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

Eritematotelenjiektatik Rozasede Brimonidinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Yavuz Selim Pilis

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

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

Eritematotelenjiektatik Rozasede Brimonidinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Yavuz Selim Pilis

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyiminin derinliğiyle mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan, düşüncelerimi önemseyen ve görüşlerimi paylaşmama imkân tanıyan; hastalara yaklaşımındaki empatiyi ve insanî duruşu kendime örnek aldığım, yol göstericiliğiyle gerek uzmanlık eğitimim süresince gerekse tez çalışmamın her aşamasında kendisine danışabilme imkânı bulduğum tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Akademik gelişime verdiği önem, enerjik ve pozitif yaklaşımıyla çalışma ortamına kattığı motivasyon; destekleyici ve yardımsever tutumuyla her zaman ulaşılabilir olması ve akademik konularda yol göstericiliği sayesinde mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Vildan Manav'a teşekkür ederim.

Enerjik ve pozitif yaklaşımıyla çalışma ortamına kattığı motivasyonun yanı sıra, hastalarıyla kurduğu güçlü iletişim ve empatik tutumdan etkilenme fırsatı bulduğum değerli hocam Doç. Dr. Asude Kara Polat'a; klinik bakış açısı ve tecrübeleriyle mesleki değerlendirme sürecime katkı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Esma İnan Yüksel'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya Tellal, Uzm. Dr. Duygu Yamen ve Uzm. Dr. Buğra Burç Dağtaş'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, poliklinik ve klinik ekibimize; uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Yavuz Selim Pilis

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **II**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **VI**

TABLO LİSTESİ ..... **VIII**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **IX**

RESİM LİSTESİ ..... **X**

ÖZET ..... **XI**

ABSTRACT ..... **XIII**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **4**

2.1. ROZASE 4

2.1.1. Tanım ve Tarihçe 4

2.1.2. Epidemiyoloji 4

2.1.3. Etiyopatogenez 5

2.1.3.1. Genetik faktörler 5

2.1.3.2. İmmün sistem 6

2.1.3.3. Nöroimmün ve nörovasküler disregülasyon 7

2.1.3.4. Epidermal bariyer disfonksiyonu 9

2.1.3.5. Mikroorganizmalar 9

2.1.3.6. Metabolik disfonksiyon 10

2.1.3.7. Sebase bez disfonksiyonu ve hücresel stres 10

2.1.3.8. Çevresel tetikleyiciler 11

2.1.4. Klinik ve Sınıflandırma 12

2.1.4.1. Eritematotelenjiektatik rozase 12

2.1.4.2. Papülopüstüler rozase 12
2.1.4.3. Fimatöz rozase 12
2.1.4.4. Oküler rozase 13
2.1.5. Tedavi Yaklaşımı 13
2.1.5.1. Genel önlemler 13
2.1.5.2. Medikal tedaviler 14
2.2. BRİMONİDİN 16
2.2.1. Farmakolojik Özellikler 16
2.2.2. Klinik Kullanım ve Etkinlik 17
2.2.3. Diğer Klinik Kullanım Alanları 18
2.2.4. Yan Etkiler 18
2.2.4.1 Sistemik yan etkiler 19
2.2.4.2. Lokal yan etkiler ve genel güvenirlilik 19
2.2.4.3. Rebound etkisi ve paradoksal eritem 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE ETİK İLKELER 21
3.2. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE TASARIMI 21
3.3. KATILIMCILAR 21
3.4. RANDOMİZASYON VE KÖRLEME 22
3.5. ÖLÇÜM ORTAMI VE STANDARDİZASYON 22
3.6. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ VE CİHAZLAR 23
3.6.1. Demografik ve Klinik Özellikler ile İlgili Parametreler 23
3.6.2. Klinik Değerlendirme 23
3.6.3. Biyofiziksel Ölçümler ve Değerlendirilen Parametreler 24
3.6.4. Dermoskopik Ölçümler ve Değerlendirme 25
3.6.5. Hasta Bildirimli Ölçekler 26

3.6.5.1. Hastanın kendini değerlendirmesi (HKD) 26
3.6.5.2. Hastane anksiyete depresyon skalası (HADS) 27
3.6.5.3. Skindeks-16 27
3.6.5.4. Tedavi memnuniyeti anketi 27
3.6.6. Güvenlilik ve Yan Etki Değerlendirmesi 27
3.7. TEDAVİ PROTOKOLÜ 28
3.7.1. Birinci Aşama: Randomize, Plasebo Kontrollü, Çift Kör, Split-Face Klinik Çalışma 28
3.7.2. İkinci Aşama: Açık Etiketli, Tek Kollu, Aktif Tedavi Fazı (Orta Dönem) 29
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 29
3.9. ÇIKAR ÇATIŞMASI 30
4. BULGULAR 31
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK 31
4.1.1. Katılımcıların Demografik ve Temel Klinik Özellikleri 31
4.1.2. Klinik Özellikler 33
4.2 ANALİTİK İSTATİSTİK 34
4.2.1. İki Değerlendirici Arası Güvenirlik Analizi 34
4.2.2. Birinci Gün Split-Face Akut Fazda (0., 1. ve 3. Saat) Klinik ve Dermoskopik Parametrelerin Değerlendirilmesi 34
4.2.3. Bir Aylık Tedavi Sonrası Akut Klinik ve Dermoskopik Yanıt 39
4.2.4. Klinik ve Dermoskopik Parametrelerin Zamansal Değişimi 42
4.2.4.1. Klinik 42
4.2.4.2. Dermoskopi 47
4.2.5. Hasta Temelli Değerlendirmeler 54
4.2.5.1. Skindeks-16 ve HADS 54
4.2.5.2. Tedavi memnuniyeti 54

4.3. GÜVENİRLİK VE YAN ETKİ 55

5. TARTIŞMA 56

6. SONUÇLAR 65

7. KAYNAKLAR 66

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFS : Alcohol flushing syndrome
AU : Arbitrary units
BT : Brimonidin tartarat
CGRP : Calcitonin gene related peptide
D-OCT : Dinamik optik koherens tomografi
DDYAS : Dermoskopik damar yoğunluk alan skoru
DEAS :Dermoskopik eritem alan skoru
DEYS :Dermoskopik eritem yoğunluğu skoru
EGFR : Epidermal growth factor receptor
Eİ : Eritem indeksi
ER : Endoplazmik retikulum
ETR : Eritematotelenjiektatik tip rozase
FDA : United States Food and Drug Administration
FGF : Fibroblast growth factor
FPR1 : Formyl peptide receptor 1
HADS : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
HLA : Human leukocyte antigen
HKD : Hastanın Kendini Değerlendirmesi
HPA : Hypothalamic–pituitary–adrenal aks
IL : İnterlökin
IPL : Intense pulsed light
KED : Klinisyenin Eritem Değerlendirmesi
KLK5 : Kallikrein 5
MHC II : Major histocompatibility complex class II
MMP : Matriks metalloproteinaz
mTORC1 : Mechanistic target of rapamycin complex 1
NF-κB : Nuclear factor κB
NLRP : NOD-like receptor pyrin domain
ODKS : Ortalama damar kalınlığı skoru
PACAP : Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

PDL : Pulsed dye laser

PPR : Papülopüstüler rozase

ROS : Reaktif oksijen türleri

SP : Substance P

TEWL : Transepidermal water loss

TLR : Toll-like receptor

TRP : Transient receptor potential

TRPV : Transient receptor potential vanilloid

UV : Ultraviyole

VCAM : Vascular cell adhesion molecule

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VIP : Vasoactive intestinal peptide

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Rozase tedavisinde kullanılan sistemik ve topikal ajanlar 15
Tablo 2. Klinik skorlama 24
Tablo 3. Dermoskopik skorlamalar..... 26
Tablo 4. Katılımcıların Demografik ve Temel Klinik Özellikleri 31
Tablo 5. Katılımcıların Komorbid Hastalık Dağılımları 32
Tablo 6. Katılımcıların son 6 ay içerisindeki tedavi öyküsü 33
Tablo 7. Fotokoruma alışkanlıklarının dağılımı..... 33
Tablo 8. Eritemle ilişkili tetikleyici faktörler 34
Tablo 9. İki uygulayıcı arasında ölçümler için inter-rater güvenirlik 34
Tablo 10. Birinci gün split-face akut fazda (0., 1. ve 3. saat) klinik ve dermoskopik parametrelerin zaman içindeki değişimi ile aktif tedavi ve plasebo yüz yarısı arasındaki karşılaştırmalar 38
Tablo 11. Bir ay sonraki kontrol ziyaretinde uygulama öncesi ve uygulamayı takiben klinik ve dermoskopik parametrelerdeki akut değişim 41
Tablo 12. Bir aylık tedavi sonrası depresyon, anksiyete ve skindeks-16 yaşam kalitesi skorlarındaki değişim..... 54
Tablo 13. Tedavi sonrası hasta memnuniyeti dağılımları 54
Tablo 14. Tedaviye bağlı bildirilen yan etkiler 55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Rozase patogenezinde TLR2–KLK5–LL-37 ekseni 7
Şekil 2. Rozasede nöroimmün ve nörovasküler etkileşimler 9
Şekil 3. Eritem indeksi (Eİ) değişimi 42
Şekil 4. Hastanın kendini değerlendirmesi (HKD) değişimi 44
Şekil 5. Klinik eritem değerlendirmesi (KED) değişimi 45
Şekil 6. Ortalama KED değişimi 46
Şekil 7. Dermoskopik eritem yoğunluk skoru (DEYS) değişimi 48
Şekil 8. Ortalama DEYS değişimi 49
Şekil 9. Dermoskopik damar yüzdesi alan skoru (DDYAS) değişimi. 50
Şekil 10. Ortalama DDYAS değişimi 51
Şekil 11. Ortalama damar kalınlığı skoru (ODKS) değişimi. 52
Şekil 12. Ortalama ODKS değişimi. 53

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Çalışmaya katılan rozaseli bir hastada birinci gün split-face akut fazda klinik görünüm. (A, D, G) uygulama öncesi; (B, E, H) uygulamadan 1 saat sonra; (C, F, I) uygulamadan 3 saat sonra lateral ve frontal klinik görünüm. 36

Resim 2. Rozaseli bir hastada birinci gün split-face akut fazda dermoskopik görünüm. (A) aktif tedavi uygulanan taraf uygulama öncesi, (B) aktif tedavi uygulanan taraf uygulamadan 1 saat sonra, (C) plasebo uygulanan taraf uygulama öncesi, (D) plasebo uygulanan taraf uygulamadan 1 saat sonraki dermoskopik görüntüler 37

Resim 3. Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir rozaseli hastada 1. ay kontorlünde uygulama öncesi ve uygulamadan 1 saat sonraki klinik ve dermoskopik görünüm. (A, D) sırasıyla uygulama öncesi ve uygulamadan 1 saat sonra elde edilen frontal klinik fotoğraflar; (B, E) uygulama öncesi; (C, F) uygulamadan 1 saat sonra sağ ve sol yüz bölgelerinden elde edilen dermoskopik görüntüler 40

Resim 4. Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir hastanın, ilk gün akut faz başlangıcındaki uygulama öncesi (A–C) ve 1. ay kontrol ziyaretindeki uygulama öncesi (D–F) klinik görünümleri. 43

Resim 5. Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir hastanın, ilk gün akut faz başlangıcındaki uygulama öncesi (A–C) ve 1. ay kontrolde uygulama öncesi (B–D) dermoskopik görüntüleri. 47

ÖZET

ERİTEMATOTELENJİEKTATİK ROZASEDE BRİMONİDİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada eritematotelenjiektatik rozase hastalarında %0,33 brimonidin tartarat jel uygulamasının akut ve kısa dönem etkilerinin; persistan fasiyal eritem ve yüzeyel vasküler yapılar üzerindeki değişimler temel alınarak objektif biyofiziksel ölçümler, dermoskopik değerlendirmeler ve hasta bildirimli sonuç ölçütleri ile çok boyutlu olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, iki fazlı prospektif bir araştırma olarak yürütüldü. Klinik olarak eritematotelenjiektatik rozase tanısı alan 18 yaş ve üzeri 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci fazda randomize, plasebo kontrollü, çift kör, split-face tasarım kullanıldı. %0,33 brimonidin tartarat jel bir yüz yarısına, plasebo karşı yarısına uygulandı ve değerlendirmeler uygulama öncesi, 1. ve 3. saatlerde gerçekleştirildi. İkinci fazda tüm hastalara tüm yüze günde bir kez brimonidin jel uygulanarak bir ay sonunda yeniden değerlendirme yapıldı. Klinik eritem, klinisyenin eritem değerlendirmesi ve hastanın kendini değerlendirmesi ile; objektif eritem, Mexameter ile ölçülen eritem indeksi ile değerlendirildi. Eritem ve yüzeyel vasküler yapılar araştırmacı tarafından geliştirilen dermoskopik yarı kantitatif skorlamalarla analiz edildi. Yaşam kalitesi Skindex-16, psikolojik durum ise Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) kullanılarak değerlendirildi. Güvenlilik ve yan etkiler çalışma süresince sistematik olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 45 hasta dahil edildi ve 38 hasta protokolü tamamladı. Split-face akut fazda brimonidin uygulanan yüz yarısında, 1. ve 3. saatlerde eritem indeksi ile klinisyenin eritem değerlendirmesi ve hastanın kendini değerlendirmesi skorlarında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Dermoskopik değerlendirmelerde brimonidin uygulanan tarafta eritem yoğunluğu, eritem alanı, damar yoğunluğu ve ortalama damar kalınlığı skorlarında anlamlı düşüş izlendi.

Bir aylık düzenli kullanım sonrasında, 1. ay kontrolünde uygulamayı takiben elde edilen akut klinik ve dermoskopik yanıtın sürdüğü görüldü. Buna ek olarak, uygulama öncesi ölçümlerde başlangıç değerlerine kıyasla eritem indeksi ve klinik

eritem skorlarında azalma saptandı. Aynı değerlendirmede, dermoskopik incelemede eritem ve yüzeyel vasküler yapılara ait tüm parametrelerde azalma gözlendi. Hasta bildirimli değerlendirmelerde yaşam kalitesinde artış ve psikolojik iyilik halinde iyileşme saptandı.

Sonuç: %0,33 brimonidin tartarat jel, eritematotelenjiektatik rozase hastalarında persistan fasiyal eritemi akut dönemde hızlı ve etkili biçimde azaltmakta ve düzenli kullanım sonrasında bu etkinin sürdürülebildiğini göstermektedir. Klinik değerlendirmelerle birlikte objektif biyofiziksel ölçümler ve dermoskopik bulgular, tedaviye yanıtın yalnızca eritem düzeyinde değil, yüzeyel vasküler yapılarda da belirgin iyileşme ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Hasta bildirimli sonuçlarda yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik halindeki iyileşme, tedavinin klinik yararını desteklemektedir. Brimonidin tartarat jel, iyi tolere edilen ve ETR yönetiminde etkili bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Rozase, Brimonidin, Dermoskopi, Meksametre, HADS, Skindeks-16

ABSTRACT

EVALUATİON OF THE EFFECTİVENESS OF BRİMONİDİNE İN ERYTHEMATOTELANGİECTATİC ROSACEA

Objective: This study aimed to multidimensionally evaluate the acute and short-term effects of 0.33% brimonidine tartrate gel in patients with erythematotelangiectatic rosacea based on changes in persistent facial erythema and superficial vascular structures, using objective biophysical measurements, dermoscopic assessments, and patient-reported outcome measures.

Materials and Methods: This single-center, two-phase prospective study included 45 patients aged 18 years and older with a clinical diagnosis of erythematotelangiectatic rosacea. In the first phase, a randomized, placebo-controlled, double-blind, split-face design was used. A total of 0.33% brimonidine tartrate gel was applied to one half of the face and placebo to the contralateral half, with evaluations performed before application and at the 1st and 3rd hours after application. In the second phase, all patients applied brimonidine gel once daily to the entire face, and reassessment was performed after one month. Clinical erythema was evaluated using the clinician's erythema assessment and the patient self-assessment, while objective erythema was assessed using the erythema index measured by Mexameter. Erythema and superficial vascular structures were analyzed using investigator-developed dermoscopic semi-quantitative scoring systems. Quality of life was assessed using Skindex-16, and psychological status was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale. Safety and adverse events were recorded systematically throughout the study.

Results: A total of 45 patients were enrolled, and 38 patients completed the study protocol. In the split-face acute phase, the brimonidine-treated facial side showed statistically significant reductions in erythema index, clinician-assessed erythema, and patient self-assessment scores at the 1st and 3rd hours compared with placebo. Dermoscopic evaluations demonstrated significant decreases in erythema intensity, erythema area, vessel density, and mean vessel diameter scores on the brimonidine-treated side. After one month of regular use, the acute clinical and

dermoscopic response observed after application was sustained at the one-month follow-up. In addition, reductions in erythema index and clinical erythema scores were observed in pre-application measurements compared with baseline values. In the same evaluation, dermoscopic examination revealed decreases in all parameters related to erythema and superficial vascular structures. Patient-reported outcomes showed improvements in quality of life and psychological well-being.

Conclusion: The 0.33% brimonidine tartrate gel rapidly and effectively reduces persistent facial erythema in patients with erythematotelangiectatic rosacea, and this effect is sustained with regular use. Clinical assessments, together with objective biophysical measurements and dermoscopic findings, demonstrate that the treatment response is associated not only with reduced erythema but also with marked improvement in superficial vascular structures. Improvements in quality of life and psychological well-being in patient-reported outcomes support the clinical benefit of treatment. Brimonidine tartrate gel is a well-tolerated and effective treatment option in the management of ETR.

