farklı sonuçlar çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalar visfatin ile CRP ilişkisini aydınlatabilir. ESH ve visfatin ilişkisi bakıldığında ise literatürde Altunel ve arkadaşları Behçet hastalığında, Oktay ve arkadaşları ise juvenil idiyopatik artrit hastalarında ikisi arasında pozitif korelasyon saptamıştır (232,234). Bizim çalışmamızda ise serum visfatin ve ESH düzeyleri arasında anlamlı düşük düzeyde negatif korelasyon görülmesine rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tam kan sayımı tüm hastalara uygulanabilen ucuz bir laboratuvar testidir (235). Nötrofiller, lenfositler, trombositler ve MPV değeri tam kan sayımından elde edilebilen sistemik inflamasyonunun spesifik olmayan hücresel belirteçleridir. Son yıllarda tam kan sayımı parametrelerinden türetilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve NLO x platelet formülü ile hesaplanan sistemik-

immün inflamasyon indeksi (SII) inflamasyonunun belirteçleri olarak kullanılmaktadır (236,237). Psöriasis, HS, atopik dermatit ve selülit gibi dermatolojik hastalıklarda bu belirteçler inflamasyonla ilişkilendirilmişlerdir (223,238–240). Rozasea ile ilgili bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır ve sonuçları çelişkilidir. Karaosmanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı, rozasea hastalarında kandaki inflamatuar parametrelerin değerlendirildiği çalışmada hastalarda trombosit sayısı, MPV ve SII anlamlı yüksek bulunurken; nötrofil, lenfosit, NLO ve PLO düzeylerinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır (226). Ayrıca araştırılan inflamatuar parametreler ile hastalık şiddeti arasında da korelasyon saptanmamıştır. Gürok'un yaptığı 100 rozasea hastasını kapsayan çalışmada ise NLO, PLO ve SII hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır (241). Liang ve arkadaşları ise 463 rozasea hastası ve 924 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada; trombosit, MPV, NLO ve PIV düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğunu ve farkın anlamlı olduğunu göstermişlerdir (242). Belli ve arkadaşları da NLO değerini rozasea hastalarında daha yüksek saptamış ve bunu hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirmiştir (227). Ertekin ve arkadaşları ise rozasea hastalarında nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO ve PLO değerlerinde kontrol grubuna kıyasla fark saptamamıştır (228). Bizim çalışmamızda nötrofil, lenfosit, MPV, PLT, NLO ve SII değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamız Ertekin ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olmasına rağmen literatürdeki diğer çalışmalar ile çelişmektedir. Rozaseanın inflamatuar doğası düşünüldüğünde hasta ve kontrol sayımızın kısıtlı olması nedeniyle literatür ile çelişkili sonuçlar saptadığımızı ve bu konuda örneklem sayısının daha geniş olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Literatürde akut miyokard infarktüsü hastalarında doku visfatin ile nötrofil düzeylerinin birbiriyle korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ancak serum visfatin düzeyi ile nötrofil ilişkisini gösteren çalışma yapılmamıştır (243). Lenfositler ile visfatin ilişkisine baktığımızda ise Senolt ve arkadaşları romatoid artrit hastalarında serum visfatin düzeyi ile dolaşımdaki B lenfositler arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (244). Gönderen ve arkadaşları ise bozulmuş açlık glikozu olan hastalarda serum visfatin düzeyi ve MPV değerlerini karşılaştırmış ve birbirleri ile ilişki bulamamışlardır (245). Bizim çalışmamızda ise serum visfatin ile nötrofil, lenfosit, MPV, PLT, NLO ve PLO arasında anlamlı korelasyon görülmez iken sadece SII ile

visfatin düzeyi arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ve buna göre visfatin düzeyleri azaldıkça SII değerlerinde artış olacaktır. Litaratürde serum visfatin ile nötrofil, trombosit, NLO, PLO ve SII karşılaştırıldığı çalışmaya rastlamadık; bu bağlamda çalışmamız bu ilişkilerin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

Metabolik Sendrom (MetS); dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite ve yüksek kan şekeri gibi bir dizi durumun bir araya gelmesiyle karakterizedir. Bu durumlar birlikte; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hatta ölüm gibi sağlık sorunları riskini artırır (246). MetS ve onun komponentleri birçok dermatolojik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Sodagar ve arkadaşlarının yaptığı 37 çalışmanın dahil edildiği çalışmada psöriasis, HS, vitiligo, androgenetik alopesi ve liken planus hastalarının genel popülasyona kıyasla MetS' a sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (247). Literatürde rozasea ile MetS ve onun komponentleri olan hipertansiyon, dislipidemi ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur ancak çelişkili sonuçlar vermektedirler. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rozasea hastalarında MetS oranını %38 saptanırken kontrol grubunda ise bu oranı %11.2 saptanmıştır (248). Yine aynı çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçları hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlar ancak total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri arasında kontrol grubu ile fark tespit edememişlerdir. Belli ve arkadaşlarının çalışmasında ise rozasea ile MetS arasında kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamış ancak açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL, sistolik ve diyastolik kan basıncı hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (249). Özbahçivan ve arkadaşları rozasea hastalarında MetS oranını kontrol grubundan daha yüksek saptamasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ancak çalışmalarında dislipidemi ve hipertansiyon rozasea hastalarında daha yüksekti (250). Aksoy ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı 13 dermatoloji kliniğinin katıldığı çalışmada ise 1195 rozasea hastası ve 621 kontrol hastasının verileri incelenmiş; hasta grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır (193). Sodagar ve arkadaşları 13830 rozasea hastasını dahil ettikleri çalışmada; rozasealıların insülin direnci, yüksek kan basıncı ve daha yüksek kan lipitlerine daha yatkın olduğu saptamış, ancak bu hastalarda MetS riskinin arttığına yönelik kanıt bulamamışlardır (247). Tsai ve arkadaşlarının yaptığı 40752 rozasea hastasının değerlendirildiği meta-analizde de benzer şekilde hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek sistolik ve

