T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM ZONULİN VE CLAUDİN-1 DÜZEYLERİNİN, DEMODEX AKAR YOĞUNLUĞU VE ROZASEA HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Osman Çevik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ELAZIĞ/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ELAZIĞ FETHİ SEKİN ŞEHİR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROZASEA HASTALARINDA SERUM ZONULİN VE CLAUDİN-1 DÜZEYLERİNİN, DEMODEX AKAR YOĞUNLUĞU VE ROZASEA HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Osman Çevik

Tez Danışmanı: Doç Dr. Neşe Göçer Gürok

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ELAZIĞ/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bana katkıları için başta tez hocam sayın Doç. Dr. Neşe GÖÇER GÜROK olmak üzere, eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Savaş ÖZTÜRK ve sayın Prof. Dr. Selma BAKAR DERTLİOĞLU hocalarıma,

Tezimin mutfağı olarak gördüğüm merkez laboratuvarında, her konuda desteklerini gördüğüm, omuz omuza çalıştığımız başta sayın Doç. Dr. Pınar DEMİREL ÖNER olmak üzere tüm Elazığ Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji ve merkez laboratuvarı ailesine,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, iş arkadaşlığının ötesinde dost ve kardeş olduğumuz, tez sürecimde de bana çok yardımcı olan dermatoloji bölümündeki asistan arkadaşlarıma, uzman doktorlarına, hemşirelerine ve kan alma ekibine,

Çocukluğumdan itibaren dostluğunu esirgemeyen, arkadaşlığın seçilmiş bir aile olduğunu bana gösteren ve yalnızca tez sürecimde değil, hayatımın tüm zorlu anlarında yanımda olan sevgili dostlarıma,

Beni bu günlere getiren, sevgi ve saygı ikliminde yetiştiren, her konuda koşulsuz şartsız arkamda dağ gibi duran, sadece kariyerimi değil hayatımı ve benliğimi borçlu olduğum gurur kaynağım aileme, başta canım babam Lütfi ÇEVİK'e, canım annem Nursel ÇEVİK'e, canım ablalarım Tuba YILDIZ'a ve Duygu KENİ'ye, canımdan öte saydığım biricik yeğenlerime, eniştelerime ve ailem gibi gördüğüm akrabalarıma,

Sonsuz teşekkür ederim. Sevgi ve saygıyla…

Dr. Osman ÇEVİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. ROZASEA 3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyopatogenez 5
2.1.3.1. Genetik Faktörler 5
2.1.3.2. İmmün Disregülasyon 7
2.1.3.3. Nörovasküler Disregülasyon 11
2.1.3.4. Mikroorganizmalar 13
2.1.3.4.1. Deri Mikrobiyomu ve Demodex 13
2.1.3.4.2. Bağırsak Mikrobiyomu 16
2.1.3.5. Tetikleyici Çevresel Faktörler 18
2.1.3.5.1. Ultraviyole ve Mavi Işık 18
2.1.3.5.2. Diyetsel Faktörler 20
2.1.3.5.3. Sigara 21
2.1.3.5.4. Çevresel Koşullar ve Isı 22
2.1.3.5.5. Diğer Tetikleyiciler 22
2.1.3.6. Sebase Bez Disfonksiyonu 24
2.1.4. Tanı Kriterleri, Klinik Bulgular ve Sınıflandırma 24
2.1.4.1. Tanı Kriterleri 25
2.1.4.2. Klinik Bulgular 26
2.1.4.3. Klinik Sınıflandırma 28
2.1.5. Ayırıcı Tanı ve Rozasea Benzeri Hastalıklar 29

2.1.6. Rozasea Histopatolojisi 31
2.1.7. Rozasea Tedavisi 32
2.1.7.1. Topikal Tedaviler 34
2.1.7.2. Sistemik Tedaviler 37
2.1.7.3. Lazer ve Işık Tedavileri 39
2.2. ZONULİN VE İNTESTİNAL BARİYER 40
2.3. CLAUDİN-1 VE EPİDERMAL BARİYER 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
3.1. Etik Kurul ve Çıkar Çatışması 43
3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması 43
3.3. Çalışma Yönteminin Oluşturulması ve Skorlama Araçları 45
3.3.1. Rozasea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI) 45
3.3.2. Demodex Akar Yoğunluğu Tespit Yöntemi (SYDB) 47
3.3.3. Serum Zonulin ve Claudin-1 Düzeylerinin Ölçümü 49
3.4. İstatistiksel Analiz 50
4. BULGULAR 51
5. TARTIŞMA 64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 80
7. KAYNAKLAR 85

KISALTMALAR

AA : Azelaik Asit

ATF4 : Aktif Transkripsiyon Faktörü 4

BPO : Benzoil Peroksit

Ca^{2+} : Kalsiyum

CAMP : Katelisidin Antimikrobiyal Peptit (Cathelicidin Antimicrobial Peptide)

CEA : Clinician Erythema Assessment

CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (Calcitonin Gene-Related Peptide)

CLDN : Claudin

CO_2 : Karbondioksit

CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (Corticotropin-Releasing Hormone)

CV : Varyasyon Katsayısı (Coefficient Of Variation)

CXCL : C-X-C Motif Kemokin Ligand

CXCR3 : C-X-C Motif Kemokin Reseptörü 3

DAMP : Hasar İlişkili Moleküler Paternleri (Damage-Associated Molecular Patterns)

E-BPO : Mikroenkapsüle Benzoil Peroksit

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor)

ER : Endoplazmik Retikulum

Er:YAG : Erbiyum: İtriyum-Alüminyum-Garnet

ET : Eritematotelanjiektatik

ETR : Eritematotelanjiektatik Rozasea

FDA : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food And Drug Administration)

FPRL1 : Formil Peptit Reseptör-Like 1

GİS : Gastrointestinal Sistem

HaCaT : İmmortalize İnsan Epidermal Keratinosit (Human Adult Low Calcium High Temperature Keratinocyte)

hCAP18 : 18 Kda'lık İnsan Katyonik Antimikrobiyal Protein (Human Cationic Antimicrobial Protein 18)

HLA : Human Lökosit Antijeni

IBS : İrritabl Bağırsak Sendromu

IFN : İnterferon

IGA : Investigator Global Assessment

IL : İnterlökin

IPL : Yoğun Atımlı Işık (İntense Pulsed Light)

İBH : İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

JAK-STAT : Janus Kinaz-Sinyal Transdüktörü ve Aktivatör Proteini (Janus Kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription)

KLK5 : Kallikrein 5

KTP : Potasyum Titanyl Phosphate

L/M : Laktüloz/Mannitol

LED : Light-Emitting Diode

LL-37 : Lösin-Lösin 37

LPS : Lipopolisakkarit

MAPK : Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MRGPRX2 : Mas ile İlişkili G-Protein-Bağlantılı Reseptör-X2 (Mas-Related G Protein–Coupled Receptor X2)

mTORC : Memeli Rapamisin Hedef Kompleksi (Mammalian Target of Rapamycin Complex)

MyD88 : Miyeloid Farklılaşma Faktörü 88 (Myeloid Differentiation Primary Response 88)

Nd:YAG : Neodimyum: İtriyum-Alüminyum-Garnet

NF-kB : Nükleer Faktör Kappa B

NO : Nitrik Oksit

NO_2 : Nitrojen Dioksit

NRS : National Rosacea Society

OD : Optik Dansite

OSDI : Oküler Yüzey Hastalığı İndeks (Ocular Surface Disease İndex)

PACAP : Hipofiz Adenilat Siklaz-Aktive Edici Polipeptit (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide)

PAMP : Patojen İlişkili Moleküler Paternleri (Pathogen-Associated Molecular Patterns)

PAR2 : Proteazla Aktive Olan Reseptör-2
PASI : Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (Psoriasis Area and Severity Index)
pDC : Plazmasitoid Dendritik Hücreler (Plasmacytoid Dendritic Cell)
PDL : Pulsed Dye Lazer
PKKS : Plazma Kallikrein–Kinin Sistemi
PP : Papülopüstüler
PPR : Papülopüstüler Rozasea
RASI : Rozasea Alan Şiddet İndeksi (Rosacea Area And Severity Index)
ROC : Receiver Operating Characteristic
ROS : Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
ROSCO : Rosacea Consensus
SDD : Subantimikrobiyal Doz
SIBO : İnce Bağırsak Bakteriyel Aşırı Çoğalması (Small İntestinal Bacterial Overgrowth)
SP : Substans P
SPF : Sun Protection Factor
SSA : Supramoleküler Salisilik Asit
SYDB : Standart Yüzeyel Deri Biyopsisi
TEWL : Transepidermal Su Kaybı (Transepidermal Water Loss)
Th : T Helper
TJ : Tight Junction
TLR : Toll-Like Reseptör
TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TRP : Transient Reseptör Potansiyel
TRPA : Transient Reseptör Potansiyel Ankirin
TRPM8 : Transient Reseptör Potansiyel Melastatin 8
TRPV : Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid
UV : Ultraviyole
UVB : Ultraviyole B
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VIP : Vazointestinal Peptit
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
ZO : Zonula Occludens

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çeşitli Toplumlardaki Epidemiyolojik Farklılıklar 4
Tablo 2. Rozasea Patogenezinde Başlıca Genetik Faktörler 6
Tablo 3. Rozasea Tanı Kriterleri 26
Tablo 4. Rozasea Ayırıcı Tanı ve Rozasea Benzeri Hastalıklar..... 29
Tablo 5. Rozaseada Fenotip Temelli Tedavi Yaklaşımı 33
Tablo 6. Rozasea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI) 46
Tablo 7. Grupların Demografik Özellikleri ve VKİ Düzeylerinin Karşılaştırılması 51
Tablo 8. Grupların Alkol ve Sigara Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması 52
Tablo 9. Hasta Grubunda Olanların Rozasea Tipi, Hastalık Süresi ve RASI Düzeyi 52
Tablo 10. Hasta Grubunda Olanların RASI Sınıflaması ve Düzeyi 53
Tablo 11. Hasta Grubundaki Bireylerin Hastalık Süresinin, Rozasea Tipine, Demodex Grubuna ve RASI Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması 54
Tablo 12. Hasta Grubunda Rozasea Tipine Göre Cinsiyet ve Demodex Grubunun Karşılaştırılması 55
Tablo 13. Grupların Demodex Grubu ve Düzeyinin Karşılaştırılması..... 55
Tablo 14. Grupların Demodex Sınıflamasının Karşılaştırılması 56
Tablo 15. Hasta Grubunda RASI Sınıflaması ve Demodex Grubunun Karşılaştırılması 56
Tablo 16. Grupların Zonulin ve Claudin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması..... 57
Tablo 17. Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin Rozasea Tanısını Belirlemedeki Spesifite ve Sensitiviteleri..... 57
Tablo 18. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin Korelasyonu..... 60
Tablo 19. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin İlişkili Faktörlere Göre Karşılaştırılması 62
Tablo 20. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin Demodex Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması 63
Tablo 21. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin RASI Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması 63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Rozasea patogenezinde temel mekanizmalar 7
Şekil 2. Rozaseada epidermal bariyerde bozukluk, mikrobiyal disbiyoz ve immün aktivasyon arasındaki ilişki 14
Şekil 3. 100x büyütmede Demodex görüntüsü 48
Şekil 4. 40x büyütmede Demodex görüntüsü 48
Şekil 5. 20x büyütmede Demodex görüntüsü 48
Şekil 6. 10x büyütmede Demodex görüntüsü 48
Şekil 7. Grupların zonulin değerlerinin karşılaştırılması 58
Şekil 8. Grupların claudin-1 değerlerinin karşılaştırılması 58
Şekil 9. Rozasea hastalığı için zonulin ve claudin-1 değerinin ROC Eğrisi 59
Şekil 10. Hasta grubunda zonulin ile claudin-1 korelasyonu 61

ROZASEA HASTALARINDA SERUM ZONULİN VE CLAUDİN-1 DÜZEYLERİNİN, DEMODEX AKAR YOĞUNLUĞU VE ROZASEA HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Rozasea, yüzün santral bölgelerini etkileyen, kronik, inflamatuvar ve çoklu faktörlere bağlı bir deri hastalığıdır. Klinik olarak, persistan eritem, telanjiektazi, papül-püstül oluşumu, yanma-batma hissi, kaşıntı, kuruluk ve pullanma gibi belirtilerle karakterizedir. Güncel sınıflamaya göre; eritematotelanjiektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olmak üzere dört klinik alt tip tanımlanmıştır. Zonulin, bağırsak bariyerinin önemli düzenleyicilerinden biri olup, epitel hücreleri arasındaki tight junction (sıkı bağlantı) komplekslerini düzenleyerek intestinal geçirgenliği kontrol etmektedir. Claudin-1, epidermal bariyerin temel bileşenlerinden biri olup, keratinositler arasındaki tight junction yapısının ana proteinlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Rozaseanın çok faktörlü patogenezi göz önüne alındığında; intestinal bariyer disfonksiyonu, epidermal bariyer disfonksiyonu ve *Demodex* yoğunluğu arasındaki etkileşimleri aynı hasta grubunda eş zamanlı olarak inceleyen çalışmalar, literatürde oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın temel amacı; rozasea hastalarında intestinal ve epidermal bariyer fonksiyonunun, serum zonulin ve serum claudin-1 düzeyleri aracılığıyla değerlendirilmesi ve bu biyobelirteçlerin, *Demodex* akar yoğunluğu ile rozasea hastalık şiddeti ile olan ilişkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmamız, prospektif kesitsel çalışma özelliği taşımaktadır. Bu kapsamda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne Haziran 2025-Aralık 2025 tarihlerinde başvurmuş, klinik olarak rozasea tanısı almış, 18–65 yaş aralığında, 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikler açısından benzer özelliklere sahip, sistemik veya dermatolojik herhangi bir hastalığı bulunmayan, 73 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edildi. Belirlenen dahil edilme kriterlerine uyan gönüllü katılımcılara öncelikle ayrıntılı klinik değerlendirme yapılmış olup, tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, alışkanlıkları, demografik özellikleri, özgeçmiş öyküsü ve klinik anamnezleri ayrıntılı

biçimde değerlendirilerek kayıt altına alındı. Rozasea hastalarını ayrıntılı bir şekilde muayene edip, Rozasea Alan Şiddet İndeksi (Rosacea Area and Severity Index, RASI) hesaplamak için hastaların orta ön yüz bölgelerinden dermoskopik incelemeler yapıldı. *Demodex* akar yoğunluğu tespiti için Standart Yüzeyel Deri Biyopsisi (SYDB) tekniği kullanıldı. Katılımcıların serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri kullanılarak ölçüldü. Tüm veriler kayıt altına alınmış olup dosyalanarak arşivlenmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarındaki serum zonulin ve serum claudin-1 düzeyleri incelenmiş olup, yapılan karşılaştırmada hasta grubunda olan bireylerin zonulin düzeyi, kontrol grubundaki bireylerin zonulin düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,017). Hasta grubunda olan bireylerin claudin-1 düzeyi ise kontrol grubundaki bireylerin claudin-1 düzeyinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,007). Hasta grubunda, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, medeni durum, sigara-alkol kullanımı, rozasea tipi, hastalık süresi, RASI ve *Demodex* arasında, zonulin ve claudin-1 düzeyleri açısından karşılaştırma yapılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve korelasyon görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamız, rozasea hastalarında serum zonulin düzeylerindeki artışın ve serum claudin-1 düzeylerinin azalışın, bariyer disfonksiyonuna işaret edebileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, söz konusu biyobelirteçlerin hastalık şiddeti ve *Demodex* akar yoğunluğu ile doğrudan bir ilişkisi bulunmamıştır. Elde edilen bulgular, hem intestinal hem de epidermal bariyerin rozaseanın multifaktöriyel patogenezinde etkili olabileceğini, ancak bu faktörlerin hastalığın şiddetini tek başına belirlemede yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma ile rozasea patogenezinde rol oynayan mekanizmaların daha kapsamlı şekilde anlaşılabileceğini ve bariyer fonksiyonunu yansıtan serum biyobelirteçlerinin klinik kullanım potansiyelinin değerlendirilip, gelecekte geliştirilebilecek bariyer odaklı tedavi stratejilerine bilimsel temel oluşturulabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Rozasea, Zonulin, Claudin-1, Demodex, RASI

SERUM ZONULIN AND CLAUDIN-1 LEVELS IN ROSACEA: ASSOCIATION WITH DEMODEX MITE DENSITY AND ROSACEA DISEASE SEVERITY

ABSTRACT

Aim: Rosacea is a chronic, inflammatory skin disease that affects the central areas of the face and is associated with multiple factors. Clinically, it is characterized by persistent erythema, telangiectasia, papule-pustule formation, burning-stinging sensation, itching, dryness, and scaling. According to the current classification, four clinical subtypes have been defined: erythematotelangiectatic, papulopustular, phymatous, and ocular. Zonulin is an important regulator of the intestinal barrier and controls intestinal permeability by modulating tight junction complexes between epithelial cells. Claudin-1 serves as an essential element of the epidermal barrier and is recognized as a principal protein within the tight junction complex among keratinocytes. Considering the multifactorial pathogenesis of rosacea, studies examining the interactions between intestinal barrier dysfunction, epidermal barrier dysfunction, and Demodex density simultaneously in the same patient group are quite limited in the literature. The main objective of this study is to evaluate intestinal and epidermal barrier function in patients with rosacea using serum zonulin and claudin-1 levels, and to investigate the relationship between these biomarkers and Demodex mite density and rosacea disease severity.

Materials and Methods: Our study is a prospective cross-sectional study. Within this scope, 94 patients aged 18-65 years clinically diagnosed with rosacea and who visited the Dermatology and Venereology Outpatient Clinic of Elazığ Fethi Sekin City Hospital, University of Health Sciences, between June 2025 and December 2025 were included. Additionally, 73 healthy individuals with similar sociodemographic characteristics, such as age and gender, and without any systemic or dermatological diseases, were included in the study as the control group. Volunteer participants who met the specified inclusion criteria underwent a detailed clinical evaluation. The participants' age, gender, marital status, habits, demographic characteristics, medical history, and clinical anamnesis were thoroughly assessed and recorded. Dermoscopic

examinations were conducted on the mid-face regions of rosacea patients to examine them in detail and calculate the RASI (Rosacea Area and Severity Index) disease severity score. The Standard Superficial Skin Biopsy (SSSB) technique was used to determine Demodex mite density. Serum zonulin and claudin-1 levels of participants were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods. All data were carefully recorded, filed, and archived.

Results: Serum levels of zonulin and claudin-1 were analyzed in both the patient and control groups. In the comparison, the zonulin level in the patient group was found to be significantly higher than that in the control group ($p=0.017$). Additionally, claudin-1 level in the patient group were significantly lower than that in the control group ($p=0.007$). No statistically significant differences or correlations were observed in zonulin and claudin-1 levels within the patient group when compared with variables such as age, gender, BMI, education status, marital status, smoking/alcohol consumption, rosacea type, disease duration, RASI severity score, and Demodex.

Conclusion: Our study has revealed that increased serum zonulin levels and decreased serum claudin-1 levels in rosacea patients may indicate barrier dysfunction. However, no direct correlation was found between these biomarkers and disease severity or Demodex mite density. The findings suggest that both the intestinal and epidermal barriers may play a role in the multifactorial pathogenesis of rosacea, but these factors alone may not be sufficient to determine disease severity. We believe that this study will enable a more comprehensive understanding of the mechanisms involved in the pathogenesis of rosacea and that serum biomarkers reflecting barrier function can be evaluated for their clinical potential, providing a scientific basis for barrier-focused treatment strategies that may be developed in the future.

Keywords: Rosacea, Zonulin, Claudin-1, Demodex, RASI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozasea, yüzün santral bölgelerini etkileyen, kronik, inflamatuvar ve çoklu faktörlere bağlı bir deri hastalığıdır. Klinik olarak, persistan eritem, telanjiektazi, papül-püstül oluşumu, yanma-batma hissi, kaşıntı, kuruluk ve pullanma gibi belirtilerle karakterizedir. Güncel sınıflamaya göre; eritematotelanjiektatik (ET), papülopüstüler (PP), fimatöz ve oküler olmak üzere dört klinik alt tip tanımlanmıştır. En sık görülen formlar ET ve PP tipleridir. Fimatöz tipte, özellikle nazal bölgede doku kalınlaşması ve damarlanma artışı gözlenirken, oküler tip göz bulgularıyla seyreden ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir (1).

Rozasea patogenezi tam olarak açığa çıkmamış olup, genetik yatkınlık zemininde immünolojik faktörler, nörovasküler disregülasyon, ultraviyole (UV) radyasyon, sıcaklık değişiklikleri, mikroorganizmalara bağlı tetikleyiciler ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (2). Son yıllarda, özellikle epidermal ve intestinal bariyer fonksiyonunda bozulma; bu bağlamda da bağırsak-deri ekseni (gut–skin axis) kavramı, hastalığın patogenezinde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir (3, 4).

Bağırsak bariyerinin önemli düzenleyicilerinden biri olan zonulin, epitel hücreleri arasındaki tight junction (sıkı bağlantı) komplekslerini düzenleyerek intestinal geçirgenliği kontrol eder. Zonulin düzeylerindeki artış, artmış bağırsak permeabilitesi ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Bağırsak bariyer bozukluğuna bağlı olarak dolaşıma geçen mikrobiyal ürünler ve inflamatuvar mediyatörler, çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının patogenezine katkıda bulunabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, rozasea hastalarında serum zonulin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olabileceğini ve bunun intestinal bariyer disfonksiyonuna işaret edebileceğini göstermektedir (5).

Epidermal bariyerin temel bileşenlerinden biri olan claudin-1, keratinositler arasındaki tight junction (TJ) yapısının ana proteinlerinden biridir. Paraselüler geçirgenliği düzenleyerek epidermal bütünlüğü korur, transepidermal su kaybını sınırlar ve dış çevreden gelen irritan, alerjen ve mikroorganizmaların penetrasyonunu engeller. Claudin-1 ekspresyonundaki azalma, epidermal geçirgenlik artışı ve inflamatuvar süreçlerin kolaylaşması ile ilişkilidir. Psöriazis ve akne gibi inflamatuvar dermatozlarda serum claudin-1 düzeylerinde azalma bildirilmiştir (6, 7).

Rozasea hastalığının klinik şiddetinin değerlendirilmesinde; eritem, telanjiektazi, papül-püstül sayısı ve rinofima varlığı ile tutulum alanı dikkate alınarak geliştirilen RASI kullanılmaktadır. RASI, non-invaziv, objektif ve standardize bir değerlendirme aracı olup, hastalık takibinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (1). *Demodex spp*., pilosebase ünitelerde ve kıl foliküllerinde kommensal olarak bulunan mikroskobik akarlar olup, insan derisinde en sık *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* türleri görülür. Bu akarların aşırı çoğalması, demodikozis olarak adlandırılan klinik tabloya yol açar. Demodikozis; yanma, batma, kaşıntı, pullanma ve akneiform lezyonlarla seyreder (8).

Rozaseanın çoklu patogenezi nedeniyle bağırsak bariyeri, cilt bariyeri ve *Demodex* yoğunluğu arasındaki ilişkileri birlikte değerlendirmek önemlidir, fakat bu parametrelerin aynı anda incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın temel amacı; rozasea hastalarında intestinal ve epidermal bariyer fonksiyonunun, serum zonulin ve serum claudin-1 düzeyleri aracılığıyla değerlendirilmesi ve bu biyobelirteçlerin, *Demodex* akar yoğunluğu ve rozasea hastalık şiddeti ile olan ilişkilerinin araştırılmasıdır. Bu doğrultuda çalışmanın spesifik amaçları şunlardır:

1. Rozasea hastalık patogenezinde, "bağırsak-deri ekseni" bağlamında, bariyer hipotezini bütüncül olarak araştırmak.
2. Serum zonulin düzeylerini ölçerek, intestinal bariyer geçirgenliğindeki bozulmanın, rozasea varlığı ve hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmek.
3. Serum claudin-1 düzeylerini ölçerek, epidermal bariyer fonksiyonundaki değişimin, rozasea varlığı ve hastalık şiddeti ile ilişkisini incelemek.
4. Rozasea hastalarında, *Demodex* akar yoğunluğunu mikroskobik olarak analiz edip, serum zonulin düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmek.
5. Rozasea hastalarında, *Demodex* akar yoğunluğunu mikroskobik olarak analiz edip, serum claudin-1 düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmek.
6. Serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri arasındaki korelasyonu inceleyerek, intestinal ve epidermal bariyer fonksiyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak.

Bu çalışma ile rozasea patogenezinde rol oynayan mekanizmaların daha kapsamlı şekilde anlaşılması, bariyer fonksiyonunu yansıtan serum biyobelirteçlerinin klinik kullanım potansiyelinin değerlendirilmesi ve gelecekte geliştirilebilecek bariyer odaklı tedavi stratejilerine bilimsel temel oluşturulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROZASEA

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Rozasea, yüzün yanak, burun, çene ve alın gibi sentrofasiyal bölgelerinde belirgin tutulum eğilimi gösteren, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Klinik seyri, tekrarlayan kızarıklık atakları ile başlayıp; kalıcı eritem, inflamatuvar papül–püstüller ve telanjiektazilerle karakterize olmaktadır (9).

Rozaseanın tarihçesi Orta Çağ'a, yaklaşık 14. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Bu dönemde hastalık, kızarık ve püstüler yüz lezyonları olarak tanımlanmıştır. Rozasea, ilk kez 14. yüzyılda Fransız cerrah Guy de Chauliac tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacı, özellikle yanak ve burun bölgesinde ortaya çıkan eritemli lezyonları ifade etmek amacıyla hastalığı "goutterose" veya "couperose" (Fransızcada "pembe damlacık") terimleriyle adlandırmıştır. Bu tanımlama, rozaseanın modern dermatoloji literatürüne geçişinden önceki en erken klinik gözlemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Modern tıp literatüründe ise 19. yüzyıldan itibaren "acne rosacea" kavramı kullanılmaya başlanmış ve rozasea, akneden ayrı, özgün bir kronik inflamatuvar dermatoz olarak kabul edilmiştir (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Rozaseanın prevalans oranı, çalışmalara göre %1 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir. Çeşitli ülkelerde ve toplumlarda yapılan prevalans çalışmalarında bu farklılık göze çarpmaktadır (Tablo 1). Bu farklılığın kullanılan metodolojik yaklaşımlardan, incelenen toplumların demografik ve biyolojik özellikleri ile hastalığın kültürel ve sosyal algılanış biçimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (10).

Tablo 1. Çeşitli Toplumlardaki Epidemiyolojik Farklılıklar (10)

Çalışma	Ülke	N	Rozasea prevalansı (%)
Khaled ve ark., 2010	Tunus	244	0,2
Gutierrez ve ark., 2010	Peru	3294	2
Kyriakis ve ark., 2005	Yunanistan	50237	1,2
Lal Khatri, 2004	Yemen	13840	0,4
Doe ve ark., 2001	Birleşik Krallık	3383	1,8
Doe ve ark., 2001	Gana	2254	0

Kapsamlı bir meta-analizde, toplam 32 çalışma değerlendirilmiş ve 41 farklı popülasyondan 26.519.836 birey incelenmiştir. Genel popülasyonda rozasea prevalansı %5,46 olarak bildirilirken, dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında bu oran %2,39 olarak saptanmıştır. Rozasea, hem kadınlarda (%5,41) hem de erkeklerde (%3,90) görülmekte olup, en yüksek prevalans 45–60 yaş aralığındaki bireylerde gözlenmiştir (11).

Rozasea subtiplerinin prevalansına ilişkin doğru ve güvenilir verilere ulaşmak, olgu tanımlama kriterlerindeki farklılıklar ve subtip 2'nin (papülopüstüler rozasea-PPR) subtip 1 (eritematotelanjiektatik rozasea-ETR) ile birlikte seyretme olasılığı nedeniyle sınırlıdır. Genel olarak en yaygın görülen form subtip 1 olup, bunu subtip 2 izlemekte ve her iki form kadınlarda daha sık görülmektedir. Subtip 3 (fimatöz rozasea) daha nadir görülen bir formdur ve çoğunlukla erkek bireylerde ortaya çıkmaktadır (12). Dört alt tip arasında değerlendirilmesi en güç olan form ise subtip 4'tür (oküler rozasea). Bunun temel nedeni, hastalığın tanımlanmasına yönelik kesin ve evrensel olarak kabul görmüş tanı kriterlerinin bulunmamasıdır. Rozasea prevalansını araştıran çalışmalarda, oküler alt tip sıklıkla genel oküler semptom ve bulguların varlığına göre değerlendirildiği için yanlış pozitif olgu bildirimi olasılığı artmakta ve literatürde bildirilen prevalansın geniş bir aralıkta (%6–58) değişmesine yol açmaktadır (12, 13).

Rozasea tanısı alan bireylerin etnik dağılımı incelendiğinde, hastalığın beyaz tenli popülasyonlarda belirgin olarak daha yüksek prevalansa sahip olduğu görülmektedir. Siyahi, Asya veya Pasifik Adası kökenli ve Hispanik ya da Latin

kökenli bireylerde, rozasea oranları daha düşük bulunmuştur. Rozasea ile ilişkili başlıca başvuru nedenleri arasında diğer deri hastalıkları, deri döküntüsü ve renk değişikliği veya anormal pigmentasyon yer almaktadır. Bu yakınmalarla başvuran hastalarda, beyaz bireylerin siyahi bireylere kıyasla daha yüksek oranlarda rozasea tanısı aldığı saptanmıştır. Zaman içinde, siyahi veya Asya/Pasifik Adası kökenli bireylerin rozasea görülme oranlarında belirgin bir değişiklik izlenmemiştir. Bu durum, hastalığın açık tenli bireylerde klinik olarak daha kolay fark edilmesi ve dolayısıyla daha sık tanı almasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, koyu tenli bireylerde eritemin klinik olarak daha az belirgin olması, rozaseanın bu grupta düşük oranlarda bildirilmesine katkıda bulunan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (14).