Keywords: Rosacea, Brimonidine, Dermoscopy, Mexameter, Hospital Anxiety and Depression Scale, Skindex-16

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rozase, esas olarak yüz bölgesini tutan kalıcı (persistan) eritem, telenjiektazi ve papülopüstüler inflamatuvar lezyonlarla seyreden kronik bir deri hastalığıdır. Flushing olarak tanımlanan kısa süreli geçici vazodilatasyon atakları sıklıkla eşlik eder. Kronik olgularda burun bölgesinde eritem ve ödemle birlikte pilosebase orifislerin genişlemesi sonucu rinofima olarak bilinen tablo gelişebilir. Bu durum özellikle erkek hastalarda izlenmektedir. Rozase dünya nüfusunun yaklaşık %10'unu etkileyen sık görülen bir hastalık olup, özellikle 35-50 yaş arası, açık tenli bireylerde ve kadınlarda daha sık görülmektedir (1).

Rozasenin patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın temelinde immün disregülasyon, nörovasküler disfonksiyon ve deri bariyerindeki bozulma olduğu düşünülmektedir. Ultraviyole (UV) radyasyon, sıcaklık değişimleri, diyet ve stres gibi tetikleyici faktörler altta yatan doğal immün yanıtı ve nörovasküler fonksiyon bozukluğunu şiddetlendirebilir. Ayrıca mikrobiyal disbiyozis, nöroimmün etkileşimler, metabolik düzensizlikler, sebase bez disfonksiyonu, genetik yatkınlık ve oksidatif stres de rozase gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdir (2).

Rozase klinik olarak farklı fenotiplerle seyreden heterojen bir hastalıktır. Geleneksel sınıflamada eritematotelenjiektatik (ETR), papülopüstüler (PPR), fimatöz ve oküler olmak üzere dört ana alt tip tanımlanmıştır (3). Alt tip temelli sınıflandırmanın rozasenin klinik çeşitliliğini tam olarak yansıtamaması nedeniyle, 2017'de Rozase Konsensusu bu alt tiplerin sıklıkla bir arada görülebileceğini vurgulamış ve fenotip temelli bir yaklaşım önermiştir. Bu yaklaşım daha sonra Ulusal Rozase Derneği tarafından da benimsenmiştir (4).

Santral yüz eritemi, rozasenin en belirgin ve ayırıcı klinik bulgusudur. Hastalarda genelde kalıcı eritem, flushing, papülopüstüler lezyonlar ve telenjiektazilerin farklı kombinasyonlarının birlikte izlendiği karma bir klinik tablo gözlenmektedir (5).

Dermatolojik hastalıkların görünür olması, bu hastalıkların bireyler üzerindeki psikolojik etkisini artırarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Rozase hastalarında genel popülasyona kıyasla depresyon, anksiyete ve sosyal fobi daha sık görülmekte; buna ek olarak hastalığa yönelik algının belirgin olarak arttığı

bildirilmektedir.(6). Özellikle yüzdeki kalıcı eritem bireylerin benlik algısını olumsuz etkileyerek düşük öz saygı, sosyal izolasyon, damgalanma (stigmatizasyon) korkusuna yol açabilmektedir (7, 8).

Rozasede gözlenen eritem, vasküler ve inflamatuvar mekanizmaların birlikte rol aldığı karmaşık bir süreçtir (9). Hastalığın inflamatuvar bileşenini hedefleyen çeşitli tedavi seçenekleri mevcut olmakla birlikte, eritemi doğrudan hedef alan tedavi seçenekleri sınırlıdır (2).

Brimonidin tartarat (BT) rozasede kalıcı eritemin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) onayı alan ilk topikal ajandır (10). BT, yüksek selektiviteye sahip bir α2-adrenerjik reseptör agonistidir (11), etkisini yüzeyel kutanöz damar duvarlarındaki düz kas hücrelerinde bulunan α-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon oluşturarak gösterir (9). BT diğer adrenerjik agonistlere kıyasla daha yüksek etkinliğe sahiptir (12).

BT jel %0,33 etkinlik ve güvenlik profili faz II, faz III ve uzun dönem güvenlilik çalışmalarında ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, ilk uygulamadan sonraki 30. dakikadan itibaren başlayan hızlı etkiyle orta-şiddetli eritemde anlamlı bir azalma sağlandığı ve bu etkinin yaklaşık 12 saat boyunca devam ettiği gösterilmiştir (13-15). Faz III randomize kontrollü bir çalışmada, günlük BT jel uygulamasının hasta memnuniyetini artırdığı gösterilmiştir (16, 17).

Son yıllarda yapılan ileri görüntüleme ve histolojik çalışmalar, BT'nin vasküler düzeydeki etkilerini desteklemektedir. Dinamik optik koherens tomografi (D-OCT) ile yapılan bir çalışmada, topikal BT uygulamasını takiben akut dönemde vasküler ağ yoğunluğu ve damar çapında anlamlı azalma saptanmıştır (18). Benzer şekilde, histolojik olarak gerçekleştirilen bir başka çalışmada da uzun süreli kullanımının dermal damar sayısı ve alanında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Bu bulgular BT'nin kısa dönemde fonksiyonel vazokonstriksiyon oluşturmanın yanı sıra, uzun süreli kullanımda yapısal mikrovasküler değişiklikler meydana getirebileceğini düşündürmektedir.

Mevcut literatürde BT'nin rozaseye bağlı eritem üzerindeki etkinliğini objektif ve nicel yöntemlerle değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Eritem şiddetinin biyofiziksel ölçüm yöntemleriyle objektif olarak değerlendirildiği araştırmalar az sayıda olup, tedavinin hastaların yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik hali üzerindeki

etkileri yeterince ortaya konmamıştır. Klinik değerlendirmelerin gözlemciye bağlı olması ve biyofiziksel yöntemlerin rutin klinik pratikte sınırlı kullanımı göz önüne alındığında; rozasede tedavi yanıtının dermoskopik değerlendirilmesi, daha objektif ve klinik olarak uygulanabilir bir yaklaşım olarak önem kazanmaktadır. Ancak, mevcut literatürde ETR hastalarında BT jel tedavisinin rozaseye bağlı eritem ve yüzeyel vasküler yapılar üzerindeki akut ve kısa dönem etkilerini, biyofiziksel ölçümler ve dermoskopik değerlendirmeleri birlikte kullanarak inceleyen bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle, bu çalışmada ETR hastalarında %0,33 BT jel uygulamasının akut ve kısa dönem etkilerinin; objektif biyofiziksel ölçüm yöntemleri, dermoskopik değerlendirmeler ve hasta bildirimli sonuç ölçütleri aracılığıyla kapsamlı biçimde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, tedavinin hastaların yaşam kalitesi, psikolojik iyilik hali ve memnuniyet düzeyi üzerindeki etkilerinin de incelenmesi planlanmıştır. Bu çalışma, BT'nin rozaseli hastalarda etkisini klinik, biyofiziksel ve dermoskopik parametrelerle, bütüncül bir yaklaşımla ele alan ilk prospektif klinik araştırma olma özelliğini taşımaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ROZASE

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Rozase, esas olarak yanaklar, burun, alın ve çene gibi yüzün konveks bölgelerini etkileyen; geçici veya kalıcı eritem, telenjiektazi, papül ve püstül gibi inflamatuvar lezyonlarla karakterize kronik ve rekürren seyirli bir deri hastalığıdır (1).

Hastalık ilk kez 14. yüzyılda Fransız cerrah Guy de Chauliac tarafından tanımlanmış; '*Goutterose*' (Fransızca: pembe damlacık) ya da '*Couperose*' (küperoz) terimleriyle ifade etmiştir. İzleyen yüzyıllarda farklı adlarla anılmakla birlikte, 1812 yılında Dr. Thomas Bateman tarafından *'acne rosacea'* adıyla tanımlanmış ve uzun yıllar akne vulgarisin bir alt formu olarak değerlendirilmiştir. 1891'de Dr. Henri G. Piffard tarafından yapılan sınıflandırma ile rozasenin akne vulgaristen ayrı, bağımsız bir klinik antite olduğu ortaya konmuştur (20, 21).

2.1.2. Epidemiyoloji

Rozase en sık 30–50 yaşları arasında başlar, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Özellikle açık tenli bireylerde prevalansı daha yüksektir (22). Eritem ve telenjiektazilerin koyu ten üzerinde klinik olarak ayırt edilmesinin güç olması, hastalığın bu popülasyonda olduğundan az rapor edilmesine ve tanının sıklıkla gecikmesine neden olmaktadır (23). Rozase genellikle erişkinlerde görülen bir hastalık olmakla birlikte çocukluk ve adölesan dönemde de başlangıç gösterebilmektedir. Bu yaş grubunda en sık oküler ve PPR klinik olarak gözlenmektedir (24).

Hastalığın gerçek insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, yapılan sistematik derlemeler rozasenin dünya genelinde erişkin popülasyonun önemli bir kısmını etkilediğini göstermektedir. Toplam 32 çalışma ve 41 farklı popülasyondan 26,5 milyon bireyin incelendiği geniş kapsamlı bir meta-analizde hastalığın genel prevalansı %5,46 (95% güven aralığı: %4,91–%6,04) olarak bildirilmiştir (25).

Rozasenin alt tiplerinin prevalansını belirlemek, tanım ve sınıflandırma farklılıkları nedeniyle güçleşmektedir. Alt tipler arasında en sık görülen form ETR olup, genel popülasyon çalışmalarında bu alt tipin prevalansı PPR'ye kıyasla yaklaşık

4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fimatöz tip nadir görülen bir alt tip olup çoğunlukla erkeklerde izlenmektedir (5).

2.1.3. Etiyopatogenez

Rozase vasküler hiperaktivite, katelisidinlerin aşırı ekspresyonu ve inflamazom komplekslerinin aktivasyonu gibi proinflamatuvar mekanizmaların rol aldığı kronik bir deri hastalığıdır. Bu yolaklar hastalığın patogenezine önemli ölçüde açıklık getirmiş olsa da rozasenin etiyopatogenezi tüm hastalarda tek bir biyolojik mekanizmayla açıklanamamaktadır. Genetik yatkınlık, konak immün yanıtındaki bireysel farklılıklar ve çeşitli çevresel tetikleyiciler hastalığın ortaya çıkış biçimini ve şiddetini belirleyen başlıca faktörlerdir. Bu etkenlerin karşılıklı etkileşimi hastalığın klinik görünümündeki çeşitliliği açıklamaktadır (26).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Rozase öyküsü bulanan aile bireylerine sahip kişilerde hastalığın ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (27). İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada rozase gelişiminde genetik faktörlerin %46 oranında etkili olduğu, kalan kısmın ise çevresel etkenlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

Genetik yatkınlık rozase patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Geniş ölçekli kohort çalışmalarında, majör doku uygunluk kompleksi sınıf II (major histocompatibility complex class II, MHC II) proteinlerini kodlayan bazı insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA) allellerinin rozase ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular rozasenin, antijen sunumu ve inflamatuvar yanıt mekanizmaları ile ilişkili immün aracılı bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu allellerin çölyak hastalığı ve tip I diyabet gibi sistemik immün hastalıklarla ilişkili olması, rozasenin sistemik immün yanıtlarla bağlantılı olabileceğini desteklemektedir (29).

Doğal bağışıklık sistemi bileşenlerinden Toll-benzeri reseptör 2 (toll-like receptor 2, TLR2), rozase patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Artmış TLR2 ekspresyonu keratinositlerde kallikrein-5 (kallikrein-related peptidase 5, KLK5) üretimini artırarak katelisidin antimikrobiyal peptid LL-37'nin aşırı salınımına yol açmakta; bu durum nükleer faktör kappa B (NF-κB) aracılığıyla proinflamatuvar

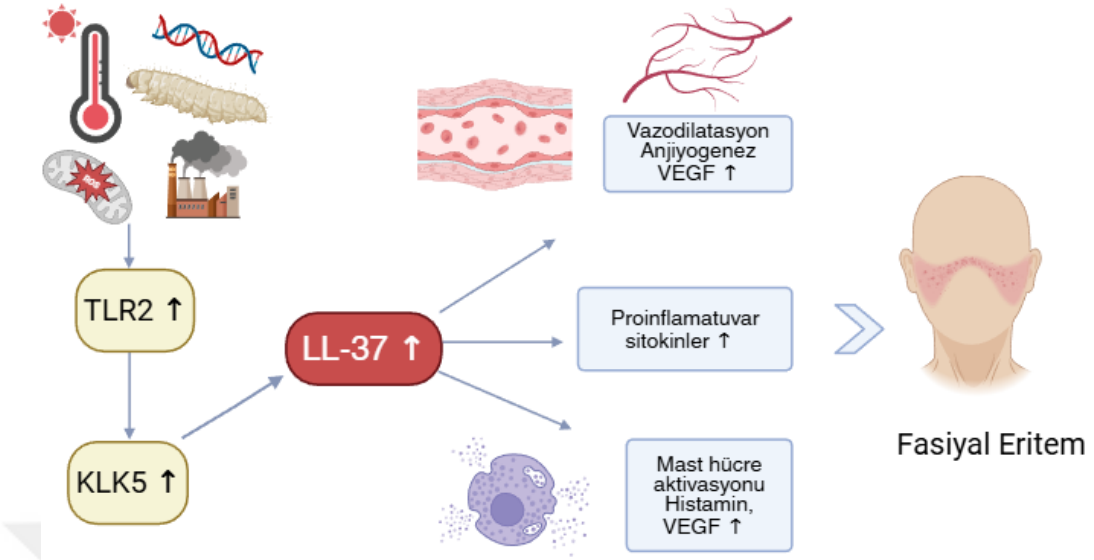
sitokinlerin salınımını tetiklemektedir. Th17 yanıtının güçlenmesi ve IL-17 artışı, vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) üzerinden vasküler dilatasyon ve eritem şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu immün ve vasküler mekanizmalar, rozasede kalıcı eritemin temel patofizyolojik bileşenlerini oluşturmaktadır (30-36).

2.1.3.2. İmmün sistem

Rozase, doğal ve kazanılmış immün yanıtların düzenlenmesindeki bozukluklardan kaynaklanan kompleks bir inflamatuvar hastalıktır. Özellikle TLR2–KLK5–LL-37 eksenindeki disregülasyon, rozase patogenezinde en kapsamlı biçimde incelenen mekanizmaların başında gelmektedir (2).

TLR2, keratinositler, mast hücreleri ve fibroblastlar başta olmak üzere çeşitli deri hücrelerinde eksprese edilen ve doğal immün yanıtın başlatılmasında rol oynayan bir patern tanıma reseptörüdür. Rozaseli hastalarda artmış TLR2 ekspresyonu, çevresel uyaranlara karşı gelişen aşırı inflamatuvar yanıtın temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. TLR2 aktivasyonu, NF-κB sinyal yolunun uyarılması yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini artırmaktadır (37-41)

Katelisidin antimikrobiyal peptid hCAP-18, KLK5 aracılığıyla aktif formu olan LL-37'ye dönüştürülmektedir. Rozaseli hastalarda KLK5 aktivitesindeki artış, LL-37 birikimine ve inflamatuvar yanıtın güçlenmesine yol açmaktadır(42-44) Artmış LL-37 düzeyleri; NF-κB, IL-17 ve VEGF aracılığıyla vasküler dilatasyon, artmış damar geçirgenliği ve kalıcı eritem gelişimine katkıda bulunmaktadır (Şekil 1) (30-36).



Şekil 1. Rozase patogenezinde TLR2–KLK5–LL-37 ekseni. (Bu illüstrasyon BioRender.com kullanılarak oluşturulmuştur.)

Bu immün ve vasküler mekanizmalar, rozasede persistan eritemin temel patofizyolojik altyapısını oluşturmaktadır.

2.1.3.3. Nöroimmün ve nörovasküler disregülasyon

Rozasenin patofizyolojisi vasküler disregülasyonla yakından ilişkilidir. Persistan eritem ve flushing; artmış kutanöz kan akımı, vazodilatasyon, anjiyogenez, damar geçirgenliğinde artış ve bu süreçlerin temel mediatörlerinden biri olan VEGF düzeylerindeki artış ile açıklanmaktadır (45-49).

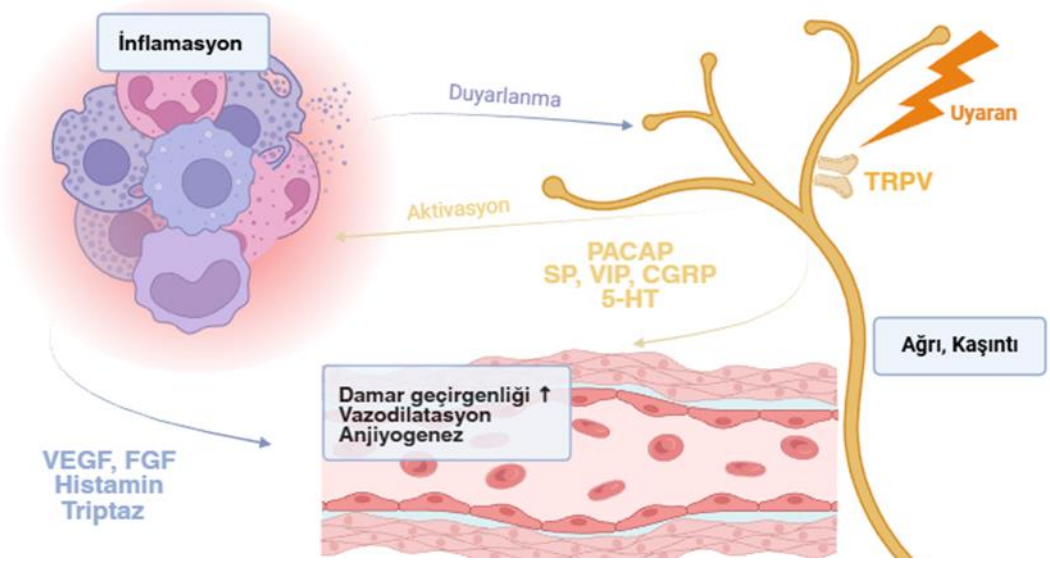
Rozasede vasküler disregülasyonun temelinde proanjiyojenik mediatörlerin aktivasyonu yer almaktadır. LL37; formil peptid reseptörü 1 (formyl peptide receptor 1, FPR1) ve epidermal büyüme faktörü reseptörleri (epidermal growth factor receptor, EGFR) üzerinden epitel hücrelerinde sinyal yolaklarını aktive ederek anjiyogeneze katkıda bulunmakta, keratinositlerde VEGF üretimini artırmaktadır (42). Ayrıca LL37'nin endotel hücrelerinde rapamisinin mekanistik hedefi kompleksi 1 (mechanistic target of rapamiycin complex 1, mTORC1) sinyal yolağını aktive ederek vasküler proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir (50).