diyastolik kan basıncı, total kolesterol seviyesi, LDL ve artmış insülin direnci saptanırken; DM ve MetS insidansının kontrollerle benzer oranda oldukları saptanmıştır (251). Bu sonuçlar ile rozasea hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk olduğu yorumu yapılmıştır. Bu yorumu destekleyecek şekilde Hua ve arkadaşları tarafından yürütülen kesitsel çalışma, rozasea hastalarının kontrollerden daha yüksek koroner arter hastalığı riskine sahip olduğunu göstermiştir (111). Yine aynı çalışmada dislipidemi ve hipertansiyon da rozasea ile ilişkilendirilmiştir. Searle ve arkadaşları da rozasea hastalarında total kolesterol ve LDL değerlerini daha yüksek saptamıştır (252). Bizim çalışmamızda MetS; rozasea hastalarının %34,9'unda, kontrol grubunun ise %11,5'inde mevcuttu; bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ve oran Şahin ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdi. Ayrıca çalışmamızda açlık glukoz düzeyi, total kolesterol, trigliserit, sistolik ve diyastolik kan basınçları da hasta grubunda anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda saptanan yüksel total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı Tsai ve arkadaşlarının meta-analizi ve literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur ancak literatürdeki artmış MetS varlığı, trigliserit, HDL ve LDL düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar nedeniyle daha fazla sayıda ve geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca artmış MetS riskini ve buna bağlı komorbiteleri göz önüne alarak rozasea hastalarının takiplerde sadece dermatolojik şikayetleri için değil eşlik edebilecek sistemik hastalıklar açısından da ilgili branşlara yönlendirilerek takiplerinin yapılmasının uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Visfatin ile MetS ilişkisinin araştırıldığı çalışmalara baktığımızda Kim ve arkadaşları postmenapozal kadınlarda MetS olan hastaların serum visfatin düzeylerini daha yüksek saptamıştır. Yine aynı çalışmada visfatin seviyeleri sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık glikoz seviyesi, total kolesterol ve trigliserit ile pozitif korelasyon göstermiştir (253). Flippatos ve arkadaşları da plazma visfatin düzeyleri ile MetS ve trigliserit, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (254). Bu konuda yapılmış iki meta-analiz de mevcuttur. İlki 2011 yılında Chang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve MetS tanısı alan kişilerde artmış serum visfatin seviyelerini göstermişlerdir. Çalışmada visfatinin aşırı kilolu/obez bireylerde arttığı ve visfatinin abdominal obezite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (175). 2023 yılında Jiang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde de benzer şekilde MetS

hastalarında artmış serum visfatin seviyeleri olduğu gösterilmiştir (255). Minh ve arkadaşlarının psöriasis hastalarında serum visfatin düzeylerini incelediği çalışmada ise visfatin düzeyi ile ortalama kan basıncı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış ve bu durumu visfatinin damarlarda NO sentezini arttırmasına bağlamışlardır. Yine visfatin ile LDL arasında negatif korelasyon saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (205). Güneş ve arkadaşları ise hipertansif hastalarda serum visfatin seviyeleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptarken, visfatin seviyeleri ile TG, HDL, LDL, total kolesterol arasında korelasyon saptayamamışlardır (256). Görüldüğü üzere literatürde visfatin ile MetS ile onun komponentleri arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Bizim çalışmamızda visfatin seviyeleri ile MetS arasında negatif korelasyon görülmesine rağmen istatistiki açıdan anlamlı değildir. Çalışmamızda Minh ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde serum visfatin düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Visfatin ile açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, LDL ve total kolesterol arasında korelasyon saptanmadı. Sonuçlarımızdaki bu çelişkiyi örneklem büyüklüğümüzün küçüklüğüne bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca serum visfatin düzeyinin her zaman MetS ve parametreleri ile paralel olamayabileceğini ve rozasea hastalarında serum seviyelerini etkileyen farklı faktörler olabileceğini ve bu konuda daha geniş gruplarla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BMI ve bel çevresi rozasea grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatüre Aksoy ve arkadaşları çalışmamız ile uyumlu şekilde hasta grubunda daha yüksek BMI saptamıştır (193). Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde rozasealı kadınlarda daha yüksek BMI ve bel çevresi değerleri saptanmıştır(257). Visfatin değerleri literatürde obezite ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre BMI arttıkça visfatin değerleri artmaktadır (175). Bizim çalışmamızda ise visfatin ile bel çevresi ve BMI negatif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızın örneklem grubunun kısıtlılığı ve obez hastaları çalışmaya dahil etmememiz bu duruma neden olmuş olabilir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla rozasea hastalarında serum visfatin düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler serum visfatin düzeyinin rozasea patogenezinde rol oynayabileceği, serum visfatin düzeyinin rozasea

hastalarında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, ancak rozasea alt tipleri ve hastalık şiddetinden etkilenmediği için bunların saptanmasında bir belirteç olarak olamayacağını göstermektedir.

Çalışmamızın ana kısıtlılıkları küçük bir örneklemi kapsaması, rozasea hastalarında doku visfatin düzeylerinin değerlendirilmemesi, rozasea patogenezinde rol oynayan faktörlerin çokluğu ve metabolik sendromun farklı gruplar halinde değerlendirilmemesi sayılabilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızın rozasea hastalarında serum visfatin düzeyini araştıran ilk çalışma olması nedeni ile literatüre katkı sağlayabileceği ve bu nedenle değerli olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda rozasea hasta grubu ile kontrol grupları arasında serum visfatin değerlerinde anlamlı fark saptandı. Rozasea grubunda serum visfatin düzeyleri anlamlı daha düşük olarak bulundu. Bu da bize visfatinin rozaseanın patogenezinde rol oynayabileceğini veya serum düzeylerinin patogenezdeki faktörlerden etkilenebileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda hastaların rozasea hastası olmama olasılığını öngörebilmek için ROC analizi yapılmıştır. Buna göre hastalarda rozasea olup olmama olasılığını tahmin etmede visfatin değişkeninin anlamlı olduğu görülmüştür. Hastaların visfatin kesme değeri 0,69 ve altında ise rozasea hastası olma olasılığı %99 olarak doğru bir şekilde tahmin edilmektedir. Buna göre serum visfatin düzeyinin rozasea için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Rozasea hastaları ile kontrol grubu arasında metabolik sendrom, BMI ve bel çevresi açısından istatistiki olarak farklılık mevcuttur. Rozasea grubunda üçü de anlamlı derecede daha yüksektir. Buna göre rozaseanın sadece deriye sınırlı olmayıp, sistemik komorbiteler ile beraber olabilen sistemik bir hastalık olduğu düşüncesinin güçlendiğini düşünmekteyiz. Ayrıca rozasea hastalarında sistolik ve diyastolik kan basınçları ile total kolesterol değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Buna göre rozasea hastalarının takiplerde sadece dermatolojik şikayetleri için değil eşlik edebilecek sistemik hastalıklar açısından da ilgili branşlara yönlendirilerek takiplerinin yapılmasının uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Rozasea hastalarında kontrol grubuna kıyasla CRP ve ESH değerleri anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun rozaseanın deriye sınırlı kalmayarak sistemik inflamasyona neden olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda rozasea hastaları ve kontrol grubunda nötrofil, lenfosit, MPV, PLT, NLO, PLO, SII değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde rozasea hastalarında yüksek saptandıkları çalışmalar olmakla beraber bizim