2.1.3. Etiyopatogenez

2.1.3.1. Genetik Faktörler

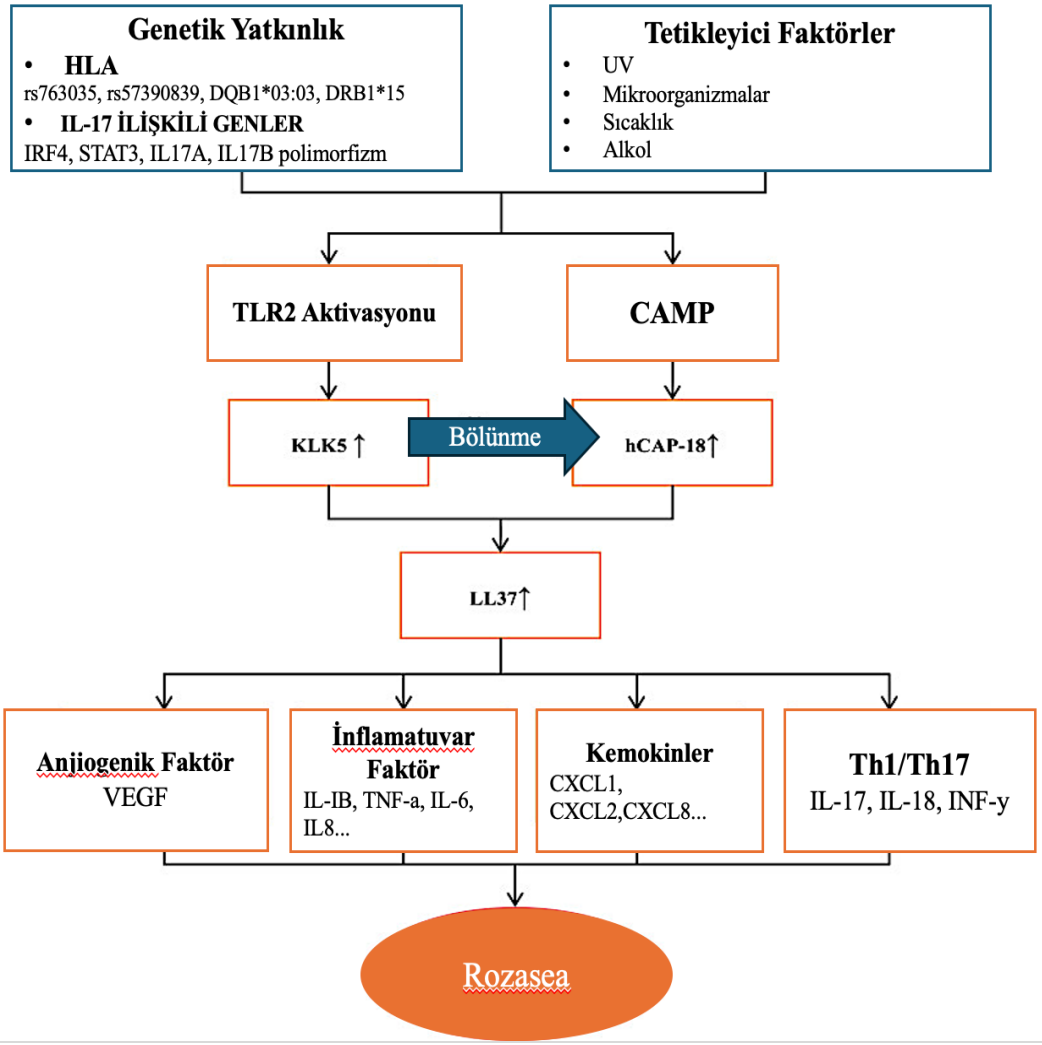
Rozasea patogenezinde, hem genetik faktörler (Tablo 2) hem de çevresel etmenler benzer düzeyde rol oynamaktadır. Rozasealı ikizlerde genetik ve çevresel faktörlerin hastalık üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir kohort çalışmasında, 233 monozigotik ve 42 dizigotik ikiz çift çalışmaya dahil edilmiş olup, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde yaklaşık %50 oranında rol oynadıkları ortaya çıkmıştır. Çalışmada, monozigot ikizlerin klinik derecelendirmeleri, heterozigot ikizlere kıyasla daha yüksek korelasyon göstermiştir. Ayrıca, monozigot ikizlerde hastalığın benzer tip ve şiddette başlaması, rozasea gelişiminde genetik bileşenin belirgin rolünü destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (15). Rozaseada aile öyküsü, hastalığın gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Altı nesli kapsayan geniş ölçekli bir çalışmada, literatürde bildirilen oranların üzerinde bir pozitif aile öyküsü saptanmış ve bu bulgu, aile öyküsünün rozasea patogenezindeki güçlü rolünü desteklemiştir (16).

Tablo 2. Rozasea Patogenezinde Başlıca Genetik Faktörler (17)

Gen/Lokus	Temel Bulgular	Mekanizma	Klinik Sonuçlar
HLA-DRA/BTNL2 (rs763035)	Avrupa kökenli bireylerde rozasea duyarlılığı ile ilişkilidir.	Antijen sunumunu ve T hücresi aktivasyonunu düzenleyerek inflamatuvar yanıtları artırır.	Hastalık riski için potansiyel biyobelirteç; immünomodülatör tedaviler için hedef
HLA-DMA/DMB (rs57390839)	Rozasea semptom şiddetiyle ilişkilidir.	MHC sınıf II antijen işlenmesini ve sunumunu etkiler.	Hastalığın şiddetini tahmin etme ve tedaviyi yönetme
HLA-DQB1*03:03	Asyalı popülasyonlarda risk ve şiddet artmıştır.	Nötrofil aktivasyonu ve HDL seviyeleri aracılığıyla etkiyi yönlendirir.	Etnik kökene özgü risk değerlendirme
HLA-DRB1*15	İskandinav toplumlarında rozasea ile ilişkilidir.	ER stres yanıtını artırır ve C/EBPα yolunu aktive eder.	Nüfusa özgü risk profili
TLR2	Rozasea lezyonlarında yukarı yönde düzenlenir.	KLK5 üretimini, LL-37 salınımını ve NF-kB aktivasyonunu tetikler.	Anti-inflamatuvar müdahaleler için hedef
IL-17 yolu genleri (IL17A, IL17F)	Rozasea dokularında artmaktadır.	İnflamatuvar sitokin üretimini ve anjiyogenezi destekler.	Biyolojik tedaviler için potansiyel hedef (örneğin; secukinumab)
CAMP	Rozasea lezyonlarında aşırı artmaktadır.	LL-37 üretimini destekler, TLR3/RIG-I yollarını aktive eder, vasküler reaksiyonu artırır.	Hastalık aktivitesi için biyobelirteç; terapötik müdahale için hedef

Rozasea patogenezine dâhil olan tüm yolaklar, genetik yatkınlık faktörleri ile çevresel tetikleyiciler arasındaki karmaşık etkileşimleri ortaya koymaktadır. Şekil 1'de, human lökosit antijeni (HLA) gen varyantlarının (rs763035, rs57390839, DQB1*03:03, DRB1*15*) ve interlökin-17 (IL-17) ile ilişkili gen polimorfizmlerinin (IRF4, STAT3, IL17A, IL17F) bireylerde duyarlılık oluşturan bir genetik zemin meydana getirdiği gösterilmektedir. Bu genetik yatkınlık, UV radyasyon, mikroorganizmalar, ısı ve alkol gibi çevresel faktörlerle birleştiğinde, Toll-like reseptör 2 (TLR2) sinyal iletim yolu ve katelisidin antimikrobiyal peptit (cathelicidin

antimicrobial peptide, CAMP) gen ekspresyonu olmak üzere iki ana yolun aktive olmasına yol açmaktadır. Bu iki yolak, antimikrobiyal peptit lösin-lösin 37 (LL-37)'nin artmış üretimi noktasında birleşir. LL-37, çok sayıda aşağı akım efektör mekanizması aracılığıyla rozaseada gözlenen inflamatuvar, vasküler ve immün yanıtların karakteristik özelliklerini yönlendiren merkezi bir aracıdır (17).



Şekil 1. Rozasea patogenezinde temel mekanizmalar (17)

2.1.3.2. İmmün Disregülasyon

Rozasea hastalığının patogenezinde doğal ve adaptif immün disregülasyon temel bir rol oynamaktadır. Deri bariyeri, doğal bağışıklık yanıtının ilk savunma hattını oluşturur ve bu yapının bütünlüğündeki bozulmalar, rozaseada gözlenen aşırı inflamatuvar yanıtın gelişimine önemli ölçüde katkı sağlar (18, 19).

Doğal bağışıklık sisteminin normal fizyolojik koşullarda uyarılması, deride sitokinler ve antimikrobiyal peptitlerin dengeli bir şekilde artmasına yol açar. Buna karşılık, rozasealı hastalarda bu düzenleyici mekanizmaların bozulduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, rozasea hastalarının derisinde katelisidin adlı antimikrobiyal peptitin ve onu aktif formu LL-37'ye dönüştüren temel serin proteaz olan kallikrein 5 (KLK5) enziminin bazal ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (18).

Son dönemde gerçekleştirilen moleküler araştırmalar, rozasea patogenezinde rol oynayan başlıca sinyal yolaklarını aydınlatmıştır. Bu bulgular, özellikle TLR2 aktivasyonunu, LL-37 üretimini, IL-17 aracılı sinyalizasyonu ve ayrıca LL-37'nin, memeli rapamisin hedef kompleksi (mammalian target of rapamycin complex, mTORC) ile Janus kinaz-sinyal transdüktörü ve aktivatör proteini (Janus kinase–signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) yolları üzerindeki düzenleyici etkilerini ön plana çıkarmaktadır (20, 21).

Toll-like reseptörler, patojen ilişkili moleküler paternleri (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) ve hasar ilişkili moleküler paternleri (damage-associated molecular patterns, DAMP) tanımada önemli bir rol oynamaktadır (22). Bu reseptörlerin aktivasyonu, antimikrobiyal peptit salınımını, proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini tetikleyerek patojenlere karşı koruyucu yanıtın oluşmasını sağlamaktadır (23). Rozasea hastalarında başlıca patern tanıma reseptörlerinden biri olan TLR2'nin epidermal keratinositlerde belirgin şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu artış, deriyi çeşitli çevresel uyaranlara karşı aşırı duyarlandırarak hastalığın inflamatuvar patogenezine katkıda bulunmaktadır (24). Çok sayıda çalışma, TLR2'nin reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS), mikrobiyal dengesizlik, *Demodex* akarları, ultraviyole B (UVB) radyasyonu ve sıcaklık değişiklikleri gibi çevresel tetikleyicilere yanıt verdiğini doğrulamıştır (25–27). Ayrıca, glukokortikoidlerin epidermal keratinositlerde TLR2 ekspresyonunu artırabildiği ve bunun da glukokortikoid kaynaklı rozasea benzeri dermatit gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (28). Bu tetikleyici faktörler, endoplazmik retikulum (ER) stresinin artışı ve aktif transkripsiyon faktörü 4 (ATF4)'ün upregülasyonuyla TLR2 ekspresyonunu daha da şiddetlendirebilmektedir (29). TLR2 aktivasyonu, keratinositlerden KLK5 ve toplam serin proteaz aktivitesinin salınımını uyarır (24).

Ayrıca, matriks metalloproteinazlar (MMP) KLK5'in aktivitesini düzenleyerek ekstraselüler matriksin yıkımına katkıda bulunur (30).

Katelisidin bir antimikrobiyal peptit olup, endojen bir antibiyotik görevi görmektedir (31). Başlangıçta inaktif halde bulunur ve serin proteazlar tarafından parçalanarak çeşitli aktif peptit formlarına dönüştürülür. Özellikle tripsin benzeri bir serin proteaz olan KLK5, katelisidinin öncül formu 18 kDa'lık insan katyonik antimikrobiyal protein (human cationic antimicrobial protein 18, hCAP18) üzerinden işlenmesini sağlayıp, onu LL-37 adlı aktif peptit formuna dönüştürmede kilit rol oynar (32). Mylonas ve ark. tarafından yürütülen çalışmalar, KLK5'in katelisidini parçalayıp DNA'ya güçlü bir şekilde bağlanabilen ve tip I interferon (IFN) üretimini artıran yeni peptitler oluşturduğunu göstermiştir (33). Katelisidin ekspresyonu, hem D vitamini reseptörüne bağlı mekanizmalar aracılığıyla hem de enfeksiyon, travma veya bariyer bütünlüğünün bozulması gibi D vitamini dışı uyaranlara yanıt olarak artabilir; bu süreç sıklıkla ER stresiyle ilişkilidir (34).

Lösin-lösin 37, TLR2-KLK5 ekseni üzerinden sıcaklık artışı gibi dış tetikleyicilere yanıt olarak sentezlenmektedir. Ayrıca, bir serin/treonin kinaz olan mTORC1, keratinositlerde katelisidin ekspresyonunu pozitif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. LL-37'nin TLR2'ye bağlanması, mTORC1 sinyal yolunu aktive eder ve böylece LL-37 üretimini artırır; bu durum mTORC1'in LL-37 amplifikasyonundaki kritik rolünü göstermektedir (20, 35). LL-37, rozasea patogenezinin merkezinde yer alan bir peptittir ve rozasealı hastaların lezyonlu derisinde aşırı eksprese edildiği bilinmektedir (18, 36). Deneysel olarak, fare modellerinde insan LL-37'sinin intradermal enjeksiyonu, rozaseaya benzer inflamatuvar yanıtlar oluşturmuştur (37). LL-37, Mas ile ilişkili G protein bağlantılı reseptör X2 (Mas-related G protein–coupled receptor X2, MRGPRX2) ve transient reseptör potansiyel vanilloid 4 (TRPV4) yolu üzerinden mast hücrelerini; IL-1β/IL-17 ekseni üzerinden inflamazomları, T hücrelerini ve çeşitli inflamatuvar sitokinleri; ayrıca C-X-C motif kemokin ligand 8 (CXCL8) etkileşimi aracılığıyla nötrofilleri aktive etmektedir. Bu hücrelerin uyarılmasıyla da proinflamatuvar sitokin üretimini, lökosit kemotaksisini, MMP ekspresyonunu ve anjiyogenezi tetiklemektedir (38).

Janus kinaz-sinyal transdüktörü ve aktivatör proteini (JAK-STAT) sinyal yolakları, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi, hücresel proliferasyon, farklılaşma,

apoptoz ve immün regülasyon gibi çok sayıda biyolojik süreçte görev almaktadır. JAK inhibitörleri, bu mekanizmalar üzerindeki etkileri nedeniyle son yıllarda inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (39). LL-37 ile inkübe edilmiş immortalize insan epidermal keratinosit (human adult low calcium high temperature keratinocyte, HaCaT) hücrelerinde, JAK2 ve STAT3 ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır (21). JAK2/STAT3 aktivasyonu, TLR2 sinyal yoluyla etkileşime girerek tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olmaktadır. Bu bulgu, JAK/STAT sinyal iletim yolunun, rozaseada gözlenen inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve hastalık patogenezinde bu yolun etkin biçimde yer aldığını göstermektedir (40). Ayrıca, STAT3 aracılı sitokin sinyalleri, keratinositlerdeki inflamatuvar yanıtı güçlendirerek epidermal bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır (41).

Rozaseada, anjiyogenez sürecine immün moleküller önemli ölçüde katkı sağlar. LL-37 peptiti, formil peptit reseptör-like 1 (FPRL1) aracılığıyla endotelyal hücreleri ve vasküler endotelyal büyüme faktörünü (vascular endothelial growth factor, VEGF) aktive ederek anjiyogenezi uyarmaktadır (42). Ayrıca, mTORC1 sinyal yolunun LL-37 tarafından indüklenen anjiyogenezi düzenlediği de çalışmalarda bildirilmiştir (43). Bununla birlikte, LL-37'nin plazmasitoid dendritik hücrelerden (plasmacytoid dendritic cell, pDC) IFN üretimini artırmasıyla rozaseada aşırı alevlenme atakları olmakta ve bu durum, T helper 22/17 (Th 22/17) sitokin yanıtında artışa yol açmaktadır. Artmış IL-22 ekspresyonu ve endotelyal hücrelerin IL-22'ye duyarlılığının artması, anormal anjiyogenez gelişimini kolaylaştırmaktadır (33). Ayrıca, keratinositlerde TLR2 yolunun aktivasyonu, IL-8, IL-1β, TNF-α ve kemokinler (CCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11) dahil olmak üzere çok sayıda proinflamatuvar sitokin ve kemokinin üretimini artırmaktadır. Bu moleküllerin artmış ekspresyonu, vasküler hiperreaktivite artışı yaparak rozaseada görülen persistan eritem ve damar genişlemesine neden olmaktadır (44).

Adaptif immün sistemin hem hücresel hem de humoral bileşenleri, rozasea hastalık patogenezine katkıda bulunmaktadır. Hastaların derilerinde, $CD4^+$ T lenfositlerin baskın olduğu bir hücre infiltrasyonu gözlenmekte olup, bu hücreler genel olarak Th1/Th17 polarizasyon şekline sahiptir. Erken evrede perivasküler, geç evrede

ise pilosebaseöz bölgede yoğunlaşan infiltratlar, ağırlıklı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden oluşmaktadır. Bununla birlikte, PPR olgularında, immün yanıtın aktivasyonu daha belirgin olup, infiltratın büyük kısmını antikor üreten plazma hücreleri haline dönüşmüş B hücreleri oluşturmaktadır (45).

2.1.3.3. Nörovasküler Disregülasyon

Rozasea, kutanöz nörojenik inflamasyonun klasik bir örneği olarak kabul edilmektedir. Bu durum, hastalarda gözlenen nörolojik aşırı duyarlılıkla açıklanabilir. Nörojenik inflamasyon, deri sinir uçlarında yer alan iyon kanallarının, özellikle de transient reseptör potansiyel (TRP) kanallarının uyarılmasıyla başlar. Bu kanalların aktivasyonu sonucunda, vazoreaktif nöropeptitler salınır ve bu nöropeptitler keratinositler, immün hücreler ve damar endoteli ile etkileşime girer. Salgılanan nöropeptitler, inflamasyonu ve vazodilatasyonu artırırlar. Böylelikle nöronal uyarılar, immün hücrelerin yanıtını tetikleyen sinyallere dönüştürülür. Sonuçta bir dizi sinyal iletim kaskadının devreye girmesiyle rozaseada gözlenen eritem, ödem ve inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır (46, 47).

Transient reseptör potansiyel vanilloid 1 (TRPV1), esas olarak kalsiyum (Ca^{2+}) iyonlarının geçişini sağlayan önemli bir katyon kanalıdır ve kutanöz nörojenik inflamasyon ile ağrı mekanizmalarında kritik rol oynamaktadır (48). Rozasea hastalarının keratinositlerinden salgılanan TRPV1, pH değişimleri, yüksek sıcaklık ve UVB maruziyeti gibi çevresel uyaranlara yanıt olarak belirgin şekilde artmaktadır (49, 50). TRPV1'in aktivasyonu, duyusal nöronlardaki C liflerini uyararak hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda artışa yol açmakta ve bu durum, nörojenik inflamasyon ile ağrıya neden olan mediyatörlerin salınımını indüklemektedir. Bu süreç sonucunda, hipofiz adenilat siklaz-aktive edici polipeptit (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP), vazointestinal peptit (VIP), VEGF, adrenomedüllin, kalsitonin gen ilişkili peptit (calcitonin gene-related peptide, CGRP) ve substans P (SP) gibi nöropeptitlerin salınımı artmaktadır. Bu nöropeptitler, inflamasyon, doku hasarı, vazomotor düzensizlikler ve artmış nörovasküler reaktivite gibi rozasea patogenezine özgü olayları desteklemektedir (51, 52). Ayrıca, glutamik ve aspartik asit gibi amino asitlerin anormal metabolizması, periferik nöronlar ve keratinositlerdeki vazodilatör

nöropeptitlerin etkisini artırarak, rozasea benzeri deri modellerinde eritem ve telanjiektazi gelişimini kolaylaştırmaktadır (53).

Transient reseptör potansiyel (TRP) kanal ailesi, temel olarak vanilloid (TRPV) ve ankirin (TRPA) reseptörleri olmak üzere iki alt gruptan oluşmaktadır. Rozasea patogenezinde etkili ikinci alt grup, ankirin tipi TRPA kanallardır. TRPA1 reseptörleri, başlıca duyusal nöronlarda bulunur ve ısıya duyarlı iyon kanalları olarak görev yaparlar. Bu reseptörler, hardal yağı ve sinnamaldehit gibi baharatlarda bulunan kimyasal bileşiklerle aktive olup, nörojenik inflamasyon ve vazodilatör yanıtların oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (54).

Kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), güçlü bir mikrovasküler vazodilatör olup, yaygın nörojenik vazodilatasyona ve inflamatuvar hücrelerin mobilizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, nükleer faktör kappa B (NF-kB) ekspresyonunu etkileyerek kutanöz immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (51). SP, nörokinin-1 reseptörleri aracılığıyla mast hücre degranülasyonunu, endotelyal hücre proliferasyonunu ve lokal vazodilatasyonu uyararak ödem gelişimine neden olmaktadır (55).

Hipofiz adenilat siklaz-aktive edici polipeptit 38 (PACAP-38)'in intradermal uygulanması, ağrı duyusunu ve deri kan akımını artırarak, rozaseada gözlenen eritem ve ödem gibi klinik bulguları şiddetlendirmektedir (52). Mekanik olarak PACAP güçlü bir vazodilatör olup, insan derisinde vasküler yanıtları düzenler; ayrıca matriks metalloproteinazları (MMP-1 ve MMP-9) ve proinflamatuvar sitokinleri (TNF, CXCL2) artırarak hCAP18'in LL-37'ye dönüşüm yolunu etkileyebilmektedir (56).

Vazointestinal peptit (VIP), Th17 hücre farklılaşmasını destekleyerek T hücre yanıtını Th17 yönüne kaydırmaktadır (57). Özetle, VIP, PACAP ve CGRP vazodilatör etkiye sahip nöropeptitlerdir. Bu nöropeptitler, deri immün hücreleri aracılığıyla inflamatuvar mediyatörlerin üretimini düzenleyerek rozasea patogenezine katkıda bulunmaktadır (38).

Rozaseada yalnızca nöronal değil, nöronal olmayan hücrelerde de belirgin bir TRPV ekspresyon artışı gözlenmektedir. Sulk ve ark., ETR olgularında, TRPV2 ve TRPV3'ün dermal immün boyanmasında artış ve TRPV1 gen ekspresyonunda yükselme saptamıştır. PPR hastalarında ise TRPV2 ve TRPV4 için artmış immün reaktivite ve TRPV2 gen ekspresyonunda belirgin bir artış bildirilmiştir. TRPV3/4'ün

ise fimatöz rozasea hastalarında saptandığı rapor edilmiştir (58). Ayrıca başka bir çalışma, TRPV4'ün bağışıklık hücreleri veya keratinositler üzerinde bulunan transient reseptör potansiyel melastatin 8 (TRPM8) kanallarıyla etkileşime girdiğini ve bu etkileşimin, hem deneysel hem de klinik olarak rozaseada gözlenen kaşıntı ile güçlü bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (59).

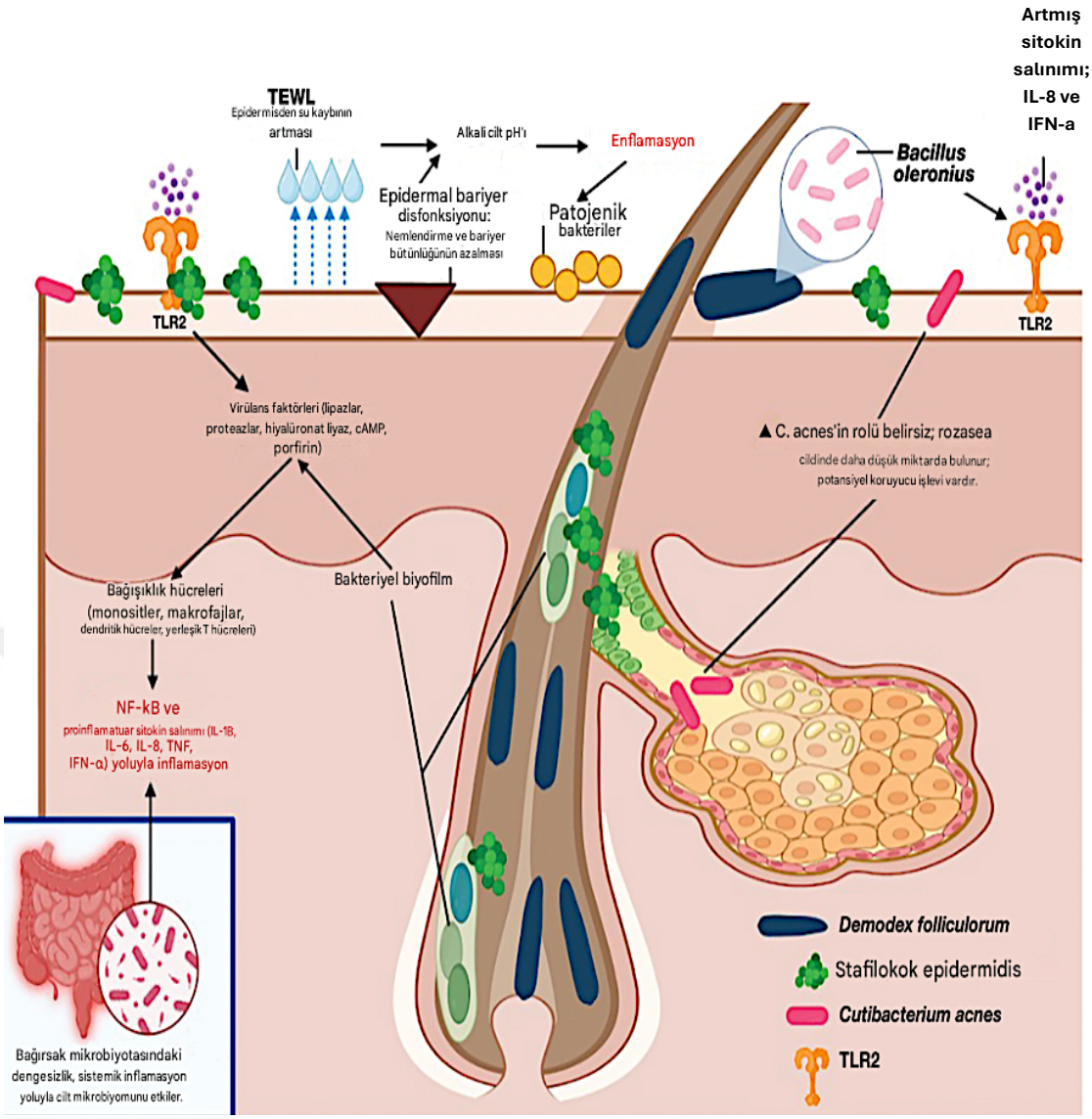
2.1.3.4. Mikroorganizmalar

Rozasealı hastaların deri mikrobiyotası, sağlıklı bireylerin mikrobiyotasından belirgin biçimde farklıdır. Bu farklılık, hem alfa hem de beta çeşitlilik düzeylerinde gözlenmekte olup, aynı zamanda *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* ve *Neisseria* gibi bakteri türlerinin artan oranlarında da kendini göstermektedir. Buna karşılık, dışkı ve kan örneklerinde benzer düzeyde anlamlı mikrobiyal farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin kana ve oradan cilde geçtiği henüz kanıtlanmamıştır. Rozasealı bireylerde cilt ve bağırsak mikrobiyotasından elde edilen metabolik ürünler genellikle proinflamatuvar özellik taşırken, sağlıklı bireylerde bu ürünler antiinflamatuvar niteliktedir (60).

2.1.3.4.1. Deri Mikrobiyomu ve Demodex

İnsan deri mikrobiyotası, bağışıklık sistemiyle karşılıklı etkileşim içindedir ve mikrobiyal dengenin bozulması, immün sistem fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Rozasea patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilen başlıca mikroorganizmalar arasında *Demodex folliculorum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus oleronius* ve *Cutibacterium acnes* yer almaktadır (4).

Demodex folliculorum ve *Bacillus oleronius*, TLR2'yi aktive ederek proinflamatuvar sitokin salınımını tetikleyebilmektedir. *Staphylococcus epidermidis* ise TLR2'yi ek olarak uyarabilir, bakteriyel biyofilm oluşturarak virülans faktörleri üretir ve bu yolla deri bariyerinin bütünlüğünü daha da bozabilir. Artmış transepidermal su kaybı (transepidermal Water Loss, TEWL) ve alkalileşmiş cilt pH'si, patojen bakterilerin aşırı çoğalmasını kolaylaştırabilir. Buna ek olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik, sistemik inflamasyonu artırarak rozasea semptomlarının şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir (Şekil 2) (4, 61).



Şekil 2. Rozaseada epidermal bariyerde bozukluk, mikrobiyal disbiyoz ve immün aktivasyon arasındaki ilişki (4)

Demodex türleri, insan derisinde pilosebase ünitelerde ve kıl foliküllerinde kommensal olarak bulunan mikroskobik ektoparazitlerdir. İnsanlarda en sık *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* türleri görülmektedir. Bu akarların düşük yoğunluklarda bulunması genellikle fizyolojik kabul edilirken, sayıca artış göstermeleri demodikozis olarak adlandırılan klinik tabloya yol açar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle rozasea patogenezinde *Demodex* türlerinin önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (8, 62).

Demodex ile ilişkili kutanöz bulgular arasında persistan eritem, papül-püstüler lezyonlar, yanma ve batma hissi, kaşıntı, kuruluk ve pullanma yer almaktadır. Bu bulgular sıklıkla yüzün santral bölgelerinde lokalize olup, rozasea ile klinik olarak

örtüşebilmektedir. Artmış *Demodex* yoğunluğu, foliküler yapıda mekanik tıkanmaya ve perifoliküler inflamasyona yol açıp, papül-püstüler döküntülerin oluşumuna neden olmaktadır (8, 62).

Deri bariyerinin biyofiziksel özelliklerinin, *Demodex* proliferasyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Artmış sebum üretimi, değişmiş cilt pH'si, nem düzeyi ve TEWL gibi faktörler akarların çoğalmasını kolaylaştırabilmektedir. Bu durum yalnızca rozaseada değil, akne, seboreik dermatit ve blefarit gibi diğer dermatozlarda da gözlenmektedir (63).

Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalar, rozasealı hastalarda *Demodex folliculorum* yükünün artışı ile innate immün aktivasyon arasında ilişki bulunabileceğini göstermektedir. Akar yoğunluğunun artması, TLR aracılı inflamatuvar yanıtın güçlenmesine ve antimikrobiyal peptit üretiminin artmasına yol açabilmektedir. Bu durum, rozaseada gözlenen kronik inflamatuvar mekanizmanın sürdürülmesine neden olabilmektedir (64).

Bacillus oleronius, *Demodex* akarları ile ilişkili gram-negatif bir bakteridir. Bu bakteri, antijenik proteinler üreterek konak bağışıklık sistemini uyarabilmekte ve böylece inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olabilmektedir. *B. oleronius*'un inflamatuvar yolakları aktive edebildiği ve antijenik özellikte proteinler üreterek PPR, ETR ve oküler rozasea alt tiplerinde rol oynayabildiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ETR hastalarının %80'inde *B. oleronius*'un 62 ve 83 kDa'lık proteinlerine karşı serum reaktivitesi saptanırken, bu oran sağlıklı kontrol grubunda %40 olarak bildirilmiştir (65).

Papülopüstüler rozaseada sentrofasiyal bölgedeki pilosebase üniteler etrafında gözlenen inflamatuvar sürecin, bu alanlarda *Demodex* akarlarının ve dolayısıyla *B. oleronius* gibi onlarla ilişkili bakteriyel ajanların yoğunluğunun daha yüksek olmasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir. Akarların foliküler genişlemeye ve yapısal bozulmaya neden olabilmesi sonucunda, bakteriyel antijenlerin folikül duvarından çevre dokulara yayılabildiği; bunun da pilosebase üniteler çevresinde lokal immün yanıtın tetiklenmesine yol açabildiği öne sürülmektedir (66).

Staphylococcus epidermidis, deride bulunan kommensal bakteriler arasında en yaygın bulunanlardan biri olup rozasea patogenezinde rol oynamaktadır. *S. epidermidis*'in rozasealı hastaların püstüler lezyonlarında yoğun miktarda bulunduğu

bildirilmiştir (67). Whitfeld ve ark., rozaseadan etkilenen deri ile çevresindeki sağlam deriyi karşılaştırmış ve rozasea püstüllerinden izole edilen saf *S. epidermidis* kültürlerinin, normal deriye kıyasla anlamlı derecede daha fazla olduğunu göstermiştir (68). *S. epidermidis'in* olası patojenik rolü, hastalığın etiyopatogenezindeki süreci ortaya koymaktadır. Rozaseada yüzdeki artmış kan akımı, zaman zaman klinik olarak da fark edilebilen cilt sıcaklığında yükselmeye neden olur. *S. epidermidis* dahil çeşitli bakterilerin artmış sıcaklık koşullarında farklı şekilde davrandığı; sağlıklı bireylerde bulunmayan, potansiyel virülans faktörü olarak işlev görebilen bazı proteinleri ürettiği gösterilmiştir (67, 68). *S. epidermidis* antijenleri TLR2 tarafından tanınmaktadır. Böylelikle deri dokusunda antimikrobiyal peptit üretimi artmakta olup, bu artışın immün disregülasyona ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine yol açabileceği düşünülmektedir (69).

Cutibacterium acnes (eski adıyla *Propionibacterium acnes*) miktarındaki azalmanın da rozasea patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Sırt, yüz ve postauriküler bölge gibi sebase alanlar genellikle lipofilik bir bakteri olan *C. acnes* tarafından yoğun şekilde kolonize edilmektedir. *C. acnes*, sebumda bulunan trigliseritleri hidrolize ederek serbest yağ asitleri oluşturur; bu yağ asitleri de cildin pH dengesinin korunmasına katkıda bulunarak asidifikasyon ve nemlendirme işlevi görür. Ek olarak, sağlıklı bireylerin yüz derisinde *C. acnes*'in baskın tür olduğu, ancak bu bakterinin göreceli olarak hem ETR hem de PPR alt tiplerinde anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (70).