Rozase lezyonlarında artmış sayıda bulunan mast hücreleri; VEGF, fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF), histamin ve triptaz gibi çok sayıda

proanjiyojenik ve vazodilatör mediatör salgılayarak vasküler yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (51).

Bunun yanı sıra, rozase patogenezinde nöroimmün ve nörovasküler etkileşimlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (52). Geçici reseptör potansiyeli (transient receptor potential, TRP) iyon kanalları, duyusal nöronlar ve nöronal olmayan hücrelerde eksprese edilmekte olup flushing, yanma hissi ve vazodilatasyon ile ilişkili semptomların gelişiminde rol oynamaktadır. TRP kanallarının aktivasyonu sonrası salınan kalsitonin gen ilişkili peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP) ve substance P (SP) gibi nöropeptidler, damar geçirgenliğini ve vazodilatasyonu artırarak eritemin artmasına katkıda bulunmaktadır (53-57).

Mast hücreleri ile duyusal nöronlar arasındaki yakın anatomik ilişki, bu iki hücre tipi arasında çift yönlü bir etkileşim oluşmasına olanak sağlamaktadır. Nöronlardan salınan nöropeptidler mast hücre aktivasyonunu artırırken, mast hücrelerinden salınan mediatörler de duyusal nöronları duyarlılaştırarak nörojenik inflamasyonun sürekliliğine neden olmaktadır (58-64). Bu nöroimmün ve vasküler mekanizmalar, rozasede persistan eritem ve flushingin patofizyolojik temelini oluşturmaktadır. Brimonidin etkisini en son basamakta vazokonstriksiyon oluşturarak gösterir (Şekil 2).



Şekil 2. Rozasede nöroimmün ve nörovasküler etkileşimler. (Bu illüstrasyon BioRender.com kullanılarak oluşturulmuştur.)

2.1.3.4. Epidermal bariyer disfonksiyonu

Rozase hastalarında artmış cilt pH'sı, transepidermal su kaybı (transepidermal water loss, TEWL) ve azalmış stratum korneum hidrasyonu nedeniyle cilt sıklıkla kuru ve hassas özellik göstermektedir (65, 66). Bu değişikliklerin, epidermal bariyer bütünlüğünün korunmasında rol oynayan sıkı bağlantı (tight junction, TJ) bileşenlerinden klaudin proteinlerinin ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (67).

Epidermal kalsiyum gradyanı, bariyer bütünlüğünün sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir. Rozasede TRP kanallarındaki fonksiyonel bozukluklara bağlı gelişen kalsiyum dengesizliğinin, epidermal bariyer hasarına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (68, 69). Bozulmuş bariyer bütünlüğü, irritan ve mikrobiyal antijenlerin deriye penetrasyonunu kolaylaştırarak inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine zemin hazırlamaktadır (70).

2.1.3.5. Mikroorganizmalar

Bakteriler, virüsler, mantarlar ve akarlar gibi çeşitli mikroorganizmaların deri üzerinde ve içinde kolonize olmasıyla oluşan kutanöz mikrobiyota, epidermal bariyer fonksiyonunun vazgeçilmez bir bileşenidir. Mikrobiyotanın kompozisyonu; cinsiyet,

yaş gibi konağa ait faktörlerin yanı sıra pH, sıcaklık ve lipid bileşimi gibi lokal çevresel parametreler tarafından belirlenmektedir (2).

Kutanöz mikrobiyota, epidermal bariyer bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynamaktadır. Rozasede mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler saptanmış olup, özellikle *Demodex folliculorum* yoğunluğunun artışı hastalık ile ilişkilendirilmiştir (71). Demodeks yoğunluğunun artması, epidermal bariyer bütünlüğünü bozarak inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir (72)

Demodeks kaynaklı antijenlerin TLR2 ve Nod benzeri reseptör prin bölgesi-3 (Nod like receptor pyrin domain 3- NLRP3) inflamazomu üzerinden immün yanıtı aktive ettiği, bunun sonucunda IL-1β üretiminin arttığı gösterilmiştir (73, 74). Artmış akar yoğunluğu, kıl folikülleri ve sebase bezlerin tıkanmasına yol açarak bariyer disfonksiyonunu derinleştirebileceği bildirilmiştir (75, 76). Bu mekanizmalar, rozasede bariyer bozukluğu ile inflamasyon arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir (2).

2.1.3.6. Metabolik disfonksiyon

Rozase hipertansiyon, dislipidemi, tiroid hastalıkları, obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalarda rozase hastalarında aminoasit, yağ asidi ve safra asitlerinde değişiklikler, artmış oksidatif stres, düşük antioksidan düzeyleri ve bozulmuş sebase bez fonksiyonları bildirilmiştir. Bu bulgular, metabolik disfonksiyonun rozase patogenezine katkıda bulunduğunu ve tedavi stratejileri açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir (2).

2.1.3.7. Sebase bez disfonksiyonu ve hücresel stres

Rozase lezyonlarının sebase bezlerden zengin yüzün santral bölgelerinde yoğunlaşması ve fimatöz rozase alt tipinde sebase gland hiperplazisinin belirgin olması, sebase bez disfonksiyonunun hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sebum sekresyonu cilt hidrasyonunun sürdürülmesi ve TEWL azaltılması açısından kritik öneme sahiptir. Rozasede sebase bez disfonksiyonu; inflamatuvar süreçler, mikrobiyotadaki değişiklikler ve nöroendokrin regülasyon bozuklukları ile ilişkili olarak gelişebilmektedir (2).

Sebum bileşimindeki değişikliklerin epidermal bariyer bütünlüğünü bozarak inflamasyonu artırabileceği, ayrıca bazı mikroorganizmalar için uygun bir ortam oluşturarak inflamatuvar yanıtı şiddetlendirebileceği bildirilmiştir. Nitekim sebase bez yoğunluğu ile demodeks proliferasyonu arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (77). Bununla birlikte, mevcut veriler sebase bez disfonksiyonunun rozase patogenezinde rol oynadığını ancak hastalığın yalnızca bu mekanizma ile açıklanamayacağını göstermektedir.

Hücresel stres mekanizmaları da rozase patogenezine katkıda bulunmaktadır. Rozase hastalarında oksidatif stres dengesinin bozulduğu; nötrofillerin reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS) üretimi ve lipid peroksidasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtın arttığı bildirilmiştir (78-80). Ayrıca endoplazmik retikulum (ER) stresinin, katelisidin üretimini ve TLR2 ekspresyonunu artırarak inflamasyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (35, 81). Bu mekanizmalar, rozasede inflamasyonun sürekliliğine katkıda bulunmaktadır.

2.1.3.8. Çevresel tetikleyiciler

Rozaseyi tetikleyen veya alevlendiren çevresel faktörler arasında UV radyasyon, sıcaklık değişimleri, baharatlı yiyecekler, alkol ve psikolojik stres yer almaktadır. Bu faktörlerin TRP iyon kanallarının aktivasyonu, oksidatif stres ve ER stresi aracılığıyla inflamatuvar ve vasküler yanıtları güçlendirdiği düşünülmektedir (42).

UV ışığının matriks metalloproteinazlar (MMP), VEGF ve FGF ekspresyonunu artırarak anjiyogenez ve vazodilatasyona katkıda bulunduğu; aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak inflamasyonu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (82-84).

Psikolojik stresin, hipotalamus–hipofiz–adrenal (hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) aksı aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yolakları uyardığı ve epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (85). Bu süreçler, rozasede eritem ve flushing ataklarının ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde rol oynayabilmektedir.

Tüm bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, rozasede eritem ve flushingin çoklu patofizyolojik süreçlerin ortak sonucu olduğu ancak klinik olarak en

belirgin bulgunun vazodilatasyon olduğu görülmektedir. Bu durum, vazokonstriktif ajanların semptom kontrolünde hedeflenmesini rasyonel kılmaktadır.

2.1.4. Klinik ve Sınıflandırma

Rozase, çoğunlukla yüzün santral bölgesini tutan alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik bir deri hastalığıdır. Rozasenin tanısı ve alt tip temelli sınıflandırmasına yönelik ilk sistem, Ulusal Rozase Derneği Uzman Komitesi tarafından 2002 yılında önerilmiştir. Bu sınıflamada tanı için gerekli primer ve sekonder özellikler tanımlanmış; ayrıca hastalık dört alt tip (1. ETR, 2. PPR, 3. Fimatöz tip, 4. Oküler tip) ve bir varyant (granülomatöz rozase) olarak sınıflandırılmıştır (3).

2.1.4.1. Eritematotelenjiektatik rozase

ETR esas olarak tekrarlayan flushing atakları ve santral yüzde kalıcı eritem ile karakterizedir. Telenjiektaziler bu alt tipte sık gözlenen bir bulgu olmakla birlikte tanı için zorunlu değildir. Santral yüzde ödem, yanma ve batma hissi, ciltte pürüzlülük veya pullanma da eşlik edebilen diğer klinik bulgular arasında yer alır. Ayrıca, bu alt tip ile başvuran hastalarda tek başına flushing öyküsünün bulunması sık bildirilen bir durumdur.

2.1.4.2. Papülopüstüler rozase

PPR santral yüzde kalıcı eritem ile geçici papül ve/veya püstüllerin görülmesiyle karakterizedir. Lezyonlar çoğunlukla santral yüzde yerleşmekle birlikte periorifisiyel alanlarda da ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak akne vulgaris ile benzerlik göstermekle birlikte komedonların yokluğu ayırıcı tanıda temel özelliktir. Bununla birlikte, rozase ve akne eş zamanlı olarak görülebilir ve bu durumda hastalarda hem komedonlar hem de rozaseye özgü papül ve püstüller birlikte izlenebilir. Hastalar sıklıkla yanma ve batma hissi bildirmektedir.

PPR genellikle ETR ile birlikte veya onu takiben gelişir. Bu olgularda telenjiektazilerin klinik olarak ayırt edilmesi; eritem, papül ve püstüller nedeniyle güçleşebilir. Ancak tedavi sonrasında lezyonların gerilemesiyle telenjiektaziler daha belirgin hale gelebilir.

2.1.4.3. Fimatöz rozase

Fimatöz rozase, deride kalınlaşma, yüzeyde düzensiz nodüler görünüm ve doku hipertrofisi ile karakterizedir. En sık burunda (rinofima) görülmekle birlikte çene, alın, yanak ve kulak gibi diğer yüz bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Tutulan alanlarda sıklıkla genişlemiş folliküller ve telenjiektaziler izlenir. Fimatöz alt tip genellikle ETR veya PPR'yi takiben ya da bu alt tiplerle birlikte gelişir.

2.1.4.4. Oküler rozase

Oküler rozase, gözlerde sulanma, kızarıklık, yabancı cisim hissi, yanma, kuruluk, fotofobi, bulanık görme ile konjonktiva ve kapak kenar telenjiektazi gibi semptom-bulgularla karakterizedir. Hastalığa ayrıca blefarit, konjonktivit, şalazyon ve hordeolum eşlik edebilir. Korneal komplikasyonlar görme keskinliğinde azalmaya yol açabileceği için oftalmolojik değerlendirme büyük önem taşır. Tanı çoğunlukla kutanöz bulgular eşliğinde konulsa da olguların yaklaşık %20'sinde oküler semptomların deri bulgularından önce gelişebileceği bilinmektedir.

Alt tip temelli sınıflandırmanın rozasenin klinik çeşitliliğini yeterince yansıtamaması ve araştırmalarda heterojenliğe yol açması nedeniyle, 2017 yılında Rozase Konsensusu tarafından fenotip temelli bir yaklaşım önerilmiş ve bu yaklaşım daha sonra Ulusal Rozase Derneği tarafından da benimsenmiştir (4). Bu sistemde genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen, gözlemlenebilir klinik özellikler temel alınarak fenotipler üç grupta sınıflandırılmıştır:

Tanısal fenotipler: Kalıcı sentrofasiyal eritem, fimatöz değişiklikler

Majör fenotipler: Flushing, papül-püstüller, telenjiektaziler ve oküler bulgular

Minör fenotipler: Yanma-batma hissi, cilt kuruluğu, ödem ve diğer nonspesifik oküler semptomlar

Rozase tanısı için en az bir tanısal fenotipin veya iki majör fenotipin varlığı yeterli kabul edilmektedir (86). Fenotip temelli yaklaşım, özellikle kalıcı eritemin rozase tanısındaki merkezi rolünü vurgulaması ve tedavi yanıtının daha objektif biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

2.1.5. Tedavi Yaklaşımı

2.1.5.1. Genel önlemler

Rozase yönetiminde hastaların hastalığın kronik ve alevlenmelerle seyreden doğası ile bireysel tetikleyiciler konusunda erken dönemde bilgilendirilmesi, tedaviye uyumu ve hasta–hekim iş birliğini güçlendiren temel bir basamaktır. Güncel yaklaşımlar, cilt bariyerinin onarımının erken dönemde başlatılmasını ve hem alevlenme hem de idame döneminde sürdürülmesini önermektedir; çünkü bariyer disfonksiyonu, topikal/sistemik tedavilerin tolerabilitesini azaltarak klinik yararı sınırlayabilmektedir (87).

Cilt bakımının temel unsurları nazik temizleyiciler, nemlendiriciler ve güneşten korunmadır. Fizyolojik cilt pH'ına yakın, iritan potansiyeli düşük temizleyicilerin tercih edilmesi; sabun, deterjan, parfüm içeren ve alkali pH'lı ürünlerden kaçınılması önerilir. Nemlendiriciler, stratum korneum hidrasyonunu artırıp transepidermal su kaybını azaltarak bariyer bütünlüğüne katkı sağlar (88, 89). Güneşten korunma rozase yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır; günlük en az SPF 30, geniş spektrumlu ürünlerin kullanımı önerilir. Mineral filtreli (çinko oksit, titanyum dioksit) ürünler sıklıkla daha iyi tolere edilir; renkli/yeşil pigmentli ürünler kozmetik kamuflaj ile memnuniyeti artırabilir (90).

2.1.5.2. Medikal tedaviler

Rozase tedavisi, klinik fenotip ve baskın bulguya göre (kalıcı eritem/flushing, inflamatuvar lezyonlar, fimatöz değişiklikler, oküler tutulum) bireyselleştirilir. Papülopüstüler ağırlıklı olgularda antiinflamatuvar özellikli sistemik antibiyotikler ve çeşitli topikal antiinflamatuvar/anti-demodeks ajanlar tercih edilebilirken, ETR'de temel hedef çoğunlukla persistan santral yüz eriteminin ve flushingin kontrolüdür (Tablo 1) (1, 91).

Tablo 1. Rozase tedavisinde kullanılan sistemik ve topikal ajanlar

Hedef Mekanizma	Tedavi Seçeneği	Farmakolojik Etki ve Uygulama Yolu	Klinik Durum
İmmün Disregülasyon ve İnflamasyon	Doksisiklin (40 mg subantibiyotik doz)	Oral; kemotaksis, ROS üretimi ve MMP aktivitesini baskılayarak eritem ve inflamasyonu azaltmaktadır (87, 92).	FDA onaylı
	Azelaik asit	Topikal; KLK5 ve katelisidin baskılanması yoluyla proinflamatuar sitokinleri azaltır (93, 94).	FDA onaylı
	İzotretinoin	Oral; TLR-2 ekspresyonunu azaltır, sebum üretimini ve sebase bez hacmini düşürür (91, 95, 96).	Kılavuzlar ve uzman görüşü
	Pimekrolimus	Topikal; kalsinörin inhibisyonu yoluyla T lenfosit ve mast hücre aktivasyonunu baskılar, inflamatuvar yanıtı azaltır (97).	Kılavuzlar ve uzman görüşü
Vasküler Disregülasyon	Brimonidin	Topikal; selektif α2-adrenerjik agonist olarak vazokonstriksiyon oluşturur (2, 91).	FDA onaylı
	Oksimetazolin	Topikal; α1-adrenerjik agonist etki ile persistan fasiyal eritemi azaltır (98).	FDA onaylı
Antimikrobiyal	Metronidazol	Topikal; nötrofil kaynaklı ROS üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (2, 99).	FDA onaylı
	İvermektin	Topikal; Demodeks eliminasyonu sağlar, IL-10 artışı ve IL-1β ile TNF-α baskılanması yoluyla antiinflamatuvar etki gösterir (1, 100).	FDA onaylı
	Mikrokapsüllü benzoil peroksit (BPO)	Topikal; mikrokapsül teknolojisi ile kontrollü salınım sağlayarak inflamatuvar lezyon sayısını azaltır, cilt irritasyonunu minimalize eder (100, 101).	FDA onaylı

Persistan eritemin yönetiminde topikal vazokonstriktör ajanlar klinik kullanımda önemli bir yer tutar. Bu bağlamda α-adrenerjik agonistlerin (brimonidin, oksimetazolin) hızlı etki başlangıcı ile eritem şiddetinde kısa süreli belirgin azalma

sağlayabildiği bildirilmiştir (1, 91, 98, 102). Flushing için bazı sistemik seçenekler (örn. β-blokerler) bildirilmekle birlikte mevcut verilerin kalitesi sınırlı ve heterojendir (103). Ayrıca lazer ve ışık temelli tedaviler, özellikle vasküler bulguların (eritem/telenjiektazi) yönetiminde tamamlayıcı seçenekler arasında değerlendirilmektedir (1).