çalışmamızda olduğu gibi anlamsız bulundukları çalışmalar da mevcuttur. Bu durumun açıklığa kavuşabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda serum visfatin ile nötrofil, lenfosit, MPV, PLT, NLO ve PLO arasında anlamlı korelasyon görülmez iken sadece SII ile visfatin düzeyi arasında düşük düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ve buna göre visfatin düzeyleri azaldıkça SII değerlerinde artış olacaktır. Litaratürde serum visfatin ile nötrofil, trombosit, NLO, PLO ve SII karşılaştırıldığı çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızın bu ilişkilerin araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın gelecekte serum ve doku visfatin düzeylerinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar ile rozasea patogenezine ışık tutabileceğini ancak bu ilişkileri netleştirmek için daha büyük örneklemli ve çok sayıda araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 Apr 28;2017(5).
2. van Zuuren EJ. Rosacea. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1754–64.
3. Debersaques J. Historical notes on (Acne) rosacea. EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY. 1995;5(1):16–22.
4. Fisher GW, Travers JB, Rohan CA. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets. Front Med (Lausanne). 2023 Dec 13;10:1292722.
5. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. J Am Acad Dermatol. 2018 Apr 1;78(4):786-792.e8.
6. Sci-Hub | Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Dermatology | 10.1111/bjd.16481.
7. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013 Dec 1;69(6 SUPPL.1):S27–35.
8. Laude TA, Salvemini JN. Perioral dermatitis in children. Semin Cutan Med Surg. 1999;18(3):206–9.
9. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Commentary Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. 2014;20.
10. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Dec 1;14 Suppl 6:4–15.
11. 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 Jan 1;135(6):1548.
12. Awosika O, Oussedik E. Genetic Predisposition to Rosacea. Dermatol Clin. 2018 Apr 1;36(2):87–92.
13. Abram K, Silm H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(5):565–71.
14. Dall'Oglio F, Fusto C, Micali G. Intrafamilial Transmission of Rosacea Spanning Six Generations: A Retrospective Observational Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2022 Feb;15(2):35.

15. 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 Nov 1;151(11):1213–9.

16. 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 Apr;57(4):1084–92.

17. Lipner EM, Tomer Y, Noble JA, Monti MC, Lonsdale JT, Corso B, et al. HLA Class I and II Alleles are Associated with Microvascular Complications of Type 1 Diabetes. Hum Immunol. 2013 May;74(5):538.

18. 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 Dec;72(6):625–30.

19. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nature Genetics 2011 43:3. 2011 Feb 6;43(3):246–52.

20. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, Stenzel A, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. Nature Genetics 2005 37:4. 2005 Feb 27;37(4):357–64.

21. Melnik BC. Rosacea: The Blessing of the Celts – An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. Acta Derm Venereol. 2016 Feb 1;96(2):147–56.

22. 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 Aug 1;81(2):348–54.

23. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N, Fluhr JW. Acute irritant threshold correlates with barrier function, skin hydration and contact hypersensitivity in atopic dermatitis and rosacea. Exp Dermatol. 2013 Nov;22(11):752–3.

24. Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, Brennan L, Powell FC. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. Br J Dermatol. 2012;166(2):279–87.

25. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015 May 1;72(5):749–58.

26. Yuan C, Ma Y, Wang Y, Wang X, Qian C, Hocquet D, et al. Rosacea is associated with conjoined interactions between physical barrier of the skin and microorganisms: A pilot study. J Clin Lab Anal. 2020 Sep 1;34(9).

27. Wang Y, Wang B, Huang Y, Li Y, Yan S, Xie H, et al. Multi-Transcriptomic Analysis and Experimental Validation Implicate a Central Role of STAT3 in Skin Barrier Dysfunction Induced Aggravation of Rosacea. J Inflamm Res. 2022;15:2141–56.

28. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. Front Immunol. 2020 Jun 9;11.

29. 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. The FASEB Journal. 2006 Oct;20(12):2068–80.

30. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. Dermatol Clin. 2018 Apr 1;36(2):81–6.

31. 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 May;25(5):544–8.

32. 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 Aug;13(8):975–80.

33. Zhang C, Kang Y, Zhang Z, Liu H, Xu H, Cai W, et al. Long-Term Administration of LL-37 Can Induce Irreversible Rosacea-like Lesion. Curr Issues Mol Biol. 2023 Apr 1;45(4):2703–16.

34. 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. Journal of Investigative Dermatology. 2011 Mar 1;131(3):688–97.

35. Lacey N, Russell-Hallinan A, Zouboulis CC, Powell FC. Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. Br J Dermatol. 2018 Aug 1;179(2):420–30.

36. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol. 2007 Sep;157(3):474–81.

37. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. J Invest Dermatol. 2009 Feb;129(2):375–82.

38. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. Nat Rev Immunol. 2016 Jul 1;16(7):407–20.

39. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Exp Dermatol. 2017 Aug 1;26(8):659–67.

40. 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 Dec;15(1):53–62.

41. 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 Nov 5;134(11):2728–36.

42. Sandig H, Bulfone-Paus S. TLR signaling in mast cells: common and unique features. Front Immunol. 2012;3(JUL).

43. 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). 2020 Jan 28;6.

44. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. Semin Immunopathol. 2018 May 1;40(3):249–59.