2.1.3.4.2. Bağırsak Mikrobiyomu

"Bağırsak–deri ekseni" kavramı (gut-skin axis), birçok kronik inflamatuvar hastalığın patogenezine yönelik yeni bir bakış açısı olarak ortaya çıkmıştır. Bu model, gastrointestinal sistem (GİS) sağlığının immün, metabolik ve sinir sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimler aracılığıyla deri homeostazı ve allostazını etkileyebileceğini öne sürmektedir (71, 72).

Bağırsak mikrobiyotası, konak bağışıklık sistemini karmaşık mekanizmalar aracılığıyla modüle etmektedir. Besinsel ve çevresel antijenlere karşı immün toleransın gelişimini desteklerken, epitel hücrelerine bağlanarak patojenlerin invazyonuna karşı fiziksel ve biyokimyasal bir bariyer oluşturmaktadır. Bu süreçte

antimikrobiyal peptitlerin (örneğin defensinler ve katelisidinler) üretimi artmakta olup, inflamatuvar sitokin dengesinde değişiklikler meydana gelebilmektedir (3, 71).

2024 yılında yapılan bir çalışmada, *Actinobacteria filumu* ve *Butyrivibrio* cinsine ait bakterilerin rozaseaya karşı koruyucu bir rol oynayabileceği belirlenmiştir. Ayrıca, 14 bağırsak mikrobiyota taksonunun, rozaseanın farklı alt tipleri üzerinde anlamlı düzeyde nedensel etkiler gösterebildiği saptanmıştır. Bu çalışma, bağırsak mikrobiyotasının rozasea üzerinde nominal düzeyde de olsa nedensel bir etkisi olabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Bunun yanı sıra, bağırsak–deri ekseninin karmaşık yapısına ışık tutarak rozasea tedavisinde potansiyel yeni terapötik yaklaşımlar için zemin hazırlayabilmektedir (73).

Rozasea hastalarında çeşitli bağırsak hastalıklarının görülme sıklığında artış gözlenebilmektedir. Egeberg ve ark.'nın yaklaşık 50.000 Danimarkalı rozasea hastasını kapsayan geniş ölçekli kohort çalışmasında, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) sıklığının kontrol grubuna kıyasla rozasealı bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (74). Ayrıca, bağırsakta yerleşik bakterilerin, aşırı bir immün yanıtın temel tetikleyicisi olabileceği öne sürülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve rozasea semptomlarında oral metronidazol tedavisiyle gözlenen iyileşmeler de bu görüşü desteklemektedir (75). Başka bir hipoteze göre, intestinal bakteriyel disbiyozis plazma kallikrein–kinin sistemi (PKKS) yolaklarının aktivasyonuna neden olabilmekte ve bu durum nörojenik inflamasyonun gelişimini tetikleyebilmektedir. Bir çalışmada, PKKS'nin intestinal inflamasyonu olan hastalarda anlamlı biçimde aktive olduğunu ve benzer şekilde rozasealı bireylerde de kontrol grubuna kıyasla sürekli olarak yüksek düzeylerde seyredebileceğini bildirilmiştir (76). Ayrıca, plazma bradikinin düzeylerindeki artışın, alkol alımına bağlı olarak ortaya çıkan rozasea kızarıklık atakları (flushing) ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (75, 76).

İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının (SIBO), rozasea gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, rozasealı bireylerde SIBO görülme olasılığının kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 13 kat daha yüksek olabildiği saptanmıştır. Ayrıca, SIBO pozitif rozasea hastalarının büyük çoğunluğunun PPR ile başvurduğu bildirilmiştir. Ek olarak, rifaksimin ile SIBO'nun eradikasyonu sonrasında

hastaların büyük kısmında cilt lezyonlarında belirgin düzelme gözlenmiş ve bu iyileşmenin çoğu hastada üç yıllık takip süresince devam edebildiği gösterilmiştir. Buna karşın, SIBO negatif hastalarda antibiyotik tedavisi sonrasında anlamlı bir klinik iyileşme saptanmamıştır. Araştırmacılar ayrıca dolaşımdaki sitokinlerin, özellikle TNF-α'nın, bu ilişkinin ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (77).

İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması (SIBO) ve *Helicobacter pylori*'nin rozasea patogenezi ile ilişkisini inceleyen vaka-kontrol çalışmasında, SIBO'dan ziyade *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun rozasealı hastalarda anlamlı düzeyde daha yaygın olabildiği ve hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların çoğunda flushing ve eritem gözlenirken, yalnızca %30'unda PP lezyonlar saptanmıştır (78). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, *H. pylori* enfeksiyonunun özellikle ETR'de, SIBO'nun ise PPR'de daha sık görülebildiği bildirilmektedir. Bu durumun, *H. pylori*'nin ürettiği anjiyojenik ve vazomotor maddelerin yüzde kızarma ve eritem gelişimine yol açabilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (77, 79).

Helicobacter pylori, ROS üretimini artırarak mide ve bağırsak mukozasında inflamasyona yol açabilmektedir. Bu süreçte ortaya çıkan nitrik oksit (NO), vazodilatasyon ve immün yanıt değişiklikleri aracılığıyla ciltte flushing ve eritem gibi rozasea bulgularının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca, *cagA* geninin kodladığı sitotoksin aracılığıyla *H. pylori*'nin TNF-α ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırabildiği, böylece inflamasyonu güçlendirebildiği ve rozasea semptomlarını tetikleyebileceği düşünülmektedir (67, 80). *H. pylori* ve rozasea hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel ve kapsamlı bir meta-analizde, toplam 51.054 rozasea hastası değerlendirilmiştir. Birleştirilmiş verilerin analizinde, rozasealı bireylerde *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olabildiği saptanmıştır (81).

2.1.3.5. Tetikleyici Çevresel Faktörler

2.1.3.5.1. Ultraviyole ve Mavi Işık

Ultraviyole radyasyonu, rozaseanın en sık bildirilen çevresel tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hastalığın genellikle yüzün santral bölgelerinde görülme eğilimi, bu bölgelerin dışbükey yapıları nedeniyle UV ışınlarına

daha fazla maruz kalabilmesiyle ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, submental ve supraorbital gibi güneşten görece korunan alanlarda rozasea lezyonları nadiren ortaya çıkabilmektedir. Yaşam boyu UV maruziyetinin rozasea gelişimiyle anlamlı derecede ilişkili olabildiği ve hastalığın şiddetini etkileyen en önemli çevresel faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (15, 82).

Ultraviyole B radyasyonunun belirgin anjiyojenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu radyasyon, VEGF ekspresyonunu artırarak mevcut kan damarlarındaki endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilmektedir. Sonuç olarak, telanjiektazi gelişimi ve yeni damar oluşumu gözlenebilmektedir (83).

Ultraviyole radyasyonu yalnızca vasküler düzeyde değil, inflamatuvar düzeyde de etkili olabilmektedir. UVB maruziyeti, keratinositlerde ve konak savunma hücrelerinde ROS üretimini artırabilmektedir. ROS düzeylerindeki artış oksidatif stresi tetikleyerek NF-kB ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolaklarını aktive edebilmektedir. Bu sinyal yolaklarının aktivasyonu sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, IL-6, TNF-α) ve matriks metalloproteinazların (MMP-1, MMP-9) aşırı salınımı gerçekleşebilmekte; bu durum doku yıkımı, bariyer hasarı ve kronik inflamasyonla sonuçlanabilmektedir (84).

Ultraviyole dalgaları, ER stresini artırarak TLR2 aktivasyonunu tetikleyebilmektedir. Bu durum, UV'nin rozaseada doğal bağışıklık yanıtlarını uyardığı önemli mekanizmalardan biri olarak görülmektedir. Ayrıca UV maruziyeti, TLR sinyal yolağı için gerekli olan miyeloid farklılaşma faktörü 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88)'in ekspresyonunu artırarak inflamatuvar süreci güçlendirebilmektedir (56). Bu süreç sonucunda, UV ışınları katelisidin (LL-37) sentezini artırarak doğal immün yanıtın aşırı aktivasyonuna yol açabilmektedir. LL-37, mast hücrelerini ve nöropeptit salınımını uyararak vazodilatasyon, anjiyogenez ve nörojenik inflamasyonun gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (85).

Mavi ışığın (400–490 nm), özellikle inflamatuvar deri hastalıkları üzerindeki etkisi, son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Mavi ışık, hem güneş ışığından hem de light-emitting diode (LED) lambalar, telefon, tablet ve bilgisayar ekranları gibi yapay kaynaklardan yayılmaktadır. Rozasealı bireylerde mavi ışığa maruz kalmak, fark edilmeyen önemli bir çevresel tetikleyici olarak kabul edilmektedir (86). Mavi ışığın cilde derinlemesine nüfuz ederek ROS oluşumunu artırdığı, bunun da

inflamasyonu güçlendirerek rozasea belirtilerinin şiddetlenmesine yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, cilt bariyerinin bütünlüğünü zayıflatarak TEWL'nin artmasına ve cildin çevresel faktörlere karşı duyarlılığının yükselmesine yol açtığı bildirilmektedir. Ek olarak, nöropeptitlerin aktivasyonu üzerinden kızarıklık ve yanma gibi nörojenik inflamasyon bulgularını şiddetlendirebileceği öngörülmektedir (86, 87).

2.1.3.5.2. Diyetsel Faktörler

Diyetteki tetikleyici unsurlar ve yararlı besin bileşenleri, rozasea hastalarında yüksek terapötik potansiyele sahip önemli faktörler olarak kabul edilmektedir. Güncel çalışmalar, beslenme alışkanlıklarının bağışıklık yanıtlarını, nörovasküler değişiklikleri ve bağırsak–deri ekseni etkileşimini etkileyerek rozaseanın başlangıcı ve klinik seyri üzerinde belirleyici rol oynayabildiğini göstermektedir (88).

Diyetle ilişkili tetikleyiciler arasında en sık bildirilen faktörlerden olan sıcak yiyecek ve içecekler, vazodilatasyona yol açarak TRPV1 kanallarını aktive etmekte ve bu yolla rozasea semptomlarının alevlenmesine neden olmaktadır (58).

Alkol, rozaseayı tetikleyebilen potansiyel faktörler arasında en sık bildirilen etkenlerden biridir (84, 89). Alkol, vazodilatasyon, inflamasyon ve oksidatif stres oluşturarak rozasea semptomlarının şiddetlenmesine yol açmaktadır. Alkol metabolitleri olan asetaldehit ve asetik asit, histamin salınımını artırarak flushing ve ödem gelişimini tetiklemektedir. Epidemiyolojik veriler, özellikle beyaz şarap ve distile içkilerin tüketiminin kadınlarda rozasea riskini anlamlı düzeyde artırdığını ve hastalık şiddetinin doza bağımlı olarak yükseldiğini göstermektedir (84, 90).

Acı biber gibi baharatlı gıdaların temel bileşenlerinden biri olan kapsaisin, keratinositler ve periferal sinir uçlarında bulunan TRPV1 reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyon ve termojenik yanıtı indüklemektedir (91). Yapılan bir çalışmada, baharatlı yiyecek tüketimi ile rozasea gelişimi arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, baharatlı gıdaların hastalığın ortaya çıkışına katkıda bulunmaksızın, yüz kızarması, batma ve yanma gibi semptomları alevlendirdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, süt ürünlerinden zengin diyetlerin ET ve PP fenotiplerde rozasea şiddetiyle ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Süt ürünlerinin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve intestinal inflamasyonu azaltarak antiinflamatuvar etkileri aracılığıyla rozasea semptomlarını hafifletebileceği

düşünülmektedir. Buna karşılık, yağlı yiyecekler ve çay tüketimi rozasea semptomlarının şiddetlenmesi ile ilişkili bulunmuştur (92).

Tarçın, domates, havuç ve çikolata gibi gıdalarda bulunan sinnamaldehit, TRPA1 reseptörlerini aktive ederek rozasea semptomlarının alevlenmesine yol açmaktadır. Benzer şekilde, fermente ürünler ile ıspanak ve domates gibi histamin açısından zengin gıdalar, özellikle histamin intoleransı bulunan bireylerde, diamino oksidaz aktivitesini azaltmaktadır. Bunun sonucunda histamin birikimi meydana gelmekte, vazodilatasyon ve inflamasyon artarak semptomların tetiklenmesine neden olmaktadır (85).

Karaciğer, ton balığı ve yer fıstığı gibi besinlerde bulunan niasin (B3 vitamini), TRPV1 kanallarını ve niasin reseptörlerini aktive ederek yüzde kızarma ataklarının ortaya çıkmasına yol açmakta ve rozasea semptomlarının kötüleşmesine neden olmaktadır (93).

Kafein ile rozasea arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanmamıştır. Kafeinin vazokonstriktör, antioksidan ve immünomodülatör özellikleri teorik olarak rozasea semptomlarını azaltıcı etki gösterebilse de tetikleyici bir faktör olarak rolü hâlen tartışmalıdır. Büyük ölçekli bir kohort çalışmasında, kahve tüketimi arttıkça rozasea riskinin azaldığı gösterilmiş ve bu bulgu, kahvede bulunan kafeinin potansiyel olarak koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte çalışmalar, kafein içeriğinden ziyade içeceklerin sıcaklığının rozasea semptomlarını artıran temel faktörlerden biri olduğunu ortaya koymaktadır (94, 95).

2.1.3.5.3. Sigara

Sigaranın rozasea üzerindeki etkisi tartışmalı olup, mevcut çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Özellikle ETR alt tipinde sigara kullanımının daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Bu durum, nikotinin olası antiinflamatuvar etkilerinin anjiyojenik etkileri tarafından baskılanmasına bağlanmaktadır (96). Öte yandan bazı veriler, eski sigara içicilerinde rozasea gelişme olasılığının aktif içicilere kıyasla daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu durumun, sigaranın bırakılması sonrasında nikotinin potansiyel "koruyucu" etkisinin ortadan kalkmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (97).

2.1.3.5.4. Çevresel Koşullar ve Isı

İklim değişikliğine bağlı olarak gözlenen hem aşırı sıcaklık artışları hem de aşırı soğuk hava koşullarının, rozasea semptomlarını artırdığı ortaya konmuştur. Sıcaklığın yükselmesi, vazodilatasyon ve dolaşımda artış ile birlikte yüz kızarması ve eritemi tetiklemekte; düşük sıcaklık ve rüzgâr ise vazokonstriksiyona, irritasyona ve inflamatuvar mediyatör salınımına neden olabilmektedir (98). Ayrıca, nem düzeyi ve rüzgâra maruziyet de semptomlardaki değişkenliğe katkıda bulunarak, çevresel faktörlerin (exposome) hastalık şiddetindeki karmaşık rolünü yansıtmaktadır (99).

Partikül madde (PM2.5), nitrojen dioksit (NO_2) ve ozon gibi hava kirleticilerinin, rozasea ve diğer inflamatuvar deri hastalıkları için giderek daha önemli tetikleyici faktörler hâline geldiği bildirilmektedir. Bu kirleticiler, oksidatif stresin artmasına, deri bariyerinin bozulmasına ve inflamatuvar sinyal yolaklarının aktivasyonuna yol açmaktadır. Özellikle yüksek düzeyde hava kirliliğine maruz kalan kentsel yaşam alanlarında rozasea görülme sıklığının daha yüksek olması, hava kirliliğinin göz ardı edilen ancak önemli bir çevresel risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (100).

Çevresel koşullar veya vücut ısısını artıran aktiviteler sonucu oluşan ısı maruziyeti, özellikle ETR ve PPR alt tiplerinde, rozasea için iyi tanımlanmış bir tetikleyici olarak kabul edilmektedir (101). Isıya bağlı vazodilatasyon, bu hastalarda kalıcı yüz eritemine yol açabilmektedir. Ayrıca, geleneksel pişirme yöntemlerinde kullanılan yüksek sıcaklıktaki fırınlara (örneğin tandır) uzun süreli maruziyetin, özellikle kadınlarda rozasea görülme sıklığını artırabileceği bildirilmiştir (102). Sıcak banyo, yoğun egzersiz ve sıcak içecek tüketimi gibi günlük aktiviteler de yaygın tetikleyiciler arasında yer almaktadır (94).

2.1.3.5.5. Diğer Tetikleyiciler

Psikolojik stres, deri düzeyinde sempatik sinir aktivitesini artırarak vazodilatasyonu indüklemektedir (103). Ayrıca stres, kortikotropin salgılatıcı hormon (corticotropin-releasing hormone, CRH) üretimini artırarak IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmakta ve bu durum rozaseada görülen yüz eriteminin gelişimine katkıda bulunmaktadır. CRH tip 2 reseptörlerinin damar duvarlarında bulunduğu ve doğrudan vazodilatasyon oluşturarak rozasealı hastalarda

gözlenen kızarıklığın ortaya çıkmasında rol oynadığı gösterilmiştir (104). Buna ek olarak, CRH tip 1 reseptörlerinin aktivasyonu, mast hücre degranülasyonunu uyararak histamin ve NO gibi çeşitli vazodilatör mediyatörlerin salınımına yol açmaktadır (105). Psikolojik stresin ayrıca TLR sinyal yolaklarını modüle ettiği, ROS oluşumunu artırdığı ve antimikrobiyal peptit ile nöropeptit üretimini uyararak diğer tetikleyicilere (UV radyasyonu, sıcaklık değişimi, baharatlı gıdalar ve mikrobiyal faktörler vb.) karşı duyarlılığı artırdığı bildirilmektedir (106).

Rozasealı hastalarda fiziksel görünümdeki değişiklikler, sıklıkla özgüven kaybı, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlara yol açmaktadır. Bu durum, psikolojik stresin artmasına ve uyku kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (107).

Düşük uyku kalitesi ile rozasea varlığı ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, yetersiz uyku durumunda VEGF ekspresyonunun artabileceği ve bunun sonucunda anjiyogenezin uyarılabileceği öne sürülmektedir (108).

Rozasea gelişimini veya mevcut hastalığın alevlenmesini tetikleyebilen çeşitli terapötik ajanlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında topikal kortikosteroidler, immünomodülatörler, epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF) reseptör inhibitörleri (örneğin erlotinib, gefitinib), oral parabenler, kalsiyum kanal blokörleri, selektif fosfodiesteraz inhibitörleri ve B vitamini kompleksleri yer almaktadır (109–112).

Özellikle yüksek potent kortikosteroidlerin uzun süreyle yüz bölgesine uygulanması, epidermal atrofi, kolajen ve dermal yapı dejenerasyonu, eritem, telanjiektazi ve PP lezyonlarla karakterize steroid kaynaklı rozasea benzeri dermatit gelişimine yol açmaktadır. ETR, ilaç kaynaklı rozaseada en sık saptanan alt tiptir. Benzer şekilde, topikal immünomodülatörler de rozasea benzeri klinik tablolar oluşturabilmektedir. Bu ajanların olası etki mekanizmaları arasında vazoaktif etkiler, lokal immünosupresyon ve *Demodex folliculorum* proliferasyonunda artış yer almaktadır. Ayrıca, takrolimus merhem ile pimekrolimus krem arasındaki formülasyon ve foliküler penetrasyon farklılıkları, foliküler oklüzyona ve bunun sonucunda lokal inflamatuvar aktivitenin artmasına neden olabilmektedir (109).

2.1.3.6. Sebase Bez Disfonksiyonu

Sebase bezler, olgun sebositlerin holokrin yıkımıyla oluşan sebum adı verilen lipid açısından zengin bir sıvı üreten ekzokrin bezlerdir. Bu bezler ağırlıklı olarak yüz, saçlı deri, göğüs ve sırt bölgelerinde bulunmakta olup işlev bozuklukları, akne ve rozasea dâhil çeşitli dermatolojik hastalıklarda gözlenmektedir (12, 113). Özellikle fimatöz rozasea, sebase bez hiperplazisine bağlı olarak gelişen deri kalınlaşması ile ilişkilidir (114).

Rozasealı hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, topikal izotretinoin kullanımının sebase bez hacmini ve sebum üretimini anlamlı düzeyde azalttığı, buna paralel olarak eritemli ve PP lezyonlarda belirgin düzelme sağladığı bildirilmiştir (115). Ayrıca, rozasealı bireylerde sebum yağ asidi profili incelendiğinde, uzun zincirli doymuş yağ asitlerinde azalma saptanmış; bunun da deri kuruluğu ve artmış duyarlılıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (116).

Sebositlerin, IL-6 dâhil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler ve adipokinler salgılayarak inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Kronik inflamasyon ile bez hiperplazisi arasındaki patofizyolojik ilişki tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, rozaseada gözlenen sebase bez disfonksiyonunun, TLR aracılı inflamatuvar süreçler, cilt mikrobiyotasındaki değişiklikler, nöronal ve endokrin faktörlerdeki bozulmalar ile deri bariyer geçirgenliğindeki artışla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (12, 61).

2.1.4. Tanı Kriterleri, Klinik Bulgular ve Sınıflandırma

Rozasea, kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığı olup, klinik olarak tekrarlayıcı flushing atakları, kalıcı eritem, telanjiektazi, papül ve püstüler lezyonlar, ayrıca sebase bez hiperplazisine bağlı fibrotik kalınlaşmalar ve fimatöz değişikliklerle karakterizedir. Bunun yanı sıra, hastalar sıklıkla yanma, batma, kaşıntı ve karıncalanma gibi subjektif yakınmalardan şikâyet etmektedir (117).

Rozasea, genellikle yüzün santral bölgesinde lokalize olan lezyonlarla karakterize bir klinik tablo olarak tanımlanır. Hastalık bulguları genellikle burun, yanaklar, alın ve çene gibi bölgelerde yoğunlaşırken, perioral ve perioküler alanların çoğunlukla etkilenmeden kaldığı gözlemlenmektedir. Daha nadir olarak yüzün lateral kısımları, saçlı deri, kulaklar, boyun ve üst göğüs gibi alanlarda da rozaseaya ait

lezyonlar saptanabilmektedir. Fimatöz değişiklikler en sık burun bölgesinde gelişmekte olup, bu tablo rinofima olarak adlandırılır. Bununla birlikte daha nadir olarak çene, alın, kulak veya göz kapağı gibi diğer anatomik bölgelerde de benzer doku kalınlaşmaları görülebilmektedir (2).

2.1.4.1. Tanı Kriterleri

National Rosacea Society (NRS), 2002 yılında rozaseanın tanı ve sınıflandırmasını standartlaştırmak amacıyla bir sistem geliştirmiş ve hastalığı ET, PP, fimatöz ve oküler olmak üzere dört alt tipe ayırmıştır (118). Bu sınıflandırma, öğretici bir çerçeve sunmakla birlikte rozaseanın heterojen klinik yapısını tam olarak yansıtamamaktadır. Ayrıca, alt tiplerin birbirinden bağımsız hastalıklar gibi değerlendirilmesine yol açmış; birden fazla alt tipin eş zamanlı olarak görülebilmesi ya da zaman içinde alt tipler arasında geçiş olasılığı çoğu zaman göz ardı edilmiştir. Alt tip temelli yaklaşım, hastalarda ortaya çıkabilecek tüm semptom ve klinik bulguların bütüncül değerlendirilmesini sınırlandırmış ve bazı olgularda hastalık şiddetinin doğru biçimde belirlenmesini güçleştirmiştir. Bu sınırlılıklar doğrultusunda, 2017 yılında ROSCO (Rosacea Consensus) paneli rozaseanın tanı ve sınıflandırma kriterlerini güncellemiştir. Güncellenen sistem, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan gözlenebilir özelliklere dayalı fenotipleri esas almaktadır. Böylece, hastalığın değişken klinik spektrumunu daha doğru yansıtan, tanısal değerlendirme ve tedavi planlamasında kullanılabilecek daha işlevsel bir yaklaşım ortaya konmuştur (119, 120).

Güncellenmiş fenotip temelli sistemde, kalıcı sentrofasiyal eritem ve fimatöz değişiklikler “tanısal fenotipler” olarak tanımlanmıştır. Flushing, papül ve püstüller, telanjiektaziler ile oküler bulgular ise “majör fenotipler” kategorisine dâhil edilmiştir. Bunların yanı sıra, yanma ve batma hissi, kuruluk, ödem ve bazı oküler semptomlar “minör fenotipler” olarak sınıflandırılmıştır. Bu yaklaşıma göre, rozasea tanısının konulabilmesi için en az bir tanısal fenotipin veya iki majör fenotipin varlığı gerekmektedir (Tablo 3) (120). Aynı tanısal çerçeve, van Zuuren ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı güncel çalışmada da geçerliliğini korumakta olup, fenotip temelli sınıflandırmanın klinik pratikteki kullanımını destekleyen temel referanslardan biri olarak kabul edilmektedir (121).

Tablo 3. Rozasea Tanı Kriterleri (120)

Tanısal Fenotipler	Majör Fenotipler	Minör Fenotipler
Fimatöz değişiklikler	Telanjiektaziler	Batma hissi
Kalıcı sentrofasiyal eritem (Periyodik şiddetlenen, karakteristik şekilli)	Flushing (Geçici, kısa süreli eritem)	Yanma hissi
	Papül ve püstüller	Yüz ödemi
	Oküler bulgular (Lateral göz kapağı telanjiektazisi, konjonktivit, keratit, blefarit vb.)	Yüzde kuruluk

2.1.4.2. Klinik Bulgular

Kalıcı sentrofasiyal eritem: Yüz bölgesindeki kalıcı (persistan) eritem, Fitzpatrick deri tipi I–IV olan bireylerde rozaseanın en yaygın klinik bulgusu olarak kabul edilmektedir. Ancak, daha koyu tenli bireylerde (Tip V–VI) eritemin fark edilmesi güç olabilmektedir. Bu nedenle, bu deri tiplerine sahip hastalarda papül ve püstüller genellikle hastalığın ilk fark edilen bulgularını oluşturmaktadır. Tanı sürecinde hastanın ayrıntılı öyküsü, ilaç kullanım geçmişi ve fizik muayene bulguları; özellikle lupus eritematozus, steroid kaynaklı rozasea ve seboreik dermatit gibi diğer olası dermatozların dışlanması açısından önemlidir (119, 122).

Fimatöz değişiklikler: Bu tanısal fenotipte gözlenen yapısal değişiklikler arasında dilate foliküler açıklıklar, deri kalınlaşması veya fibrozis, sebase bez hiperplazisi ve yüzeyde düzensiz nodülarite yer almaktadır. Rinofima, bu grubun en sık görülen klinik formu olup, benzer değişikliklerin diğer anatomik bölgelerde de ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (119).

Papül ve püstüller: Bu fenotip, genellikle yüzün santral bölgesinde kümelenmiş, kubbe biçimli, kırmızı renkte papüller ile karakterizedir ve bu lezyonlara püstüller eşlik edebilmekte ya da tek başına görülebilmektedir. Bazı olgularda nodüler lezyonlar da tabloya dâhil olabilir. Eş zamanlı aknesi olan hastalarda gözlenen komedonlar, akne sürecinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir ve rozasea ile

ilişkilendirilmemelidir. Bu ayrım, akne ve rozasea lezyonlarının transkriptomik düzeyde farklı gen ekspresyon profillerine sahip olduğunu gösteren güncel moleküler analizlerle de desteklenmektedir (45, 120, 123).

Geçici eritem: Rozaseanın en erken ve en yaygın vasküler fenotiplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak, yüzde tekrarlayıcı ve genellikle kısa süreli kızarma atakları ile karakterizedir. Bu kızarma epizotları çoğunlukla ısıl değişiklikler, emosyonel stres, baharatlı gıdalar veya alkol tüketimi gibi tetikleyici faktörlere yanıt olarak ortaya çıkmakta olup, saniyeler ya da dakikalar içinde gelişebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, geçici eritemin yalnızca kozmetik bir bulgu olmadığını, aynı zamanda rozasea patogenezinde erken inflamatuvar süreçlerin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (119, 122).

Telanjiektaziler: Rozaseanın en sık rastlanan vasküler fenotiplerinden biridir ve özellikle Fitzpatrick deri tipi I–IV olan bireylerde, yüzün santral bölgelerinde belirgin şekilde görülebilmektedir. Bu lezyonlar, kalıcı vazodilatasyon sonucu ince kırmızı çizgiler biçiminde izlenen yüzeyel vasküler yapılardır. Buna karşın daha koyu tenli bireylerde (Fitzpatrick tip V–VI), eritem ve telanjiektazilerin klinik olarak fark edilmesi güç olabilmektedir; bu nedenle dermatoskopik değerlendirme tanısal doğruluğu artırmada önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (119, 121).

Oküler bulgular: Klinik olarak, gözlerde yanma, batma, kuruluk, kaşıntı, yabancı cisim hissi, fotofobi ve kızarıklık (konjonktival hiperemi) en sık bildirilen semptomlardır. Muayenede blefarit, konjonktivit, meibomian bez disfonksiyonu, kapak kenarında telanjiektaziler, gözyaşı filmi instabilitesi ve oküler yüzey kuruluğu gibi bulgular saptanabilmektedir. İleri evre olgularda punktat keratit, korneal infiltrat, ülser veya marjinal keratit gelişebilmekte olup, bu durum görme kaybı riski oluşturmaktadır (119, 124).

Yanma batma hissi: Eritematöz deride, çoğunlukla kepeklenme olmaksızın meydana gelen semptomlardır. Bazen malar bölgede kepeklenme eşlik edebilmektedir. Kaşıntı, rozaseanın tipik bir semptomu olmamasına rağmen zaman zaman görülebilmektedir (120).

Yüz ödemi: Genellikle inflamasyon sırasında postkapiller ekstravazasyon sonucunda gelişen, sıklıkla persistan veya geçici eritemle ilişkili bir bulgudur. Bu ödem bazen birkaç gün sürebilir veya inflamatuvar süreçlerin şiddetlenmesiyle artış

gösterebilir. Fikse yüz ödemi, yani sert, gode bırakmayan kalıcı ödem, rozaseada daha nadir gözlenen ancak önemli bir fenotip olup, PP lezyonlara sekonder olarak ya da eritem ve inflamasyondan bağımsız biçimde de ortaya çıkabilir (121, 125).

Yüzde kuruluk: Rozasea hastalarında yüzün santral bölgesinde sıklıkla kuru, pürüzlü ve pullanma eğiliminde bir görünüm gözlenir. Bu tablo zaman zaman seboreik dermatiti andırabilir ve her iki hastalık aynı bireyde birlikte görülebilir (69, 122). Kuru görünüm, rozaseanın inflamatuvar sürecinin bir parçası olmayabilir; aynı zamanda cilt bariyer bütünlüğündeki bozulma veya kullanılan topikal ürünlere bağlı irritasyon sonucu da gelişebilir. Bu durumda sıklıkla yanma, batma veya hassasiyet hissi meydana gelmektedir ve kuru görünüm epidermal bariyer fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (126).

2.1.4.3. Klinik Sınıflandırma

Eritematotelanjiektatik rozasea: Rozaseanın en sık görülen klinik alt tipidir. Bu formun karakteristik özellikleri tekrarlayıcı flushing atakları ve kalıcı santral yüz eritemidir. Hastalarda sıklıkla yüzün santral bölgesinde ödem, yanma ve batma hissi, cilt hassasiyeti, kuruluk ve ince kepeklenme gibi ek bulgular da görülebilmektedir. Flushing epizotları sırasında eritem yüzün periferik bölgelerine, boyun ve üst göğüs alanına yayılım gösterebilmekte olup, perioküler bölge genellikle korunmaktadır. Telanjiektaziler bu alt tipte sık rastlanan bir bulgu olmasına rağmen tanı koydurucu bir kriter olarak kabul edilmemektedir (127, 128).

Papülopüstüler rozasea: Genellikle ET tipte görülen santral yüz eritemine eşlik eden inflamatuvar papül ve püstüllerle karakterizedir. Lezyonlar çoğunlukla sentrofasiyal bölgede yerleşim göstermekle birlikte, bazı olgularda periorifisiyel alanlarda da ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak akne vulgaris lezyonlarına benzemesine karşın komedonların bulunmaması ayırıcı tanıda belirleyici bir özelliktir. PPR hastalarında, ETR'ye özgü yanma ve batma hissi, flushing, persistan eritem, telanjiektazi ve ödem bulgularına ek olarak eritemli ve ince skuamlı plaklar, oküler inflamasyon ve fimatöz değişiklikler de izlenebilmektedir (118, 128).