ETR'de temel klinik sorun kalıcı santral yüz eritemidir ve bu bulguya yönelik tedaviler çoğunlukla vasküler yanıtı hedefler. Bu bağlamda topikal α-adrenerjik agonistler, persistan eritem üzerinde hızlı ve belirgin etki sağlayabilen başlıca ajanlar arasında yer alır. Bu nedenle bir sonraki bölümde, ETR'ye bağlı persistan eritem tedavisinde kullanılan brimonidinin farmakolojik özellikleri, klinik etkinliği ve güvenlilik verileri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.2. BRİMONİDİN

2.2.1. Farmakolojik Özellikler

BT, yüksek selektif bir α2-adrenerjik reseptör agonistidir (α2: α1 aktivitesi 1000:1) (11). İlk olarak 1996 yılında açık açılı glokom tedavisinde topikal oftalmik solüsyon formuyla kullanıma girmiş, 2013 yılında ise %0,33 jel (içeriğinde % 0,5 brimonidin tartarat tuzu bulunur) formu rozaseye bağlı persistan yüz eriteminin tedavisi için FDA onayı almıştır (10).

BT etkisini yüzeyel kutanöz damar duvarlarındaki düz kas hücrelerinde bulunan α-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon oluşturarak gösterir. Ancak dermal papiller düzeydeki küçük damarlar ve telenjiektaziler tam gelişmiş bir düz kas tabakasına sahip olmadıkları için bu yanıttan etkilenmezler (9).

Yapılan çalışmalarda, α2 reseptör alt tiplerinden arteriyel yapılarda α2A, α2B ve α2D'nin, venöz yapılarda ise α2A, α2C ve α2D'nin fonksiyonel olarak daha baskın rol oynadığı gösterilmiştir (104). BT α2A alt tipine yüksek selektivitesi hem arterlerde hem de venlerde belirgin vazokonstriksiyon sağlamaktadır. Ayrıca insan ve hayvan modellerinde inflamasyona bağlı ödemin azalması, ilacın antiinflamatuvar özelliklerini desteklemektedir (12). Ek olarak BT'nin nörojenik aktiviteyi ve nötrofil infiltrasyonunu baskılayarak akut kutanöz inflamasyonu azaltabildiği gösterilmiştir (105).

Randomize kontrollü klinik çalışmalar, brimonidinin rozaseye bağlı persistan yüz eritemi üzerinde hızlı etki başlangıcı ile klinik olarak anlamlı iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Faz III çalışmalarda, klinisyen ve hasta değerlendirme ölçekleri kullanılarak eritem şiddetinde belirgin azalma bildirilmiş ve bu etkinin gün içinde saatler boyunca sürdüğü gösterilmiştir. Uzun dönem çalışmalarda ise tedavi etkinliğinin korunduğu ve taşiflaksi gelişmediği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, klinik düzelmenin altında yatan mikrovasküler değişiklikleri objektif olarak değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır (18, 19).

2.2.2. Klinik Kullanım ve Etkinlik

BT'nin rozaseye bağlı persistan eritem üzerindeki klinik etkinliği, farklı konsantrasyonlarda randomize kontrollü çalışmalarla ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Orta–şiddetli yüz eritemi bulunan rozase hastalarında yapılan çok merkezli çalışmalarda, BT jel uygulamasının plaseboya kıyasla hızlı etki başlangıcı sağladığı ve klinik olarak anlamlı eritem azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Eritem şiddeti, Klinisyenin Eritem Değerlendirmesi (KED) ve Hastanın Kendini Değerlendirmesi (HKD) ölçekleri ile objektif renk ölçüm yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalarda tek doz BT jel uygulamasını takiben 30 dakika içinde eritemde anlamlı azalma gözlenmiş; etkinin gün içinde saatler boyunca sürdüğü ve en belirgin klinik iyileşmenin ilk 2–8 saatlik zaman diliminde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda uygulanan BT jel gruplarında, KED ve HKD skorlarında plaseboya kıyasla belirgin derecede daha yüksek iyileşme oranları saptanmış ve bu bulgular ilacın eritem üzerindeki etkisinin doza bağımlı olduğunu göstermiştir.(13).

Toplam 537 hastayı içeren Faz III randomize kontrollü çalışmalarda, dört haftalık tedavi süresi sonunda BT jel grubunda, klinisyen ve hasta değerlendirme ölçeklerinin her ikisinde de anlamlı düzelme oranları plaseboya kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bir yıl süreyle yürütülen açık etiketli uzun dönem çalışmalarda, BT'nin klinik etkinliğinin zaman içinde korunduğu ve taşiflaksi gelişmediği bildirilmiştir (14, 15).

Hasta memnuniyetini değerlendiren çalışmalarda, KED ve HKD skorlarındaki iyileşmenin hastaların yüz görünümüne ilişkin algılarına da anlamlı biçimde yansıdığı

ve bu parametreler arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. BT'nin papülopüstüler lezyonlar üzerindeki etkisi spesifik olarak değerlendirilmemiş olmakla birlikte, eş zamanlı uygulanan PPR tedavileriyle birlikte kullanımının inflamatuvar lezyonlar üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (15-17).

2.2.3. Diğer Klinik Kullanım Alanları

BT'nin rozaseye bağlı persistan eritem üzerindeki etkinliğinin yanı sıra, farklı klinik durumlarda da potansiyel terapötik faydalar sağladığı bildirilmiştir. Bu kullanım alanları, ilacın vazokonstriktör, antiinflamatuvar ve nörojenik modülatör özellikleriyle ilişkilidir.

Alkol flushing sendromu (alcohol flushing syndrome, AFS), aldehit dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı olarak alkol alımını takiben gelişen geçici yüz eritemi ve flushing ile karakterizedir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, topikal BT uygulamasının alkolle indüklenen eritemi anlamlı düzeyde azalttığı ve bu etkinin uygulamadan sonraki saatler boyunca sürdüğü gösterilmiştir (106)

BT'nin hemostatik etkisi de klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Mohs mikrocerrahisi ve tırnak cerrahisi gibi dermatolojik girişimlerde, topikal BT uygulamasının kanamayı hızlı ve etkili biçimde azalttığı, elektrokoter gereksinimini düşürdüğü ve postoperatif eritemi azalttığı bildirilmiştir (107, 108).

Ayrıca BT'nin lazer ve ışık temelli tedaviler sonrası gelişen inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği gösterilmiştir. IPL ve fotodinamik tedavi sonrası uygulandığında eritemin belirgin şekilde azaldığı ve hasta konforunun arttığı bildirilmiştir (109, 110). Postakne eritemi olan olgularda da topikal BT kullanımının klinik iyileşme sağladığına dair veriler mevcuttur (111).

Bu bulgular, BT'nin yalnızca rozaseye bağlı eritemde değil, farklı vasküler ve inflamatuvar dermatozlarda da potansiyel kullanım alanları bulunduğunu düşündürmektedir.

2.2.4. Yan Etkiler

Topikal BT kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler çoğunlukla hafif ve geçici lokal reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkmakta olup, nadir olgularda sistemik etkiler de rapor edilmiştir.

2.2.4.1 Sistemik yan etkiler

Shagalov ve ark. tarafından bildirilen iki olguda, 70 ve 90 yaşındaki hastalara Mohs mikrocerrahisi ve elektrodessikasyon sonrası hemostazı artırmak amacıyla topikal BT uygulamasının ardından yaklaşık bir saat içinde ani mental durum bozulması ve bilinç kaybı geliştiği bildirilmiştir. Nörogörüntüleme (BT, MRG) ve laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu saptanmamış, klinik tablo 12–18 saat içinde kendiliğinden düzelmiştir. Bu olgular özellikle ileri yaş grubunda BT'nin merkezi sinir sistemi üzerinde depresan etki gösterebileceğine işaret etmektedir (112).

2.2.4.2. Lokal yan etkiler ve genel güvenirlilik

%0,33 BT jel ile yürütülen Faz III randomize kontrollü çalışmalar ve uzun dönem açık etiketli güvenlilik çalışmaları, ilacın genel olarak iyi tolere edilen ve güvenli bir topikal ajan olduğunu göstermiştir. Bildirilen yan etkilerin sıklığı düşük olup, şiddetleri çoğunlukla hafif veya orta düzeydedir. En sık gözlenen lokal yan etkiler arasında eritem, flushing, irritasyon, ciltte rahatsızlık hissi, pruritus ve nadiren alerjik kontakt dermatit yer almaktadır. Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve çoğu olguda kısa süreli, aralıklı ve kendini sınırlayıcı nitelikte seyretmektedir (14, 15, 113).

Faz III çalışmalarda flushing ve eritem insidansı BT grubunda plasebo grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın diğer lokal yan etkilerin sıklığı iki grup arasında benzer düzeydedir (14). Bu bulgu, flushing ve eritemin BT'nin farmakodinamik özellikleriyle ilişkili olabileceğini; diğer reaksiyonların ise rozase hastalarında mevcut olan artmış kutanöz duyarlılığın bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir (113).

2.2.4.3. Rebound etkisi ve paradoksal eritem

Rebound etkisi, bir farmakolojik uyaranın ortadan kaldırılmasını takiben ortaya çıkan ters yönlü fizyolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Alfa-adrenerjik reseptör agonistlerinin nazal ve oftalmik formlarında rebound reaksiyonların gelişebildiği daha önce bildirilmiştir (114, 115). Bu nedenle, BT jel ile yürütülen Faz IIb ve Faz III klinik çalışmalarda tedavinin kesilmesini takiben olası rebound etkisi özellikle değerlendirilmiştir. Ancak tedavinin sonlandırılmasını izleyen 24 saat, 7 gün,

2 hafta ve 4 haftalık takiplerde klinik olarak anlamlı bir rebound etkisi saptanmamıştır. Bu bulgular, klasik tanımıyla rebound reaksiyonların BT jel tedavisi sonrası sık görülen bir yan etki olmadığını göstermektedir (113).

Buna karşın literatürde, BT tedavisi sırasında ortaya çıkan bazı eritem artışları "rebound" olarak tanımlanmıştır. Ancak bu olgular, ilacın kesilmesini takiben değil, aktif kullanım süresi içerisinde gelişmiştir (116, 117). Dolayısıyla klasik anlamda rebound etkisi ile tedavi sırasında gözlenen paradoksal eritemin klinik olarak ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır (113).

Paradoksal eritem, ilacın kesilmesinden sonra değil, BT uygulamasını takiben genellikle ilk 3–12 saat içinde ortaya çıkmakta ve bazı olgularda başlangıç düzeyinden daha şiddetli eritem ile seyredebilmektedir. Bu durum, klasik rebound etkisinden farklı olarak aktif tedavi döneminde görülen, çoğunlukla geçici bir yan etki olarak değerlendirilmektedir. Klinik gözlemler, paradoksal eritemin genellikle tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıktığını ve düzenli kullanım ile sıklığının azaldığını göstermektedir (118).

BT uygulamasını takiben gelişen paradoksal eritemin patogenezinde birden fazla mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Lokal inflamasyon ve perivasküler inflamatuvar hücrelerdeki fonksiyonel adrenerjik reseptör anormallikleri vazodilatasyona yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra, reseptör saturasyonu ve farklı adrenerjik reseptör alt tiplerinin değişen ligand afiniteleri vazomotor yanıtların heterojenleşmesine neden olabilmektedir. Epidermal bariyer disfonksiyonu sonucunda BT'nin deride yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşması, endotelyal ve presinaptik reseptörler üzerinden daha güçlü vazodilatör yanıtların gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca genetik yatkınlık ve adrenerjik reseptör polimorfizmleri, düz kas hücrelerinde farklı yanıtların ortaya çıkmasına katkıda bulunarak klinik düzeyde eritem şiddetini etkileyebilmektedir (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE ETİK İLKELER

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

Çalışma, T.C. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.04.2025 tarihli 502 karar numarası ile onay almıştır **(EK-2).** Araştırmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE TASARIMI

Bu çalışma, tek merkezli, iki fazlı prospektif klinik araştırma olarak planlandı: (i) randomize, plasebo kontrollü, çift kör, split-face faz; (ii) açık etiketli, tek kollu aktif tedavi fazı

Çalışma, Mayıs 2025 – Eylül 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüştür.

3.3. KATILIMCILAR

Amerikan Ulusal Rozase Derneği'nin tanı kriterleri doğrultusunda klinik olarak ETR tanısı konulan, 18 yaş ve üzeri toplam 45 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmayı 38 hasta, protokol gerekliliklerini eksiksiz yerine getirerek tamamlamıştır.

Araştırmaya; 18 yaş altındaki bireyler, yüzde üç veya daha fazla inflamatuvar lezyonu bulunan hastalar, daha önce BT kullanmış olanlar, rozase veya diğer dermatozlar nedeniyle yakın dönemde topikal ve/veya sistemik tedavi almış olup ilacın arınma süresi tamamlanmamış hastalar, diğer yüz dermatozlarına sahip bireyler (seboreik dermatit, akut lupus eritematozus, şiddetli aktinik hasar, perioral dermatit vb.) ile gebelik veya emzirme döneminde bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Katılımcılar, çalışma süresince istedikleri zaman gönüllü olarak çalışmadan çekilme hakkına sahipti.

3.4. RANDOMİZASYON VE KÖRLEME

Çalışmada, ilacın uygulanacağı yüz yarımı (sağ veya sol), blok randomizasyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Randomizasyon işlemi, https://www.randomizer.org web sitesi aracılığıyla her hasta için bağımsız bir araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş ve hasta kimlik bilgileri ile ilişkilendirilmeden kodlanmıştır.

Çalışmanın birinci aşaması, prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör tasarımda yürütülmüştür. Bu aşamada hem hastalar hem de klinik değerlendirmeleri yapan dermatologlar, hangi yüz yarısına %0,33 BT jel ve hangi yüz yarısına plasebo jel uygulandığı konusunda körlenmiştir. Uygulama tüpleri, dış görünüm ve kıvam açısından birbirinden ayırt edilemeyecek şekilde hazırlanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşaması ise prospektif, açık etiketli tasarımda yürütülmüş; bu fazda randomizasyon ve körleme uygulanmamış, tüm hastalara her iki yüz yarısına da aktif BT jel uygulanmıştır.

Klinik ve dermoskopik değerlendirmeler, tedavi protokolü hakkında bilgisi olmayan iki bağımsız dermatolog tarafından kör şekilde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca istatistiksel analiz sürecinde de veriler, grup kimlikleri gizlenmiş biçimde değerlendirilmiştir.

3.5. ÖLÇÜM ORTAMI VE STANDARDİZASYON

İşlem öncesinde tüm hastalar çalışma protokolü hakkında bilgilendirilmiş, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu **(EK-3)** okuyup imzalayarak yazılı onamları alınmıştır. Ölçüm sonuçlarının dış faktörlerden etkilenmemesi için hastalardan, ölçümden önceki 24 saat içinde yüz bölgesine kozmetik ürün uygulamamaları; en az iki saat önce egzersiz yapmamaları, sigara içmemeleri ve kafeinli içecekler tüketmemeleri istenmiştir.

Tüm ölçümler, 20–24°C sıcaklık ve %40–60 bağıl nem aralığındaki sabit ortamda, güneş ışığı ve hava akımından uzak koşullarda gerçekleştirilmiştir. Ölçüm öncesinde hastalar en az 20 dakika oturur pozisyonda bekletilmiştir. Klinik fotoğraflar sabit ışık koşullarında ve aynı kamera ayarlarıyla; dermoskopik görüntüler ise 10x büyütme oranında, aynı ışık şiddeti ve kamera ayarlarıyla kaydedilmiştir. Tüm ölçümler sabah 08:00–13:00 saatleri arasında, aynı araştırmacı tarafından ve aynı

cihazlar kullanılarak yapılmış, böylece çevresel ve sirkadiyen değişkenliklerin etkisi en aza indirilmiştir.

3.6. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ VE CİHAZLAR

3.6.1. Demografik ve Klinik Özellikler ile İlgili Parametreler

Araştırmada hastaların demografik ve klinik bilgilerinin kaydedildiği tez çalışma formu **(EK-4)** kullanıldı. Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), Fitzpatrick cilt fototipi (I-IV), komorbid hastalık varlığı (var/yok), ve komorbid hastalık tipi, düzenli kullanılan ilaçlar, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü (var/yok), vücut kitle indeksi (kg/m^2), hastalık başlangıç yaşı (yıl), hastalık süresi (yıl), rozase aile öyküsü (yok/1. derece akrabada var/2.derece akrabada var), son 6 ay içerisinde rozase için alınan tedavi, flushing tetikleyici faktörler ve fotokoruma alışkanlıkları değerlendirildi.