45. Alalwani SM, Sierigk J, Herr C, Pinkenburg O, Gallo R, Vogelmeier C, et al. The antimicrobial peptide LL-37 modulates the inflammatory and host defense response of human neutrophils. Eur J Immunol. 2010 Apr;40(4):1118–26.

46. 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 Sep 18;135(9):2198–208.

47. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. Int J Mol Sci. 2016 Sep 15;17(9).

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

49. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular Aspects of Skin Neurogenic Inflammation. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2011 Dec 1;15(1):33–9.

50. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, et al. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. J Neurosci. 2006 Sep 13;26(37):9385–93.

51. Nilius B, Vennekens R, Owsianik G. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. Curr Pharm Des. 2008 Jan 2;14(1):18–31.

52. 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. Journal of Investigative Dermatology. 2012 Apr 1;132(4):1253–62.

53. Merrill AW, Cuellar JM, Judd JH, Carstens MI, Carstens E. Effects of TRPA1 agonists mustard oil and cinnamaldehyde on lumbar spinal wide-dynamic range neuronal responses to innocuous and noxious cutaneous stimuli in rats. J Neurophysiol. 2008 Feb;99(2):415–25.

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

55. Dahl M V., Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004 Feb 1;50(2):266–72.

56. Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Dec 1;10(6):1229–53.

57. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. J Med Microbiol. 2012 Nov;61(Pt 11):1504–10.

58. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol. 2004 Sep;51(3):327–41.

59. Margalit A, Kowalczyk MJ, Zaba R, Kavanagh K. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. J Dermatol Sci. 2016 Apr 1;82(1):3–8.

60. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. J Cutan Med Surg. 2019 Nov 1;23(6):635–41.

61. Bastos M, Ceotto H, Coelho M, Nascimento J. Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. Curr Pharm Biotechnol. 2009 Jan 3;10(1):38–61.

62. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. Staphylococcus epidermidis: A possible role in the pustules of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan 1;64(1):49–52.

63. Yang X. Relationship between Helicobacter pylori and Rosacea: Review and discussion. BMC Infect Dis. 2018 Jul 11;18(1):1–6.

64. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6):1025–32.

65. Joura MI, Brunner A, Nemes-Nikodem E, Sardy M, Ostorhazi E. Interactions between immune system and the microbiome of skin, blood and gut in pathogenesis of rosacea. Acta Microbiol Immunol Hung. 2021 May 1;68(1):1–6.

66. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jul;6(7):759–64.

67. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. Dermatol Pract Concept. 2017 Oct 31;7(4):31–7.

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

69. Park HS, Jin SP, Lee Y, Oh IG, Lee S, Kim JH, et al. Toll-like receptor 2 mediates a cutaneous reaction induced by repetitive ultraviolet B irradiation in C57/BL6 mice in vivo. Exp Dermatol. 2014;23(8):591–5.

70. 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.

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

72. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. F1000Res. 2018;7.

73. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007 May 1;85(5):1185–96.

74. Ekiz Ö, Balta I, Şen BB, Dikilitaş MC, Özuğuz P, Rifaioğlu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. Cutan Ocul Toxicol. 2014 Mar;33(1):60–2.

75. Jamgochian M, Alamgir M, Rao B. Diet in Dermatology: Review of Diet's Influence on the Conditions of Rosacea, Hidradenitis Suppurativa, Herpes Labialis, and Vitiligo. Am J Lifestyle Med. 2021 Jan 1;17(1):152–60.

76. Park BW, Ha JM, Cho EB, Jin JK, Park EJ, Park HR, et al. A Study on Vitamin D and Cathelicidin Status in Patients with Rosacea: Serum Level and Tissue Expression. Ann Dermatol. 2018 Apr 1;30(2):136.

77. 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. Journal of Investigative Dermatology. 2010 May 1;130(5):1297–306.

78. Tulipan L. Acne rosacea; a vitamin B complex deficiency. Arch Derm Syphilol. 1947;56(5):589–91.

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

80. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. Dermatol Res Pract. 2014 Jan 1;2014(1):709152.

81. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Advances in Nutrition. 2019 Jul 1;10(4):696–710.

82. Li S, Chen ML, Drucker AM, Cho E, Geng H, Qureshi AA, et al. Association of Caffeine Intake and Caffeinated Coffee Consumption With Risk of Incident Rosacea in Women. JAMA Dermatol. 2018 Dec 1;154(12):1394–400.

83. Yuan X, Yin D. Association between rosacea and smoking: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther. 2021 Mar 1;34(2).

84. Orion E, Wolf R. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. Clin Dermatol. 2014 Nov 1;32(6):763–6.

85. Black PH. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. Brain Behav Immun. 2002;16(6):622–53.

86. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental stress elicits sustained and reproducible increases in skin sympathetic nerve activity. Physiol Rep. 2013 Jun 1;1(1):2.

87. Metzler-Wilson K, Toma K, Sammons DL, Mann S, Jurovcik AJ, Demidova O, et al. Augmented supraorbital skin sympathetic nerve activity responses to symptom trigger events in rosacea patients. J Neurophysiol. 2015 Jul 1;114(3):1530–7.

88. SLOMINSKI A, WORTSMAN J, PISARCHIK A, ZBYTEK B, LINTON EA, MAZURKIEWICZ JE, et al. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. FASEB J. 2001 Aug;15(10):1678–93.

89. Hall JMF, Cruser D, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. Dermatol Res Pract. 2012 Jan 1;2012(1):403908.

90. Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, Andersen ML, Katta R, Lyu X, et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Oct 1;35(10):1963.

91. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. Dermatology. 2016 Apr 1;232(2):208–13.

92. Thorburn PT, Riha RL. Skin disorders and sleep in adults: Where is the evidence? Sleep Med Rev. 2010 Dec 1;14(6):351–8.

93. Wang Z, Xie H, Gong Y, Ouyang Y, Deng F, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and sleep. J Dermatol. 2020 Jun 1;47(6):592–600.

94. Sá-Nunes A, Bizzarro B, Egydio F, Barros MS, Sesti-Costa R, Soares EM, et al. The dual effect of paradoxical sleep deprivation on murine immune functions. J Neuroimmunol. 2016 Jan 15;290:9–14.