Fimatöz rozasea: Bu form, sıklıkla burun (rinofima) olmak üzere, çene (gnatofima), alın (metofima), kulak (otofima) ve göz kapağı (blefarofima) bölgelerini etkileyebilmektedir. Rinofima, en sık görülen klinik tutulumdur ve erkeklerde belirgin

şekilde daha yüksek prevalansa sahiptir. Deride diffüz kalınlık artışı, yüzey nodülaritesinde düzensizlik ve genişlemiş porlarla karakterize bir alt tiptir. Histopatolojik olarak, sebase bez hiperplazisi ve kolajen dokuda fibrotik değişiklikler bu alt tipin temel özellikleri arasında yer almaktadır. Klinik olarak, fimatöz değişiklikler genellikle ETR veya PPR tiplerinden sonra ya da bu alt tiplerle eş zamanlı olarak gelişme eğilimi göstermektedir (118, 129).

Oküler rozasea: Gözlerde bilateral interpalpebral konjonktival hiperemi ile karakterize olup, sıklıkla gözlerde yanma veya batma hissi, yabancı cisim hissi, kuruluk, kaşıntı ve göz kapağı kenarında telanjiektaziler gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Klinik olarak blefarit, konjonktivit ve göz kapağı kenarında düzensizlikler de eşlik edebilir. Bu alt tip, punktat keratit, korneal infiltrat veya ülser, marjinal keratit gibi korneal komplikasyonlara ve bunlara bağlı görme kusurlarına yol açabilmesi nedeniyle klinik açıdan özel önem taşımaktadır. Oküler rozasea, diğer kutanöz alt tiplerle eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, deri bulguları olmaksızın tek klinik form olarak da görülebilmektedir (124, 130).

2.1.5. Ayırıcı Tanı ve Rozasea Benzeri Hastalıklar

Rozasea benzeri tabloların dışlanması, ayrıntılı bir öykü alınması, ayırt edici bulgulara odaklanılmış fizik muayene yapılması ve gerektiğinde ileri laboratuvar veya görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile mümkündür. Rozaseanın birçok ayırıcı tanısı vardır ve klinik bulgulara göre değişiklik göstermektedir (Tablo 4) (131–134).

Tablo 4. Rozasea Ayırıcı Tanı ve Rozasea Benzeri Hastalıklar (131–134)

Yüz eritemi	Kontakt dermatit	Kaşıntı, egzama belirtileri.
	Fotodermatit	Foto dağılımda hassas eritem.
	Seboreik dermatit	Frontal saç çizgisinde, kafa derisinde, kaşlarda ve nazolabial kıvrımlarda pullu eritem.
	Sistemik lupus eritematozus (SLE)	Keilit ve SLE'nin diğer belirtileri.

Kızarma (Flushing)	Perimenopozal kızarma (Vazomotor)	Geçici yoğun ısı hissi atakları, göğüs, baş ve boyunda kızarma, terleme, titreme ve çarpıntı hissi.
	Duygusal kızarma	Kızarma atakları, duygusal üzüntü veya utanç duygularıyla ilişkilidir.
	Karsinoid sendrom	İlişkili ishal, hırıltı ve karın ağrısı.
	Mastositoz	İlişkili ishal, karın ağrısı ve kas-iskelet ağrısı.
Papüller ve püstüller	Akne vulgaris	Komedonların varlığı; sırt-göğüs tutulumu eşlik edebilir.
	Folikülit	Monomorf lezyonlar, kıl folikülü merkezi yerleşim, sentrofasiyal eritem yok.
	Perioral dermatit	Ağız/çene çevresinde papül-püstül; komedon yok, topikal steroid öyküsü sık.
	Demodikozis	Yanma-batma, püstüler/eritemli patern; parazite bağlı inflamasyon, keratotik tıkaç.
Fimatöz bulgular	Akne konglobata Akne fulminans sekelleri	Yüzey düzensizliği; nodül-kist öyküsü.
	Sarkoidoz Lupus pernio	Sert papül/plak; elma jölesi rengi (diyaskopi); sistemik tutulum.
Oküler bulgular	Blefarit/oküler yüzey hastalıkları (alerjik/enf.)	Göz kuruluğu, kepekli kirpik; konjonktival hiperemi.
	Atopik keratokonjonktivit	Şiddetli kaşıntı, atopik dermatit öyküsü; kapak egzaması.
Diğer	Steroid rozaseası	Potent topikal/inhale steroid sonrası eritem, papül-püstül; perioral dağılım.
	Granulosis rubra nasi	Burun/apex çevresinde eritem-papül; çocukluk/ergenlikte ter bezleriyle ilişkili.
	Kutanöz koksidioidomikoz	Rozasea benzeri eritem, papül/plak; immünsüpresyon öyküsü.

2.1.6. Rozasea Histopatolojisi

Rozasea, histopatolojik olarak derideki küçük damarların sayısında ve çapında artış ile karakterizedir. Dermisin yüzeyel, orta ve derin tabakalarında lenfosit ağırlıklı inflamatuvar infiltrasyon izlenmektedir. Hastalık sıklıkla sebase bez hiperplazisi ile birliktedir; bu durum histolojik olarak sebase bezlerin boyut ve sayısındaki artış şeklinde görülmektedir. Histopatolojik değişiklikler rozaseanın evresi ve klinik şiddeti ile paralellik göstermektedir. Erken dönemlerde belirgin bir değişiklik izlenmeyebilirken, ilerleyen evrelerde dilate damar yapıları, belirgin inflamasyon, deri kalınlaşması, sebase bez hiperplazisi ve fibrozis dikkat çekmektedir. Hastalığın ileri aşamalarında foliküler tıkaçlar, telanjiektaziler, dermal müsin birikimi ve dermiste fibrotik yeniden yapılanma belirgin hâle gelmektedir (135).

Eritematotelanjiektatik rozaseada, dermisin üst kısmında genişlemiş, dilate kapillerler ve venüller tipiktir. Bu damarlar çoğu zaman düzensiz veya anormal şekiller gösterebilmektedir. Histolojik incelemelerde sıklıkla *Demodex* akarlarının varlığı saptanmaktadır. Aynı zamanda üst dermiste ödem ve değişen derecelerde lenfosit ağırlıklı infiltrasyon da izlenmektedir. Epidermiste spongiyoz sık görülmekle birlikte, bu bulgu rozaseaya özgü değildir. Dermoepidermal bileşkede ise belirgin bir yapısal değişiklik izlenmemektedir (135, 136).

Papülopüstüler rozaseada, dermisin yüzeyel ve derin tabakalarında belirgin inflamasyon gözlenmektedir. İnflamatuvar infiltrat genellikle mikst hücre yapısında olup, eozinofiller ve plazma hücreleri içerebilir. Histolojik kesitlerde, sıklıkla *Demodex* akarlarının varlığı saptanmaktadır. Epidermiste spongiyoz ve eksositoz sık görülür. Folikül çevresinde akut folikülit odakları izlenebilir. Ayrıca kronik güneş hasarını yansıtan solar elastozis dikkat çekmektedir. Akne vulgaristen farklı olarak PPR olgularında dermal infundibuler kist gibi retansiyonel yapılar bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra folikül çevresinde yoğun nötrofil infiltrasyonu ve folikül duvarını aşan yüzeyel nötrofil birikimi görülebilmekte olup, bu özellik rozaseayı akne vulgaristen ayırmada önemli bir histopatolojik kriter olarak değerlendirilmektedir (135, 137).

Fimatöz rozasea, çoğunlukla burun bölgesinde yerleşir ve histopatolojik olarak deride kalınlaşma, yüzeyde düzensiz nodüler çıkıntılar ile doku hipertrofisi gibi bulgularla tanımlanır. Bu tablo, kronik inflamasyon ve dermal fibrozisin ilerlemesine bağlı olarak gelişir. Fimatöz bölgede telanjiektaziler ve genişlemiş, belirgin folliküler

açıklıklar histolojik olarak izlenebilir. Ayrıca, aynı bölgede ET ve PP tiplerin klinik ve histolojik özellikleri de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir (135, 138).

2.1.7. Rozasea Tedavisi

Rozasea tedavisi için onaylanmış çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Genel olarak tetikleyici faktörlerin (örneğin alkol, güneş maruziyeti, sıcak içecekler ve baharatlı gıdalar) belirlenmesi ve bunlardan kaçınılması, hastaya yönelik öz bakım önerileri ile genel deri bakım önlemleri, tüm rozasea hastalarının uygun şekilde yönetiminde temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Nazik yüz temizleyiciler ve yüksek SPF (Sun Protection Factor) içeren geniş spektrumlu fiziksel güneş koruyucuların kullanımı gibi uygulamalar, genel deri bakımına örnek teşkil etmektedir. Klinik tedavi olarak, topikal ve sistemik tedavi seçenekleri sonraki basamağı oluşturmaktadır (12, 61).

Rozasea hastalığının tedavisinde, hastalığın alt tipleri arasında belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Günümüzde fenotip temelli tedavi yaklaşımları da ön plana çıkmaktadır. Rozaseada fenotip temelli tedavi yaklaşımlarının temel bileşenleri ise Tablo 5'te özetlenmiştir (12).

Tablo 5. Rozaseada Fenotip Temelli Tedavi Yaklaşımı (12)

Rozasea Alt Tipi	Birinci Basamak Tedavi	Alternatif Tedavi
Eritematotelanjiektatik	• Kalıcı yüz eritemi için topikal brimonidin tartarat %0,5 jel veya oksimetazolin hidroklorür %1 krem. • Kalıcı yüz eritemi ve telanjektaziler için IPL, PDL ve Nd:YAG lazer.	• Topikal metronidazol, azelaik asit veya kalsinörin inhibitörleri. • Eritem ve kızarıklığı azaltmak için oral nonselektif β-blokerler (karvedilol) veya α2-adrenerjik agonist (klonidin). • Dirençli durumlarda botulinum toksin A'nın intradermal enjeksiyonu.
Papülopüstüler	• Topikal azelaik asit (%15 jel veya %20 krem ve %15 köpük), metronidazol (%0,75 jel, krem ve losyon; %1 krem ve jel) veya ivermektin (%1 krem). • Oral subantibiyotik doz doksisiklin 40 mg (alternatif: tetrasiklin, minosiklin). • Antibiyotik başarısızlığı / uzun süreli tedaviden kaçınılması: Düşük doz oral izotretinoin (0,2 mg/kg/gün).	• Şiddetli veya dirençli rozasea için minosiklin %1,5 köpük, topikal retinoidler (adapalen %0,1 jel; tretinoin %0,025 krem), topikal antibakteriyeller (klindamisin, eritromisin) ve benzoil peroksit. • Tetrasiklin kontrendike ise: eritromisin, azitromisin veya klaritromisin. • Kalıcı veya şiddetli vakalarda Nd:YAG lazer.
Fimatöz	• Cerrahi yaklaşımlar veya lazer ablasyon ile burun küçültme.	• Ameliyat sonrası nüksü önlemek için oral izotretinoin düşünülebilir.
Oküler	• Uygun kapak hijyeni ve göz lubrikanları. • Topikal siklosporin, azitromisin veya takrolimus.	• Oral subantibiyotik doz doksisiklin. • Meibomian bez disfonksiyonunda IPL.

2.1.7.1. Topikal Tedaviler

Rozasea hastalığında topikal tedaviler önemli terapötik ajanlardır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış başlıca topikal tedaviler; azelaik asit (%15 jel), brimonidin tartarat (%0,33 jel), ivermektin (%1 krem), metronidazol (%0,75 jel, krem ve losyon, %1 krem ve %1 jel), oksimetazolin hidroklorür (%1 krem), sodyum sülfasetamid (%10), kükürt (%5 jel, temizleyici, losyon, süspansiyon ve krem) ve kalsinörin inhibitörleridir (139).

2025 yılında yapılan güncel bir meta-analizde rozasea tedavisinde minosiklin, ivermektin, azelaik asit, metronidazol, brimonidin ve oksimetazolin olmak üzere en sık kullanılan altı topikal ajanın etkinlik ve güvenlik profili değerlendirilmiştir. Bulgular, tüm ajanların plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili olduğunu ve genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir. Çalışmada, ivermektinin azelaik asit ve metronidazole kıyasla daha üstün etkinlik sergilediği; azelaik asidin ise metronidazolden daha güçlü bir etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir. Topikal minosiklin, rozasea semptomlarında belirgin klinik iyileşme sağlamıştır. Brimonidin ve oksimetazolin ise özellikle yüz eriteminin azaltılmasında anlamlı derecede etkili bulunmuştur (140).

Topikal ivermektin: Rozaseanın papül ve püstüllerinin tedavisinde etkili bir alternatif ajan olarak değerlendirilmektedir (117, 141). *Demodex folliculorum'a* karşı antiparaziter etkisinin yanı sıra, IL-10 düzeyini artırıp IL-1β, TNF-α ve nötrofil aktivitesini azaltarak antiinflamatuvar özellik göstermektedir. Yapılan iki paralel klinik çalışmada, günde bir kez uygulanan %1 ivermektin kremi, PPR'yi hastaların sırasıyla %38,4'ünde ve %40,1'inde tamamen temizlemiş; bu oran plasebo grubunda %11,6 ve %18,8 olarak bulunmuştur (142).

Topikal metronidazol: Antiinflamatuvar, antioksidan ve antidemodeks özellikleri sayesinde rozaseanın özellikle papül ve püstül tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. *Demodex* yoğunluğunu azalttığı bilinmekle birlikte, bu etkinin hangi mekanizma ile gerçekleştiği henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Nötrofillerden ROS üretimini azaltarak antiinflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiği düşünülmektedir (143, 144). Genellikle iyi tolere edilen bir ajandır; en sık bildirilen yan etkiler arasında lokal irritasyon, kuruluk ve batma hissi yer almaktadır (145).

Sonuç olarak metronidazol, Ulusal Rozasea Derneği Komitesi tarafından papül ve püstüller için en etkili topikal tedavilerden biri olarak derecelendirilmiştir (141).

Topikal azelaik asit (AA): Arpa, buğday ve çavdar gibi tahıllarda doğal olarak bulunan, dokuz karbonlu doymuş bir dikarboksilik asittir ve *Malassezia furfur* tarafından da üretilebilmektedir. Antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antikomedolitik ve antikeratinizasyon özellikleri sayesinde akne, rozasea, melazma ve çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (146). Azelaik asidin %15 topikal jel formu, ROS üretimini ve proinflamatuvar sitokinleri (IL-1, IL-6 ve TNF-α) azaltıcı etkisi nedeniyle, hafif ve orta şiddette rozaseada inflamatuvar papül ve püstüllerin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca, KLK5 ve katelisidin ekspresyonunu baskılayarak, serin proteaz aktivitesini azalttığı ve böylelikle güçlü antiinflamatuvar etki oluşturduğu bildirilmektedir (147).

Topikal brimonidin tartarat: Eritematotelanjiektatik rozasea tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Alfa-adrenerjik reseptörleri uyarır ve alfa-1 reseptörlerine kıyasla alfa-2 reseptörlerine daha yüksek afinite gösterir. Cilt altındaki küçük kan damarlarını daraltarak ve ödemi azaltarak inflamasyonu baskılar. %0,5 jel formundaki brimonidin tartarat rozasea tedavisinde etkili ve güvenli bulunmuş olup, yüzde kalıcı kızarıklık ve flushing belirtilerini azaltan FDA onaylı ilk ve tek topikal tedavi seçeneğidir. Günde bir kez uygulandığında etkisi 30 dakika içinde başlamakta ve uygulamadan 3-6 saat sonra eritemde maksimum azalma gözlenmektedir (148).

Topikal oksimetazolin: Rozaseada kalıcı eritemin tedavisi için onaylanmış güçlü bir alfa-1 adrenerjik reseptör agonistidir. Uygulamadan sonra etkisi 1–3 saat içinde ortaya çıkar ve 8–10 saate kadar devam eder. Kontrol grubu bulunmayan açık etiketli bir çalışmada, klinisyen ve hasta değerlendirmelerinde ilk günden itibaren iyileşme gözlenmiştir. Oksimetazolin %1 krem ile 52 haftalık tedavi sonunda, uygulamadan üç ve altı saat sonra yapılan Clinician Erythema Assessment (CEA) ölçümlerine göre, hastaların %36,7'sinde başlangıç değerine kıyasla iki derece veya daha fazla iyileşme saptanmıştır (149).

Topikal sodyum sülfasetamid %10 ve kükürt %5 kombinasyonu: Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde *Demodex* akarlarının yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu kombinasyon güvenli ve etkili olup yapılan klinik

değerlendirmelerde, taşıyıcı gruba kıyasla PP lezyonlarda anlamlı azalma ve eritemde belirgin gerileme saptanmıştır (150).

Diğer topikal ajanlar: Topikal takrolimus ve pimekrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, hücresel sinyallere müdahale ederek T lenfosit aktivasyonunun inhibisyonuna ve sitokin salınımının önlenmesine neden olmaktadır. PPR'de yapılan çeşitli klinik çalışmalar, pimekrolimus ve takrolimus gibi topikal kalsinörin inhibitörlerinin eritematöz ve inflamatuvar bileşenleri azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (151).

Topikal benzoil peroksit (BPO), tedavi edici özelliklerine rağmen rozasealı hastalarda yüksek irritasyon oranları nedeniyle geleneksel olarak tercih edilmemiştir. Ancak, yakın zamanda FDA tarafından %5 mikroenkapsüle benzoil peroksit (E-BPO) formu PPR tedavisi için onaylanmıştır. Bu yeni formülasyon, ilacın ciltle doğrudan temasını azaltan ve BPO'nun yavaş salınımını sağlayan bir kapsül yapısına sahiptir; böylece tolerabilite sorunlarını ve yan etki riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (152).

Topikal retinoidler açısından, 55 rozasea hastasıyla yapılan randomize açık etiketli bir çalışmada %0,1 adapalen jelinin etkili olduğu gösterilmiştir (153). Ayrıca, randomize çift kör bir çalışmada %0,025 topikal tretinoin kremi, düşük doz oral izotretinoin ile karşılaştırıldığında, şiddetli veya tedaviye dirençli rozaseada benzer düzeyde etkinlik göstermiştir (154).

Topikal minosiklinin rozasea tedavisinde etkin bir terapötik ajan olduğu bildirilmiştir. %1,5 minosiklin köpük ile 12 hafta süreyle uygulanan tedavinin orta ve şiddetli PPR olgularında anlamlı klinik etkinlik sağladığı ve tedaviye bağlı ciddi advers etkiler gözlenmeksizin olumlu bir güvenlik profili sergilediği gösterilmiştir (155).

Çay ağacı yağı, özellikle demodikozisin eşlik ettiği rozasea olgularında etkili bir topikal ajan olarak değerlendirilmektedir. Çay ağacı yağı ile %2,5 permetrin kombinasyonunun, standart yüzeyel deri biyopsisi yöntemiyle yapılan değerlendirmelerde *Demodex* yoğunluğunu anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, Investigator Global Assessment (IGA) skorlarına göre geçici eritem, papül ve püstül sayısında azalma; hasta bildirimlerine göre ise cilt kuruluğu, yanma ve batma hissinde anlamlı iyileşme saptanmıştır (156).

Topikal siklosporin, oküler rozasea ile ilişkili kapak ve kornea değişikliklerinin tedavisinde etkili bulunmuştur. Topikal siklosporin %0,05 formu, oküler yüzey hastalığı indeks (ocular surface disease index, OSDI) skorlarını yapay gözyaşlarına kıyasla daha belirgin iyileştirdiği bildirilmiştir (157).

Topikal salisilik asidin, PPR'de görülen inflamatuvar ve vasküler değişiklikleri araşidonik asit yolunu etkileyerek azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak, özellikle hassas cilt tipine sahip hastalarda geçici kabuklanma, soyulma, kuruluk ve eritem gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yeni geliştirilen supramoleküler salisilik asit (SSA) formu, daha iyi çözünürlüğü sayesinde bu tahriş riskini azaltmaktadır. 2022 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, dokuz hafta boyunca üç haftada bir uygulanan %30 SSA peeling tedavisi sonrasında eritem düzeylerinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir (158).

2.1.7.2. Sistemik Tedaviler

Tetrasiklinler, makrolidler ve izotretinoin, inflamatuvar fimatöz lezyonlar ve PPR tedavisinde temel sistemik ajanlar olup birinci basamak tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir. Diğer sistemik tedaviler arasında metronidazol, karvedilol, klonidin, propranolol, gabapentin, hidroksiklorokin, sekukinumab, rifaksimin ve çinko yer almaktadır. Kalıcı fasiyal eritemin azaltılmasında oral tedaviler, topikal vazokonstriktör tedavilere kıyasla daha düşük etkinliğe sahip olsa da avantaj sağlayabilmektedir (141, 159).

Oral tetrasiklinler: Rozaseanın papül ve püstüllerinin tedavisinde, oral tedavi ajanları arasında en güçlü etkinlik ve kanıt düzeyine sahip ilaç, subantimikrobiyal dozda (SDD) 40 mg doksisiklindir. Ayrıca, inflamatuvar lezyonların tedavisi için FDA onayı almış tek sistemik tedavi seçeneğidir. Bu ilacın KLK5 ve MMP ekspresyonunu baskılayarak antiinflamatuvar etki oluşturduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, ROS'u ve inflamatuvar sitokinleri azaltarak antioksidan etki gösterdiği ve NO inhibisyonu yoluyla vazodilatasyonu engellediği belirtilmiştir (160).

Oral makrolidler: Makrolid grubu ilaçlar, rozasea hastalığındaki papül ve püstüllerin tedavisinde, özellikle tetrasiklin tedavisine uygun olmayan hastalarda, etkili ve güvenli seçeneklerdir (161). İnflamatuvar deri hastalığı bulunan gebelerde

tedavi yönetimi sıklıkla güçlükler içermekte olup rozasealı gebelerde genellikle 250–1000 mg/gün doz aralığında eritromisin kullanılmaktadır (162).

Oral izotretinoin: İzotretinoin (0,5–1 mg/kg/gün), genellikle şiddetli ve nodülokistik akne tedavisinde tercih edilmekle birlikte, kalıcı PPR ve ETR olgularında da etkinlik gösterebilmektedir. Dirençli PPR'de, dört ay süreyle uygulanan düşük doz oral izotretinoin (0,25 mg/kg/gün) tedavisinin, hem eritem hem de inflamatuvar lezyonlarda belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, remisyon oranlarının izotretinoinin kümülatif dozu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (163). Sonuç olarak, retinoidler uzun süreli ve kronik antibiyotik kullanımını azaltmada etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (159).

Botulinum toksin: Botulinum toksini, mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek rozaseanın neden olduğu inflamasyonu azaltmaktadır (164). İntradermal botulinum toksin enjeksiyonlarının, özellikle diğer tedavilere yanıt vermeyen dirençli eritemi bulunan hastalarda, rozasea için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (165).

Diğer sistemik tedaviler: Karvedilol ve propranolol gibi oral beta blokerler, eritem ve flushing'i hızlı bir şekilde azaltabilmektedir. Bu ilaçlar, beta-adrenerjik reseptörleri inhibe ederek anksiyete ve taşikardiyi azaltmakta; böylece flushing ataklarını tetikleyen faktörleri kontrol altına almaktadır (166).

Rifaksimin, sistemik olarak emilmeyen ve esas olarak GİS'te etkili bir antibiyotiktir. SIBO saptanan bazı hastalarda PPR, ETR ve oküler rozasea semptomlarını iyileştirebilmektedir. SIBO'lu hastaların %82'si, rifaksimin 400 mg'ı günde üç kez 10 gün boyunca aldıktan sonra semptomlarda hafif (%11), orta (%25) veya belirgin (%46) düzeyde iyileşme bildirmiştir (167).

Secukinumab, IL-17A'ya bağlanarak etkisini gösteren ve psöriazis tedavisi için onaylı bir monoklonal antikordur. IL-17, rozaseada inflamatuvar kaskadın önemli bir düzenleyicisi olup rozasea hastalarında serum IL-17 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. PPR hastalarında, 300 mg secukinumab ile haftalık periyotta 5 hafta, ardından aylık periyotta 2 ay uygulanan bir çalışma yürütülmüştür. Birçok klinik parametrede olumlu etkiler gözlenmiş olmasına rağmen elde edilen bulguların kesin olarak doğrulanabilmesi için, daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır (168).

2.1.7.3. Lazer ve Işık Tedavileri

Işık temelli tedaviler ve lazer uygulamaları, özellikle telanjiektatik ve fimatöz değişikliklerin yönetiminde başarılı sonuçlar vermektedir. En sık kullanılan yöntemler arasında pulsed dye lazer (PDL), yoğun atımlı ışık (intense pulsed light, IPL), potasyum titanyl phosphate (KTP) lazer ve uzun atımlı neodimyum: itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazer yer almaktadır. Ayrıca, karbondioksit (CO_2) ve erbiyum: itriyum-alüminyum-garnet (Er:YAG) lazerler de fimatöz rozasea tedavisinde etkili bulunmuştur. Işık temelli tedaviler, flushing, eritem ve telanjiektazi bulgularının giderilmesinde etkinlik göstermektedir. Özellikle PDL ve IPL cihazları, diğer tedavilere dirençli telanjiektazi olgularında etkili olup hasta memnuniyeti yüksek seçenekler arasındadır (117, 159).

Pulsed dye lazer (PDL), 585–595 nm dalga boyunda ışık yayarak oksihemoglobinin absorpsiyon tepe noktasını hedef almakta olup yüzeyel kılcal damarların tıkanmasına yol açmaktadır. Purpurajenik dozlarda kullanıldığında, özellikle kalın ve ip şeklindeki telanjiektazilerde, eritem, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin iyileşme sağlayabilmektedir (169). Ayrıca, ince ve yüzeyel telanjiektaziler, 532 nm dalga boyunda çalışan KTP lazer tedavisine iyi yanıt vermektedir. Bununla birlikte, PDL uygulamalarının genellikle daha üstün klinik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir (170).

Yoğun atımlı ışık (IPL), 420–1200 nm dalga boyu aralığında ışık yayar ve bu ışık melanin ile oksihemoglobin tarafından absorbe edilir. Filtreler aracılığıyla hedef damarları seçici olarak etkileyen dalga boyları kullanılır; böylece melanin tarafından istenmeyen enerji emilimi azaltılarak hipopigmentasyon gibi yan etkiler önlenebilir. Bu teknoloji, damar koagülasyonu, kolajen yeniden yapılanması ve bağ dokusu organizasyonunun düzenlenmesi yoluyla etki göstermektedir (171). Genellikle 1–3 hafta aralıklarla en az üç seans uygulanması önerilmektedir. IPL tek başına (monoterapi) veya bipolar radyofrekans ile kombine edilerek kullanılabilmektedir (172).

Neodimyum: itriyum-alüminyum-garnet lazer (Nd:YAG), öncelikli olarak derin ve koyu renkli damar lezyonlarını hedeflemek amacıyla geliştirilmiş olup sonrasında yaygın yüz eritemi tedavisinde de etkinliği gösterilmiştir. Randomize klinik bir çalışmada, eritem tedavisinde PDL ile benzer düzeyde etkinlik gösterdiği,

ancak PDL uygulanan hastalarda yan etkilerin Nd:YAG tedavisine kıyasla daha bariz olduğu bildirilmiştir (173). Ülkemizdeki bir çalışmada ise Nd:YAG lazerin ET lezyonlarda daha etkili olmakla birlikte PP lezyonlarda da güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (174).

Fimatöz rozaseada, burun deformitesinin düzeltilmesi amacıyla çeşitli fiziksel ve cerrahi yöntemler gerekebilmektedir. Bu tedaviler arasında elektrocerrahi, dermabrazyon, kriyocerrahi ve skalpel eksizyonu gibi cerrahi yaklaşımların yanı sıra, CO_2 lazer (10.600 nm) ve Er:YAG lazer (2940 nm) gibi ablatif lazer cerrahileri de yer almaktadır (159, 175).

2.2. ZONULİN VE İNTESTİNAL BARİYER

Gastrointestinal sistem, mikroorganizmalar, toksinler ve antijenlere karşı konak dokuları koruyan özelleşmiş bir bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer; mukoza tabakası, epitel hücreleri, mukozal immün sistem bileşenleri ve özellikle epitel hücreleri arasındaki TJ yapılarından oluşan çok katmanlı bir kompleks yapıdır. TJ yapısı başta zonula occludens (ZO), claudin ve occludin proteinleri olmak üzere çeşitli düzenleyici moleküllerden meydana gelip paraselüler madde geçişinin kontrolünde temel rol oynamaktadır. Bariyer bütünlüğünün bozulması durumunda intestinal geçirgenlik artmakta, yaygın kullanımıyla "leaky gut" (sızdıran bağırsak) tablosu oluşmaktadır. Bu durum, bakteriyel ürünlerin, toksinlerin ve antijenlerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olarak immün sistem aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Günümüzde artmış intestinal permeabilitenin yalnızca GİS hastalıklarıyla sınırlı olmadığı; metabolik, otoimmün ve bazı dermatolojik hastalıkların patogenezinde de rol oynayabileceği kabul görmektedir (176, 177).

Zonulin, bağırsak epitel hücreleri arasındaki TJ komplekslerinin dinamik olarak düzenlenmesinde görev alan önemli bir modülatör proteindir. İnsan zonulininin akut faz proteinlerinden haptoglobinin bir ön formu olan prehaptoglobin-2 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178). Zonulin, proteazla aktive olan reseptör 2 (PAR2) yolunu veya EGF aracılığıyla EGF reseptörünü uyararak hücre iskeletinde değişikliklere sebep olur. Bu süreçte aktin filamentleri ile ZO-1 protein kompleksleri etkilenir ve TJ'nin bütünlüğü kısa süreliğine bozulur. Böylece epitel hücreleri arasındaki

paraselüler boşluk genişler ve bağırsak geçirgenliği geçici olarak artar (177). Haptoglobin-2 sentezi, özellikle inflamatuvar yanıt sırasında salınan IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Zonulin salınımının regülasyonunda IFN-γ ve C-X-C motif kemokin reseptörü 3 (CXCR3) önemli rol oynamaktadır. CXCR3'ün hem lamina propria hücrelerinde hem de intestinal epitelde ekspresyonu, çevresel uyaranlara yanıt olarak zonulin sekresyonunun artmasını sağlamakta, ayrıca immün hücre göçü ve inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (179).

Zonulin aracılı TJ açılması, epitel bariyerinden lümene doğru su sekresyonunun artmasına ve potansiyel patojenlerin bağırsak dışına uzaklaştırılmasına yardımcı olan koruyucu bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Sağlıklı bireylerde zonulin salınımı fizyolojik düzeylerde ve kısa süreli olup yaklaşık 20 dakika içinde bazal değerlere dönmektedir. Bu nedenle, kontrollü zonulin yanıtı bağırsak homeostazının sürdürülmesine katkı sağlarken, aşırı veya uygunsuz zamanda gerçekleşen zonulin üretimi TJ yapılarında kalıcı bozulmaya ve antijenlerin kontrolsüz geçişine yol açarak çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayabilmektedir (176, 180).

Zonulin düzeyleri, en yaygın olarak ELISA yöntemleri kullanılarak ölçülmektedir. Serum ve plazmada saptanan zonulin konsantrasyonlarının artması, intestinal epitel bariyerinin geçirgenliğinde artış ile ilişkilendirilmekte ve bu nedenle zonulin, bağırsak permeabilitesinin biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (178). Bağırsak geçirgenliğinin fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan laktüloz/mannitol (L/M) testi ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bildirilmiştir. Zonulin ayrıca dışkı örneklerinden de ölçülebilmektedir. Fekal zonulin düzeylerinin bağırsak lümeni içindeki zonulin miktarını doğrudan yansıttığı ve bu nedenle intestinal bariyer fonksiyonuna ilişkin daha net bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu özellik, serum veya plazma ölçümlerine kıyasla bağırsak bariyerine ait süreçleri daha doğrudan yansıtabileceği yönünde değerlendirilmektedir (181, 182).