3.6.2. Klinik Değerlendirme

Klinik fotoğraflar, sabit ışık koşullarında, aynı arka plan önünde ve sabit kamera–hasta mesafesi korunarak çekilmiştir. Her katılımcıdan, sağ profil (sağ yarım yüz), sol profil (sol yarım yüz) ve frontal (önden görünüm) olmak üzere üç açıdan standart fotoğraf alınmıştır. Tüm fotoğraflar akıllı telefon (iPhone 16 Pro Max, Apple Inc., ABD) kullanılarak RAW formatında (48 MP) kaydedilmiştir. Kamera ayarları tüm çekimlerde sabit tutulmuştur. Fotoğraflar doğrudan cihaz belleğine kaydedilmiş, herhangi bir dijital düzenleme yapılmamıştır. Tüm görüntüler anonimleştirilmiş, her katılımcıya ait dosyalar kimlik bilgisi içermeyecek şekilde kod numarasıyla etiketlenmiştir.

Klinik değerlendirme bu standartize fotoğraflar üzerinden tedavi protokolü hakkında bilgisi olmayan iki bağımsız dermatolog tarafından kör (blinded) şekilde gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme sürecinde her hastaya ait sağ, sol ve frontal görünümler birlikte analiz edilmiştir. Değerlendiriciler arası uyum Intraclass Correlation Coefficient (ICC) yöntemiyle analiz edilmiştir.

Değerlendirmelerde klinisyenin eritem değerlendirmesi (KED) skorlama sistemi kullanılmıştır. KED yüz eritemini şiddetini tanımlamak amacıyla kullanılan

yarı-kantitatif bir ölçektir. KED her ölçüm zaman noktasında (0., 1. ve 3. saat ile 1. ay 0. ve 1. saat) yüzün sağ ve sol yarısı için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, BT uygulanan ve kontrol tarafı arasındaki farklılıkların bağımsız olarak analiz edilebilmesini sağlamıştır. KED ölçeğinin ayrıntıları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Klinik skorlama

Skor	Klinisyenin eritem değerlendirmesi (KED)
0	Eritem yok
1	Çok hafif eritem (Neredeyse temiz, zor seçilebiliyor)
2	Hafif eritem (Belirgin ancak yoğun değil)
3	Orta düzey eritem (Belirgin, açık kırmızı)
4	Şiddetli eritem (Koyu veya parlak kırmızı)

3.6.3. Biyofiziksel Ölçümler ve Değerlendirilen Parametreler

Eritem indeksi (Eİ), Mexameter® MX18 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) cihazı ile ölçüldü. Ölçüm noktası, malar çıkıntı (malar prominens) olarak belirlenmiştir. Bu bölgenin konumu, literatürde tanımlanan Hinderer çizgisi (ala–tragus hattı) ve Wilkinson'un lateral kantustan mandibula kenarına inen dik hattı esas alınarak, maksimum malar projeksiyonun gözlendiği anatomik alan olarak standardize edilmiştir.

Meksametre cihazının çalışma ilkesi, cilde gelen ışığın emilimi ve yansımasına dayanmaktadır. Cihazın probu, sabit bir basınçla cilde yerleştirilir. Prob, 568 nm (yeşil), 660 nm (kırmızı) ve 880 nm (kızılötesi) olmak üzere üç farklı dalga boyunda ışık yayar. Eİ için, 568 nm ve 660 nm dalga boylarındaki ışığın yoğunluğu hesaplanır ve cihazın yazılımı aracılığıyla, tutarlı referanslara göre belirlenen göreceli birimler (Arbitrary units, AU) cinsinden, 1 ile 1000 değerleri arasında nesnel bir sayısal değere dönüştürülür.

Her noktadan 3 ardışık ölçüm alınmış ve ortalama değer analizde kullanılmıştır. Bu yaklaşım, cihaz veya uygulayıcı kaynaklı küçük ölçüm farklılıklarını azaltarak sonuçların güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini artırmayı amaçlamıştır.

Eİ ölçümleri, tüm zaman noktalarında (0., 1., 3. saat ile 1.ay 0. ve 1. saat) yüzün sağ ve sol yarısı için bağımsız olarak yapılmıştır. Böylece BT uygulanan taraf

ile kontrol tarafı arasındaki objektif değişiklikler karşılaştırmalı olarak analiz edilebilmiştir.

3.6.4. Dermoskopik Ölçümler ve Değerlendirme

Dermoskopik görüntüler, yüzün sağ ve sol yarısında midpupiller hat ile burun alar bölgesinden geçen hayali transvers çizginin kesişim noktası referans alınarak elde edilmiştir. Bu anatomik referans, her hastada aynı bölgeden görüntü alınmasını sağlayarak ölçüm standardizasyonunu artırmıştır.

Görüntüler, cross-polarize modda, 10x büyütmede ve sabit ışık şiddetinde çalışan bir el dermoskopu (DermLite DL5, 3Gen Inc., ABD) kullanılarak kaydedilmiştir. Dermoskop, akıllı telefon kamerasına (iPhone 16 Pro Max, Apple Inc., ABD) uygun bağlantı aparatıyla sabitlenmiş ve dik açıyla, sabit basınçla deriye temas ettirilerek fotoğraflar alınmıştır. Fotoğraflar RAW formatında (48 MP) kaydedilmiş, tüm çekimlerde aynı kamera ayarları kullanılmıştır. Görüntüler doğrudan cihaz belleğine kaydedilmiş, tüm dosyalar anonimleştirilerek kod numaralarıyla etiketlenmiştir.

Değerlendirmeler bu standartize fotoğraflar üzerinden tedavi protokolü hakkında bilgisi olmayan iki bağımsız dermatolog tarafından kör (blinded) şekilde gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme öncesinde, gözlemcilere dermoskopik skorlamaya ilişkin örnek görüntüler üzerinden eğitim verilmiştir. Değerlendiriciler arası uyum Intraclass Correlation Coefficient (ICC) yöntemiyle analiz edilmiştir.

Dermoskopide vasküler ve eriteme ilişkin parametreler, tüm ölçüm noktalarında (1. gün 0. ve 1. saat ile 1. ay 0. ve 1. saat) değerlendirilmiştir. Kullanılan eritem yoğunluğu, damar yoğunluğu ve damar kalınlığı skorları araştırmanın amaç ve kapsamına uygun olarak araştırmacı tarafından oluşturulmuş yarı-kantitatif parametreler, çalışma öncesi pilot görüntüler üzerinde tanımlandı. Bu parametrelerin skorlama kriterleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Dermoskopik skorlamalar

Dermoskopik parametre	Skor Aralığı	Tanım
Dermoskopik Eritem Yoğunluk Skoru (DEYS)	0	Yok / Neredeyse normal
	1	Çok hafif (açık pembe)
	2	Hafif (Koyu pembe/ kırmızı)
	3	Şiddetli (Parlak kırmızı)
	4	Çok şiddetli (Koyu/ Morumsu/ Lividi kırmızı)
Dermoskopik Damar Yoğunluğu Alan Skoru (DDYAS)	0	Seyrek, zor seçilir damarlar (<%25)
	1	Damarlar alanın yarısından azını kaplıyor (%25-50)
	2	Damarlar alanın yarısından fazlasını kaplıyor (%50-75)
	3	Damarlar alanın neredeyse tamamını kaplıyor (>%75)
Ortalama Damar Kalınlığı Skoru (ODKS)	0	Damar yok veya sadece noktasal damar uçları
	1	İnce kılcal damarlar (zor seçilir, düşük kontrast)
	2	Orta kalınlıkta belirgin damarlar
	3	Geniş çaplı/kordon benzeri damarlar

3.6.5. Hasta Bildirimli Ölçekler

3.6.5.1. Hastanın kendini değerlendirmesi (HKD)

Hastalar, eritemin şiddetini hastanın kendini değerlendirme ölçeğini kullanarak puanlamıştır. Beş basamaklı bu ölçek 0-4 aralığında derecelendirilmiştir (0= yok, 1= çok az, 2= hafif, 3= orta, 4= şiddetli). Katılımcılar, her iki yüz yarımı için ayrı ayrı değerlendirme yaparak puan vermiştir. HKD ölçeği tüm ölçüm zaman noktalarında (1. Gün 0-1-3. saat ile 1.ay 0-1. saat) uygulanmıştır. Bu sayede hastaların öznel eritem algısındaki değişiklikler objektif ölçümlerle karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

3.6.5.2. Hastane anksiyete depresyon skalası (HADS)

HADS, anksiyete ve depresyon alt ölçeklerinden (7'şer madde) oluşmaktadır. Hastaların toplam anksiyete ve depresyon puanları; 0-7 puan: Normal, 8-10 puan: Sınırda, 11 ve üstü puan: Anormal olarak değerlendirildi **(EK-5).**

3.6.5.3. Skindeks-16

Hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla Skindeks-16 yaşam kalite ölçeği kullanılmıştır **(EK-6).** Skindeks-16, dermatolojik hastalıklara özgü bir yaşam kalitesi değerlendirme aracı olup; semptom (4 madde), emosyon (7 madde) ve fonksiyon (5 madde) olmak üzere üç alt skala ve toplam 16 maddeden oluşmaktadır.

Katılımcılardan, son bir haftalık dönemi dikkate alarak her bir ifadeyi 0 ile 6 arasında puanlamaları istenmiştir (0 = hiç rahatsız etmiyor, 1 = çok az, 2 = biraz, 3 = orta, 4 = oldukça, 5 = çok fazla, 6 = her zaman rahatsız ediyor).

Her bir alt skala ve toplam Skindeks-16 puanı, 0–100 aralığına dönüştürülmüş; yüksek skorlar, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkinin arttığını gösterecek şekilde yorumlanmıştır. Ölçek, çalışmanın başlangıcında ve tedavi sonunda (1. ay) uygulanmıştır. Klinik yorumlamada; 0–20 puan minimal, 21–40 hafif, 41–60 orta, 61–80 şiddetli ve 81–100 çok şiddetli düzeyde yaşam kalitesinde etkilenme olarak kabul edilmiştir.

3.6.5.4. Tedavi memnuniyeti anketi

Hastaların tedaviye ilişkin öznel değerlendirmelerini ölçmek amacıyla araştırmacı tarafından geliştirilen dört maddelik Likert tipi tedavi memnuniyeti anketi **(EK-7)** uygulanmıştır. Her bir madde hasta tarafından doğrudan işaretlenmiş gerekli durumlarda açık uçlu açıklama alanı doldurulmuştur.

3.6.6. Güvenlilik ve Yan Etki Değerlendirmesi

Çalışma süresince yan etki izlemi, yüz yüze kontrol ziyaretlerine ek olarak cep telefonu aracılığıyla aktif hasta bildirimi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılardan, yan etki gelişmesi durumunda araştırmacı ile doğrudan iletişime geçmeleri istenmiş; bildirilen yan etkiler standart bir kayıt formuna kaydedilmiştir.

Yan etki bildirimleri sırasında katılımcılardan, mümkün olan durumlarda klinik bulguları yansıtan yüz fotoğraflarını araştırmacıya iletmeleri talep edilmiş; iletilen fotoğraflar yan etki değerlendirmesinde destekleyici veri olarak kullanılmıştır.

Eritem artışı bildiren olgularda, eritemin ilacın uygulanmasını takiben ilk 3–12 saat içerisinde mi yoksa ilacın etkisinin geçmesini takiben mi ortaya çıktığı sorgulanmıştır. İlacın aktif etki süresi içerisinde gelişen eritem artışı paradoksal eritem, ilacın etkisinin geçmesini takiben ortaya çıkan eritem artışı ise rebound eritem olarak sınıflandırılmıştır. Yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandıran hastalar ayrıca kaydedilmiştir.

3.7. TEDAVİ PROTOKOLÜ

3.7.1. Birinci Aşama: Randomize, Plasebo Kontrollü, Çift Kör, Split-Face Klinik Çalışma

Bu aşama, topikal BT jel ile plasebo jel uygulamalarının kısa süreli etkilerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Uygulama her hastada yalnızca yanak bölgesiyle sınırlı tutulmuştur. Yüzün bir yarısına aktif tedavi, diğer yarısına ise dış görünüş ve kıvam açısından ayırt edilemeyen plasebo jel uygulanmıştır. Uygulama yapılacak yüz yarımı blok randomizasyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Çalışma çift kör tasarımda yürütülmüş olup hem hastalar hem de klinik ve dermoskopik değerlendirmeleri yapan dermatologlar hangi yüz yarısına aktif tedavi uygulandığını bilmemektedir. Her bir yanak bölgesine bezelye tanesi büyüklüğünde (yaklaşık 0,25 g) jel, temiz ve kuru cilde nazik ve homojen bir şekilde uygulanmıştır.

Değerlendirmeler, uygulama öncesinde (0. saat) ve uygulama sonrasında 1. ve 3. saatlerde gerçekleştirilmiştir. Bu aşamanın amacı, BT'nin kısa süreli eritem azaltıcı ve vazokonstriktif etkisini plasebo ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Bu fazda çalışmanın birincil sonlanım noktası, 1. ve 3. saatlerdeki eritem indeksi değişimi olarak belirlenmiştir.

3.7.2. İkinci Aşama: Açık Etiketli, Tek Kollu, Aktif Tedavi Fazı (Orta Dönem)

İkinci aşamada tüm hastalara, 1 ay süreyle günde bir kez olmak üzere tüm yüze topikal BT jel uygulanmıştır. Tüm katılımcılara hassas cilt tipine uygun temizleyici ve nemlendirici ürünler kullanmaları önerilmiş; ayrıca geniş spektrumlu güneş koruyucu (SPF ≥50) kullanmaları ve bu ürünü gün içinde en az iki saatte bir yenilemeleri hatırlatılmıştır. Tedavi süresince yeni kozmetik ürün veya aktif içerikli topikal ajan kullanmamaları istenmiştir.

Bir aylık tedavi süresinin sonunda hastalardan, tedavi uygulamadan kliniğe başvurmaları talep edilmiştir. Kontrol ziyaretinde her iki yanağa BT jel uygulanmış ve ölçümler uygulama öncesinde (0. saat) ve uygulama sonrasında (1. saat) tekrarlanmıştır.

Bu fazda randomizasyon ve körleme uygulanmamıştır. İkinci aşamanın amacı, BT'nin düzenli kullanım sonrası yüz eritemi, vasküler yapılar, yaşam kalitesi, psikolojik etkilenim ve hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, medyan vb.) incelenmiştir.

Çalışmada klinik ve dermoskopik parametrelerin zaman içindeki değişimini, yüz yarıları arasındaki farkları ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla uygun parametrik ve non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımı doğrulandıktan sonra gruplar arası karşılaştırmalarda Bağımsız Gruplar t-testi veya Mann–Whitney U testi, aynı yüz yarısındaki uygulama öncesi–sonrası değişimlerin değerlendirilmesinde Bağımlı Gruplar t-testi veya Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, üç zaman noktası içeren kısa dönem ölçümlerde zaman etkisini incelemek için Tekrarlayan Ölçümler İçin Tek Yönlü ANOVA uygulanmıştır.

Bir aylık kontrolde depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi skorlarının başlangıca göre değişimi yine değişken dağılımına uygun olarak parametrik veya non-parametrik eşleştirilmiş testlerle değerlendirilmiştir. Akut eritem indeksi farklarının 1. gün–1. ay değişimi ve 1. gündeki deney–kontrol karşılaştırmaları non-parametrik

yöntemlerle analiz edilmiştir. Hasta memnuniyetine ilişkin maddeler tanımlayıcı istatistiklerle sunulmuştur. İki uygulayıcı arasındaki ölçümlerin tutarlılığı Cronbach's α ve ICC (3,1) (two-way mixed, absolute agreement) modelleri ile değerlendirilmiştir. Erken dönem (0., 1. ve 3. saat) akut fazdaki çoklu zaman karşılaştırmalarında zamanın etkisini değerlendirmek amacıyla Tekrarlayan Ölçümler İçin Tek Yönlü ANOVA kullanılmış ve anlamlı bulunan modeller için tüm ikili zaman karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli pairwise analizlerle yapılmıştır. Zamanın ana etkisi için, anlamlılık düzeyleri (p) ve kısmi eta kare (η^2p) etki büyüklükleri raporlanmıştır. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle (±1,5) kontrol edildi.

3.9. ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

4.1.1. Katılımcıların Demografik ve Temel Klinik Özellikleri

Katılımcıların yaş ortalaması 40,98 ± 11,94 (min=19, maks=60) yıldır. Ortalama VKİ 27,36 ± 4,83 kg/m² (min= 18,04, maks=38,54) olarak saptanmıştır. Hastalık süresi ortalama 9,76 ± 7,74 (min=1, maks=30) ve hastalık başlangıç yaşı ortalama 31,22 ± 11,35 (min=10, maks=55) yıldır. Katılımcıların 38'i (%84,4) kadındır. Katılımcıların 25'inde (%55,6) aile öyküsü bulunmazken, 18'inde (%40,0) birinci derece ve 2'sinde (%4,4) ikinci derece akrabalarda benzer hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Katılımcıların tamamında (%100) madde kullanım öyküsü yoktur. Sigara kullanan 12 katılımcı (%26,7) bulunmakta, alkol kullanım öyküsü ise 6 katılımcıda (%13,3) mevcuttur.

Katılımcıların demografik ve temel klinik özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Katılımcıların Demografik ve Temel Klinik Özellikleri

Değişken	**Ort. ± SS (min–maks)**
Yaş (yıl)	40,98 ± 11,94 (19,00–60,00)
VKİ (kg/m^2)	27,36 ± 4,83 (18,04–38,54)
Hastalık Süresi (yıl)	9,76 ± 7,74 (1,00–30,00)
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	31,22 ± 11,35 (10,00-55,00)
Değişken	**n (%)**
Cinsiyet	
• *Kadın*	38 (84,4)
• *Erkek*	7 (15,6)
Aile Öyküsü	
• *Aile öyküsü yok*	25 (55,6)
• *1. derece akraba*	18 (40,0)
• *2. derece akraba*	2 (4,4)
Madde Kullanım Öyküsü	
• *Hayır*	45 (100,0)
• *Evet*	0 (0,0)
Sigara	
• *Hayır*	33 (73,3)
• *Evet*	12 (26,7)
Alkol	
• *Hayır*	39 (86,7)
• *Evet*	6 (13,3)

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve minimum–maksimum değer aralığı ile; kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak sunulmuştur.