95. Kalinchuk A V., McCarley RW, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. Sleep deprivation triggers inducible nitric oxide-dependent nitric oxide production in wake-active basal forebrain neurons. J Neurosci. 2010 Oct 6;30(40):13254–64.

96. De Lorenzo BHP, de Oliveira Marchioro L, Greco CR, Suchecki D. Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by β-adrenergic signalling. Psychoneuroendocrinology. 2015 Jul 1;57:134–43.

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

98. 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 Apr 1;46(4):584–7.

99. Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. Dermatol Clin. 2018 Apr 1;36(2):127–34.

100. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinnen A, Bjerring P, et al. Rosacea: a Clinical Review. Dermatol Reports. 2016 Jun 6;8(1):6387.

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

102. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. Clin Exp Ophthalmol. 2021 Mar 1;49(2):104–17.

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

104. 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 Jan 1;78(1):148–55.

105. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Histopathological Analysis of 226 Patients With Rosacea According to Rosacea Subtype and Severity. Am J Dermatopathol. 2016 May 1;38(5):347–52.

106. Topcu-Yilmaz P, Atakan N, Bozkurt B, Irkec M, Aban D, Mesci L, et al. Determination of Tear and Serum Inflammatory Cytokines in Patients with Rosacea Using Multiplex Bead Technology. Ocul Immunol Inflamm. 2013 Oct;21(5):351–9.

107. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? Clin Dermatol. 2019 Nov 1;37(6):629–35.

108. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. Int J Mol Sci. 2023 May 1;24(9).

109. Edfeldt K, Agerberth B, Rottenberg ME, Gudmundsson GH, Wang XB, Mandal K, et al. Involvement of the antimicrobial peptide LL-37 in human atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Jul;26(7):1551–7.

110. Döring Y, Drechsler M, Wantha S, Kemmerich K, Lievens D, Vijayan S, et al. Lack of neutrophil-derived CRAMP reduces atherosclerosis in mice. Circ Res. 2012 Apr 13;110(8):1052–6.

111. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen Y Da, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2015 Aug 1;73(2):249–54.

112. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2017 Jan 1;176(1):100–6.

113. Wu CY, Chang YT, Juan CK, Shieh JJ, Lin YP, Liu HN, et al. Risk of inflammatory bowel disease in patients with rosacea: Results from a nationwide cohort study in Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2017 May 1;76(5):911–7.

114. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH, Thyssen JP. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar 1;76(3):454–8.

115. Borkum JM. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2016 Jan 1;56(1):12–35.

116. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. Ann Neurol. 2016 Jun 1;79(6):921–8.

117. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease: A Danish Nationwide Cohort Study. JAMA Neurol. 2016 May 1;73(5):529–34.

118. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory

Care Survey—Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. British Journal of Dermatology. 2005 Dec 1;153(6):1176–81.

119. Bewley A, Fowler J, Schöfer H, Kerrouche N, Rives V. Erythema of Rosacea Impairs Health-Related Quality of Life: Results of a Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2016 Jun 1;6(2):237–47.

120. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017 Jan 1;31(1):163–8.

121. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. J Am Acad Dermatol. 2014 Nov 1;71(5):973–80.

122. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2016 Apr 1;74(4):667-672.e1.

123. Li WQ, Zhang M, Danby FW, Han J, Qureshi AA. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. British Journal of Cancer 2015 113:3. 2015 Jun 23;113(3):520–3.

124. Egeberg A, Fowler JF, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and risk of cancer in Denmark. Cancer Epidemiol. 2017 Apr 1;47:76–80.

125. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Histopathological Analysis of 226 Patients With Rosacea According to Rosacea Subtype and Severity. Am J Dermatopathol. 2016 May 1;38(5):347–52.

126. Aloi F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. J Am Acad Dermatol. 2000 Mar 1;42(3):468–72.

127. Sadeghian A, Rouhana H, Oswald-Stumpf B, Boh E. Etiologies and management of cutaneous flushing: Nonmalignant causes. J Am Acad Dermatol. 2017 Sep 1;77(3):391–402.

128. Sadeghian A, Rouhana H, Oswald-Stumpf B, Boh E. Etiologies and management of cutaneous flushing: Malignant causes. J Am Acad Dermatol. 2017 Sep 1;77(3):405–14.

129. Farshchian M, Daveluy S. Rosacea. StatPearls. 2023 Aug 8;

130. Bachmeyer C, Moreno-Sabater A. Demodex folliculitis. CMAJ. 2017 Jun 26;189(25):E865.

131. Kang IH, Seo JK, Shin MK. Useful Dermoscopic Findings for Differentiating Rosacea from Seborrheic Dermatitis. Indian J Dermatol. 2020 Jul 1;65(4):316.

132. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011 Dec;365(22):2110–21.

133. Zanardelli M, Wawrzycki B, Pietrzak A. Dermatomyositis. European Handbook of Dermatological Treatment. 2023 Aug 7;205–17.

134. Aljoudi SB, Tallab M, Hawsawi K Al. Haber's Syndrome: A Case Report. Cureus. 2023 Feb 13;15(2).

135. Karadağ AS, Parish LC. Sarcoidosis: A great imitator. Clin Dermatol. 2019 May 1;37(3):240–54.

136. Seo JI, Shin MK. Lupus Miliaris Disseminatus Faciei versus Granulomatous Rosacea: A Case Report. Case Rep Dermatol. 2021 Jun 21;13(2):321.

137. Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, Galadari H, Goren A, Grabbe S, et al. Rosacea management: A comprehensive review. J Cosmet Dermatol. 2022 May 1;21(5):1895–904.

138. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. J Cosmet Dermatol. 2021 Nov 1;20(11):3415–21.

139. Baldwin H, Santoro F, Lachmann N, Teissedre S. A novel moisturizer with high sun protection factor improves cutaneous barrier function and the visible appearance of rosacea-prone skin. J Cosmet Dermatol. 2019 Dec 1;18(6):1686–92.

140. Addor FAS. Skin barrier in rosacea. An Bras Dermatol. 2016 Jan 1;91(1):59–63.

141. Marson J, Bhatia N, Graber E, Harper J, Lio P, Tlougan B, et al. Supplement Article: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Cutaneous Microbiome Dysbiosis in the Pathogenesis and Management of Acne Vulgaris and Rosacea. J Drugs Dermatol. 2022 Sep 1;21(9):SF3502915–35029114.