2.3. CLAUDİN-1 VE EPİDERMAL BARİYER

Claudinler, epitel ve endotel dokularda bulunan TJ komplekslerinin temel transmembran bileşenlerini oluşturan integral membran proteinleridir. Claudin ailesi, TJ komplekslerinin hem yapısal bütünlüğünü sağlayan hem de epitel ve endotel dokularda bariyer fonksiyonunu dinamik olarak düzenleyen temel protein grubudur. Bu proteinlerin ekspresyon düzeyi ve izoform dağılımındaki değişiklikler, yalnızca fizyolojik geçirgenlik kontrolünü değil, aynı zamanda birçok inflamatuvar, metabolik ve neoplastik hastalığın patogenezini de etkileyebilmektedir. Memelilerde toplam 27 farklı claudin geninin bulunduğu bildirilmiştir. Claudin protein ailesi içinde özellikle claudin-1, epidermal bariyerin temel TJ kompleks elemanı olarak kabul edilmektedir ve bu proteinin epidermal bariyer için spesifik bir biyobelirteç olma potansiyeline yönelik çeşitli çalışmalar yürütülmektedir (183).

Epidermal bariyer; fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal çevresel etkilere karşı organizmanın ilk savunma hattını oluşturan, sürekli kendini yenileyen kompleks bir yapıdır. Bu koruyucu işlev yalnızca stratum korneumun bütünlüğüne değil, aynı zamanda hücreler arası lipid yapısına ve epidermal TJ ağlarına da bağlıdır. Bariyer fonksiyonunun uzun süre yalnızca stratum korneum ile ilişkili olduğu düşünülse de, son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar, epidermiste bulunan claudin temelli TJ yapıların paraselüler geçirgenliğin düzenlenmesinde temel bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle Furuse ve ark. epidermiste kesintisiz claudin-1 içeren TJ bantlarının varlığını göstererek, bu yapıların memeli derisinde bariyer bütünlüğünün sağlanmasında hayati bir nitelikte olduğunu deneysel olarak kanıtlayan ilk araştırmacılar olmuştur (184).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Çıkar Çatışması

Çalışmamıza başlamadan önce, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/05/2025 tarihli ve 2025/10-21 numaralı kararı ile gerekli izinler alınmış olup, çalışmamızın oy birliği ile etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. Araştırmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklerasyonu ile İyi Klinik Uygulamaları kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Tez yazarı, tez danışmanı ve bilimsel makalede ismi yer alacak diğer kişiler arasında herhangi bir maddi veya manevi ilişki ya da çıkar çatışması bulunmamaktadır. Araştırmamıza herhangi bir burs veya destek sağlanmamıştır. Çalışmamızın prospektif tasarımı gereği, hastalara ve sağlıklı kontrol grubu üyelerine uygulanacak prosedürler hakkında detaylı bilgi verilmiş ve ardından yazılı onamları alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamız, prospektif kesitsel çalışma özelliği taşımaktadır. Bu kapsamda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne Haziran 2025-Aralık 2025 tarihlerinde başvurmuş, klinik olarak rozasea tanısı almış, 18–65 yaş aralığında, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikler açısından benzer özelliklere sahip, sistemik veya dermatolojik herhangi bir hastalığı bulunmayan, 73 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu da çalışmaya gönüllük esasına dayanılarak dahil edilmiş olup, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imza altına alınmıştır.

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

• 18-65 yıl yaş aralığında olmak

• Rozasea tanısı almış olmak

• Başka aktif bir inflamatuvar dermatolojik hastalığı olmamak (seboreik dermatit, psöriazis, atopik dermatit vb.)

• Deriyi etkileyebilecek başka bir inflamatuvar veya sistemik hastalığı olmamak

• Rozasea tedavisi için son 1 ay içerisinde topikal tedavi kullanmamış olmak

• Rozasea tedavisi için son 6 ay içerisinde sistemik tedavi kullanmamış olmak

• Pre-probiyotik takviyesi (kefir vb.) kullanmamış olmak

• Herhangi bir GİS semptomu (dispepsi, kabızlık vb.) veya şikâyeti bulunmamak

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

• 18 yaş altı, 65 yaş üstü olmak

• Deriyi etkileyebilecek başka bir inflamatuvar veya sistemik hastalığı olmak

• Gebe olmak veya postpartum ilk 6 ay içinde olmak

• Aktif malignite veya aktif enfeksiyon hastası olmak

• İnflamatuvar veya enfeksiyöz bir GİS hastalığı tanısı almış olmak (çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları vs.)

• Mental ya da fiziksel durumları nedeniyle bilgilendirilmiş onam veremeyecek olmak

• İmmün yetmezlik durumu olmak (HIV, son 1 yıl içinde sistemik immünsüpresif tedavi almış olmak vb.)

• Son zamanlarda uzun süreli, sistemik ilaç kullanım öyküsü bulunmak (özellikle çalışmadan önceki 6 hafta içinde bağırsak ortamını etkileyebilecek tetrasiklin de dahil olmak üzere antibiyotik kullanan hastalar)

• Radyoterapi veya kemoterapi öyküsü bulunmak

• Organ veya kemik iliği transplantasyonu yapılmış olmak

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

• 18-65 yıl yaş aralığında olmak

• Rozasea tanısı almamış olmak

• Sistemik veya dermatolojik herhangi bir kronik hastalık tanısı bulunmamak

• Son 4 hafta içerisinde topikal antibiyotik, kortikosteroid, retinoid, antiparaziter vb. topikal ilaç kullanmamış olmak

• Gebe olmamak veya postpartum ilk 6 ay içinde bulunmamak

• Aktif malignite veya aktif enfeksiyon hastası olmamak

• İnflamatuvar veya enfeksiyöz bir GİS hastalığı tanısı almış olmamak (çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları vs.)

• Pre-probiyotik takviyesi almış olmamak

• Bilgilendirilmiş onam verebilecek olmak

• İmmün yetmezlik durumu olmamak (HIV, son 1 yıl içinde sistemik immünsüpresif tedavi almış olmamak vb.)

• Son zamanlarda uzun süreli, sistemik ilaç kullanım öyküsü bulunmamak (özellikle çalışmadan önceki 4 hafta içinde antibiyotik kullanmamış olmak)

3.3. Çalışma Yönteminin Oluşturulması ve Skorlama Araçları

Belirlenen dahil edilme kriterlerine uyan gönüllü katılımcılara öncelikle ayrıntılı klinik değerlendirme yapılmış olup, tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, alışkanlıkları, demografik özellikleri, özgeçmiş öyküsü ve klinik anamnezleri ayrıntılı biçimde değerlendirilerek kayıt altına alınmıştır. Rozasea hastalarını ayrıntılı bir şekilde muayene edip, RASI skorunu hesaplamak için, hastaların orta ön yüz bölgelerinden dermoskopik incelemeler yapıldı. Bunun için DermLite DL5® (Aliso Viejo, CA, USA) dermatoskopi cihazı kullanıldı. *Demodex* akar yoğunluğu tespiti için Standart Yüzeyel Deri Biyopsisi (SYDB) tekniği kullanıldı. Katılımcıların serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Tüm veriler kayıt altına alınmış olup dosyalanarak arşivlenmiştir.

3.3.1. Rozasea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI)

Rozasea hastalığının klinik şiddeti RASI skorlama aracı ile değerlendirilmiştir. RASI, rozaseaya özgü başlıca klinik bulguların şiddetiyle yüz bölgesindeki tutulum alanını bir arada ele alan, objektif ve non-invaziv bir skorlama sistemi olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda eritem, papül/püstül varlığı, telanjiektazi ve fimatöz değişiklikler ayrı ayrı değerlendirilmiş; her bir bulgu için şiddet derecesi standart klinik ölçeklere göre puanlanmıştır. Ayrıca yüz, anatomik bölgelere ayrılarak (alın, yanaklar, burun ve çene), her bölgedeki lezyonların yaygınlığı belirlenmiştir. Şiddet puanları ile alan skorlarının kombinasyonu sonucunda toplam RASI skoru hesaplanmıştır (Tablo 6) (1).

RASI kategorileri, Wienholtz ve ark.'nın çalışmasına göre; 0: rozasea yok, >0–<3: çok hafif, ≥3 ile <6: hafif, ≥6 ile <11: orta, ≥11 ile <20: şiddetli, ≥20: çok şiddetli olarak tanımlandı (1). İstatistiksel analizde örneklem dengesini sağlamak amacıyla RASI skorları üç grupta incelendi:

Hafif ve orta (RASI >0–<11), şiddetli (RASI ≥11–<20) ve çok şiddetli (RASI ≥20).

Tablo 6. Rozasea Alan ve Şiddet İndeksi (RASI) (1)

Semptom	**Lezyon Skoru**	**Yanaklar**	**Alın**	**Burun**	**Çene**	**Toplam (E)**
Eritem	0=Yok					
	1=Hafif					
	2=Orta					
	3=Şiddetli					
	4=Çok Şiddetli					
Papül/Püstül	0–4					
Telanjiektazi	0–4					
Fima	0–4	-	-		-	
(A) Lezyon Skor Toplamı						
(B) Alan Skoru: Etkilenen Alan Yüzdesi						
Alan Skoru (0–6) 0 = %0 1 = %1 - 9 2 = %10 - 29 3 = %30 - 49 4 = %50 - 69 5 = %70 - 89 6 = %90 - 100	%0–100					
(C) Ara Toplam (A×B)						
C	Yanaklar	Alın	Burun	Çene		
(D) Düzeltilmiş Skor						
Katsayı	×0,4	×0,3	×0,2	×0,1		

*Burun için skor 0-3 arasında belirlenir; yüzün toplam temel lezyon şiddet skoru, eritem, papül/püstül ve teleanjiektazi için en fazla 4, fima için en fazla 3 olabilir.
*RASI skorunun maksimum değeri 72'dir.

3.3.2. Demodex Akar Yoğunluğu Tespit Yöntemi (SYDB)

Hastalardaki *Demodex* varlığı ve yoğunluğu, non-invaziv bir yöntem olan SYDB tekniği ile belirlendi. İşlem öncesinde örnek alınacak cilt alanı, yüzeydeki sebum ve kir kalıntılarından arındırmak amacıyla uygun şekilde temizlendi. Daha sonra cam lam üzerine bir miktar siyanoakrilat esaslı yapıştırıcı uygulandı ve lam, hedeflenen deri bölgesine hafif basınçla temas ettirilerek yapıştırıcının polimerize olması için kısa süre beklendi. Kuruma tamamlandıktan sonra lam dikkatli bir şekilde kaldırılarak foliküler içerik ve stratum korneum tabakasını içeren örnek elde edildi. Elde edilen materyalin bulunduğu lam üzerine immersiyon yağı damlatıldı, ardından lamel ile kapatılarak ışık mikroskobunda incelendi. Mikroskobik değerlendirme sırasında (Olympus CX31, Japan) tüm preparat alanı 10x, 20x, 40x ve 100x büyütmelerle sistematik olarak taranmış olup, *Demodex* akarlarının sayısı belirlendi (Şekil 3-6). İnceleme sonucunda, 1 cm²'lik alanda beş veya daha fazla akar saptanması, *Demodex* pozitifliği olarak kabul edildi. Ardından pozitif grup, alan başına düşen *Demodex* yoğunluğuna göre şiddet kategorilerine ayrıldı.

Demodex akar yoğunluğunu sınıflandırmak amacıyla literatürdeki demodex şiddet kategorileri incelenmiş olup, Akçınar ve ark. tarafından yürütülen çalışmada SYDB yöntemi kullanılarak yoğunluk beş gruba ayrılmıştır (0–5/cm², 5–10/cm², 10–15/cm², 15–20/cm² ve >20/cm²). 2025 yılında ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada da *Demodex* akar yoğunluğu üç kategoride sınıflandırılmıştır: hafif (5–9 akar/cm²), orta (10–20 akar/cm²) ve şiddetli (≥ 21 akar/cm²) (185, 186).

Demodikozisin genellikle 5/cm² üzerindeki yoğunluklarla tanımlandığı ve örneklem büyüklüğünün orantılı dağılımı göz önünde bulundurulduğunda, son güncel çalışma baz alınarak, olguların üç kategoride değerlendirilmesinin daha uygun ve istatistiksel açıdan daha anlamlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda *Demodex* yoğunluğu, SYDB yöntemi kullanılarak üç ana kategori altında sınıflandırıldı:

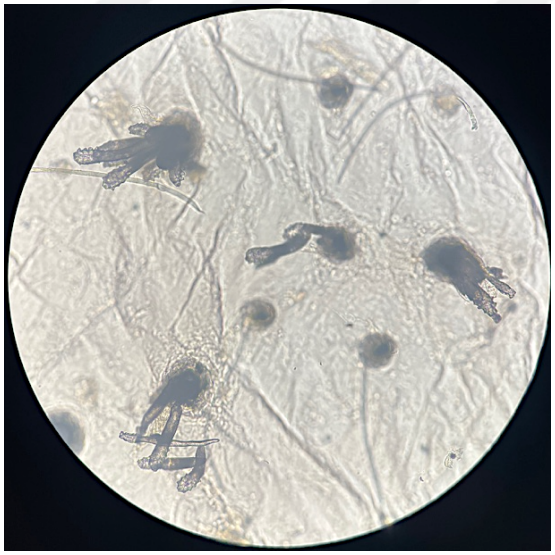
Hafif (5–9 akar/cm²), orta (10–20 akar/cm²) ve şiddetli (≥21 akar/cm²).



Şekil 3. 100x büyütmede *Demodex* görüntüsü



Şekil 4. 40x büyütmede *Demodex* görüntüsü



Şekil 5. 20x büyütmede *Demodex* görüntüsü



Şekil 6. 10x büyütmede *Demodex* görüntüsü

3.3.3. Serum Zonulin ve Claudin-1 Düzeylerinin Ölçümü

Serum zonulin (Catalogue No: SL2712Hu, SunLong Biotech Co., Ltd.) ve claudin-1 (Catalogue No: SL4485Hu, SunLong Biotech Co., Ltd.) düzeyleri, ticari olarak temin edilen ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçülmüştür. Analizler, zonulin ve claudin-1'e özgül antikorlarla önceden kaplanmış mikroplaklar kullanılarak sandviç ELISA yöntemi esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinde bulunan antijenlerin mikroplak yüzeyine bağlanan özgül antikorlar ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan renk değişiminin şiddeti, serumdaki zonulin ve claudin-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Zonulin ELISA kitinin analitik duyarlılığı 10 pg/mL olup ölçüm aralığı 30-1500 pg/mL'dir. Kit ile sağlanan standart konsantrasyonlar sırasıyla 1200, 800, 400, 200 ve 100 pg/mL'dir. Kitin analitik performans değerlendirmesinde intra-assay varyasyon katsayısı (coefficient of variation, CV) <%10 ve inter-assay CV <%12 olarak bildirilmiştir. Literatürde zonulin düzeylerinin genellikle ng/mL biriminde bildirilmesi nedeniyle, üretici firmanın önerilerine uygun olarak yapılan seri dilüsyonlar sonrasında elde edilen sonuçlar ng/mL cinsinden değerlendirilmiştir.

Claudin-1 ELISA kitinin analitik duyarlılığı 5.6 pg/mL olup ölçüm aralığı 31.2-2000 pg/mL'dir. Standart konsantrasyonlar sırasıyla 1800, 1200, 600, 300 ve 150 pg/mL olarak belirlenmiştir. Kitin analitik performans özelliklerine göre intra-assay CV <%10 ve inter-assay CV <%12'dir.

Standartlar ve serum numuneleri 96 kuyucuklu mikroplağa çift tekrar olacak şekilde pipetlenmiştir. Blank kontrol için iki kuyucuk ayrılmıştır. Mikroplak 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama tamponu ile beş kez yıkanmıştır. Blank kuyucuklar hariç olmak üzere tüm kuyucuklara 50 µL HRP-konjugat reaktif eklenmiş ve plak tekrar 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İkinci yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 50 µL Kromojen Çözeltisi A ve 50 µL Kromojen Çözeltisi B eklenmiş ve plak ışıktan korunarak 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon, her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek sonlandırılmıştır. HRP enziminin kromojen substrat üzerindeki etkisi sonucu oluşan mavi renk, stop solüsyonu eklenmesiyle sarı renkli stabil ürüne dönüşmektedir. Bu renk yoğunluğu örnekteki antijen konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Optik dansite ölçümleri 450 nm dalga boyunda ve 620 nm referans filtresi kullanılarak BioTek ELx800 mikroplaka okuyucu cihazı (BioTek Instruments, Winooski, VT, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen optik dansite (OD) değerlerinden standart eğri oluşturulmuş ve serum örneklerindeki zonulin ve claudin-1 konsantrasyonları bu eğri üzerinden hesaplanmıştır. Ölçüm aralığı dışında kalan örnekler uygun dilüsyon yapılarak tekrar analiz edilmiştir. Kalite kontrol kriterlerini karşılamayan ölçümler tekrarlanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklemi hesaplanırken G*Power 3.1.9.2 programı kullanılmıştır. Buna göre %95 güven aralığında ve %80 güçle en az 56 vaka grubu ve 56 kontrol grubu olmak üzere toplam en az 112 katılımcıya ulaşılması gerektiği tespit edilmiştir (Effect size=0,534). Rozasea hasta grubunda, gruplar arası ayrıntılı istatistiksel analizlerin sağlanabilmesi amacıyla hastalık tipleri, *Demodex* akar yoğunlukları ve RASI şiddet skorlaması gibi parametreler kendi içinde sınıflandırılmıştır. Bu nedenle, istatistiksel analizin doğruluğunu artırmak için katılımcı sayısı artırılmıştır. Analizler SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama ± standart sapma (Ort ± SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İkiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Zonulin ve claudin-1 değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 94 rozasea hastası ve 73 sağlıklı kontrol birey olmak üzere toplam 167 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunda olan bireylerin %59,6'sı kadın; %40,4'ü erkek, kontrol grubundaki bireylerin %61,6'sı kadın; %38,4'ü erkek olup aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,786). Hasta grubunda olan bireylerin %28,7'si ortaokul ve altı mezunu, %40,4'ü lise mezunu ve %30,9'u üniversite mezunu iken kontrol grubundaki bireylerin %6,8'i ortaokul ve altı mezunu, %34,2'si lise mezunu ve %58,9'u ise üniversite mezunu olup, aralarında anlamlı bir farklılık görülmüştür (p<0,001). Hasta grubunda olan bireylerin %24,5'i, kontrol grubunda olanların %20,5'i bekar olup gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,549). Hasta grubunda olan bireylerin yaş ortalaması 43,5±11,3 yıl iken kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 41,1±11,0 yıl olup, aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,176). Hasta grubunda olanların VKİ ortalaması 28,5±3,7 kg/m^2 iken kontrol grubunda olanların VKİ ortalaması 27,9±4,4 kg/m^2 olup, aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,342) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların Demografik Özellikleri ve VKİ Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Hasta (n=94)		**Kontrol (n=73)**		**p***
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	56	59,6	45	61,6	0,786
	Erkek	38	40,4	28	38,4	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	27	28,7	5	6,8	**<0,001**
	Lise	38	40,4	25	34,2	
	Üniversite	29	30,9	43	58,9	
Medeni durum	Bekar	23	24,5	15	20,5	0,549
	Evli	71	75,5	58	79,5	
		Ort±SS		**Ort±SS**		**p****
Yaş		43,5±11,3		41,1±11,0		0,176
VKİ		28,5±3,7		27,9±4,4		0,342

*Kikare analizi, **Student t testi kullanılmıştır.

Katılımcıların alkol ve sigara kullanma durumları incelendiğinde, hasta grubunda olan bireylerin %5,3'ü, kontrol grubundaki bireylerin %5,5'i alkol alıyor iken aralarında anlamlı bir fark yoktur (p=0,964). Hasta grubundaki bireylerin %34'ü, kontrol grubundaki bireylerin %32,9'u sigara kullanıyor iken aralarında anlamlı farklılık yoktur (p=0,874). Hasta grubundaki bireylerin sigara miktarı ortancası 1,0 (0,5-1,3) paket/yıl iken kontrol grubundakilerin sigara miktarı ortancası 1,0 (0,8-1,0) paket/yıl olup, aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,815) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların Alkol ve Sigara Kullanma Durumlarının Karşılaştırılması

		Hasta (n=94)		**Kontrol (n=73)**		**p***
		n	%	n	%	
Alkol	Var	5	5,3	4	5,5	0,964
	Yok	89	94,7	69	94,5	
Sigara içme durumu	Var	32	34,0	24	32,9	0,874
	Yok	62	66,0	49	67,1	
		Ortanca (IQR)		**Ortanca (IQR)**		**p****
Sigara miktarı (paket/gün)		1,0 (0,5-1,3)		1,0 (0,8-1,0)		0,815

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda olan bireylerin rozasea tipleri değerlendirildiğinde, %47,9'u ET, %38,3'ü PP ve %13,8'i ise fimatöz şeklindedir. Hastaların hastalık süresi ortancası 15,0 (11,0-23,6) yıldır (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta Grubunda Olanların Rozasea Tipi, Hastalık Süresi ve RASI Düzeyi

		n	**%**
Rozasea tipi	ET	45	47,9
	PP	36	38,3
	Fimatöz	13	13,8
		Ortanca (IQR)	
Süre (yıl)		15,0 (11,0-23,6)	

Hasta grubunda RASI skalası hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında; bireylerin %21,3'ü hafif-orta düzeyde, %44,7'si şiddetli düzeyde ve %34'ü ise çok şiddetli düzeyde bulunmuştur. RASI ortanca değeri 5,0 (3,0-10,0) olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, RASI sınıflamasına göre hasta dağılımı incelendiğinde en fazla hasta şiddetli grupta yer almaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta Grubunda Olanların RASI Sınıflaması ve Düzeyi

		n	**%**
RASI sınıflaması	Hafif-orta	20	21,3
	Şiddetli	42	44,7
	Çok şiddetli	32	34,0
		Ortanca (IQR)	
RASI		5,0 (3,0-10,0)	

Rozasea tipine, *Demodex* grubuna ve RASI sınıflamasına göre hasta grubundaki bireylerin hastalık süresi karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda, rozasea tipleri arasında anlamlı bir süre farklılığı olduğu tespit edilmiştir. Bu fark, özellikle fimatöz tip ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklanmıştır. Fimatöz tipteki bireylerde hastalık süresi ortancası 20,0 (15,0-30,0)[b] yıl şeklinde olup, diğer tiplerden belirgin olarak daha yüksek anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 11).

RASI sınıflaması kapsamında hastalık süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu farklılığın çok şiddetli grup ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Çok şiddetli olanların hastalık süresi ortanca değeri 9,5 (4,0-20,0)b yıl saptanmış olup, diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ($p=0,009$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta Grubundaki Bireylerin Hastalık Süresinin, Rozasea Tipine, Demodex Grubuna ve RASI Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

		Hastalık süresi (yıl)	**p**
		Ortanca (IQR)	
Rozasea tipi	ET	5,0 (2,0-8,0)[a]	**<0,001**[*]
	PP	5,0 (3,0-10,0)[a]	
	Fimatöz	20,0 (15,0-30,0)[b]	
Demodex grubu	Pozitif	5,0 (3,0-10,0)	0,586[**]
	Negatif	5,0 (2,0-10,0)	
RASI sınıflaması	Hafif-orta	4,5 (2,0-10,0)[a]	**0,009**[*]
	Şiddetli	5,0 (2,0-10,0)[a]	
	Çok şiddetli	9,5 (4,0-20,0)[b]	

[*] Kruskal Wallis analizi, [**] Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda olan bireylerin, rozasea tipine göre cinsiyet ve *Demodex* pozitiflik-negatiflik durumu karşılaştırıldığında; ET tipinde hastaların %60'ı, PP tipinde hastaların %69,4'ü ve fimatöz tipte ise hastaların %30,8'i kadın olup, bu gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,051). Bununla birlikte, diğer tiplerden farklı olarak fimatöz tipte erkek cinsiyetin baskın olduğu belirlenmiş ve erkek cinsiyet oranı %69,2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 12).

Hasta grubunda olan bireylerin *Demodex* pozitiflik oranları incelendiğinde, ET tipinde %60,0, PP tipinde %91,7 ve fimatöz tipte %61,5 oranında pozitiflik saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir (p=0,004). Bu fark, PP tipindeki *Demodex* pozitiflik oranından kaynaklanmaktadır (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta Grubunda Rozasea Tipine Göre Cinsiyet ve Demodex Grubunun Karşılaştırılması

		ET		PP		Fimatöz		p*
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	27	60,0	25	69,4	4	30,8	0,051
	Erkek	18	40,0	11	30,6	9	69,2	
Demodex grubu	Pozitif	27	60,0	33	91,7	8	61,5	**0,004**
	Negatif	18	40,0	3	8,3	5	38,5	

*Kikare analizi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda *Demodex* pozitiflik oranları ile *Demodex* düzeyleri incelendiğinde, hasta grubunda olan bireylerin *Demodex* pozitiflik oranı (%72,3), kontrol grubundaki bireylerin *Demodex* pozitiflik oranından (%37) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hasta grubunda olan bireylerin *Demodex* skoru ortancası 12,0 (3,0-31,0) iken kontrol grubundaki bireylerin *Demodex* skoru ortancası 2,0 (1,0-8,0) olup, hasta grubunun *Demodex* skoru anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların Demodex Grubu ve Düzeyinin Karşılaştırılması

		Hasta (n=94)		Kontrol (n=73)		p*
		n	%	n	%	
Demodex grubu	Pozitif	68	72,3	27	37,0	**<0,001**
	Negatif	26	27,7	46	63,0	
		Ortanca (IQR)		**Ortanca (IQR)**		**p****
Demodex		12,0 (3,0-31,0)		2,0 (1,0-8,0)		**<0,001**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Demodex pozitif olan hasta ve kontrol grupları, şiddet derecelerine göre sınıflandırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda, hasta grubundaki bireylerin %20,6'sında *Demodex* hafif, %27,9'unda orta, %51,5'inde ise şiddetli olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %51,9 hafif, %33,3 orta ve %14,8 şiddetli olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki şiddetli *Demodex* dağılımı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,002) (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların Demodex Sınıflamasının Karşılaştırılması

		Hasta (n=94)		**Kontrol (n=73)**		**p***
		n	%	n	%	
Demodex sınıflaması	Hafif	14	20,6	14	51,9	**0,002**
	Orta	19	27,9	9	33,3	
	Şiddetli	35	51,5	4	14,8	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda, RASI şiddeti ile *Demodex* pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiş olup, RASI sınıflaması hafif-orta olan bireylerin %75'inde, şiddetli olanların %64,3'ünde ve çok şiddetli olanların %81,3'ünde *Demodex* pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgulara göre, aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,259) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Grubunda RASI Sınıflaması ve Demodex Grubunun Karşılaştırılması

		Pozitif		**Negatif**		**p***
		n	%	n	%	
RASI sınıflaması	Hafif-orta	15	75,0	5	25,0	0,259
	Şiddetli	27	64,3	15	35,7	
	Çok şiddetli	26	81,3	6	18,8	

*Kikare analizi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki serum zonulin ve serum claudin-1 düzeyleri incelenmiş olup, yapılan karşılaştırmada hasta grubunda olan bireylerin zonulin düzeyi, kontrol grubundaki bireylerin zonulin düzeyinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,017). Hasta grubunda olan bireylerin claudin-1 düzeyi ise kontrol grubundaki bireylerin claudin-1 düzeyinden anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 16) (Şekil 7,8).

Tablo 16. Grupların Zonulin ve Claudin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

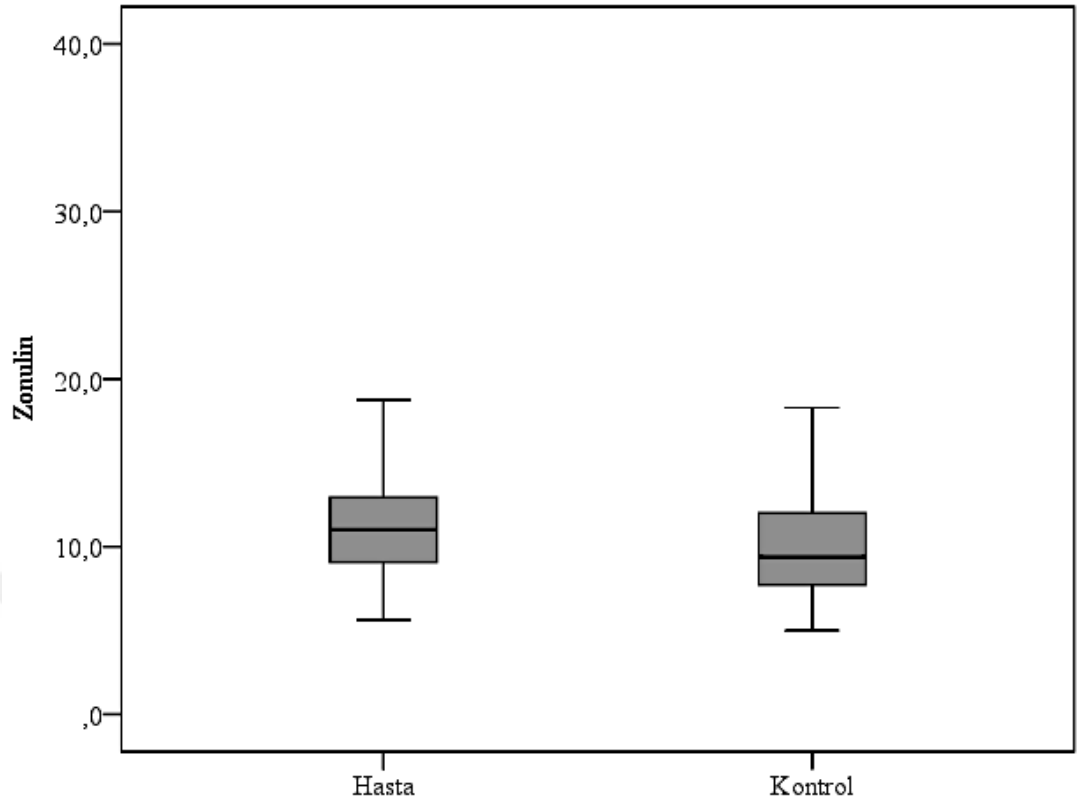
	Hasta (n=94)	**Kontrol (n=73)**	**p***
	Ortanca (IQR)	**Ortanca (IQR)**	
Zonulin	11,0 (9,1-13,0)	9,4 (7,7-12,0)	**0,017**
Claudin-1	294,9 (232,8-363,3)	355,0 (258,6-678,6)	**0,007**

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

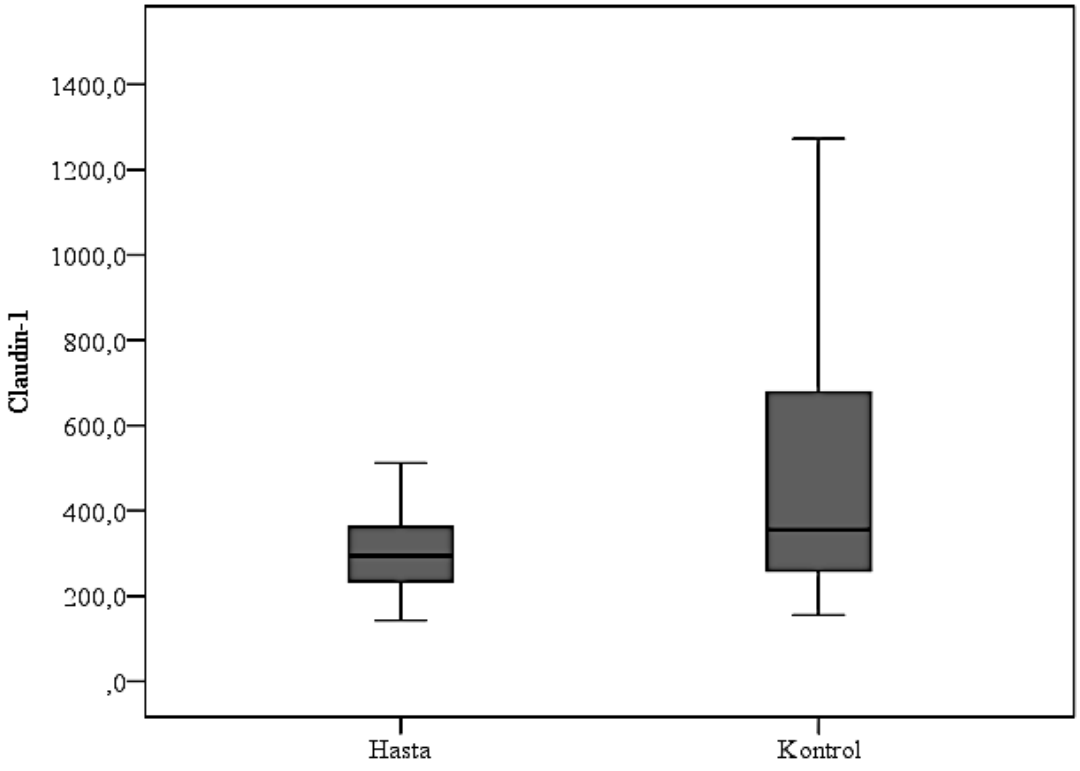
Zonulin ve claudin-1 değerlerinin rozaseayı predikte edebilme durumları ROC analizi ile araştırılmış olup, cut-off değerleri belirlenmiştir. Zonulin için 9,1 değeri cut-off olarak alındığında, %74,5 sensitivite, %46,6 spesifite saptanmış ve orta-iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. Claudin-1 için ise 337,5 değeri cut-off olarak belirlendiğinde, %70,2 sensitivite, %56,2 spesifite saptanmış ve bu parametrenin de orta-iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür (Tablo 17) (Şekil 9).