Katılımcıların 21'inde (%46,7) komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalıkların dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Katılımcıların Komorbid Hastalık Dağılımları

Komorbid Hastalık	n (%)
Sistemik/ Endokrin Hastalıklar	
Tip 2 Diyabet	1 (2,2)
Prediyabet	2 (4,4)
Hipertansiyon	2 (4,4)
Hiperlipidemi	4 (8,9)
Hipotiroidi	2 (4,4)
Nörolojik/ Psikiyatrik Hastalıklar	
Auralı Migren	1 (2,2)
Vertigo	1 (2,2)
Panik Bozukluk	2 (4,4)
Dermatolojik Hastalıklar	
Psoriasis Vulgaris	1 (2,2)
Palmoplantar Püstülozis	1 (2,2)
Melazma	3 (6,7)
Polimorf Işık Erupsiyonu	1 (2,2)
Romatolojik/ Diğer Hastalıklar	
Fibromiyalji	2 (4,4)
Raynaud Sendromu	1 (2,2)
Osteoartrit	1 (2,2)
Ailesel Akdeniz Ateşi	1 (2,2)
İrritabl Bağırsak Sendromu	1 (2,2)
Astım	2 (4,4)
Allerjik Rinit	2 (4,4)
Proteinüri	1(2,2)
Derin Ven Trombozu	1 (2,2)
Hodgkin Lenfoma	1 (2,2)
Meningioma	1 (2,2)
Glokom	1 (2,2)

Komorbid hastalıklar sayı (%) olarak raporlanmıştır. Bir katılımcıda birden fazla komorbid hastalık bulunabilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin Fitzpatrick deri tipi dağılımı incelendiğinde, en sık görülen deri tipinin Tip 1 olduğu belirlendi (%33,3; n=15). Bunu sırasıyla Tip 2 (%28,9; n=13) ve Tip 3 (%26,7; n=12) deri tipleri izledi. Tip 4 deri tipi ise örneklemin daha küçük bir bölümünü oluşturmakta olup %11,1 (n=5) oranında saptandı. Bulgular, örneklemin büyük çoğunluğunun açık–orta deri tiplerinden oluştuğunu ve koyu deri tiplerinin daha sınırlı oranda temsil edildiğini göstermektedir.

4.1.2. Klinik Özellikler

Katılımcıların son 6 ay içerisinde aldıkları tedaviler Tablo 6'da özetlenmiştir. Katılımcıların fotokoruma alışkanlıklarının dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 6. Katılımcıların son 6 ay içerisindeki tedavi öyküsü

Tedavi	n (%)
Topikal metronidazol	13 (28,9)
Topikal azelaik asit	8 (17,8)
Topikal çay ağacı yağı	4 (8,9)
Topikal pimekrolimus	1 (2,2)
Topikal permetrin	1 (2,2)
Sistemik doksisiklin	2 (4,4)

Son 6 ay içerisinde ilgili tedaviyi kullanmayan katılımcılar tabloda yer almamaktadır. Bir katılımcı birden fazla tedavi almış olabilir.

Tablo 7. Fotokoruma alışkanlıklarının dağılımı

Fotokoruma Davranışı	n (%)
Güneş kremi kullanımı	
•*Hiç*	10 (22,2)
•*Nadiren*	12 (26,7)
•*Sıklıkla*	11 (24,4)
•*Her zaman*	12 (26,7)
Şapka / gözlük / şemsiye kullanımı	
•*Hiç*	16 (35,6)
•*Nadiren*	13 (28,9)
•*Sıklıkla*	10 (22,2)
•*Her zaman*	6 (13,3)
11:00–16:00 arası güneşten kaçınma	
•*Hiç*	10 (22,2)
•*Nadiren*	13 (28,9)
•*Sıklıkla*	13 (28,9)
•*Her zaman*	9 (20,0)
Cildi örten kıyafet giyme	
•*Hiç*	26 (57,8)
•*Nadiren*	6 (13,3)
•*Sıklıkla*	5 (11,1)
•*Her zaman*	8 (17,8)
Güneş koruyucunun SPF değeri	
•*Bilmiyorum / Kullanmıyorum*	11 (24,4)
•*30*	1 (2,2)
•*50+*	33 (73,3)

Tüm değişkenler n (%) olarak raporlanmıştır.

Katılımcılar tarafından bildirilen eritemle ilişkili tetikleyici faktörlerin dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Eritemle ilişkili tetikleyici faktörler

Tetikleyici Faktör	n (%)
Sıcak içecekler	19 (42,2%)
Baharatlı yiyecekler	29 (64,4%)
Güneş maruziyeti	45 (100,0%)
Rüzgâr / soğuk hava	32 (71,1%)
Sıcak duş / banyo / sauna	42 (93,3%)
Stres / heyecan / utanma	40 (88,9%)
Egzersiz / efor	35 (77,8%)
Menstrual dönem	7 (15,6%)
İlaçlar	2 (4,4%)
Ovalama / masaj	34 (75,6%)
Cilt bakım ürünleri	20 (44,4%)

Tabloda yalnızca eritemle ilişkili tetikleyici faktörler sunulmuştur. Tüm değişkenler n (%) olarak raporlanmıştır.

4.2 ANALİTİK İSTATİSTİK

4.2.1. İki Değerlendirici Arası Güvenirlik Analizi

İki değerlendirici arasındaki ölçümlerin güvenirliği Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. İki uygulayıcı arasında ölçümler için inter-rater güvenirlik

Ölçüm	ICC ortalaması
KED	0,69
DEYS	0,50
DDYAS	0,72
ODKS	0,83

KED: Klinisyenin Eritem Değerlendirmesi; DEYS: Dermoskopik Eritem Yoğunluk Skoru; DDYAS: Dermoskopik Damar Yoğunluğu Alan Skoru; ODKS: Ortalama Damar Kalınlığı Skoru. İki değerlendirici arasındaki güvenirlik, ICC (3,1) modeli (two-way mixed, absolute agreement) kullanılarak değerlendirilmiştir.

4.2.2. Birinci Gün Split-Face Akut Fazda (0., 1. ve 3. Saat) Klinik ve Dermoskopik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tekrarlayan Ölçümler İçin ANOVA testine göre kontrol yüz yarısında Eİ değerleri erken dönemde anlamlı bir değişim göstermemiş, 0→1. saat arasında stabil

(p=0,999) kalmıştır. Bununla birlikte 0→3. saat (p=0,026) ve 1→3. saat (p=0,041) karşılaştırmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalmalar izlenmiştir.

Bağımlı Gruplar t-testine göre kontrol yüz yarısında G1-DEYS skor ortalamaları 0→1. saatte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p=0,003) azalmıştır.

Tekrarlayan Ölçümler ANOVA ile değerlendirildi; aktif tedavi uygulanan tarafta, Eİ'de erken dönemde anlamlı azalma saptandı. Eİ'de 0–1. saat (p<0,001), 0–3. saat (p<0,001) ve 1–3. saat (p=0,002) karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır.

HKD skorları da 0–1. saat, 0–3. saat ve 1–3. saat karşılaştırmalarının tümünde anlamlı biçimde azalmıştır (tüm karşılaştırmalar için p<0,001).

G1-KED skorları değerlendirildiğinde, erken dönemde belirgin bir azalma izlenmiş; 0–1. saat (p<0,001), 1–3. saat (p=0,018) ve 0–3. saat (p<0,001) karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır.

G2-KED skorları ise 0–1. saat, 0–3. saat ve 1–3. saat karşılaştırmalarının tümünde anlamlı şekilde azalmıştır (tüm karşılaştırmalar için p<0,001).

Birinci gün split-face akut fazda (0., 1. ve 3. saat), bir katılımcının aktif tedavi uygulanan tarafı ile plasebo uygulanan tarafındaki klinik değişimler Resim 1'de gösterilmiştir.

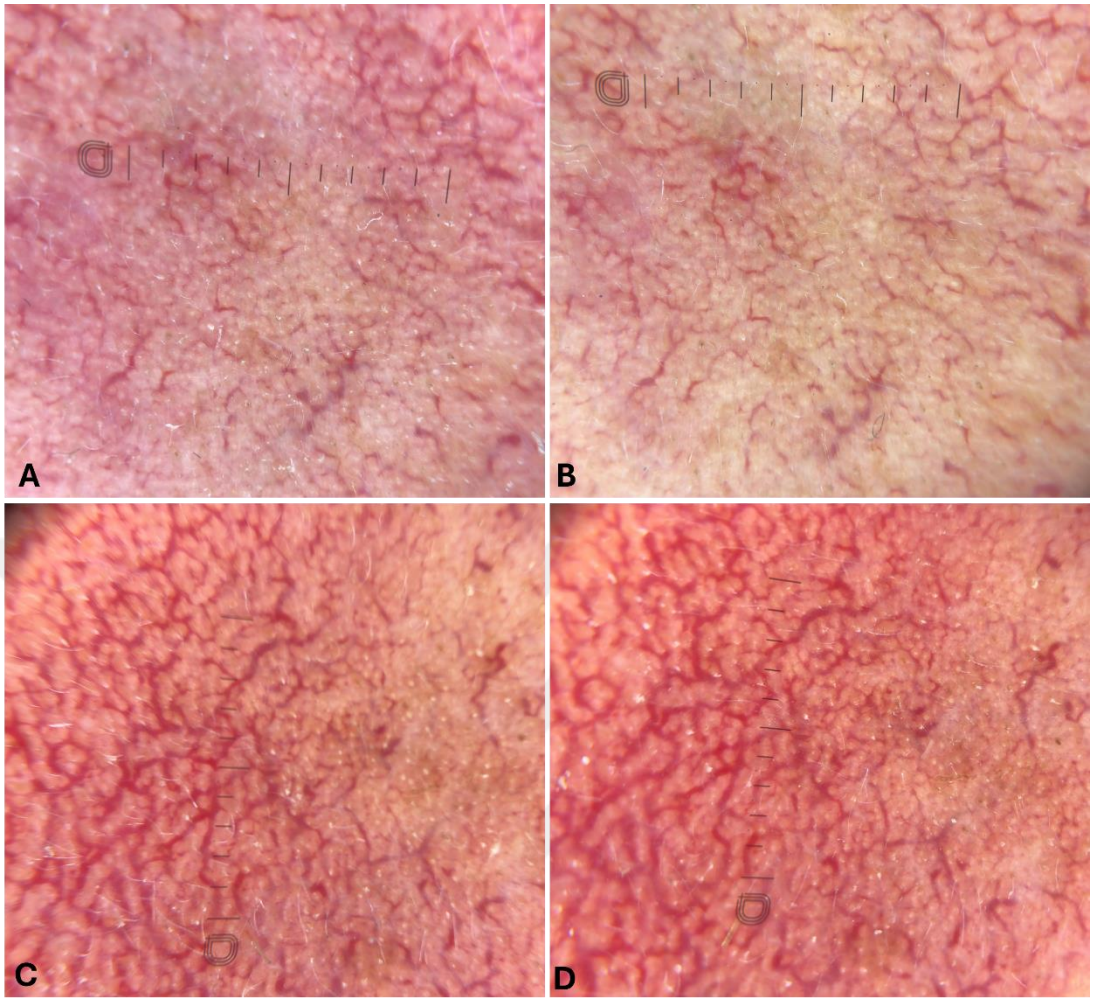


Resim 1. Çalışmaya katılan rozaseli bir hastada birinci gün split-face akut fazda klinik görünüm. (A, D, G) uygulama öncesi; (B, E, H) uygulamadan 1 saat sonra; (C, F, I) uygulamadan 3 saat sonra lateral ve frontal klinik görünüm.

Bağımlı Gruplar t-testine göre aktif tedavi uygulanan taraflar incelendiğinde G1-DEYS, G2-DEYS, G1-DDYAS, G1-ODKS, G2-ODKS ortalamaları 0-1. saatte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) azalmıştır.

Bağımsız Gruplar t-testine göre, uygulama öncesinde El ($p=0,933$), HKD ($p=0,911$), G1-KED ($p=0,395$), G2-KED ($p=0,589$) skorları aktif tedavi uygulanan taraf ile plasebo uygulanan taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Uygulamadan sonraki 1. ve 3. saatlerde ise Eİ, HKD, G1-KED ve G2-KED skorlarının aktif tedavi uygulanan tarafta plasebo uygulanan tarafa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (tüm karşılaştırmalar için $p<0,05$).

Birinci gün split-face akut fazda (0. ve 1. saat), bir rozaseli hastada aktif tedavi ve plasebo uygulanan taraflara ait dermoskopik değişimler Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2. Rozaseli bir hastada birinci gün split-face akut fazda dermoskopik görünüm. (A) aktif tedavi uygulanan taraf uygulama öncesi, (B) aktif tedavi uygulanan taraf uygulamadan 1 saat sonra, (C) plasebo uygulanan taraf uygulama öncesi, (D) plasebo uygulanan taraf uygulamadan 1 saat sonraki dermoskopik görüntüler

Birinci gün split-face akut fazda (0., 1. ve 3. saat) klinik ve dermoskopik parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Birinci gün split-face akut fazda (0., 1. ve 3. saat) klinik ve dermoskopik parametrelerin zaman içindeki değişimi ile brimonidin ve plasebo yüz yarısı arasındaki karşılaştırmalar

Değişken	Plasebo	Brimonidin	Analiz
Eİ-Uygulama öncesi	402,51 ± 126,18	400,29 ± 123,28	0,933[t]
Eİ-1. Saat	399,22 ± 124,31	285,24 ± 107,12	<0,001[t]
Eİ-3.Saat	382,22 ± 122,96	258,89 ± 97,42	<0,001[t]
*İkili karşılaştırma (**Eİ**)*	*p(0→1)=0,999[†] p(0→3)=0,026[†] p(1→3)=0,041[†]*	*p(0→1)<0,001[†] p(0→3)<0,001[†] p(1→3)=0,002[†]*	
HKD-Uygulama öncesi	3,00 ± 0,93	3,02 ± 0,94	0,911[t]
HKD-1. Saat	3,09 ± 0,90	2,00 ± 0,95	<0,001[t]
HKD-3. Saat	3,09 ± 0,97	1,58 ± 0,87	<0,001[t]
*İkili karşılaştırma (**HKD**)*	*p(0→1)=0,870[†] p(0→3)=0,999[†] p(1→3)=0,999[†]*	*p(0→1)<0,001[†] p(0→3)<0,001[†] p(1→3)<0,001[†]*	
KED-Uygulama öncesi	2,20 ± 0,71	2,32 ± 0,63	0,438[t]
KED-1. Saat	2,07 ± 0,64	1,11 ± 0,66	<0,001[t]
KED-3. Saat	2,00 ± 0,68	0,77 ± 0,51	<0,001[t]
İkili karşılaştırma (**KED**)	p(0→1)=0,229† p(0→3)=0,204[†] p(1→3)=0,090[†]	p(0→1)<0,001† p(0→3)<0,001[†] p(1→3)<0,001[†]	
G1-KED-Uygulama öncesi	2,18 ± 0,81	2,31 ± 0,67	0,395[t]
G1-KED-1. Saat	2,00 ± 0,74	0,91 ± 0,73	<0,001[t]
G1-KED-3. Saat	1,93 ± 0,78	0,69 ± 0,70	<0,001[t]
*İkili karşılaştırma (**G1-KED**)*	*p(0→1)=0,265[†] p(0→3)=0,060[†] p(1→3)=0,968[†]*	*p(0→1)<0,001[†] p(0→3)<0,001[†] p(1→3)=0,018[†]*	
G2-KED-Uygulama öncesi	2,27 ± 0,81	2,36 ± 0,74	0,589[t]
G2-KED-1. Saat	2,24 ± 0,71	1,27 ± 0,75	<0,001[t]
G2-KED-3. Saat	2,18 ± 0,75	0,87 ± 0,59	<0,001[t]
*İkili karşılaştırma (**G2-KED**)*	*p(0→1)=0,999[†] p(0→3)=0,999[†] p(1→3)=0,968[†]*	*p(0→1)<0,001[†] p(0→3)<0,001[†] p(1→3)<0,001[†]*	
DEYS-Uygulama öncesi	1,59 ± 0,72	1,82 ± 0,64	0,149[t]
DEYS-1. Saat	1,41 ± 0,63	0,86 ± 0,51	<0,001[t]
İkili karşılaştırma (**DEYS**)	p(0→1)=0,031[a]	p(0→1)<0,001[a]	
G1-DEYS-Uygulama öncesi	1,45 ± 0,79	1,61 ± 0,72	0,327[t]
G1-DEYS-1. Saat	1,14 ± 0,73	0,59 ± 0,58	<0,001[t]
*İkili karşılaştırma (**G1-DEYS**)*	*p(0→1)=0,003[a]*	*p(0→1)<0,001[a]*	
G2-DEYS-Uygulama öncesi	1,77 ± 0,68	2,00 ± 0,65	0,111[t]
G2-DEYS-1. Saat	1,73 ± 0,66	1,05 ± 0,61	<0,001[t]
*İkili karşılaştırma (**G2-DEYS**)*	*p(0→1)=0,570[a]*	*p(0→1)<0,001[a]*	
DDYAS-Uygulama öncesi	1,38 ± 0,88	1,70 ± 0,85	0,110[t]
DDYAS-1. Saat	1,41 ± 0,89	1,08 ± 0,85	0,114[t]
Pairwise (**DDYAS**)	p(0→1)=0,555[a]	p(0→1)<0,001[a]	
G1-DDYAS-Uygulama öncesi	1,64 ± 0,84	1,86 ± 0,80	0,195[t]
G1-DDYAS-1. Saat	1,57 ± 0,85	1,20 ± 0,88	0,051[t]
*İkili karşılaştırma (**G1-DDYAS**)*	*p(0→1)=0,262[a]*	*p(0→1)<0,001[a]*	
G2-DDYAS-Uygulama öncesi	1,30 ± 0,98	1,57 ± 0,90	0,177[t]
G2-DDYAS-1. Saat	1,30 ± 0,98	0,86 ± 0,82	0,028[t]
*İkili karşılaştırma (**G2-DDYAS**)*	*p(0→1)=0,999[a]*	*p(0→1)<0,001[a]*	
ODKS-Uygulama öncesi	1,54 ± 0,84	1,61 ± 0,79	0,690[t]
ODKS-1.Saat	1,38 ± 0,82	1,36 ± 0,81	0,020[t]
Pairwise (**ODKS**)	p(0→1)=0,688[a]	p(0→1)<0,001[a]	
G1-ODKS-Uygulama öncesi	1,57 ± 0,76	1,61 ± 0,72	0,774[t]
G1-ODKS-1.Saat	1,50 ± 0,82	1,14 ± 0,80	0,038[t]
*İkili karşılaştırma (**G1-ODKS**)*	*p(0→1)=0,183[a]*	*p(0→1)<0,001[a]*	
G2-ODKS-Uygulama öncesi	1,55 ± 0,87	1,64 ± 0,84	0,620[t]
G2-ODKS-1. Saat	1,57 ± 0,85	1,09 ± 0,91	0,013[t]
*İkili karşılaştırma (**G2-ODKS**)*	*p(0→1)=0,767[a]*	*p(0→1)<0,001[a]*	