142. Hawkins S, Dasgupta BR, Ananthapadmanabhan KP. Role of pH in skin cleansing. Int J Cosmet Sci. 2021 Aug 1;43(4):474–83.

143. Diana Draelos Z. Colored facial cosmetics. Dermatol Clin. 2000;18(4):621–30.

144. Johnson SM, Berg A, Barr C. Managing Rosacea in the Clinic: From Pathophysiology to Treatment—A Review of the Literature. J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Apr;13(4 Suppl 1):S17.

145. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun 1;82(6):1501–10.

146. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0·5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: Results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. British Journal of Dermatology. 2012 Mar;166(3):633–41.

147. Rivero AL, Whitfeld M. An update on the treatment of rosacea. Aust Prescr. 2018 Feb 1;41(1):20.

148. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. Am J Clin Dermatol. 2000;1(3):191–9.

149. MIYACHI Y, IMAMURA S, NIWA Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. British Journal of Dermatology. 1986 Feb 1;114(2):231–4.

150. Efficacy and Safety of Ivermectin 1% Cream in Treatment of Papulopustular Rosacea: Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: https://jddonline.com/articles/efficacy-and-safety-of-ivermectin-1-cream-in-treatment-of-papulopustular-rosacea-results-of-two-rand-S1545961614P0316X/

151. 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 - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: https://jddonline.com/articles/long-term-safety-of-ivermectin-1-cream-vs-azelaic-acid-15-gel-in-treating-inflammatory-lesions-of-ro-S1545961614P1380X/

152. Green LJ, Lain E, Prunty T, Rhoades R. Enhancing Topical Pharmacotherapy for Acne and Rosacea: Vehicle Choices and Outcomes. J Clin Aesthet Dermatol. 2022 May 1;15(5):36.

153. Dapsone Gel in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology [Internet]. [cited 2024 Sep 24]. Available from: https://jddonline.com/articles/dapsone-gel-in-the-treatment-of-papulopustular-rosacea-a-double-blind-randomized-clinical-trial-S1545961615P0602X/

154. Tsianakas A, Pieber T, Baldwin H, Feichtner F, Alikunju S, Gautam A, et al. Minocycline Extended-Release Comparison with Doxycycline for the Treatment of Rosacea: A Randomized, Head-to-Head, Clinical Trial. J Clin Aesthet Dermatol. 2021 Dec;14(12):16.

155. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther. 2014;143(2):225–45.

156. Kim JH, Oh YS, Choi EH. Oral azithromycin for treatment of intractable rosacea. J Korean Med Sci. 2011 May;26(5):694–6.

157. SAIHAN EM, BURTON JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. Br J Dermatol. 1980;102(4):443–5.

158. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. Int J Dermatol. 2006 Jul;45(7):857–61.

159. Park H, Rosso JQ Del. Use of Oral Isotretinoin in the Management of Rosacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2011 Sep;4(9):54.

160. 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 Oct 1;83(4):1088–97.

161. 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 Jul 1;181(1):65–79.

162. Bernstein EF, Schomacker K, Paranjape A, Jones CJ. Pulsed dye laser treatment of rosacea using a novel 15 mm diameter treatment beam. Lasers Surg Med. 2018 Oct 1;50(8):808–12.

163. Wollina U. Rosacea and rhinophyma in the elderly. Clin Dermatol. 2011 Jan;29(1):61–8.

164. 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 Jan 1;93(1):58–64.

165. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. Dermatology. 2015 May 28;230(4):299–301.

166. Amir Ali A, Vender R, Vender R. The Role of IL-17 in Papulopustular Rosacea and Future Directions. J Cutan Med Surg. 2019 Nov 1;23(6):635–41.

167. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. Clin Sci (Lond). 2008 Jul;115(1):13–23.

168. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol. 1994 Feb 1;14(2):1431–7.

169. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin. Science (1979). 2005 Jan 21;307(5708):426–30.

170. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. 2002;

171. Peiró C, Romacho T, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? Front Pharmacol. 2010;1(1).

172. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential Role of Leptin, Adiponectin and Three Novel Adipokines—Visfatin, Chemerin and Vaspin—in Chronic Hepatitis. Molecular Medicine 2011 17:11. 2011 Jul 5;17(11):1397–410.

173. Brown JEP, Onyango DJ, Ramanjaneya M, Conner AC, Patel ST, Dunmore SJ, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. J Mol Endocrinol. 2010 Mar;44(3):171–8.

174. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JCR, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):295–9.

175. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. Diabetes Metab Res Rev. 2011 Sep;27(6):515–27.

176. Abdalla MMI. Role of visfatin in obesity-induced insulin resistance. World J Clin Cases. 2022 Oct 10;10(30):10840.

177. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol. 2007 Feb 1;178(3):1748–58.

178. Liu SW, Qiao S Bin, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Aug;71(2):202–7.

179. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeva HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. Cardiovasc Res. 2008 May;78(2):356–65.

180. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. Int J Mol Sci. 2020 Dec 1;21(23):1–29.

181. Zou Q, Si J, Guo Y, Yu J, Shi H. Association between serum visfatin levels and psoriasis and their correlation with disease severity: a meta-analysis. J Int Med Res. 2021;49(3).

182. Samir N, Alyafrasi RM, Ashour SS, Shalaby S. Study of visfatin expression in acne patients in tissue and serum. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021 Feb 1;88(1):70–3.

183. Sezen H, Okumus S, Pehlivan Y, Dilli I, Tarakcioğlu M, Onat AM. Visfatin levels in Behcet's disease. Inflammation. 2012;35(2):405–8.

184. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Kawaguchi M, Morimura S, Kai H, et al. Serum visfatin levels in patients with atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Dermatol. 2013 Sep;23(5):629–35.

185. Kovács D, Lovászi M, Póliska S, Oláh A, Bíró T, Veres I, et al. Vol. 25, Experimental Dermatology. Exp Dermatol; 2016. p. 194–9 Sebocytes differentially express and secrete adipokines.

186. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004 Jun;50(6):907–12.

187. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. J Am Acad Dermatol. 2007 Aug;57(2):213–21.