Tablo 17. Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin Rozasea Tanısını Belirlemedeki Spesifite ve Sensitiviteleri

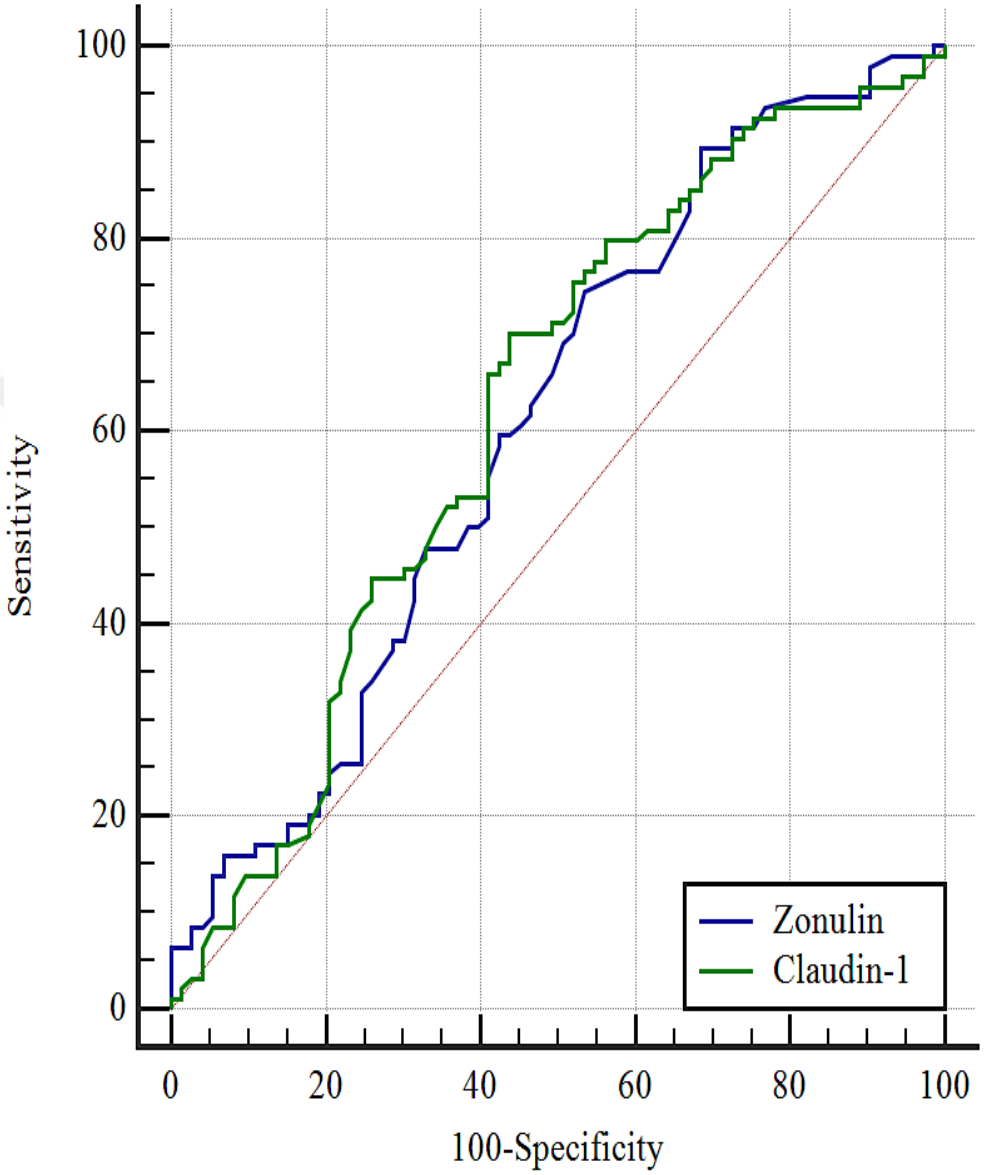
	Alan	**p**	%95 güven aralığı		**Sensitivite**	**Spesifite**	PPD	NPD
			Alt sınır	Üst sınır				
Zonulin>9,1	0,608	**0,016**	0,529	0,682	**74,5**	**46,6**	64,2	58,6
Claudin-1≤337,5	0,622	**0,006**	0,544	0,696	**70,2**	**56,2**	67,3	59,4



Şekil 7. Grupların zonulin değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 8. Grupların claudin-1 değerlerinin karşılaştırılması



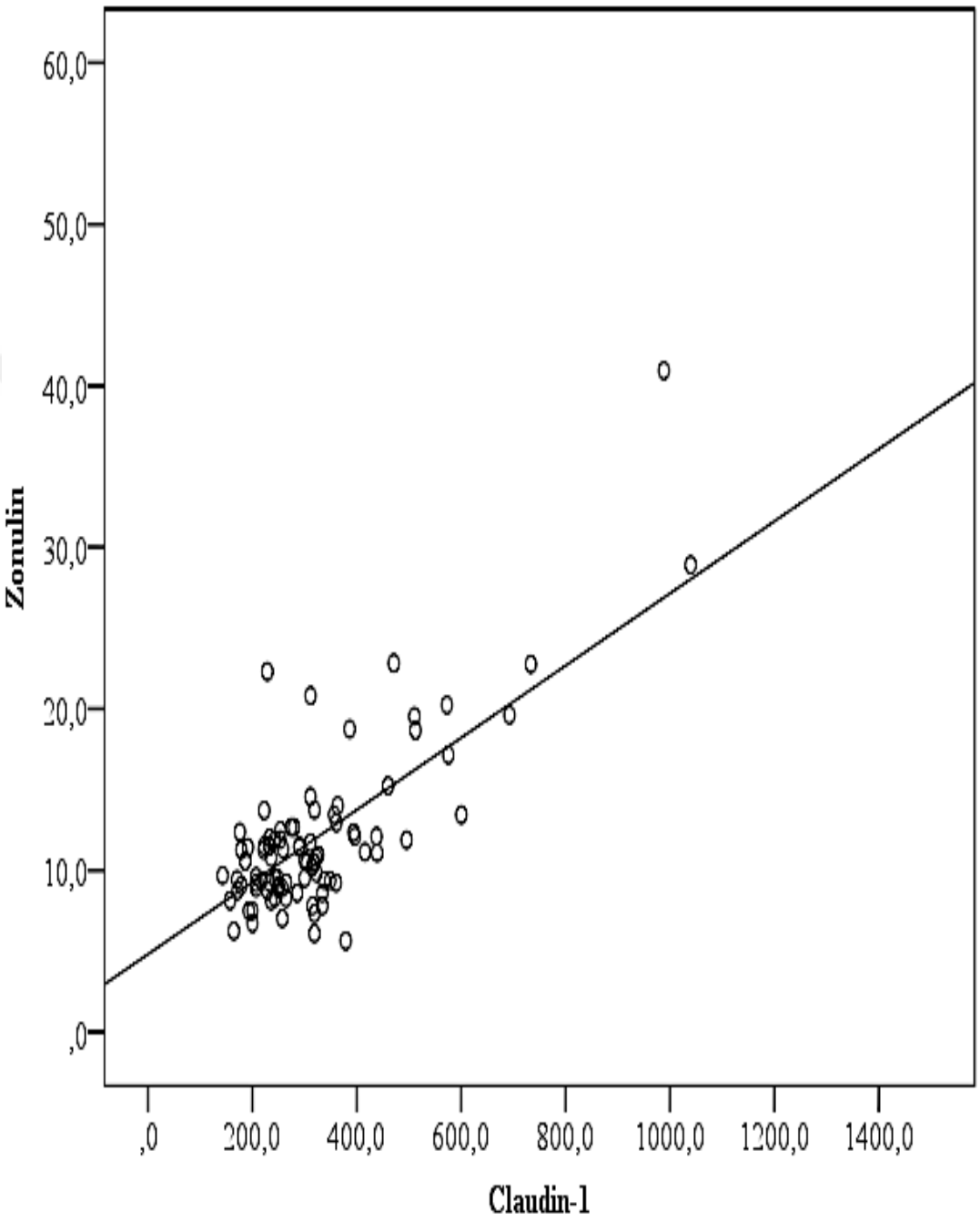
Şekil 9. Rozasea hastalığı için zonulin ve claudin-1 değerinin ROC Eğrisi

Hasta grubunda zonulin ve claudin-1 düzeylerinin, hem birbirleriyle hem de yaş, VKİ, sigara kullanım miktarı (paket/gün), *Demodex* varlığı, RASI skoru ve hastalık süresi (yıl) gibi parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Zonulin ve claudin-1 değerleri arasında hasta grubunda anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (r=0,538; p<0,001) (Tablo 18) (Şekil 10).

Tablo 18. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin Korelasyonu

		Zonulin	Claudin-1
Claudin-1	**r**	**0,538**	
	p*	**<0,001**	
Yaş	r	-0,020	-0,059
	p*	0,848	0,572
VKİ	r	-0,109	-0,146
	p*	0,295	0,161
Sigara miktarı (paket/gün)	r	-0,185	-0,069
	p*	0,310	0,707
Demodex	r	0,092	-0,052
	p*	0,378	0,617
RASI	r	-0,031	-0,166
	p*	0,769	0,110
Süre (yıl)	r	0,104	-0,032
	p*	0,321	0,760

*Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.



Şekil 10. Hasta grubunda zonulin ile claudin-1 korelasyonu

Hasta grubunda, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu, rozasea tipi ve *Demodex* grubu arasında, zonulin ve claudin-1 düzeyleri açısından karşılaştırma yapılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin İlişkili Faktörlere Göre Karşılaştırılması

		Zonulin		**Claudin-1**	
		Ortanca (IQR)	**p**	**Ortanca (IQR)**	**p**
Cinsiyet	Kadın	10,6 (9,0-12,7)	0,430*	294,9 (228,6-343,1)	0,603*
	Erkek	11,3 (9,4-13,4)		300,4 (235,7-396,3)	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	11,1 (8,8-12,4)	0,268**	257,1 (222,4-337,5)	0,204**
	Lise	10,5 (9,2-12,7)		289,7 (228,6-348,7)	
	Üniversite	11,4 (9,5-14,6)		318,7 (248,3-437,6)	
Medeni durum	Bekar	11,3 (10,2-14,6)	0,187*	300,0 (232,8-510,0)	0,683*
	Evli	10,5 (8,9-12,7)		289,7 (232,8-360,0)	
Sigara içme durumu	Var	11,2 (9,5-14,3)	0,376*	318,7 (245,7-427,2)	0,290*
	Yok	10,7 (8,9-12,7)		282,5 (228,6-348,7)	
Alkol kullanma durumu	Var	10,8 (8,9-11,4)	0,749*	318,7 (250,0-322,5)	0,749*
	Yok	11,1 (9,2-13,0)		289,7 (232,8-363,3)	
Rozasea tipi	ET	11,1 (9,1-12,7)	0,379**	258,6 (222,4-360,0)	0,163**
	PP	10,5 (9,0-12,4)		294,9 (232,8-358,1)	
	Fimatöz	12,0 (9,8-14,0)		348,7 (289,7-396,3)	
Demodex grubu	Pozitif	11,3 (9,3-13,6)	0,148*	289,7 (232,8-390,0)	0,882*
	Negatif	9,7 (8,8-11,7)		313,1 (228,6-356,2)	

*Mann Whitney U testi, **Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

Hasta grubunda yer alan bireylerin zonulin ve claudin-1 düzeyleri, *Demodex* sınıflamasına göre karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, hasta grubunda *Demodex* sınıflaması arasında, zonulin ve claudin-1 değerleri açısından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin Demodex Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

		Zonulin		**Claudin-1**	
		Ortanca (IQR)	**p***	**Ortanca (IQR)**	**p***
Demodex sınıflaması	Hafif	11,5 (8,9-13,0)	0,181	323,2 (250,0-438,7)	0,213
	Orta	11,9 (10,6-19,6)		300,0 (243,1-692,3)	
	Şiddetli	10,6 (9,1-13,7)		258,6 (221,4-322,5)	

*Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

Hasta grubunda yer alan bireylerin zonulin ve claudin-1 düzeyleri, RASI sınıflamasına göre karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, hasta grubunda RASI sınıflaması arasında, zonulin ve claudin-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta Grubunda Zonulin ve Claudin-1 Değerlerinin RASI Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

		Zonulin		**Claudin-1**	
		Ortanca (IQR)	**p***	**Ortanca (IQR)**	**p***
RASI sınıflaması	Hafif-orta	11,4 (9,2-12,2)	0,470	305,6 (248,2-417,0)	0,482
	Şiddetli	10,7 (8,8-13,4)		298,4 (232,8-360,0)	
	Çok şiddetli	11,1 (9,4-13,3)		281,9 (212,1-356,0)	

*Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda rozasea tanısı alan hastaların %59,6'sını kadınlar, %40,4'ünü ise erkekler oluşturmuştur. ET ve PP tiplerinde kadın cinsiyeti baskınken, fimatöz tipte ise erkek cinsiyetinin daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Literatürde genel olarak rozaseanın kadınlarda daha yüksek prevalansa sahip olduğu ve kadın/erkek oranının 2–3:1 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bununla birlikte, erkek hastalarda daha düşük prevalansa rağmen, özellikle rinofima ve ağır seyirli PP tipin daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. Bu durum, cinsiyete bağlı hormonal farklılıklar, dermal vasküler reaktivite ve immün yanıt özelliklerinin hastalık seyrine etkisiyle açıklanmaktadır (10, 69, 187). Bu bulgular doğrultusunda, çalışmamızdaki kadın/erkek oranı hem klinik alt tip dağılımı hem de genel dağılım olarak güncel epidemiyolojik verilerle uyumluluk göstermektedir. Ayrıca, cinsiyet dağılımında kontrol grubu ile anlamlı fark olmaması, çalışmamızdaki diğer klinik ve biyobelirteç analizlerinde cinsiyetin karıştırıcı faktör olma riskini azaltmaktadır.

Rozasea tipleri incelendiğinde, çalışmamıza katılan hastaların %47,9'u ETR, %38,3'ü PPR ve %13,8'i ise fimatöz tip rozasea şeklinde saptanmıştır. 26 milyon bireyin dahil edildiği küresel bir meta-analiz sonucunda, rozasea tipleri arasında en yaygın olarak ET tipin görüldüğü, bunu PP ve fimatöz tiplerin takip ettiği bildirilmiştir (11). Çalışmamızın bulguları literatürdeki global ölçekli verilerle uyum göstermektedir.

Çalışmamızda rozasea tipleri arasında hastalık süresi açısından anlamlı farklılık saptanmış; özellikle fimatöz tipte hastalık süresinin belirgin şekilde daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0,001$). RASI sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise çok şiddetli gruptaki hastaların hastalık süresinin diğer gruplara kıyasla daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p=0,009$). Örnek bir çalışmada, ET alt tipteki olgularda ortalama hastalık süresinin (20,3 ay), fimatöz alt tipteki hastalara göre (50,9 ay) anlamlı derecede daha kısa olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, ETR hastalarında klinik şiddetin de fimatöz rozasea hastalarına kıyasla belirgin derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (188). RASI hesaplanırken, fimatöz bulguların yüksek ağırlığa sahip olması, fimatöz hastalarda daha yüksek şiddet skorlarının elde edilmesine katkıda bulunmuş olabilir (1). Hastalık süresinin uzaması, tekrarlayan inflamatuvar ataklar ve vasküler

değişikliklerin kümülatif etkisi yoluyla klinik şiddetin artmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastalık süresinin uzamasıyla birlikte fimatöz dönüşüm riskinin artması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda hasta grubundaki bireylerin %28,7'si ortaokul ve altı, %40,4'ü lise mezunu ve %30,9'u ise üniversite mezunu iken; kontrol grubundaki bireylerin %6,8'i ortaokul ve altı, %34,2'si lise mezunu ve %58,9'u ise üniversite mezunudur. Gruplar arasında eğitim düzeyi bakımından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubundaki bireylerin %24,5'i, kontrol grubundaki bireylerin ise %20,5'i bekar olup, gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Rozasea hastalarında eğitim düzeyi ve medeni durum gibi sosyokültürel faktörlere ilişkin mevcut literatür incelendiğinde, rozasea ile eğitim düzeyi arasında potansiyel bir ilişki olabileceği, ancak medeni durum ile rozasea arasında belirgin bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmektedir. Toplum temelli ve prospektif çalışmalar, düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde rozasea prevalansının daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, sosyoekonomik statünün bir unsuru olan eğitim düzeyinin; sağlık davranışları, stres yönetimi ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli dolaylı mekanizmalar aracılığıyla hastalığın seyrini etkileyebileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Düşük eğitim seviyesine sahip bireyler, güneşten korunma, uygun cilt bakımı veya tetikleyici faktörlerden kaçınma konusunda bilgi eksikliğine sahip olabilmektedir. Ayrıca, semptomların başlangıç döneminde yeterli önemin verilmemesi nedeniyle tıbbi başvurunun gecikmesi, daha ileri evrede klinik tablolarla karşılaşılmasına yol açabilmektedir. Medeni duruma ilişkin olarak ise mevcut veriler, bu etkenin rozasea gelişiminde tek başına belirleyici olmadığını göstermektedir (189, 190). Elde ettiğimiz bulgular, eğitim düzeyinin rozasea açısından bir risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda rozasea grubunun yaş ortalaması 43,5±11,3 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 41,1±11,0 yıl olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, rozaseanın genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıktığını ve prevalansın özellikle 40–60 yaş aralığında arttığını bildiren epidemiyolojik verilerle uyumludur (10, 126).

Zonulin ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, ileri yaşın bağırsak bariyer bütünlüğünü etkileyen biyobelirteçler üzerinde önemli bir değişken olabileceği

literatürde giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Özellikle zonulin üzerine yapılan çalışmalar, yaşlanma sürecinin artmış intestinal permeabilite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bir sağlıklı yaşlanma çalışmasında, ileri yaş grubunda serum zonulin düzeylerinin genç yetişkinlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve zonulinin yaşla ilişkili inflamasyon ile frailty (geriatride yaşlılarda kırılganlık) göstergeleriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (191).

Claudin-1 açısından değerlendirildiğinde, serum düzeyleri ile yaş arasında doğrudan ilişkiyi ortaya koyan insan çalışmalarının sayısı sınırlıdır; ancak doku düzeyinde yürütülen deneysel çalışmalar, yaşlanmanın epitel bariyer fonksiyonlarını belirgin biçimde etkilediğini göstermektedir. İnsan ve hayvan epidermisinde yapılan biyopsi çalışmalarında, claudin-1 ekspresyonunun yaşla birlikte azaldığı ve buna paralel olarak bariyer bütünlüğünün bozulduğu bildirilmiştir (192, 193). Çalışmamızda kontrol grubunun hasta grubuyla benzer yaş aralığında seçilmiş olması ve tüm katılımcıların 65 yaşından küçük olması, yaşın potansiyel bir risk faktörü olarak etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle, biyobelirteç analizlerinde yaş dağılımının çalışmamızda bir bias oluşturmadığı düşünülmektedir.

Rozasea hastalarında VKİ açısından yapılan değerlendirmede, hasta grubunun ortalama VKİ'si 28,5±3,7 kg/m², kontrol grubunun ortalama VKİ'si ise 27,9±4,4 kg/m² olarak saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Literatürdeki veriler, rozasea hastalarında VKİ'nin genellikle "fazla kilolu" aralığında seyrettiğini ve ortalama değerlerin çoğunlukla 25–30 kg/m² aralığında yer aldığını göstermektedir (194, 195). Çalışmamızda elde edilen 28,5 kg/m²'lik ortalama VKİ değeri, rozasea hastalarında VKİ'nin artış eğiliminde olduğuna ilişkin literatür bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Literatürün genel değerlendirilmesine göre, obez bireylerde serum zonulin düzeylerinin normal kilolu bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve bunun artmış intestinal permeabilitenin bir göstergesi olabileceği bildirilmektedir. Zonulin düzeylerinin VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon göstermesi, obezitede bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmanın metabolik disregülasyon sürecine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (196). Claudin-1 ve VKİ arasındaki ilişki incelendiğinde, obezite ile ilişkili biyolojik süreçlerin; yağ dokusu dağılımı, visseral yağlanma derecesi, metabolik sendrom bileşenleri, insülin direnci ve

sistemik inflamasyon düzeyi gibi çok sayıda faktör aracılığıyla claudin-1 ekspresyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (197–199). Tüm bu çalışmalardan dolayı, obezitenin serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri üzerinde potansiyel bir risk faktörü olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunun ortalama VKİ değerlerinin obezite sınırının altında tutulmasına özen gösterilmiştir. Böylece, zonulin ve claudin-1 düzeyleri üzerindeki olası obezite etkisinin çalışma sonuçlarını etkilemesinin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, VKİ'nin istatistiksel açıdan karıştırıcı bir değişken oluşturmaması için iki grubun ortalama VKİ değerlerinin birbirine benzer olmasına özellikle dikkat edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı istatistiksel olarak doğrulanmıştır. Bu yaklaşım, çalışmamızdaki biyobelirteç analizlerinin VKİ etkisinden bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.

Çalışmamızda, hasta grubunda olan bireylerin %5,3'ü, kontrol grubunda olan bireylerin %5,5'i alkol alıyor iken aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hasta grubunda olan bireylerin %34'ü, kontrol grubunda olan bireylerin %32,9'u sigara kullanıyor iken aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Rozasea hastalarında sigara kullanımı ile ilgili güncel literatür taramalarında, ömür boyu ve günlük içilen sigara sayısının rozasea riskiyle ters ilişkili olduğu saptanmış; buna karşın sigaraya başlama yaşı ve sigarayı bırakma durumuyla anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (200). Başka bir meta-analizde mevcut içicilerde rozasea riskinin azaldığı, eski içicilerde ise arttığı sonucuna varılmıştır; ayrıca, tütün tüketiminin özellikle PPR riskini artırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle sigaranın rozasea hastalığındaki yeri literatürde hâlâ tartışmalıdır (201). Rozasea hastalarında alkol kullanımının kesin bir risk faktörü olup olmadığı da henüz net olmamakla birlikte güncel çalışmalarda nedensel ilişki saptanamamıştır (200).

Sigara içen bireylerde zonulin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, sigaranın intestinal permeabiliteyi artırdığı ve "sızdıran bağırsak" durumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (202). Alkolün zonulin düzeylerine etkisine dair bulgular karmaşıktır ve alkol tüketim süresi, miktarı ile hastalık evresine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (203). Özetle güncel bilimsel literatür, sigara ve alkolün serum zonulin ve claudin-1 düzeylerine etkisi konusunda bu maddelerin epitel bariyerini olumsuz etkilediği yönünde bulgular sunmaktadır. Bu etkinin olası

mekanizmaları arasında sıkı bağlantı proteinlerinin down-regülasyonu, epitel hücre hasarı, mikrobiyota dengesizliği ve immün aktivasyon yer almaktadır. Serum claudin-1 ile ilgili veriler oldukça kısıtlı olup, çalışmalarda dolaylı olarak bariyer bütünlüğü üzerinden sigara ve alkolün claudin-1 düzeylerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Claudin-1 açısından sigara ve alkolün kronik etkilerinin, bu proteinin ekspresyonunda azalma yapabileceği ve hücreler arası bağlantıların kaybı ile sonuçlanabileceği bildirilmektedir (204, 205). Çalışmamızda, serum zonulin ve claudin-1 değerleriyle sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sigaranın rozasea hastalığı ile zonulin ve claudin-1 değerleri üzerine etkilerini detaylandırmak amacıyla paket/gün olarak da analiz edilmiş olup, bu açıdan da anlamlı bir istatistik elde edilememiştir. Çalışmamızda, sigara ve alkol kullanımının rozasea hastalığı ile serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri üzerindeki etkileri, literatürdeki bulgularla uyumlu bulunmamıştır.

Zonulin, bağırsak epitelinde sıkı bağlantı yapılarının dinamik düzenleyicisidir ve düzeyindeki artış, intestinal permeabilite artışının biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum zonulin düzeyindeki artış, bağırsak mukozal bütünlüğünün bozulduğunu ve potansiyel olarak sistemik inflamatuvar süreçlerin aktive olduğunu göstermektedir (176). Bu bulgu, 50.000 rozasealı bireyi kapsayan geniş ölçekli bir kohort çalışmasında bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada, rozasealı hastalarda Crohn hastalığı, ülseratif kolit, IBS, çölyak hastalığı ve SIBO prevalansı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum, rozaseanın GİS patolojileriyle yakın ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (74). Benzer şekilde, SIBO eradikasyonunun rozasea semptomlarını belirgin biçimde azalttığı ve bu iyileşmenin devam ettiği üç yıllık takipte gösterilmiştir (77). Bu klinik sonuç, bağırsak florasının rozasea üzerindeki etkisini desteklemektedir. Zonulin ile rozasea arasındaki ilişkiyi inceleyen güncel bir çalışmada da bağırsak mikrobiyotası değerlendirilmiş ve bağırsak mikrobiyotasının rozasea ile zonulin düzeyleri üzerindeki etkileri analiz edilmiştir (206). Çalışmamızdaki katılımcılardan bağırsak florası örneği alınmadığı için, bağırsak florasının zonulin düzeyleri ve rozasea ile ilişkisi incelenememiştir. Bu durum çalışmamızın sınırlılıklarından biridir.

Zonulin düzeyinin, başta çeşitli GİS patolojileri olmak üzere; metabolik, nörolojik hastalıklar ve akciğer hastalıkları gibi birçok multisistemik hastalıkta da artış

gösterdiği bildirilmiştir (74, 180). Çalışmamızdaki tüm katılımcılardan detaylı anamnez alınmış olup, herhangi bir kronik hastalığı bulunan veya özellikle GİS şikayetleri olmak üzere sistemik şikayetleri nedeniyle kronik hastalık şüphesi bulunan katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu sayede, çalışmamızdaki zonulin düzeylerini etkileyebilecek ek risk faktörlerinin ve olası tutarsızlıkların önlenmesi amaçlanmıştır.

Çeşitli enfeksiyonlar ve sepsis gibi ileri düzey klinik tabloların zonulin düzeylerinde artışa yol açtığı literatürde bildirilmektedir (207). Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve eşlik eden herhangi bir enfeksiyonun bulunmamasına özen gösterilmiştir. Bu durum, çalışmamızın tutarlılığı açısından önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir.

Zonulin artışı, bağırsak geçirgenliğinde artışa paralel olarak sistemik inflamasyonu da artırmaktadır. Zonulin, protein kinaz C aracılığıyla occludin ve claudin proteinlerinin fosforilasyonunu uyararak hücreler arası boşlukların genişlemesine yol açmaktadır. Bu yolla dolaşıma geçen lipopolisakkarit (LPS), TLR4 aracılığıyla NF-kB'yi aktive etmekte ve inflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır. Bu mekanizmanın, rozaseada gözlenen inflamatuvar belirteçlerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir (176, 208). Çalışmamızda, zonulin dışındaki inflamatuvar parametreler incelenmediğinden, rozasea-bariyer disfonksiyonu ve inflamasyon ekseninde yeteri kadar veri elde edilememiştir ve bu çalışmamızın sınırlılıklarından birini oluşturmaktadır.

Bağırsak permeabilitesi ve zonulin, son yıllarda başta GİS hastalıkları ve nörolojik hastalıklar olmak üzere birçok sistemik hastalıkta incelenmiş; dermatoloji alanında da özellikle otoimmün ve kronik inflamatuvar dermatozlarda dikkat çekici veriler elde edilmiştir. Ünal ve ark.'nın kronik spontan ürtiker üzerine yaptığı çalışma, dermatoloji literatüründeki zonulin araştırmalarından biridir. Bu çalışmada, hasta grubunda zonulin düzeyinin kontrollere göre daha yüksek seyrettiği, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; buna karşın hastalık aktivitesi arttıkça zonulin düzeyinin anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir (209). Bu durum, zonulinin bazı dermatozlarda hastalık şiddeti ile daha yakın ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Vitiligoda zonulin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, vitiligolu hastalarda zonulin düzeylerinin sağlıklı

kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve TNF-α, IL-6 ve LPS düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (210). Bu bulgular, vitiligoda intestinal permeabilitedeki bozulmanın immün disregülasyonu tetikleyebileceği görüşünü desteklemektedir.

Atopik dermatit, zonulin literatüründe önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan bir çalışmada, serum zonulin düzeyinin atopik dermatitli çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, zonulin düzeyinin total IgE ve eozinofil sayısından bağımsız olarak hastalık şiddetiyle ilişkili bulunması, zonulini bağımsız bir bariyer/inflamasyon göstergesi olarak öne çıkarmaktadır (211). Atopik dermatitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, probiyotik uygulamaların zonulin düzeyini azalttığını ve klinik bulguları hafiflettiğini ortaya koymuştur (212). Bu sonuçlar, zonulinin tedaviyle değiştirilebilen ve iyileştirilebilen bir bariyer biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Psöriazis vulgaris, zonulin artışının en iyi gösterildiği dermatolojik hastalıklardan biridir. Plak psöriazisli hastalarda intestinal bariyer bütünlüğünün bozulduğu, serum zonulin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (213). Psöriazis hastalarında yapılan bir çalışmada, orta-ağır plak psöriazis hastalarında intestinal permeabilitenin arttığı ve ortalama zonulin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (214). Güncel bir araştırmada da psöriazis hastalarında bağırsak mikrobiyotasının önemli rol oynadığı ve serum zonulin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (215). Bu veriler, kronik inflamatuvar bir dermatoz olan psöriaziste zonulin aracılı intestinal bariyer bozulmasının patogenezde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Alopesi areata hastalarında zonulin düzeylerinin genellikle normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Alopesi areata hasta grubunda zonulin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır (216). Bu bulgu, zonulin artışının her otoimmün dermatozda görülmediğini; daha çok sistemik inflamasyon ve bariyer bütünlüğü bozulmuş hastalıklarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin tutulumu açısından rozasea ile yakından ilişkili dermatolojik hastalıklardan biridir. Güncel bir çalışmada, akne hastalarında serum zonulin düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bununla birlikte, serum zonulin düzeyleri ile akne şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (217). Akne hastalarında serum zonulin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması; ancak zonulin artışının akne şiddeti ile ilişkili olmaması, çalışmamızın bulgularıyla uyum göstermektedir.