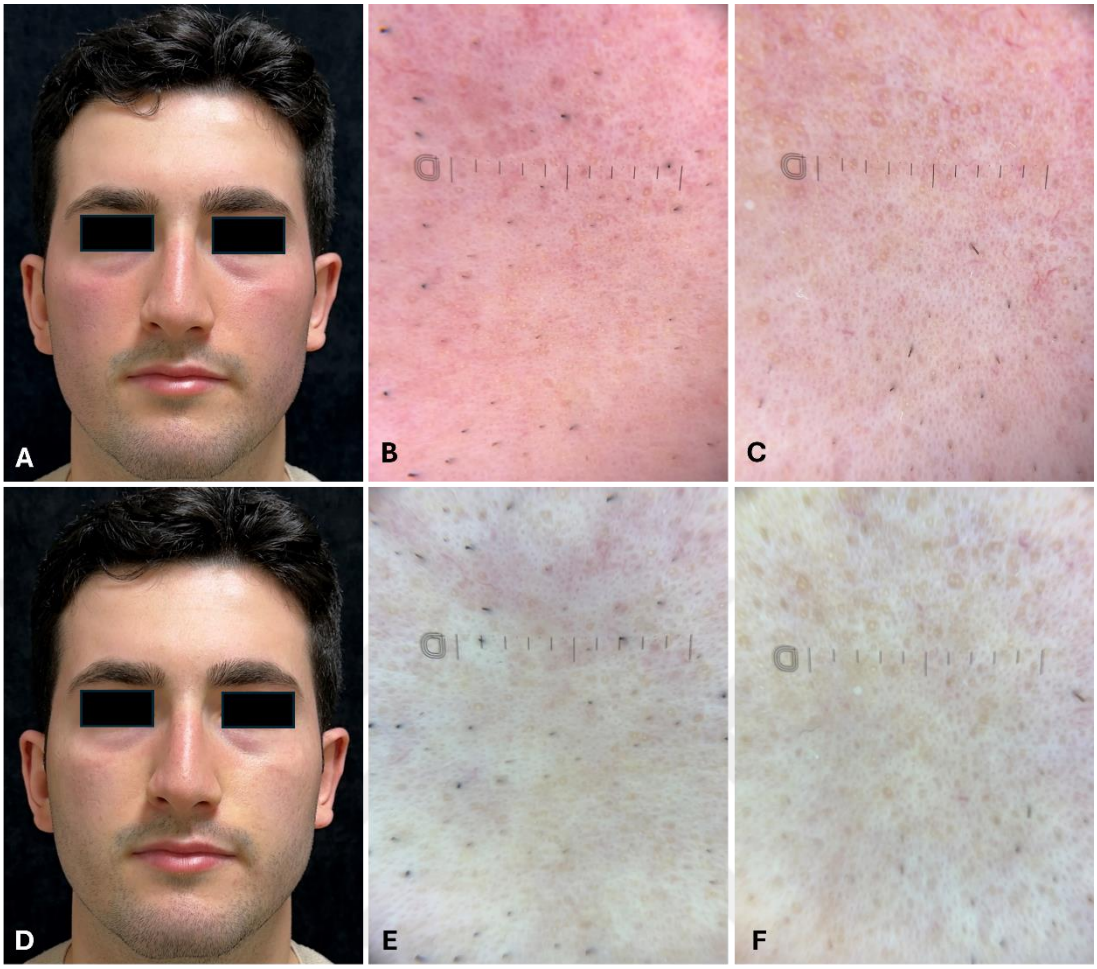
Eİ: Eritem İndeksi; HKD: Hastanın Kendi Değerlendirmesi; KED: Klinisyenin Eritem Değerlendirmesi; DEYS: Dermoskopik Eritem Yoğunluk Skoru; DDYAS: Dermoskopik Damar Yoğunluğu Alan Skoru; ODKS: Ortalama Damar Kalınlığı Skoru. Değişkenler dağılım özelliklerine göre Ort. ± SS veya Med (Q1–Q3) olarak raporlanmıştır; p değerleri deney–kontrol yüz yarıları arasındaki karşılaştırmayı, ikili karşılaştırma p değerleri ise her yüz yarısının kendi içindeki zamanlar arası değişimi göstermektedir. †= Tekrarlayan Ölçümler İçin ANOVA, t=Bağımsız Gruplar t-testi, μ=Mann–Whitney U testi, a=Bağımlı Gruplar t-testi, b=Wilcoxon işaretli sıralar testi. Tüm testlerin anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.2.3. Bir Aylık Tedavi Sonrası Akut Klinik ve Dermoskopik Yanıt

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testine göre, birinci ay kontrolünde BT jel uygulamasını takiben yapılan 1. saat değerlendirmesinde G1-DEYS medyan değerlerinin uygulama öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Bağımlı Gruplar t-testine göre ise bir ay sonraki kontrolde uygulamayı takiben yapılan 1. saat değerlendirmesinde Eİ, HKD, G1-KED, G2-KED, G2-DEYS, G1-DDYAS, G2-DDYAS, G1-ODKS ve G2-ODKS değerlerinin tamamında uygulama öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (tüm değişkenler için $p<0,001$; yalnızca G2-ODKS için $p=0,004$).

Rozaseli bir hastada birinci ay kontrolünde uygulama öncesi ve uygulamadan 1 saat sonraki klinik ve dermoskopik görüntüler Resim 3'te gösterilmiştir.



Resim 3. Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir rozaseli hastada 1. ay kontorlünde uygulama öncesi ve uygulamadan 1 saat sonraki klinik ve dermoskopik görünüm. (A, D) sırasıyla uygulama öncesi ve uygulamadan 1 saat sonra elde edilen frontal klinik fotoğraflar; (B, E) uygulama öncesi; (C, F) uygulamadan 1 saat sonra sağ ve sol yüz bölgelerinden elde edilen dermoskopik görüntüler

Birinci ay kontrolünde uygulama öncesi ve uygulamayı takiben birinci saat ölçümlerine ait klinik ve dermoskopik bulgular Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Bir ay sonraki kontrol ziyaretinde uygulama öncesi ve uygulamayı takiben klinik ve dermoskopik parametrelerdeki akut değişim

Değişken	Uygulama öncesi	1. Saat	p
EI	371,66 ± 116,79	303,28 ± 104,68	p<0,001[a]
HKD	2,53 ± 0,81	1,61 ± 0,82	p<0,001[a]
KED	1,96 ± 0,85	1,00 ±74	p<0,001[a]
G1-KED	2,00 ± 0,86	0,95 ± 0,69	p<0,001[a]
G2-KED	1,92 ± 0,94	1,03 ± 0,93	p<0,001[a]
DEYS	1,23 ± 0,67	0,68 ±0,47	p<0,001[a]
G1-DEYS	1,00 (1,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	p<0,001[b]
G2-DEYS	1,39 ± 0,65	0,99 ± 0,60	p<0,001[a]
DDYAS	1,26 ± 0,87	0,98 ± 0,87	p<0,001[a]
G1-DDYAS	1,49 ± 0,90	1,17 ± 0,94	p<0,001[a]
G2-DDYAS	1,03 ± 0,94	0,78 ± 0,95	p<0,001[a]
ODKS	1,36 ± 0,80	1,15 ± 0,85	p<0,001[a]
G1-ODKS	1,37 ± 0,78	1,13 ± 0,87	p<0,001[a]
G2-ODKS	1,36 ± 0,89	1,17 ± 0,90	p=0,004[a]

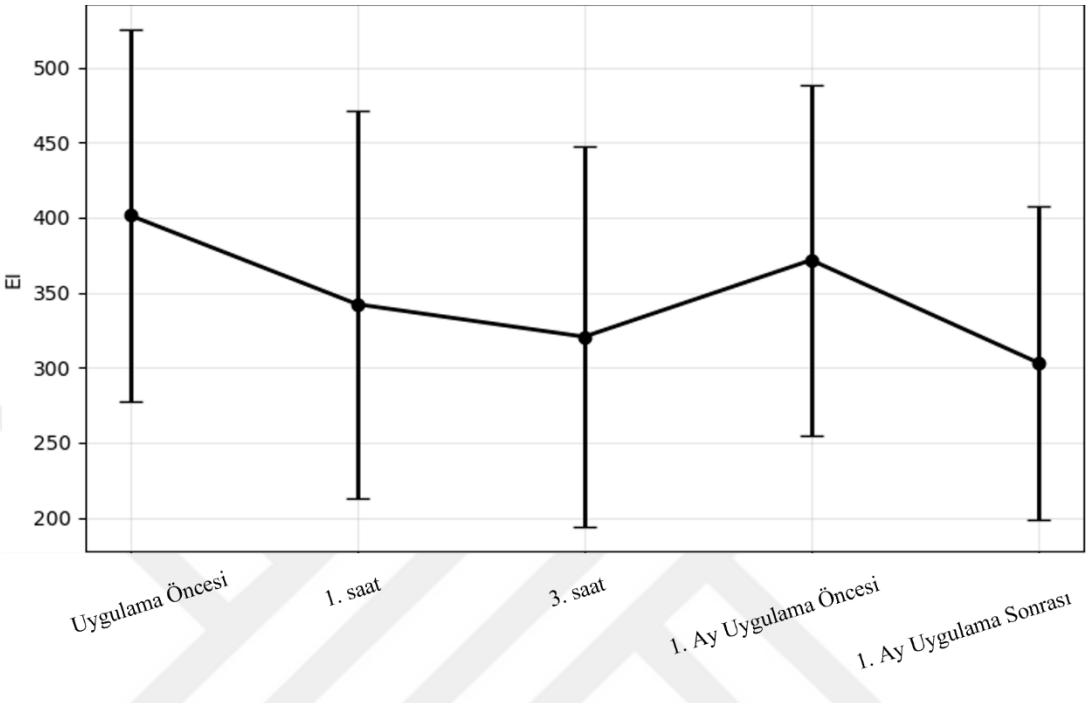
Eİ: Eritem İndeksi; HKD: Hastanın Kendi Değerlendirmesi; KED: Klinisyenin Eritem Değerlendirmesi; DEYS: Dermoskopik Eritem Yoğunluk Skoru; DDYAS: Dermoskopik Damar Yoğunluğu Alan Skoru; ODKS: Ortalama Damar Kalınlığı Skoru. Değişkenler dağılım özelliklerine göre Ort. ± SS veya Med (Q1–Q3) olarak raporlanmıştır; p değerleri kendi içindeki zamanlar arası değişimi göstermektedir. a=Bağımlı Gruplar t-testi, b=Wilcoxon işaretli sıralar testi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir

Wilcoxon İşaretli Sıralar Testine göre, deney yüz yarısında 1. Ay uygulamasına ait akut Eİ değişiminin (1.gün) 1. gün uygulama sonrası ölçülen akut değişime (1.ay) kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı (p<0,001) saptanmıştır.

Mann–Whitney U testine göre, 1. gündeki akut Eİ değişimi deney yüz yarısında, kontrol yüz yarısına kıyasla anlamlı düzeyde daha (p<0,001) yüksektir.

4.2.4. Klinik ve Dermoskopik Parametrelerin Zamansal Değişimi

4.2.4.1. Klinik

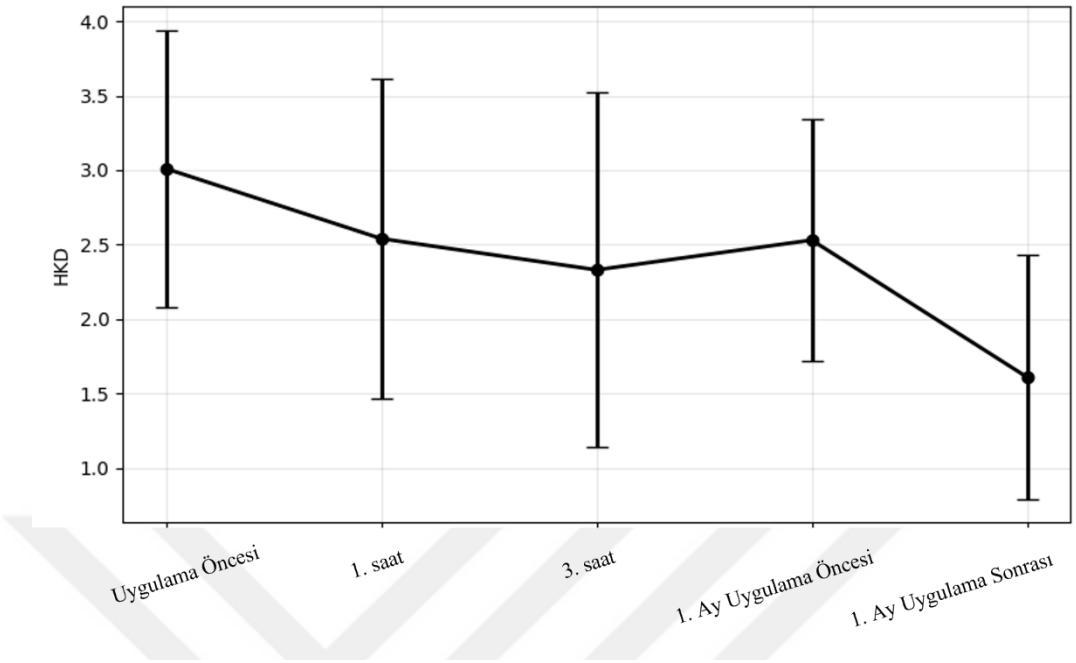


Şekil 3. Eritem indeksi (Eİ) değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde eritem indeksinin zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, 1. gün uygulama sonrası 1. saat ile 1. ay ön ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken ($p=0,173$), diğer tüm zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalarda Eİ değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001–0,014$). Eİ değişimine ait etki büyüklüğü yüksek düzeyde ($\eta^2p=0,318$) saptanmıştır.

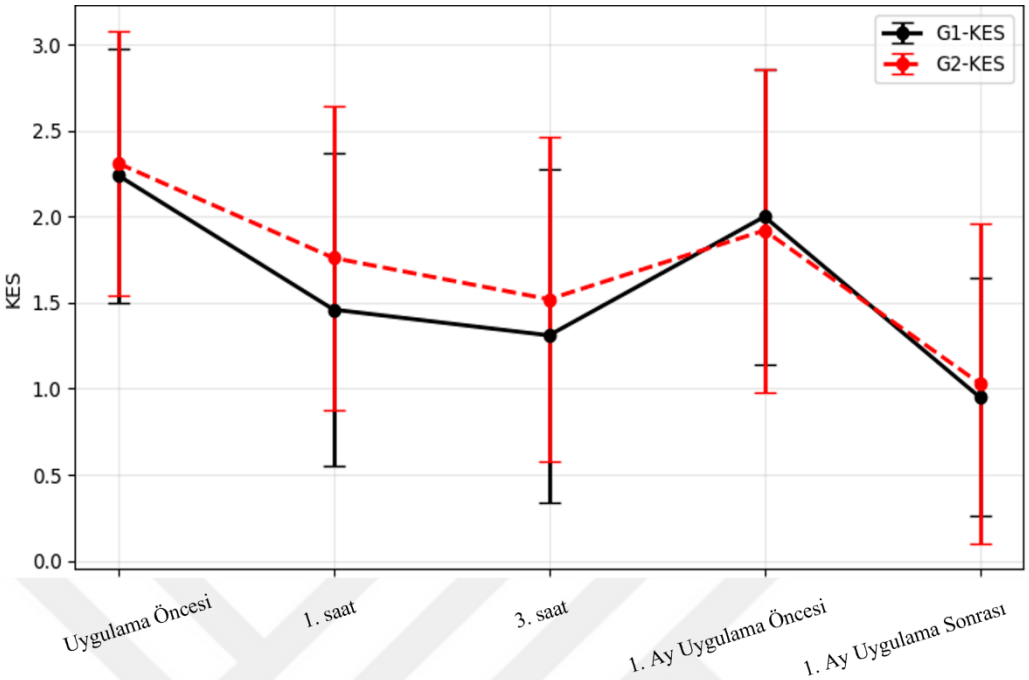
Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir hastanın, ilk gün ve 1. ay kontrol ziyaretindeki uygulama öncesi klinik görünümü Resim 4'te gösterilmiştir.