188. TOSUN M, KARAGÖZ Y. Rosacea-Specific Quality of Life Scale (RosaQoL): The Study of Adaptation and Validation for Turkish Rosacea Patients. Clinical and Experimental Health Sciences. 2022 Dec 30;12(4):999–1004.

189. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):598–605.

190. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe Da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2015 Oct 1;73(4):604–8.

191. Saurat JH, Halioua B, Baissac C, Cullell NP, Ben Hayoun Y, Aroman M Saint, et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. J Am Acad Dermatol. 2024 May 1;90(5):1016–8.

192. Caf N, Özkök Akbulut T, Can MM, Sarı M, Atsü AN, Türkoğlu Z. Evaluation of subclinical atherosclerosis in rosacea patients by flow-mediated dilatation method. J Cosmet Dermatol. 2023 Mar 1;22(3):1001–10.

193. Aksoy B, Ekiz Ö, Unal E, Ozaydin Yavuz G, Gonul M, Kulcu Cakmak S, et al. Systemic comorbidities associated with rosacea: a multicentric retrospective observational study. Int J Dermatol. 2019 Jun 1;58(6):722–8.

194. Plewig G, Kligman AM. ACNE and ROSACEA. 2000;

195. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. J Am Acad Dermatol. 2019 Jun 1;80(6):1722-1729.e7.

196. Barakji YA, Rønnstad ATM, Christensen MO, Zachariae C, Wienholtz NKF, Halling AS, et al. Assessment of Frequency of Rosacea Subtypes in Patients With Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2022 Jun 1;158(6):617–25.

197. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol. 2010;90(3):269–73.

198. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Mar 1;30(3):428–34.

199. Rueda LJ, Motta A, Pabón JG, Barona MI, Meléndez E, Orozco B, et al. Epidemiology of rosacea in Colombia. Int J Dermatol. 2017 May 1;56(5):510–3.

200. Ünal ES, Akçınar ÜG, Al FD, Parlak N. Rozase ile demodeks spp., sigara ve alkol arasındaki ilişki: Vaka-kontrol çalışması. Sağlık Akademisyenleri Dergisi. 2021 Dec 1;8(4):323–9.

201. Kucukunal A, Altunay I, Arici JE, Cerman AA. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? Cutan Ocul Toxicol. 2016 Apr 2;35(2):110–4.

202. Dai YX, Yeh FY, Chou YJ, Chang YT, Chen TJ, Li CP, et al. Cigarette smoking and risk of rosacea: a nationwide population-based cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov 1;34(11):2593–9.

203. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(9):1165–9.

204. Chełchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rowicka G, Maciejewski TM, Mazur J. Cord Blood Adiponectin and Visfatin Concentrations in relation to Oxidative Stress Markers in Neonates Exposed and Nonexposed In Utero to Tobacco Smoke. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016.

205. Minh VN, Chau NNQ, Trinh HKT, Xuan HN. Serum Visfatin Level in Psoriasis Patients: A Case-Control Study. Open Dermatol J. 2024 Jun 4;18(1).

206. Liu L, Xue Y, Chen Y, Pu Y, Zhang Y, Zhang L, et al. Alcohol consumption and the risk of rosacea: A systematic review and meta-analysis. J Cosmet Dermatol. 2022 Jul 1;21(7):2954–61.

207. Rebora A. The red face: Rosacea. Clin Dermatol. 1993 Apr 1;11(2):225–34.

208. Badran F, Genedy R, Swelem R, Al-Rawi M. Evaluation of serum level of visfatin among psoriatic patients. Egyptian Journal of Dermatology and Venerology. 2014;34(2):107.

209. Chyl-Surdacka KM, Bartosińska J, Kowal M, Przepiórka-Kosińska J, Krasowska D, Chodorowska G. Assessment of visfatin concentrations in the serum of male psoriatic patients in relation to metabolic abnormalities. Adv Clin Exp Med. 2020;29(1):79–84.

210. Capo A, Di Nicola M, Costantini E, Reale M, Amerio P. Circulating levels of Apelin-36 in patients with mild to moderate psoriasis. G Ital Dermatol Venereol. 2018 May 10;155(5):646–51.

211. Bozkurt NM, Yıldırım M, Ceyhan AM, Kara Y, Vural H. Investigation of Serum Visfatin Levels in Patients with Psoriasis. 44(1):15–8.

212. González-López MA, Vilanova I, Ocejo-Viñals G, Arlegui R, Navarro I, Guiral S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol Res. 2020 Oct 1;312(8):595–600.

213. Akdogan N, Alli N, Uysal PI, Topcuoglu C, Candar T, Turhan T. Visfatin and insulin levels and cigarette smoking are independent risk factors for hidradenitis suppurativa: a case-control study. Arch Dermatol Res. 2018 Dec 1;310(10):785–93.

214. Emiroğlu N, Cengiz FP. Serum visfatin levels in Behçet's disease. TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2015;49(3):191–5.

215. Shenavandeh S, Barkhordar M, Sarvestani EK, Aflaki E, Agahi ZH, Nazarinia MA. Determination of serum visfatin levels in patients with Behçet's disease: A case–control study. The Egyptian Rheumatologist. 2016 Jan 1;38(1):41–5.

216. Hassan SAA, Soltan MY, Fattah NSA. Evaluation of Serum Visfatin Level and Its Relation to Insulin Resistance in Patients with Inflammatory Acne Vulgaris. QJM: An International Journal of Medicine. 2023 Aug 23;116(Supplement_1).

217. Ismail S, Mwafey I, Mohamed S. Serum levels of adiponectin and visfatin in patients with lichen planus: a case-controlled study. Al-Azhar Assiut Medical Journal. 2017;15(2):122.

218. Tekin D. Akut pankreatit aktivasyonunu belirlemede serum omentin-1 ve visfatin düzeyinin önemi. 2023;

219. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong S Bin, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. J Soc Gynecol Investig. 2006 Jul;13(5):364–7.

220. de Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O. Serum concentration of visfatin is decreased in patients with chronic heart failure. Acta Biochim Pol. 2012 Nov;59(3):339–43.

221. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. Journal of Endocrinology. 2005 Jun 1;185(3):R1–8.

222. Dincer Rota D, Tanacan E. The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. Int J Clin Pract. 2021 Jun 1;75(6).