Çalışmamızda, rozasea grubunda serum zonulin düzeyi 11,0 (9,1–13,0) ng/mL, kontrol grubunda ise 9,4 (7,7–12,0) ng/mL olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,017). Ek olarak, çalışmamızda rozasea grubunda zonulin düzeyi ile cinsiyet, yaş, VKİ, eğitim durumu, medeni durum, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu, rozasea tipi, hastalık süresi, *Demodex* varlığı ve hastalık şiddeti arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, rozaseanın bariyer bozukluğu ve sistemik inflamasyonla yakından ilişkili dermatolojik hastalıklar grubuna yakın olduğunu düşündürmektedir. Zonulin artışının rozasea, akne, vitiligo, psöriazis ve atopik dermatit gibi hastalıklarda ortak biyolojik mekanizmalara işaret edebileceği; alopesi areata gibi diğer otoimmün dermatozlarda ise bu etkinin daha zayıf veya ikincil düzeyde olabileceği yönünde çıkarım yapılabilmektedir. Ayrıca, zonulin ile ilgili dermatolojik çalışmaların çoğu kesitsel olarak yürütüldüğünden, zonulin artışının hastalığın nedeni mi yoksa hastalık şiddetinin bir yansıması mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, kronik spontan ürtiker, atopik dermatit ve psöriazis üzerine yapılan çalışmalarda zonulin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında gözlenen pozitif korelasyon, zonulinin kısmen bir "şiddet göstergesi" olabileceğini düşündürmektedir. Zonulin düzeyinin dermatolojik hastalıklarda artabileceği bildirildiğinden, çalışmamıza katılan tüm bireyler detaylı bir dermatolojik muayeneden geçirilmiş ve hiçbirinde rozasea dışında patolojik cilt bulgusuna rastlanmamıştır.

Rozaseada serum zonulin düzeylerini değerlendiren literatür henüz sınırlıdır; ancak mevcut veriler çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Yüksel ve ark., rozasea hastalarında yaptıkları 30 hasta ile 31 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında, serum zonulin düzeylerini hasta grubunda 18,5±2,9 ng/mL, kontrol grubunda ise 13,2±2,7 ng/mL olarak bildirmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Mevcut çalışmada, rozasea grubunda hastalık süresi ve rozasea klinik tipi ile zonulin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (5). Daha yakın tarihli Shabaka ve ark.'nın 21 rozasea hastası ve 21 sağlıklı kontrolden

oluşan güncel çalışmasında da rozasea grubunda serum zonulin düzeyinin belirgin biçimde daha yüksek olduğu; ROC analizinde >16,25 ng/mL düzeyinin rozaseayı sağlam kontrollerden ayırt etmede %100 duyarlılık ve özgüllük sağladığı bildirilmiştir. Zonulin düzeyleri, hastanın yaşı, VKİ, hastalık süresi veya bağırsak mikrobiyomları (*Bacteroides, Lactobacillus* ve *Fusobacterium*) ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Ayrıca rozasea grubunda; cinsiyet, meslek, ikamet yeri, rozasea alt tipleri, rozasea şiddet derecesi veya beslenme alışkanlıkları ile de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (206). Çalışmamızda belirlenen zonulin düzeylerinin, söz konusu iki çalışmada bildirilen ortalama değerlere kıyasla daha düşük bulunması, popülasyon özellikleri ve pre-analitik değişkenler (örnekleme zamanı, açlık-tokluk durumu vb.) gibi faktörlerle açıklanabilir. Literatürdeki her iki çalışmada, katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrasında kan örneği alınmıştır. Buna karşılık, tarafımızca yürütülen çalışmada kan örnekleri hastaların açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın, günün farklı saatlerinde (sabah veya öğle) ve spontan olarak alınmıştır. Ayrıca, her iki çalışmada da örneklem sayısının küçük olması, elde edilen sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamakta olup, çalışmamız literatürdeki çalışmaları daha geniş bir hasta grubu üzerinde doğrulamakta ve rozasea hastalarında intestinal bariyer bozulmasına işaret eden zonulin artışını daha güçlü epidemiyolojik temellere dayandırmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda saptanan zonulin düzeylerinin mutlak değerlerinden ziyade, rozasea ve kontrol grupları arasında gözlenen anlamlı istatistiksel farkın değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim bu açıdan bakıldığında elde edilen bulgular, rozasea hastalarında zonulin düzeyinin arttığını gösteren önceki iki çalışma ile yön ve istatistiksel anlamlılık bakımından uyumludur. Ek olarak çalışmamız, zonulin düzeylerinin hastalardaki sosyodemografik ve klinik parametrelerle anlamlı bir ilişki göstermemesi ve bu değişkenlerden bağımsız bir biyobelirteç özelliği taşıması bakımından da önceki iki çalışmayla tamamen uyumludur. Sonuç olarak bu çalışma, hem daha büyük bir örneklemle yapılmış olması hem de zonulin düzeyini hastalık şiddeti, *Demodex* akar yoğunluğu ve klinik alt tiplerle bir arada değerlendiren ilk çalışmalardan biri olması bakımından, literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Claudin-1, epidermal bariyerin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Deriyi çeşitli dış etkenlerden korumak, derideki TEWL'yi önleyip

dehidrasyonu engellemek gibi birçok önemli işlevi bulunmaktadır (184). Ayrıca, güncel derlemelerde claudin-1 proteinin epidermal bariyer için hayati bir öneme sahip olduğu ve düzeylerindeki azalmanın başta dermatolojik hastalıklar olmak üzere bazı hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (12, 218).

Çalışmamızda serum claudin-1 düzeyleri hasta grubunda 294,9 (232,8-363,3) pg/mL, kontrol grubunda 355,0 (258,6-678,6) pg/mL saptanmış olup, hasta grubunda olan bireylerin claudin-1 düzeyi, kontrol grubundaki bireylerin claudin-1 düzeyinden anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (p=0,007). Ek olarak, çalışmamızda rozasea grubunda claudin-1 düzeyi ile cinsiyet, yaş, VKİ, eğitim durumu, medeni durum, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu, rozasea tipi, hastalık süresi, *Demodex* varlığı ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Atopik dermatit, claudin-1 ile ilgili çalışmaların en fazla gerçekleştirildiği dermatolojik hastalıklardan biridir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada, claudin-1 düzeyleri kademeli olarak azaldıkça TEWL'nin arttığı, ölümcül dehidratasyon geliştiği, sıkı bağlantı bütünlüğünün bozulduğu ve klinik olarak atopik dermatit benzeri lezyonlar, akantoz, hiperkeratoz ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (219). İnsan deri dokusu üzerinde yapılan güncel bir çalışmada, atopik dermatitli bireylerde hem lezyonlu hem de sağlam görünümlü bölgelerde claudin-1 ekspresyonu değerlendirilerek, bu proteinin belirli bir eşik düzeyinin altına düşmesinin sıkı bağlantı bütünlüğünü zayıflattığı ve epidermal bariyerin bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, claudin-1 düzeyindeki azalmanın keratinositlerde IL-1β üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı artırdığı ortaya konmuştur. Bu bulgular, düşük claudin-1 düzeyinin yalnızca bariyer bütünlüğünde pasif bir kayba neden olmadığını, aynı zamanda deri inflamasyonunu tetikleyen aktif bir biyolojik süreci provoke edebileceğini işaret etmektedir (220).

Claudin-1 düzeyleriyle ilgili literatürdeki çalışmaların büyük bölümü doku düzeyinde kalmış olup, serum claudin-1 düzeylerine ilişkin veriler daha çok güncel çalışmalarda yer almaktadır. Psöriaziste serum claudin-1 düzeylerinin değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada, serum claudin-1 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış; ancak Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) skorlaması ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (7). Çalışmamızda da serum claudin-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

bulunmuş olup, RASI skorlamasıyla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Psöriazis hastalarında serum claudin-1 düzeylerinin incelendiği ve bu alanda literatürde önemli bir yeri olan söz konusu çalışma ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, yön ve istatistiksel anlamlılık açısından uyumludur.

Akne vulgaris hastalarında 2025 yılında yapılan ve bu hasta grubunda literatürde öncü nitelik taşıyan bir çalışmada, 48 akne hastası ve 48 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi, hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, kan örnekleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Sonuç olarak, akne hastalarında serum claudin-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, akne şiddeti ile serum claudin-1 düzeyleri arasında ters yönlü bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (6). Çalışmamızda ise rozasea şiddeti ile claudin-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonucun, iki farklı hastalığın fizyopatolojik süreçleri arasındaki temel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Serum örnekleri üzerinde gerçekleştirilmiş olması ve pilosebase ünite hastalıkları arasında yer alan akne vulgarisin rozaseaya en yakın klinik gruplardan birini temsil etmesi nedeniyle akne hastalarında yapılan serum claudin-1 analizi, literatürdeki en önemli kaynaklar arasında yer almaktadır. Elde ettiğimiz veriler, serum claudin-1 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olması açısından akne vulgaris çalışmasıyla uyumludur. Bu bulgu, yakın hastalık grupları olan akne ve rozaseada deri bariyerinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Rozasea hastalarında claudin-1 düzeylerine ilişkin çalışmalar sınırlı olup, mevcut çalışmalar doku düzeyinde gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmalardır. Bir çalışmada, claudin (CLDN) mRNA düzeylerinin, özellikle ETR ve PPR alt tiplerinde olmak üzere rozasea hastalarının lezyonlu cildinde azaldığı gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal analizde, ETR ve PPR hastalarının epidermisinde; CLDN1, CLDN3, CLDN4 ve CLDN5 ekspresyonunda belirgin bir azalma kaydedilmiştir (221). Rozasea hastalarının farklı alt tiplerinden, özellikle ETR ve PPR hastalarından alınan deri biyopsilerinin incelendiği güncel bir analizde; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sitokinler ve epidermal bariyerle ilişkili proteinlerin ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Epidermal sıkı bağlantı proteinlerinden claudin-1 ekspresyonunun, rozasea hastalarında anlamlı derecede

azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, TLR2 ile ilişkili inflamatuvar yanıtın ve katelisidin yolaklarının aktive olduğu bildirilmiştir. Bu mekanizmalar, rozasea patogenezinde mikrobiyal uyaranlara karşı aşırı duyarlılık bulunduğunu desteklemekte ve epidermal bariyer bütünlüğündeki bozulmanın artmış geçirgenlik yoluyla inflamasyonu kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir (222). Bu çalışmalar, rozasea hastalarında claudin-1 düzeylerindeki azalmayı ortaya koyarak epidermal bariyerin hastalığın patogenezindeki önemini vurgulamaktadır. Çalışmamız, rozasea hastalarında serum claudin-1 düzeylerini inceleyen ve immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilen claudin-1 düzeylerindeki azalmayı serumdaki düşüklükle ilişkilendiren, literatürdeki ilk araştırmalardan biridir. Bununla birlikte, rozasea hastalarında claudin-1 düşüklüğünün inflamatuvar sitokinler ve diğer parametrelerle ilişkisinin araştırılmamış olması nedeniyle bariyer proteinleri ile inflamasyon arasındaki bağlantı sınırlı düzeyde kalmaktadır.

Çevresel faktörlerin claudin-1 fonksiyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, düşük doz UVB maruziyetinin, toplam claudin-1 protein düzeylerinde anlamlı bir azalma oluşturmaksızın claudin-1'in hücre membranındaki bağlantı lokalizasyonunu bozduğu ve bunun sonucunda sıkı bağlantı bariyer fonksiyonunun zayıfladığı gösterilmiştir (223). Rozasea hastalarında UV ışığının en sık bildirilen tetikleyicilerden biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, UVB'ye bağlı claudin-1 disfonksiyonu ile çalışmamızda tespit edilen serum claudin-1 düzeylerindeki düşüş arasında patofizyolojik bir ilişki olabileceği düşünülmektedir.

Rozasea üzerine yapılan güncel bir hayvan çalışmasında, LL-37 uygulanan farelerde epidermal bariyer bozulmuş ve bu patojenik etkiyle rozasea benzeri inflamasyon oluşturulmuştur. Bu uygulama sonucunda claudin-1 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı; söz konusu azalmanın epidermal bariyer disfonksiyonuna neden olarak farelerde rozasea benzeri lezyonların gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Takiben farelere GE1111 adlı yeni bir ajan uygulanmış ve claudin-1 düzeylerinde artış saptanmıştır. Bunun sonucunda rozasea benzeri semptomlarda belirgin bir gerileme gözlenmiştir (224). Bu çalışmayla claudin-1 proteinin rozasea hastalığının patogenezinde ne kadar önemli olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, claudin-1'in modüle edilebilir ve tedaviyle iyileştirilebilir bir biyobelirteç

olabileceğinin bildirilmesi, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda serum zonulin düzeyleri yüksek, serum claudin-1 düzeyleri düşük çıkmış olup bu bulgu, deri ve bağırsak bariyerinin birlikte bozulabilme olasılığını düşündürmektedir. Çalışmalarda, intestinal bariyer bozulması sonucunda sistemik dolaşıma geçen mikrobiyal ürünler ve inflamatuvar mediyatörlerin, kutanöz immün yanıtı ve epidermal bariyer fonksiyonunu etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu şekilde, kronik kutanöz inflamasyonun da sistemik inflamatuvar süreçleri tetikleyerek intestinal bariyer fonksiyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki bu bulguların literatürdeki "deri-bağırsak ekseni" kavramını desteklediğini düşünmekteyiz (3, 4, 72).

Çalışmamızda rozasea hasta grubunda serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatür verileri, zonulin ve claudin-1'in TNF-α gibi sitokinler ile korelasyon gösterip benzer inflamatuvar yolaklardan etkilenebildiğini, ancak bu etkinin tüm dokularda aynı şekilde olmayabileceğini göstermektedir (210, 225). Bu durum, her iki belirtecin ortak inflamatuvar bağlantı içerisinde yer alıp korelasyon gösterebileceğini, biyolojik rollerinin ve dokuya özgü yanıtlarının ise farklı olduğunu düşündürmektedir.

Zonulin TJ sisteminin fonksiyonel modülatörüdür; claudin-1 ise TJ sisteminin yapısal bileşenidir. Zonulin artışı aynı zamanda TJ paraselüler aralığının genişlemesine sebep olup permeabiliteyi artırdığı için hücresel turnover ve doku hasarı yapıp, claudin-1 gibi yapısal TJ proteinlerinin salınımını artırarak dokudan seruma geçişini kolaylaştırabilir (180, 183). Böylelikle zonulin aracılı bariyer hasarı, claudin-1'in dolaşıma geçmesini kolaylaştırabilir. Nitekim TJ proteinlerinin hücresel turnover, remodeling, proteolitik parçalanma ve bariyer hasarına bağlı salınım gibi dinamik süreçlerden etkilenebileceği bilinmekte olup, serum düzeylerinin doku ekspresyonunu birebir yansıtamayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle claudin-1'in serum düzeylerinin doku analiziyle de doğrulanması gerekmektedir. Literatürdeki bu sonuçlar, TJ biyobelirteçlerinin yalnızca yapısal kaybı değil, aynı zamanda inflamasyonu ve bariyer yeniden düzenlenmesini yansıtan dinamik göstergeler olduğunu da desteklemektedir (226).

Literatürde zonulin ve claudin ailesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, çeşitli hastalıklardan elde edilen veriler bu ilişkinin tek yönlü ve doğrusal olmadığını göstermektedir. Zonulinin, claudin-1 ve claudin-2 gen ekspresyon değişiklikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup, zonulin proteini claudin-1 gen ekspresyonunu iki kat artırırken, claudin-2 gen ekspresyonunu iki kat azaltmıştır (227). Yapılan bazı güncel çalışmalarda ise serum zonulin ile claudin-3 ve claudin-5 düzeylerinin birlikte artabildiği, böylelikle pozitif korelasyon gösterebildiği bildirilmiştir (228, 229). Yine yakın tarihli bir çalışmada, romatoid artrit hastalarında fekal olarak zonulin ve claudin-1 birlikte ölçülmüş olup, claudin-1 daha çok CRP, IL-6 ve yaş ile; zonulin ise TNF-α ve yaş ile ilişkili bulunmuştur (230). Özetle, bu farklılık gösteren sonuçlar TJ biyobelirteçlerinin korelasyonda standardize edilemediğini; dokuya, hastalığa ve ölçüm yöntemine göre değişebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak korelasyon mekanizma benzerliğini, grup farkı ise patolojiyi gösterir. Rozasea hastalığının varlığına bağlı olarak serum zonulin düzeyleri yüksek olup, serum claudin-1 düzeyleri düşük olabilmektedir.

Demodex akarları, deride kommensal olarak yaşayan mikroorganizmalardır ve rozasea patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda hasta grubundaki bireylerde *Demodex* pozitiflik oranı %72,3, kontrol grubunda ise *Demodex* pozitiflik oranı %37 olarak belirlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Rozasea alt tiplerine göre değerlendirildiğinde, ETR hastalarının %60'ında, PPR hastalarının %91,7'sinde ve fimatöz tipteki hastaların %61,5'inde *Demodex* pozitifliği saptanmış olup, bu fark gruplar arasında anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Literatürdeki meta-analizlerde, rozasea hastalarında *Demodex* prevalansının kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu ve *Demodex* yoğunluğunun hastalıkla doğrudan ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda PPR hastalarında *Demodex* yoğunluğunun ETR ve diğer tiplere kıyasla daha yüksek olduğu, sonuç olarak *Demodex* akarlarının inflamasyonu kuvvetli bir şekilde tetiklediği düşünülmektedir (8, 62). Çalışmamız, *Demodex* prevalansı ve *Demodex* akarlarının rozasea tipleri ile ilişkisi açısından literatürdeki bulguları desteklemektedir.

Ocak 2000-Ocak 2025 dönemleri arasındaki çok merkezli araştırmaları tarayıp, *Demodex* akarlarının prevalansını değerlendiren global bir meta-analizde, *Demodex* akarlarının genel popülasyonda görülme sıklığının ortalama %35 olduğu

bildirilmiştir (231). Çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda *Demodex* pozitiflik oranı %37 olarak saptanmış olup, bu bulgu literatürdeki global verilerle uyumludur. Bu yönüyle çalışmamız, *Demodex* akarlarının yalnızca rozasea veya deri hastalıklarında değil, sağlıklı popülasyonda da yaygın olarak bulunduğunu ve kommensal bir organizma olarak geniş bir dağılıma sahip olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Çalışmamızda *Demodex* verileriyle ilgili bir diğer bulgumuz, RASI sınıflaması hafif-orta olanların %75'inin, şiddetli olanların %64,3'ünün ve çok şiddetli olanların %81,3'ünün *Demodex* pozitifliği olup aralarında anlamlı farklılık görülmemesi olmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da rozasea grubunda *Demodex* parametreleri kontrol grubundan yüksek bulunmasına karşın, akar sayısı ile klinik hastalık şiddeti arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olup, bu bulgu çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (25, 26). Ayrıca, rozasea patogenezinin yalnızca *Demodex* akarlarıyla sınırlı olmadığı; nörovasküler disregülasyon, immün disregülasyon, bariyer bozukluğu ve mikrobiyota değişiklikleri gibi çok sayıda etkenin etkileşimiyle şekillendiği bilinmektedir. Bu nedenle, aynı *Demodex* pozitifliğine sahip iki hastada klinik şiddetin farklı olması beklenebilmektedir. Sonuç olarak, *Demodex*'in inflamatuvar kaskadın tetikleyicilerinden biri olabileceği, ancak klinik fenotip ve şiddetin tek bir faktörle açıklanamayacağı vurgulanmaktadır (26). Çalışmamızda da RASI şiddet grupları arasında *Demodex* pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, *Demodex*'in rozaseaya sıklıkla eşlik eden biyolojik bir unsur olabileceğini; ancak klinik şiddetin belirlenmesinde konak yanıtı, fenotip dağılımı, bariyer bütünlüğü ve inflamatuvar yolaklar gibi ek değişkenlerin belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, rozasea hastalarında serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri ile *Demodex* pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. *Demodex* pozitif vakalar, analizin kapsamını genişletmek amacıyla şiddetlerine göre kategorize edilmiş olup, farklı *Demodex* yoğunluk sınıflandırmalarıyla da serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında, *Demodex* enfestasyonu ile serum zonulin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yakın tarihli bir hayvan çalışmasında, demodikozisli köpeklerde serum zonulin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre

belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmış; ayrıca tedavi sonrasında zonulin düzeylerinde azalma gözlenmiştir (232). Literatür taramamızda, *Demodex* enfestasyonu ile serum claudin-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, rozasea hastalarında serum zonulin ve claudin-1 düzeylerinin, *Demodex* akar yoğunluğu ile ilişkisini inceleyen literatürdeki öncü araştırmalardan biri olma özelliği taşımaktadır. Bu bağlamda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak çalışmamızın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde, ilk olarak zonulin açısından bakılacak olursa, L/M testi veya fekal belirteçlerin çalışmaya dahil edilmemiş olması nedeniyle zonulin düzeyleri doğrudan GİS üzerinden netleştirilememiştir. Ayrıca, hastaların bağırsak florasına da bakılamamış olup, bağırsak florası ve zonulin ilişkisi incelenememiştir. Claudin-1 açısından bakılacak olursa, serum claudin-1 seviyeleri deri dokusunda doğrudan immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulanamamıştır. Ayrıca, lokal deri bariyer fonksiyonunu daha doğru değerlendirebilmek için TEWL, cilt hidrasyonu ve pH ölçümleri gibi objektif yöntemlerin birlikte incelendiği çalışmalar yapılamamıştır. Hastaların UV maruziyeti, deri tipleri, kişisel cilt bakım alışkanlıkları ve kozmetik faktörler detaylandırılmamış olup, deri mikrobiyata analizi ve *Demodex* tür ayrımı *(D. folliculorum / D. brevis)* yapılamamıştır. Çalışmamızdaki parametrelerin inflamasyon ile ilişkisi açısından bakılacak olursa, zonulin ve claudin-1'in inflamatuvar parametrelerle ilişkisine bakılamamıştır. Son olarak, çalışmamız kesitsel olarak yürütüldüğünden, zonulin artışının ve claudin-1 azalışının hastalığın nedeni mi yoksa hastalık şiddetinin bir yansıması mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Saptadığımız kısıtlılıkların, literatürde bu konu hakkındaki önemli eksikliklerin giderilmesi ve bu alanda daha fazla çalışmaya kaynak olması açısından araştırmacılara yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu prospektif kesitsel çalışmada, rozasea hastalarında serum zonulin ve serum claudin-1 düzeylerinin, *Demodex* akar yoğunluğu ve hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırılmış, ayrıca intestinal ve epidermal bariyer fonksiyonları arasındaki olası etkileşim değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda serum zonulin düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunması, rozasea hastalarında intestinal bariyer fonksiyonunun etkilenmiş olabileceğini ve sistemik inflamatuvar süreçlerin patogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, son yıllarda öne çıkan "gut–skin axis" kavramı ile uyumludur ve bağırsak kaynaklı immün aktivasyonun kutanöz inflamasyonu tetikleyebileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda serum claudin-1 düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulunması, rozasea hastalarında epidermal bariyer fonksiyonunda bozulma olabileceğine işaret etmektedir. Epidermal geçirgenliğin artması, irritan ve mikroorganizma penetrasyonu yaparak inflamatuvar kaskadın tetiklenmesine neden olabilmektedir. Sonuç olarak, claudin-1 proteinin azalması epidermal geçirgenliğin artmasına ve inflamatuvar süreçlerin kolaylaşmasına yol açabilmektedir.

Hasta grubunda serum zonulin ve claudin-1 düzeylerinin rozasea klinik şiddeti ile olan ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin hem genel olarak RASI skorlamasıyla bağlantısı incelenmiş hem de RASI; hafif-orta, şiddetli ve çok şiddetli şeklinde sınıflandırılarak detaylı analizler yapılmıştır. Buna karşın, serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri ile RASI skorlaması arasında anlamlı korelasyon saptanmaması, intestinal ve epidermal bariyer bozukluğunun hastalığın varlığı ile ilişkili olabileceğini, ancak klinik şiddeti yansıtamayabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, bariyer fonksiyonlarındaki bozulmanın rozaseanın şiddetinden bağımsız olarak rozasea hastalığının patogenezinde var olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda rozasea hastalarından oluşan grupta serum zonulin düzeyi ile serum claudin-1 düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, intestinal ve epidermal bariyer fonksiyonları arasında olası bir ilişki bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu iki biyobelirteç arasındaki pozitif korelasyon, rozasea patogenezinde bağırsak ve deri bariyerlerinin birbirinden bağımsız süreçler

olmaktan ziyade ortak düzenleyici mekanizmalar tarafından etkilenebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu bulgunun, son yıllarda dermatolojik hastalıkların patogenezinde giderek daha fazla önem kazanan "gut–skin axis" kavramı ile uyumlu olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, saptanan korelasyon nedensel bir ilişkinin varlığını kanıtlamıyor olsa bile, her iki biyobelirtecin ortak bir inflamatuvar süreçten etkileniyor olması da olasıdır. Bu nedenle bulgular, intestinal ve epidermal bariyer disfonksiyonunun rozasea patogenezinde birlikte rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte, mekanizmanın net olarak ortaya konabilmesi için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda rozasea hastalarından oluşan grupta yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim durumu, medeni durum, sigara-alkol kullanımı, hastalık süresi ve rozasea tipi gibi demografik ve klinik değişkenler ile serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu, söz konusu biyobelirteçlerin bu faktörlerden bağımsız olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Zonulin ve claudin-1 düzeylerinin sosyodemografik özelliklerden etkilenmemesi, bu parametrelerin yaşam tarzından veya sosyoekonomik durumdan ziyade, hastalığın biyolojik süreçleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, sigara ve alkol kullanımının anlamlı bir farklılık oluşturmaması, bu faktörlerin bariyer fonksiyonuna etkisinin sınırlı olabileceğini ya da etkilerinin serum düzeylerinde saptanabilecek düzeyde olmayabileceğini düşündürmektedir. Rozasea alt tipleri arasında zonulin ve claudin-1 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmaması, bu biyobelirteçlerin hastalığın klinik fenotipinden bağımsız olarak hastalığa neden olabileceğini göstermektedir. Bu durum, söz konusu parametrelerin rozaseanın belirli bir alt tipine özgü değil, hastalığın genel patofizyolojik sürecine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, rozasea hasta grubunda serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri ile *Demodex* pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, daha kapsamlı bir analiz gerçekleştirebilmek amacıyla *Demodex* akar yoğunlukları hafif, orta ve şiddetli şeklinde sınıflandırılarak tekrar değerlendirme yapılmıştır. Rozasea hastalarında incelediğimiz serum zonulin ve claudin-1 düzeyleri ile *Demodex* yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmaması, bariyer disfonksiyonunun *Demodex* kolonizasyonunun doğrudan belirleyicisi olamayabileceğini göstermektedir. Bu durum, *Demodex*

akarlarının çoğalmasının daha çok lokal mikroçevre, sebum özellikleri, immün yanıt veya vasküler değişiklikler gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, bariyer disfonksiyonu ile *Demodex* kolonizasyonu arasında doğrudan bir nedensellik kurulamayabileceğini göstermektedir.

Zonulin ve claudin-1 düzeylerinin ROC analizinde, rozaseayı ayırt etmede orta-iyi düzeyde tanısal performans gösterdiği belirlenmiştir. Zonulin için belirlenen cut-off değeri yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük sağlarken, claudin-1 için daha dengeli duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir. Bu bulgular, söz konusu biyobelirteçlerin tanı koydurucu olma ihtimaliyle birlikte, daha çok klinik değerlendirmeyi destekleyici parametreler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, rozasea hastalarında serum zonulin düzeylerinin artması ve serum claudin-1 düzeylerinin azalmasının bariyer disfonksiyonuna işaret edebileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, söz konusu biyobelirteçlerin hastalık şiddeti ve *Demodex* akar yoğunluğu ile doğrudan bir ilişkisi bulunmamıştır. Elde edilen bulgular, hem intestinal hem de epidermal bariyerin rozaseanın multifaktöriyel patogenezinde etkili olabileceğini, ancak bu faktörlerin hastalığın şiddetini tek başına belirlemede yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, rozaseada vasküler disfonksiyon, immün disregülasyon, nörojenik inflamasyon ve mikrobiyal etkenlerin birlikte rol oynayabileceği anlaşılmaktadır; bu durum, hastalığın karmaşık patogenezine ışık tutmaktadır.

ÖNERİLER:

1) Zonulin ve claudin-1 düzeyleri, mevcut veriler ışığında, klinik değerlendirmeyi destekleyici biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir.
2) Zonulin artışının bağırsak geçirgenliğinde bozulmayı, claudin-1 azalmasının ise epidermal bariyer bütünlüğündeki zayıflamayı gösterdiği düşünülmektedir. Bu iki biyobelirteç, rozaseanın yalnızca lokal bir deri hastalığı değil, sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.
3) İntestinal bariyer fonksiyonunun daha doğrudan değerlendirilebilmesi için L/M testi veya fekal belirteçlerin dahil edildiği çalışmalar, zonulin bulgularının doğrulanmasına yardımcı olabilir.

4) Lokal deri bariyer fonksiyonunu daha doğru değerlendirebilmek için TEWL, cilt hidrasyonu ve pH ölçümleri gibi objektif yöntemlerin birlikte incelendiği çalışmalar yapılabilir.
5) Serum claudin-1 seviyeleri, deri dokusunda direkt olarak immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulanıp aynı çalışmada değerlendirilmelidir. Bu sayede, daha kesin ve güvenilir sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.
6) Hastaların UV maruziyeti, deri tipleri, kişisel cilt bakım alışkanlıkları ve kozmetik faktörler dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım sayesinde, rozasea hastalığı ile deri bariyeri ve *Demodex* arasındaki ilişki hakkında daha açık ve kesin sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.
7) Rozasea hastalarında, *Demodex* yoğunluğu ile bariyer biyobelirteçleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamış olması, *Demodex*'in etkisinin ağırlıklı olarak lokal faktörler aracılığıyla ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu doğrultuda, sebum özelliklerini, foliküler mikroçevreyi ve lokal immün yanıtı inceleyen ileri düzeyde çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.
8) *Demodex*'in rolünü daha net ortaya koyabilmek için, parazit yoğunluğunun yanı sıra tür ayrımı (*D. folliculorum / D. brevis*), inflamatuvar yanıt belirteçleri ve mikrobiyota analizlerinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar yapılmalıdır.
9) Zonulin ve claudin-1'in, rozasea hastalık aktivitesini izleme potansiyelini değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi ve sonrası biyobelirteç değişimlerini inceleyen çalışmalar planlanabilir.
10) Rozasea patogenezinde bağırsak-deri ekseni mekanizmalarını daha iyi anlamak için, mikrobiyota analizlerini içeren multidisipliner çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tanı doğruluğunu artırmak amacıyla, zonulin ve claudin-1'in diğer inflamatuvar veya bariyer belirteçleriyle birlikte değerlendirildiği kombine biyobelirteç modellerinin araştırılmasını önermekteyiz.

Çalışmamız, rozasea hastalarında serum zonulin ve claudin-1 düzeylerinin, *Demodex* akar yoğunluğu ve hastalık şiddeti ile ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmalardan biri olması açısından önemlidir ve bu açıdan literatüre özgün bir katkı sağlamaktadır. Bu çalışma, rozasea hastalığında deri ve bağırsak bariyerlerinin aynı araştırmada birlikte ele alınmasıyla literatürdeki önemli bir eksikliği gidermektedir.

Aynı zamanda, 167 katılımcıdan oluşan geniş bir örnekleme dayanmakta olan çalışmamızın bir diğer katkısı, zonulin ve claudin-1 arasındaki istatistiksel korelasyonu göstermesidir. Daha önceki çalışmalarda bu iki biyobelirteç nadiren birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamız, "bütüncül bariyer hipotezi"ni araştıran yeni bir klinik çalışma olarak değerlendirilebilir. Buna göre, rozasea yalnızca inflamatuvar bir dermatoz olarak değil, aynı zamanda bariyer bütünlüğünün bozulduğu sistemik bir durum olarak yeniden tanımlanabilecektir.

Rozasea hastalarında, hem deri bariyeri (irritanlardan kaçınma, uygun temizleme ve nemlendirme, bariyer onarıcı topikal tedaviler vs.) hem bağırsak bariyeri odaklı yaklaşımların (pro-prebiyotikler vs.) tedavi planında önemli bir yer tutabileceğini gösteren bu çalışma, rozasea hastaları için umut vadeden terapötik seçeneklerin araştırılması için de literatüre önemli bir kaynak sunmaktadır. Bu veriler, rozaseanın sistemik doğasının anlaşılmasına ve bariyer odaklı yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Zonulin ve claudin-1 düzeylerinin, rozasea hastalığının erken tanısında, hastalık şiddetinin öngörülmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilmeleri için, ileri düzeyde ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Katarina N, Wienholtz F, Thyssen JP, Casper |, Christensen E, Simon |, et al. Validity and reliability of the Rosacea Area and Severity Index: A novel scoring system for clinical assessment of rosacea severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:573–580.

2. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(3):327–341.

3. Sánchez-Pellicer P, Eguren-Michelena C, García-Gavín J, Llamas-Velasco M, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, et al. Rosacea, microbiome and probiotics: the gut-skin axis. *Front. Microbiol.* 2024;14:1323644.

4. Asees A, Sadur A, Choudhary S. The Skin Microbiome in Rosacea: Mechanisms, Gut-Skin Interactions, and Therapeutic Implications. *Cutis* 2025;116(1):20–23.

5. Yüksel M, Ülfer G. Measurement of the serum zonulin levels in patients with acne rosacea. *J. Dermatolog. Treat.* 2022;33(1):389–392.

6. Rashad HS, Nada HA, Ismail NA, Abd El-Fadeal NM, Hosny N, Atwa MA. Claudin-1 expression in acne and its correlation with disease severity: clinical and in silico validation. *Archives of Dermatological Research 2025 317:1* 2025;317(1):651.

7. Xu L, Pan Y, Tang S, Bai J, Wu Y, Qiao J, et al. Evaluation of Serum Proinflammatory Cytokine IL-17A and Tight Junction Protein Claudin-1 in Psoriasis. Teekaraman Y, ed. *Contrast Media Mol. Imaging* 2022;2022:6092808.

8. Wei F, Li L, Kong Y, Yan X, Varghese KJ, Zhang S, et al. Evidence for the Clinical Association between Demodex and Rosacea: A Review. *Dermatology* 2024;240(1):95–102.

9. Cribier B. The red face: art, history and medical representations. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011;138:S172–S178.

10. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69(6):S27–S35.

11. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* 2018:282–289.

12. Galluccio G, D'Onghia M, Malvaso D, Lazzeri L, Cinotti E, Rubegni G, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Rosacea: A Phenotype-Based Therapeutic Approach. *Cosmetics* 2024;11(1):11.

13. Michel J, Cabibel F. Fréquence, gravité et traitement de la rosacée oculaire au cours de la rosacée cutanée. In: *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*.Vol 130.; 2003:20–24.

14. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol. Online J.* 2014;20(10):13030/qt1mv9r0ss.

15. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea. *JAMA Dermatol.* 2015;151(11):1213.

16. Dall'Oglio F, Fusto C, and GM-TJ of C, 2022 undefined. Intrafamilial transmission of rosacea spanning six generations: A retrospective observational study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;(2):35–39.

17. Wang Z, Clinical ZZ-, Investigational C and, 2025 undefined. Advances in Genetic Polymorphism Research in Rosacea: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2025;18:1423–1429.

18. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat. Med.* 2007;13(8):975–980.

19. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2011;15(1):12–15.

20. Deng Z, Chen M, Liu Y, Xu S, Ouyang Y, Shi W, et al. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *EMBO Mol Med.* 2021;13(5):e13560.

21. Sun Y, Chen LH, Wang HX, Zhu PY, Jiang S Bin, Qi RQ, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor ameliorates rosacea-like eruptions in mice and suppresses the TLR signaling pathway in LL-37-induced HaCaT cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2022;451:116189.

22. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, Ring J, Mempel M. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010;11(1):1–10.

23. Fitzgerald KA; Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell* 2020;180(6):1044–1066.

24. Yamasaki K, Kanada D, Macleod A, Borkowski S, Morizane T, Nakatsuji A. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* 2011;131(3):97–688.

25. Falay Gur T, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. *Arch. Dermatol. Res.* 2018;310(9):759–767.

26. FMN Forton. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2020;10(6):1229–1253.

27. 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;20(11):3415–3421.

28. 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. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;129(2):375–82.

29. Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp. Dermatol.* 2014;23(12):868–873.

30. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* 2006;69(3):562–573.

31. Takahashi T, Gallo RL. The critical and multifunctional roles of antimicrobial peptides in dermatology. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):39–50.

32. Amagai R, Takahashi T, Terui H, Fujimura T, Yamasaki K, Aiba S, et al. The Antimicrobial Peptide Cathelicidin Exerts Immunomodulatory Effects via Scavenger Receptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(1):875.

33. Mylonas A, Hawerkamp HC, Wang Y, Chen J, Messina F, Demaria O, et al. Type I IFNs link skin-associated dysbiotic commensal bacteria to pathogenic inflammation and angiogenesis in rosacea. *JCI Insight* 2023;8(4):e151846.

34. Park K, Elias P, Oda Y, Mackenzie D, Mauro T, Holleran W, et al. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway. *Journal of Biological Chemistry* 2011;286(39):34121–30.

35. Zhou L, Zhong Y, Wang Y, Deng Z, Huang Y, Wang Q, et al. EGCG identified as an autophagy inducer for rosacea therapy. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1092473.

36. Kim JY, Kim YJ, Lim BJ, Sohn HJ, Shin D, Oh SH. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med. J.* 2014;55(6):1648–1655.

37. 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;45(4):2703–2716.

38. Yang F, Wang L, Song D, Zhang L, Wang X, Du D, et al. Signaling pathways and targeted therapy for rosacea. *Front. Immunol.* 2024;15:1367994.

39. Hu Q, Bian Q, Rong D, Wang L, Song J, Huang HS, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;23(11):1110765.

40. Lv Y, Qi J, Babon JJ, Cao L, Fan G, Lang J, et al. The JAK-STAT pathway: from structural biology to cytokine engineering. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024;9(1):221.

41. 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;15:2141–2156.

42. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.* 2003;111(11):1665–1672.

43. Peng Q, Sha K, Liu Y, Chen M, Xu S, Xie H, et al. mTORC1-Mediated Angiogenesis is Required for the Development of Rosacea. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:751785.

44. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2011;15(1):40–47.

45. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *Journal of Investigative Dermatology* 2015;135(9):2198–2208.

46. Zhang Y, Huang Y, Wang B, Shi W, Hu X, Wang Y, et al. Integrated Omics Reveal the Molecular Characterization and Pathogenic Mechanism of Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology* 2024;144(1):33-42.e2.

47. Marek-Jozefowicz L, Nedoszytko B, Grochocka M, Żmijewski MA, Czajkowski R, Cubała WJ, et al. Molecular Mechanisms of Neurogenic Inflammation of the Skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):5001.

48. Xiao T, Sun M, Zhao C, Kang J. TRPV1: A promising therapeutic target for skin aging and inflammatory skin diseases. *Front. Pharmacol.* 2023;14:10337925.

49. Oh S, Son M, Park J, Kang D, Byun K. Radiofrequency Irradiation Modulates TRPV1-Related Burning Sensation in Rosacea. *Molecules* 2021;26(5):1424.

50. Kim H Bin, Na EY, Yun SJ, Lee JB. The Effect of Capsaicin on Neuroinflammatory Mediators of Rosacea. *Ann. Dermatol.* 2022;34(4):261–269.

51. Dias M, Newton D, McLeod G, Belch J, Khan F. Vasoactive properties of calcitonin gene-related peptide in human skin. *Journal of the International Union of Angiology* 2011;30(5):424–8.

52. Wienholtz NKF, Christensen CE, Coskun H, Zhang DG, Ghanizada H, Egeberg A, et al. Infusion of Pituitary Adenylate Cyclase–Activating Polypeptide-38 in Patients with Rosacea Induces Flushing and Facial Edema that Can Be Attenuated by Sumatriptan. *Journal of Investigative Dermatology* 2021;141(7):1687–1698.

53. Liu T, Xiao W, Chen M, Mao R, Xu S, Peng Q, et al. Aberrant amino acid metabolism promotes neurovascular reactivity in rosacea. *JCI Insight* 2022;7(22):e161870.

54. 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;99(2):415–425.

55. Powell FC, Corbally N, Powell D. Substance P and rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;28(1):132–133.

56. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(9):1562.

57. Yadav M, Goetzl EJ. Vasoactive intestinal peptide-mediated Th17 differentiation: an expanding spectrum of vasoactive intestinal peptide effects in immunity and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1144:83–89.

58. 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;132(4):1253–1262.

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

60. Joura MI, Jobbágy A, Dunai ZA, Makra N, Bánvölgyi A, Kiss N, et al. Characteristics of the Stool, Blood and Skin Microbiome in Rosacea Patients. *Microorganisms* 2024;12(12):2667.

61. Chen C, Wang P, Zhang L, Liu X, Zhang H, Cao Y, et al. Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates. *Biomedicines* 2023;11(8):2153.

62. Chang Y-S, Huang Y-C. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;77(3):441-447.e6.

63. Zeytun E, Yazıcı M, Karakurt Y. The role of skin biophysical properties in Demodex mites proliferation: A clinical study on acne, rosacea, seborrheic dermatitis, and blepharitis. *Acarological Studies* 2025;7(2):111–117.

64. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp. Dermatol.* 2012;21(12):906–910.

65. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2012;167(5):1032–1036.

66. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2007;157(3):474–481.

67. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69(6):1025–1032.

68. 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;64(1):49–52.

69. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;72(5):749–758.

70. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(6):1112–1114.

71. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front. Microbiol.* 2018;9:1459.

72. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays* 2016;38(11):1167–1176.

73. Li J, Yang F, Liu Y, Jiang X. Causal relationship between gut microbiota and rosacea: a two-sample Mendelian randomization study. *Front. Med. (Lausanne).* 2024;11:1322685.

74. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2017;176(1):100–106.

75. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea Comorbidities. *Dermatol. Clin.* 2018;36(2):115–122.

76. Kendall SN. Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time. *Clin. Exp. Dermatol.* 2004;29(3):297–299.

77. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6(7):759–764.

78. Gravina AG, Federico A, Ruocco E, Schiavo A Lo, Masarone M, Tuccillo C, et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol. J.* 2015;3(1):17–24.

79. Rebora A, Drago F, Picciotto A. Helicobacter pylori in patients with rosacea. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89(9):1603–4.

80. 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;68(1):1–6.

81. Gao Y, Yang XJ, Zhu Y, Yang M, Gu F. Association between rosacea and helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *PLoS One* 2024;19(4):e0301703.

82. Xie Y, Hu Y, Huang J, Liu J, Zhang Q. Research progress in the role of ultraviolet in the pathogenesis of rosacea. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2025;50(3):396–401.

83. Maden S. Rosacea: An Overview of Its Etiological Factors, Pathogenesis, Classification and Therapy Options. *Dermato* 2023;3(4):241–262.

84. Manfredini M, Barbieri M, Milandri M, Longo C. Probiotics and Diet in Rosacea: Current Evidence and Future Perspectives. *Biomolecules* 2025;15(3):411.

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

86. Nakashima Y, Ohta S, Wolf AM. Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;108:300–310.

87. Falcone D, Uzunbajakava NE, van Abeelen F, Oversluizen G, Peppelman M, van Erp PEJ, et al. Effects of blue light on inflammation and skin barrier recovery following acute perturbation. Pilot study results in healthy human subjects. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2018;34(3):184–193.

88. Alia E, Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin. Dermatol.* 2022;40(2):122–127.

89. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021;14(12):49–54.

90. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(6):1061-1067.e2.

91. Adaszek Ł, Gadomska D, Mazurek Ł, Łyp P, Madany J, Winiarczyk S. Properties of capsaicin and its utility in veterinary and human medicine. *Res. Vet. Sci.* 2019;123:14–19.

92. Yuan X, Huang X, Wang B, Huang Y xue, Zhang Y ya, Tang Y, et al. Relationship between rosacea and dietary factors: A multicenter retrospective case-control survey. *J. Dermatol.* 2019;46(3):219–225.

93. Clifton HL, Inceoglu B, Ma L, Zheng J, Schaefer S. TRPV1 channels are involved in niacin-induced cutaneous vasodilation in mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;65(2):184–191.

94. Grafanaki K, Bakoli Sgourou D, Maniatis A, Pasmatzi E. The exposomal imprint on rosacea: More than skin deep. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2025;40(3):387–403.

95. 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;154(12):1394–1400.

96. Kucukunal A, Altunay I, Arici JE, Cerman AA. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016;35(2):110–114.

97. Breton AL, Truchetet F, Véran Y, Doumat-Batch F, Baumann C, Barbaud A, et al. Prevalence analysis of smoking in rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011;25(9):1112–1113.

98. Imberti L, Tiecco G, Logiudice J, Castelli F, Quiros-Roldan E. Effects of Climate Change on the Immune System: A Narrative Review. *Health Sci. Rep.* 2025;8(4):e70627.

99. Drakaki E, Dessinioti C, Antoniou C V. Air pollution and the skin. *Front. Environ. Sci.* 2014;2:93200.

100. Ma SH, Wu CY, Li MC, Ho HJ, Ao CK, Wu CY. Association between Air Quality Index and the risk of rosacea: a nationwide population-based cohort study. *Clin. Exp. Dermatol.* 2024;50(1):69–76.

101. Chen L, Jin R, Zhang S, Zheng J. Heat stimuli test by infrared reveals rosacea as a heat sensitive skin disorder. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2024;90(1):196–198.

102. Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N, Baskan E, Ozkol H. Rosacea and exposure to tandoor heat: Is there an association? *Int. J. Dermatol.* 2015;54(12):1429–1434.

103. Muller MD, Sauder CL, Ray CA. Mental Stress Elicits Sustained and Reproducible Increases in Skin Sympathetic Nerve Activity. *Physiol. Rep.* 2013;1(1):e00002.

104. 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;15(10):1678–1693.

105. 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;2012:403908.

106. 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. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35(10):1963–1975.

107. 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;232(2):208–213.

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

109. Rijal H, Geng R, Wilken B, Slomovic J, Sibbald C. Drug-Induced Rosacea: A Systematic Review. *J. Cutan. Med. Surg.* 2024;28(5):496–497.

110. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B6 and B12. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001;15(5):484–485.

111. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Devliotou-Panagiotidou D. Phosphodiesterase-5 inhibitors and rosacea: report of 10 cases. *Br. J. Dermatol.* 2009;160(3):719–720.

112. Ocvirk J, Heeger S, Mccloud P, Hofheinz RD. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiol. Oncol.* 2013;47(2):166–175.

113. Shi VY, Leo M, Hassoun L, Chahal DS, Maibach HI, Sivamani RK. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73(5):856–863.

114. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges J-L. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol. Vis.* 2021;27:323–353.

115. Khalil NY, Darwish IA, Al-Qahtani AA. Isotretinoin. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2020;45:119–157.

116. 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):279–287.

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

118. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46(4):584–587.

119. 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;176(2):431–438.

120. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(1):148–155.

121. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021;22(4):457–465.

122. Steinhoff M, Schmelz M, Schauber J. Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm. Venereol.* 2016;96(5):579–589.

123. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *Journal of Investigative Dermatology* 2006;126(5):1071–1079.

124. Castillo C Del, Vera-Duarte GR, Zatarain-Barrón NC, Kahuam-López N, Navas A, Graue-Hernandez EO, et al. Ocular rosacea: Update on diagnosis and new therapeutic options. *The Pan-American Journal of Ophthalmology* 2025;7(1):164.

125. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br. J. Dermatol.* 2020;182(5):1269–1276.

126. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp. Dermatol.* 2017;26(8):659–667.

127. Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Dermatol. Clin.* 2018;36(2):127–134.

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

129. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;53(5):918–919.

130. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021;49(2):104–117.

131. Obagi S, Murphy LE, Hendricks AJ, Hiatt K, Miraflor A, Cashman RE, et al. Cutaneous Coccidioidomycosis Mimicking Rosacea in Immunosuppressed Patient, Arizona, USA, 2024. *Emerg. Infect. Dis.* 2025;31(10):2038–2040.

132. Clanner-Engelshofen BM, Bernhard D, Dargatz S, Flaig MJ, Gieler U, Kinberger M, et al. S2k guideline: Rosacea. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 2022;20(8):1147–1165.

133. Acevedo-Fontanez LA, Sánchez-Feliciano A, Ershadi S, Reichenberg J, Eichenfield LF, Barbieri JS. Periorificial Dermatitis: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2025.

134. Kang CN-Y, Shah M, Tan J. Rosacea: An Update in Diagnosis, Classification and Management. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(4):1–8.

135. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013;27(11):1336–1343.

136. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011;138 Suppl 3:S184-91.

137. 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;38(5):347–352.

138. Aloi F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000;42(3):468–472.

139. Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. *F1000Prime Rep.* 2014;6:50.

140. Gao X, Xiang W. Efficacy of Widely Used Topical Drugs for Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2025;116(8):863–875.

141. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(6):1501–1510.

142. Gold LS, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2014;13(3):316–323.

143. Narayanan S, Hùnerbein A, Getie M, Jäckel A, Neubert RHH. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007;59(8):1125–1130.

144. Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, Galadari H, Goren A, Grabbe S, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022;21(5):1895–1904.

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

146. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J. Dermatolog. Treat.* 2022;33(2):722–732.

147. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Two A, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69(4):570–577.

148. Anderson MS, Nadkarni A, Cardwell LA, Alinia H, Feldman SR. Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Prefer. Adherence* 2017;11:1143–1150.

149. Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA, Baumann L, Grekin SK, Robinson DM, et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(6):1156–1163.

150. Sarac G. A comparison of the efficacy and tolerability of topical agents used in facial Demodex treatment. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019;18(6):1784–1787.

151. Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, Muhtar Ş, Tekin NS, Çinar S. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010;35(3):251–256.

152. Green LJ, Bhatia ND, Toledano O, Erlich M, Spizuoco A, Goodyear BC, et al. Silica-based microencapsulation used in topical dermatologic applications. *Arch. Dermatol. Res.* 2023;315(10):2787–2793.

153. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, Eştürk E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. *Int. J. Dermatol.* 2005;44(3):252–255.

154. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A Comparison of the Efficacy of Topical Tretinoin and Low-Dose Oral Isotretinoin in Rosacea. *Arch. Dermatol.* 1994;130(3):319–324.

155. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: Results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82(5):1166–1173.

156. Ebneyamin E, Mansouri P, Rajabi M, Qomi M, Asgharian R, Azizian Z. The efficacy and safety of permethrin 2.5% with tea tree oil gel on rosacea treatment: A double-blind, controlled clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020;19(6):1426–1431.

157. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv. Ther.* 2009;26(6):651–659.

158. Xu L, Yao B, Xu T, Huang H. Assessment of the Efficacy and Safety of 30% Supramolecular Salicylic Acid Peeling for Papulopustular Rosacea Treatment. *Indian J. Dermatol.* 2022;67(5):625.

159. Nguyen C, Kuceki G, Birdsall M, Sahni DR, Sahni V, Hull CM. Rosacea: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2024;17:175–190.

160. Del Rosso JQ, Brantman S, Baldwin H. Long-term inflammatory rosacea management with subantibiotic dose oral doxycycline 40 mg modified-release capsules once daily. *Dermatol. Ther.* 2022;35(1):e15180.

161. Modi S, Harting M, Rosen T. Azithromycin as an alternative rosacea therapy when tetracyclines prove problematic. *J. Drugs Dermatol.* 2008;7(9):898–9.

162. Altemir-Vidal A, Iglesias-Sancho M, Pérez-Muñoz N, Salleras-Redonnet M. Rosácea fulminans durante el embarazo. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(4):435–438.

163. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Low-Dose Isotretinoin: An Option for Difficult-to-Treat Papulopustular Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology* 2016;136(6):1081–1083.

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;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;230(4):299–301.

166. Logger JGM, Olydam JI, Driessen RJB. Use of beta-blockers for rosacea-associated facial erythema and flushing: A systematic review and update on proposed mode of action. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(4):1088–1097.

167. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;68(5):875–876.

168. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, Li S, Chang ALS. An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(5):942–943.

169. Tan SR, Tope WD. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(4):592–599.

170. West TB, Alster TS. Comparison of the long-pulse dye (590-595 nm) and KTP (532 nm) lasers in the treatment of facial and leg telangiectasias. *Dermatol. Surg.* 1998;24(2):221–226.

171. Sadick NS, Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvenation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2002;21(4):280–287.

172. Taub AF, Devita EC. Successful treatment of erythematotelangiectatic rosacea with pulsed light and radiofrequency. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2008;1(1):37–40.

173. Seo HM, Kim JI, Kim HS, Choi YJ, Kim WS. Prospective Comparison of Dual Wavelength Long-Pulsed 755-nm Alexandrite/1,064-nm Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet Laser versus 585-nm Pulsed Dye Laser Treatment for Rosacea. *Ann. Dermatol.* 2016;28(5):607–614.

174. Say EM, Okan G, Gökdemir G. Treatment Outcomes of Long-Pulsed Nd: YAG Laser for Two Different Subtypes of Rosacea. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2015;8(9):16–20.

175. Borhani-Khomani K, Møller MP, Thomsen MV, Karmisholt K, Hædersdal M, Bonde CT. [Treatmentof rhinophyma with laser and surgery]. *Ugeskr. Laeger* 2020;182(25):V07190378.

176. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* 2011;91(1):151–175.

177. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019;68(8):1516–1526.

178. Schoultz I, Keita Å V. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells* 2020;9(8):1909.

179. Veres-Székely A, Szász C, Pap D, Szebeni B, Bokrossy P, Vannay Á. Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24,* 2023;24(8):7548.

180. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016;4(4):e1251384.

181. Ciurea NA, Pantea CM, Grama P, Kosovski IB, Bataga S. Fecal Zonulin as a Non-Invasive Marker of Intestinal Permeability: Findings from a Prospective Cohort Study. *Medicina (B. Aires).* 2025;61(9):1527.

182. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating Zonulin, a Marker of Intestinal Permeability, Is Increased in Association with Obesity-Associated Insulin Resistance. *PLoS One* 2012;7(5):e37160.

183. Günzel D, Yu ASL. Claudins and the Modulation of Tight Junction Permeability. *Physiol. Rev.* 2013;93(2):525.

184. Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J. Cell Biol.* 2002;156(6):1099–1111.

185. Chakmakchi AMJ, Alatas ET, Yurekli A, Aydoğdu CT, Demir Pektas S. Therapeutic Modulation of Demodex Density via Isotretinoin: Insights From a Prospective Dermatological Investigation. *J. Cosmet. Dermatol.* 2025;24(6):e70249.

186. Akçınar UG, Ünal E, Al FD. Demodex spp. as a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018;35(2):174–181.

187. Huang Y, Chen S, Liu X, Du D, Jiang X. Differences in the Clinical Characteristics of Male Patients With Different Ages of Rosacea: A Retrospective Study of 215 Male Outpatients. *J. Cosmet. Dermatol.* 2025;24(1):e16620.

188. Lee WJ, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, Lee MW. Clinical evaluation of 30 patients with localized nasal rosacea. *J. Dermatol.* 2015;43(2):200–202.

189. Emiral G, Ozay O, Arslantas D, Unsal A, Bulur I, Erdogan H. Assessment of acne rosacea prevalence and quality of life between individuals aged 18 years and over in mahmudiye district center, Eskisehir, Turkey (A population-based study). *Turkish Journal of Dermatology* 2020;14(2):48.

190. Chen P, Yang Z, Fan Z, Wang B, Tang Y, Xiao Y, et al. Associations of polysocial risk score with incident rosacea: a prospective cohort study of government employees in China. *Front. Public Health* 2023;11:1096687.

191. Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, et al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017;18(9):810.e1-810.e4.

192. D'Souza T, Sherman-Baust CA, Poosala S, Mullin JM, Morin PJ. Age-Related Changes of Claudin Expression in Mouse Liver, Kidney, and Pancreas. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009;64A(11):1146–1153.

193. Jin SP, Han SB, Kim YK, Park EE, Doh EJ, Kim KH, et al. Changes in tight junction protein expression in intrinsic aging and photoaging in human skin in vivo. *J. Dermatol. Sci.* 2016;84(1):99–101.

194. Bonamigo RR, Barea P, Peruzzo J, Boza J, Miot HA, Bagatin E, et al. Clinical-demographic profile, aggravating factors, comorbidities, and quality of life in patients with Rosacea: a Brazilian multicenter study (GBPER: Brazilian Research and Studies Group on Rosacea). *An. Bras. Dermatol.* 2025;100(5):501160.

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

196. Ribeiro MGC, Kravchychyn ACP, Bressan J, Hermsdorff HHM. Adiposity and inflammation markers explain mostly part of the plasma zonulin variation in Brazilian adults with overweight/obesity: A cross-sectional analysis from Brazilian nuts study. *Clinical Nutrition* 2025;45:22–30.

197. Fernández-García P, Villarroya F, Sánchez-Infantes D, Corrales P. Claudin Proteins: Their Potential Role in Obesity and Adipose Tissue Signaling, Physiology and Disease. *Nutrients* 2025;17(16):2611.

198. Fernández-García P, Taxerås SD, Reyes-Farias M, González L, Soria-Gondek A, Pellitero S, et al. Claudin-1 as a novel target gene induced in obesity and associated to inflammation, fibrosis, and cell differentiation. *Eur. J. Endocrinol.* 2024;190(3):201–210.

199. Ahmad R, Rah B, Bastola D, Dhawan P, Singh AB. Obesity-induces Organ and Tissue Specific Tight Junction Restructuring and Barrier Deregulation by Claudin Switching. *Sci. Rep.* 2017;7(1):5125.

200. Chu Z, Yi M, Yan C, Li B, Zhang H, Guo K, et al. The impact of smoking and alcohol consumption on rosacea: a multivariable Mendelian randomization study. *Front. Public Health* 2024;12:1320932.

201. Yuan X, Yin D. Association between rosacea and smoking: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol. Ther.* 2021;34(2):e14747.

202. Malíčková K, Francová I, Lukáš M, Kolář M, Králíková E, Bortlík M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract. Lab. Med.* 2017;9:39–44.

203. Piano MR, Phillips SA, Hwang C-L, Chang K-Y, Najarro KM, McMahan RH, et al. An exploratory study of cytokine and inflammatory profiles between young adult low-risk and at-risk drinkers. *Alcohol* 2025;126:23–29.

204. Loffredo L, Maggio E, Bartimoccia S, Magna A, Totè CM, Bagnato C, et al. Tobacco Smoke Exposure and Oxidative Stress: The Role of Circulating Lipopolysaccharides in Heated and Conventional Products. *Antioxidants* 2025;14(11):1316.

205. Wang Y, Tong J, Chang B, Wang B, Zhang D, Wang B. Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins. *Mol. Med. Rep.* 2014;9(6):2352–6.

206. Shabaka FH, Rashed LA, Ali MS, Salama AA. Serum Zonulin and Its Role in Rosacea Pathogenesis: A Comprehensive Estimation Study. *Dermatol. Pract. Concept.* 2025;15(3):5027.

207. Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, Marschalek C, Schmidt EM, Lebherz-Eichinger D, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2013;23(1):107–111.

208. Li Q, von Ehrlich-Treuenstätt V, Schardey J, Wirth U, Zimmermann P, Andrassy J, et al. Gut Barrier Dysfunction and Bacterial Lipopolysaccharides in Colorectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2023;27(7):1466–1472.

209. Ünal A, Ülfer G. Assessment of Serum Zonulin Levels in Individuals Diagnosed With Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann. Dermatol.* 2024;36(4):231–235.

210. Arslan S, Altunisik N, Turkmen D, Uremis MM, Sener S, Turkoz Y. Evaluation of plasma zonulin level and its relationship with inflammatory cytokines in patients with vitiligo. *J. Cosmet. Dermatol.* 2023;22(3):1011–1016.

211. Sheen YH, Jee HM, Kim DH, Ha EK, Jeong IJ, Lee SJ, et al. Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. *Clin. Exp. Allergy* 2018;48(8):1059–1062.

212. URAL K, ERDOĞAN H, ERDOĞAN S, CAMKERTEN İ, ŞAHİN N. Circulating Serum Zonulin Levels Before and After Probiotic Enema Treatment in Dogs with Atopic Dermatitis: Randomized Clinical Study. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi* 2021;12(2):70–78.

213. Sikora M, Chrabąszcz M, Maciejewski C, Zaremba M, Waśkiel A, Olszewska M, et al. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *Journal of Dermatology* 2018;45(12):1468–1470.

214. Richetta AG, Grassi S, Moliterni E, Chello C, Calvieri C, Carnevale R, et al. Increased intestinal barrier permeability in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis. *Journal of Dermatology* 2020;47(10):e366–e368.

215. Wilchowski SM. The Role of the Gut Microbiome in Psoriasis: From Pathogens to Pathology. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2022;15(3 Suppl 1):S25–S28.

216. Hacınecipoğlu F, Gönül M, Özdemir Ş, Demir ÖF. Is there a link between alopecia areata and gut? *J. Cosmet. Dermatol.* 2022;21(11):6049–6055.

217. Gürel RC, Yıldırım M, Erturan İ, Korkmaz S, Kumbul Doğuç D. Measurement of Acne Severity, Dietary Habits, and Blood Zonulin Levels in Acne Patients. *J. Cosmet. Dermatol.* 2025;24(3):e70083.

218. Chen L-X-Y, Hao P-S. The role of skin barrier and immune abnormalities in the pathogenesis of Rosacea. *Clin. Exp. Med.* 2025;25(1):324.

219. Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, Murota H, Suzuki K, Tamura A, et al. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016;113(28):E4061–E4068.

220. Bergmann S, von Buenau B, Vidal-y-Sy S, Haftek M, Wladykowski E, Houdek P, et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently. *Sci. Rep.* 2020;10(1):2024.

221. Deng Z, Chen M, Xie H, Jian D, Xu S, Peng Q, et al. Claudin reduction may relate to an impaired skin barrier in rosacea. *J. Dermatol.* 2019;46(4):314–321.

222. Kim TM, Lee JS, Cho S. Immunohistochemical Profiling Reveals Distinct Inflammatory Landscape in Rosacea Subtypes. *Korean Journal of Dermatology* 2024;62(5):285–293.

223. Kobayashi M, Shu S, Marunaka K, Matsunaga T, Ikari A. Weak Ultraviolet B Enhances the Mislocalization of Claudin-1 Mediated by Nitric Oxide and Peroxynitrite Production in Human Keratinocyte-Derived HaCaT Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(19):7138.

224. Chow BKC, Choi YG, Wong TK, Nawabjan SA, Li K, Kumar M. Therapeutic effect of an MRGPRX2/MRGPRB2 antagonist on LL-37-induced rosacea-like inflammation in mice. *Inflamm. Res.* 2025;74(1):174.

225. Lida M, Ohtomo S, Wada NA, Ueda O, Tsuboi Y, Kurata A, et al. TNF-α induces Claudin-1 expression in renal tubules in Alport mice. *PLoS One* 2022;17(3).

226. Adil MS, Narayanan SP, Somanath PR. Cell-cell junctions: structure and regulation in physiology and pathology. *Tissue Barriers* 2020;9(1):1848212.

227. Sapone A, De Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006;55(5):1443–1449.

228. Kirik A, Toprak O, Sen H, Uysal S, Kocyigit SE, Bilgicler İ, et al. The role of circulating zonulin levels in patients with chronic kidney disease stages 3 to 5 not on dialysis. *Medicine* 2025;104(21):e42185.

229. Hu YC, Liu WS, Gong XJ, Jiang FQ, Huang J, Zhao YP, et al. Diagnostic study of serum claudin-3 and zonulin for intestinal barrier dysfunction after abdominal surgery. *Front. Med. (Lausanne).* 2025;12:1669630.

230. Mucientes A, Lisbona-Montañez JM, Mena-Vázquez N, Ruiz-Limón P, Manrique-Arija S, García-Studer A, et al. Intestinal Dysbiosis, Tight Junction Proteins, and Inflammation in Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(16).

231. Maleki B, Haghshenas N, Rezaei-Tavirani M, Ahmadzadeh A, Abolghazi A, Robati RM. Global prevalence of Human Demodex Mite: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2025;268:107693.

232. ÖZLER H, Yağcı BB. Investigation of Skin-Gut Axis Interaction in Demodex canis-Infected Dogs via Serum Zonulin Concentrations. *Turkish Journal of Veterinary Internal Medicine* 2025;4(2):14–20.