223. Çetinarslan T, Türel Ermertcan A, Özyurt B, Gündüz K. Evaluation of the laboratory parameters in hidradenitis suppurativa: Can we use new inflammatory biomarkers? Dermatol Ther. 2021 Mar 1;34(2).

224. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. Clin Exp Dermatol. 2021 Mar 1;46(2):286–91.

225. TURAN Ç, METIN N. A Novel Inflammatory Marker in the Follow-up of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris Administered Isotretinoin: Systemic Immune-Inflammation Index (SII). Curr Health Sci J. 2022;48(1):63.

226. Karaosmanoglu N, Ozdemir Cetinkaya P, Orenay OM. Evaluation of inflammatory status in blood in patients with rosacea. Scientific Reports 2023 13:1. 2023 Jun 5;13(1):1–5.

227. Can Hematologic Parameters be an Indicator of Metabolic Disorders Accompanying Rosacea? - PubMed.

228. Ertekin SS, Koku Aksu AE, Koçyiğit A, Güler EM, Baykara Ulusan M, Gürel MS. Carotid intima-media thickness and serum proinflammatory cytokine levels in rosacea patients without cardiovascular risk factors. Dermatol Ther. 2021 Jan 1;34(1):e14733.

229. Sinikumpu SP, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Kaikkonen K, Tasanen K, et al. Increased Risk of Cardiovascular Diseases in Female Rosacea Patients: A Nested Case-control Study. Acta Derm Venereol. 2019;99(7):705–6.

230. Hosseinzadeh-Attar MJ, Golpaie A, Foroughi M, Hosseinpanah F, Zahediasl S, Azizi F. The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2016 Aug 1;39(8):917–22.

231. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Nov;67(5):796–800.

232. Altunel CT, Tatlican S, Oktay B, Ulukaradağ Z, Gülbahar Ö. Serum Visfatin Levels in Behcet's Disease Patients and Their Correlation with Disease Activity. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2014;48(2):82–6.

233. Jerusha FR, Raghunath V. Assessment of serum and salivary visfatin levels in newly diagnosed patients of type-II DM. J Oral Maxillofac Pathol. 2023 Oct 1;27(4):663.

234. Çalışkan O, Güngör ZB, Balcı Ekmekçi Ö, Ekmekçi H, Barut K, Şahin S, et al. Evaluation of the Serum Visfatin and Adiponectin Levels Related with the Activity of Juvenile Idiopathic Arthritis. Journal of Academic Research in Medicine. 2021 Aug 27;11(2):120–5.

235. George-Gay B, Parker K. Understanding the complete blood count with differential. Journal of Perianesthesia Nursing. 2003;18(2):96–117.

236. Dupré A, Malik HZ. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. Eur J Surg Oncol. 2018 May 1;44(5):566–70.

237. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Curr Health Sci J. 2020;46(4):352–7.

238. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, Farina G, Bassu S, Mangoni AA, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2019 Feb 1;19(1):37–45.

239. Batmaz SB. Simple Markers for Systemic Inflammation in Pediatric Atopic Dermatitis Patients. Indian J Dermatol. 2018 Jul 1;63(4):305–10.

240. Ince N, Güçlü E, Sungur MA, Karabay O. Evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio in patients with cellulitis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Sep 1;66(8):1077–81.

241. Inflammatory biomarkers in rosacea patients. Ann Med Res.

242. Liang S, Fang Y, Zhao Z, Wang B, Huang Y, Xie H, et al. Hematological parameters as diagnostic biomarkers for patients with rosacea. J Dermatol. 2024 Jun 1;51(6):791–8.

243. Chiu CA, Yu TH, Hung WC, Lu LF, Chung FM, Tsai IT, et al. Increased Expression of Visfatin in Monocytes and Macrophages in Male Acute Myocardial Infarction Patients. Mediators Inflamm. 2012;2012:469852.

244. Šenolt L, Kryštůfková O, Hulejová H, Kuklová M, Filková M, Cerezo LA, et al. The level of serum visfatin (PBEF) is associated with total number of B cells in patients with rheumatoid arthritis and decreases following B cell depletion therapy. Cytokine. 2011 Jul;55(1):116–21.

245. Gönderen K, Bilgetekin İ, Gönderen A, Yıldız M. Visfatin concentration in patients with newly-diagnosed glucose metabolism disorders. Pamukkale Tıp Dergisi. 2019 Sep 30;12(3):401–6.

246. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018 Feb 1;20(2).

247. Sodagar S, Ghane Y, Heidari A, Heidari N, Khodadust E, Ahmadi SAY, et al. Association between metabolic syndrome and prevalent skin diseases: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Health Sci Rep. 2023 Sep 1;6(9):e1576.

248. Sahin RB, Kilic FA, Hizli P, Baykan O. Serum zinc-alpha-2 glycoprotein and insulin levels and their correlation with metabolic syndrome in patients with rosacea. J Cosmet Dermatol. 2023 Feb 1;22(2):645–50.

249. Belli AA, Gok SO, Akbaba G, Etgu F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. Eur J Dermatol. 2016 May 1;26(3):260–4.

250. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Evaluation of metabolic syndrome and its components in patients with rosacea: a cross-sectional, case-control study. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. HONG KONG JOURNAL OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY. 2020;28(2):343–54.

251. Tsai TY, Chiang YY, Huang YC. Cardiovascular Risk and Comorbidities in Patients with Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2020;100(17):1–7.

252. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Rosacea and the cardiovascular system. J Cosmet Dermatol. 2020 Sep 1;19(9):2182–7.

253. Kim JH, Kim SH, Im JA, Lee DC. The relationship between visfatin and metabolic syndrome in postmenopausal women. Maturitas. 2010 Sep 1;67(1):67–71.

254. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest. 2008 Jan 1;38(1):71–2.

255. Jiang Y, Zhou L. The Value of Visfatin in the Prediction of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hormone and Metabolic Research. 2023 Feb 14;55(9):610–6.

256. Gunes F, Akbal E, Cakir E, Akyurek O, Altunbas M, Ozbek M. Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients. Intern Med. 2012;51(6):553–7.

257. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Obesity and risk for incident rosacea in US women. J Am Acad Dermatol . 2017 Dec 1;77(6):1083-1087.e5.