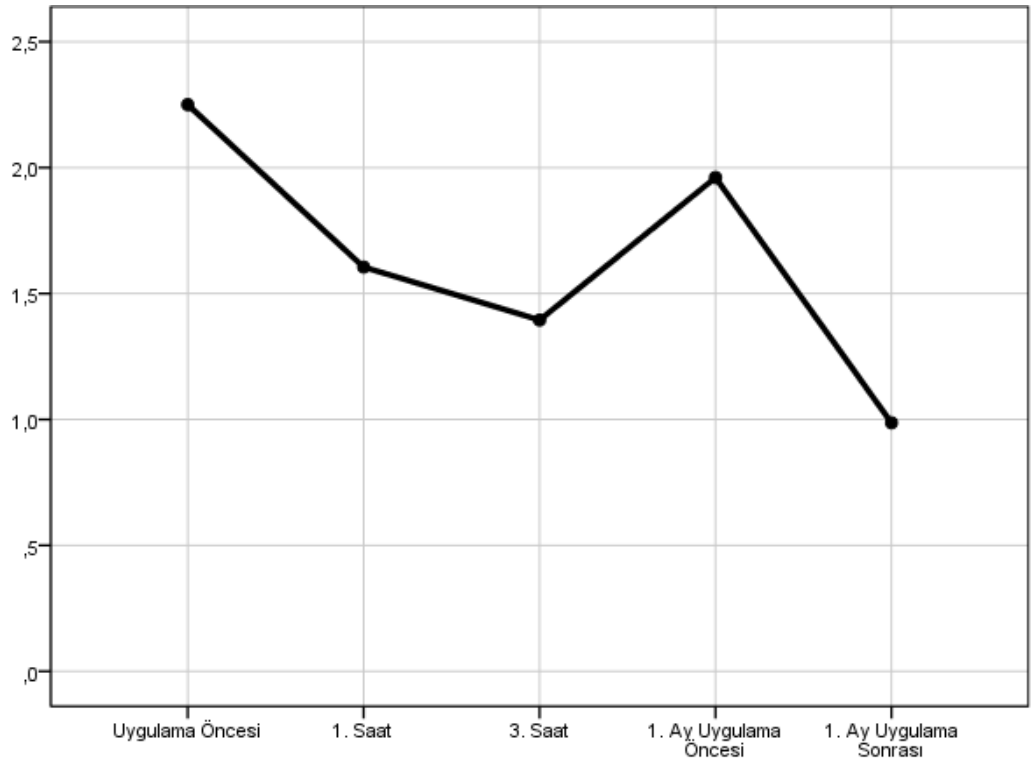
Resim 4. Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir hastanın, ilk gün uygulama öncesi (A–C) ve 1. ay kontrol ziyaretindeki uygulama öncesi (D–F) klinik görünümleri.



Şekil 4. Hastanın kendini değerlendirmesi (HKD) değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde HKD skorlarının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,001–0,025$). HKD değişimine ait etki büyüklüğü yüksek düzeyde ($\eta^2p=0,298$) saptanmıştır.



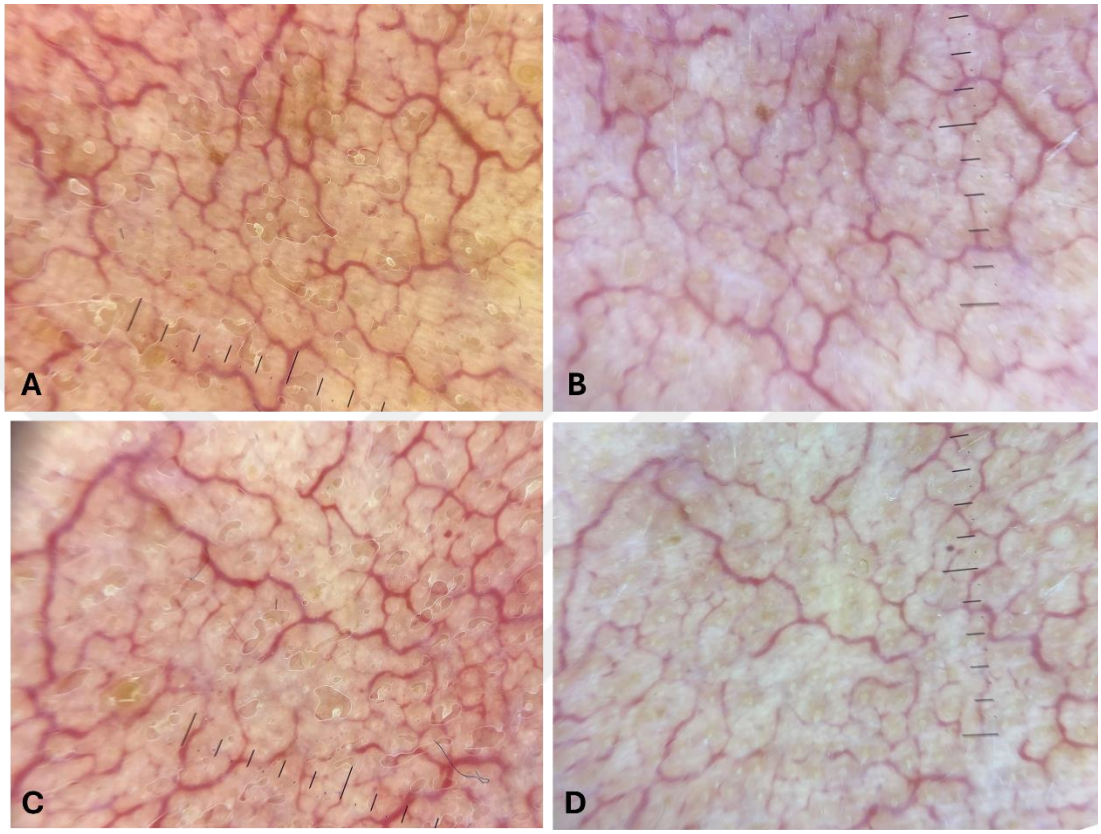
Şekil 5. Klinik eritem değerlendirmesi (KED) değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait KED skorlarının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır (G1-KED ve G2-KED için $p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, G1-KED için 1.gün uygulama öncesi ile 1. ay uygulama öncesi ($p=0,259$) ve 1.gün uygulama sonrası 3. saat ile 1. ay uygulama sonrası ($p=0,059$) karşılaştırmaları dışında tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir ($p<0,001–0,023$). G2-KED skorlarında ise tüm zaman karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001–0,018$). KED değişimine ait etki büyüklüğü her iki değerlendirici için de yüksek düzeyde bulunmuştur (G1-KED: $\eta^2p=0,389$; G2-KED: $\eta^2p=0,354$).



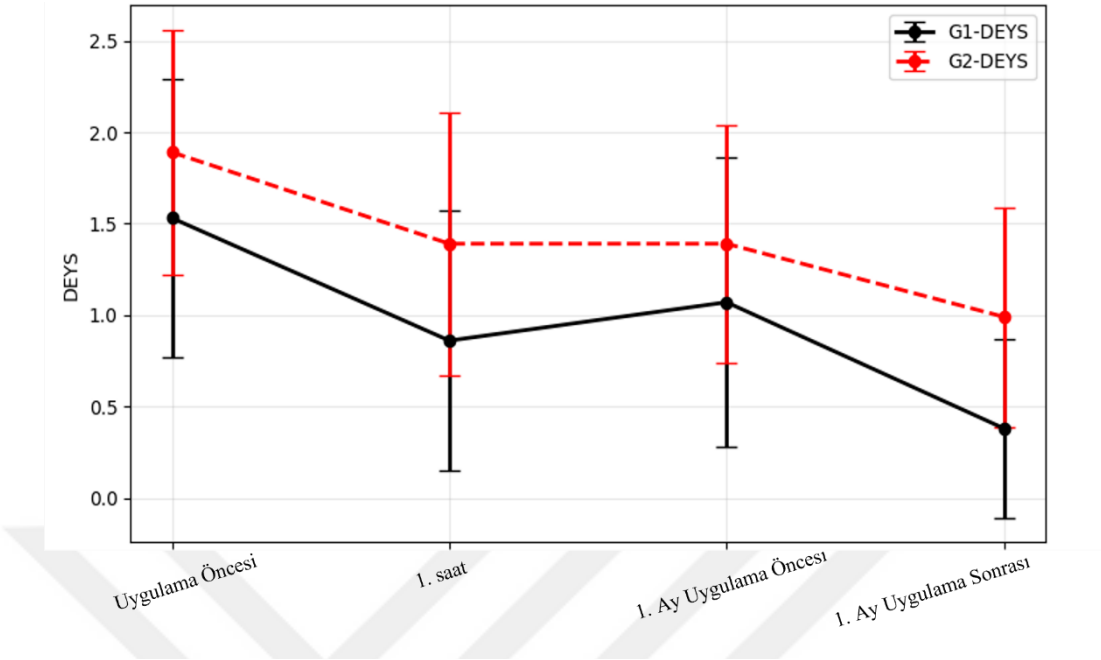
Şekil 6. Ortalama KED değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait KED skorlarının ortalamasının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda KED skoruna ait tüm zaman karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). KED değişimine ait etki büyüklüğü yüksek düzeyde bulunmuştur ($\eta^2p=0.406$).

4.2.4.2. Dermoskopi

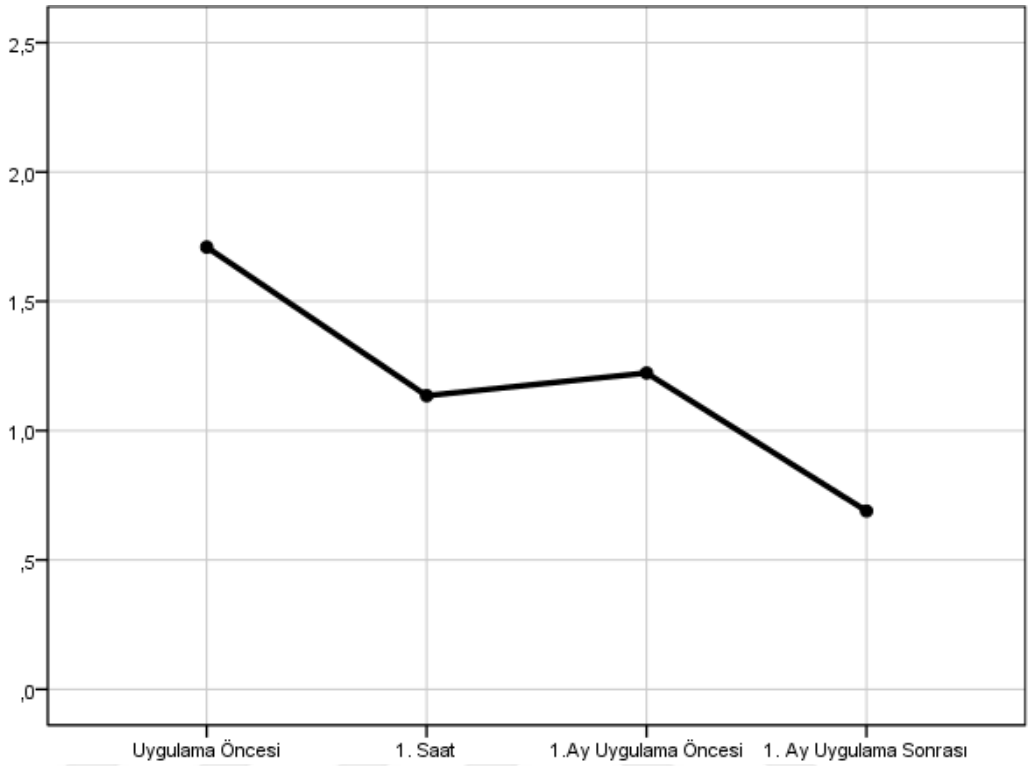
Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir hastanın, ilk gün ve 1. ay kontrol ziyaretindeki uygulama öncesi klinik görünümü Resim 5'te gösterilmiştir.



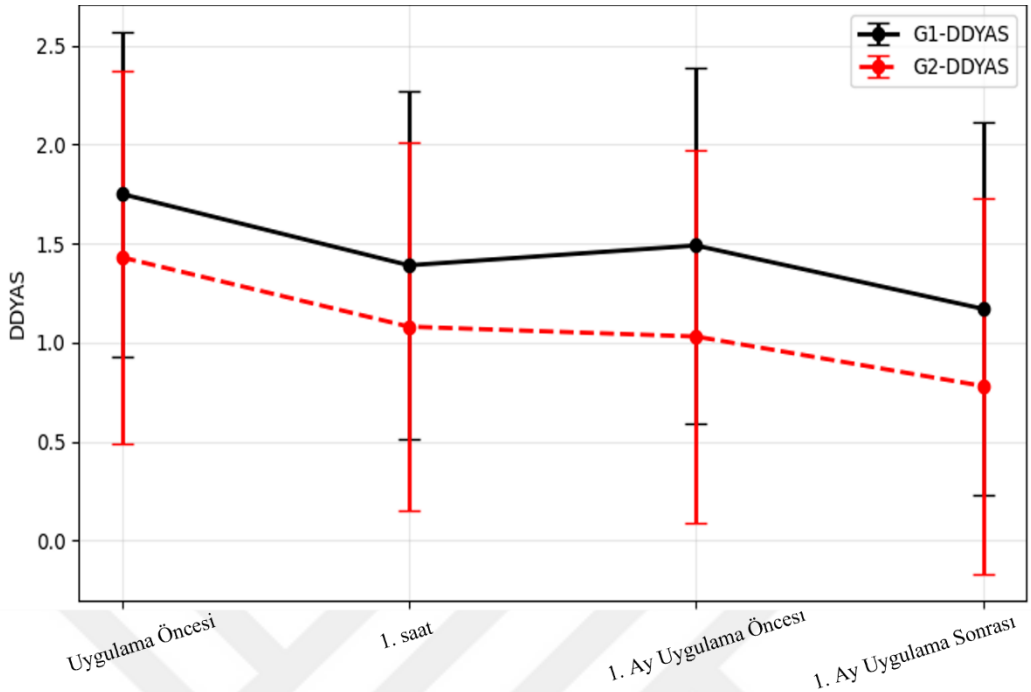
Resim 5. Bir ay boyunca düzenli BT jel kullanan bir hastanın, ilk gün akut faz başlangıcındaki uygulama öncesi (A–C) ve 1. ay kontrolde uygulama öncesi (B–D) dermoskopik görüntüleri.



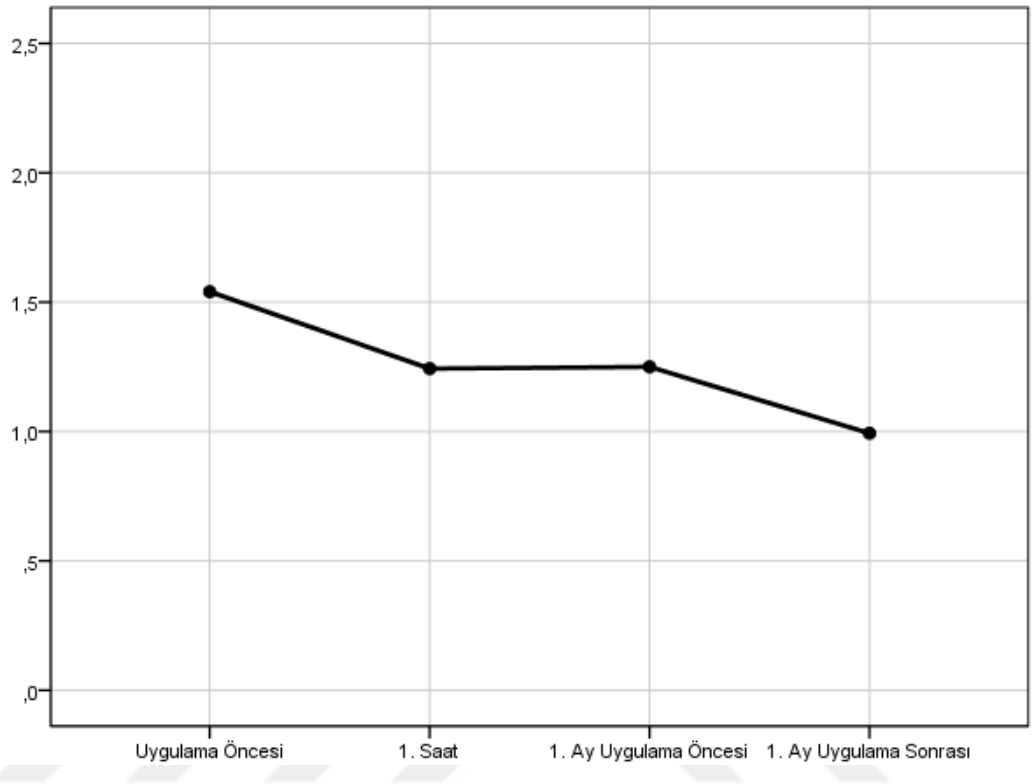
Şekil 7. Dermoskopik eritem yoğunluk skoru (DEYS) değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait DEYS skorlarının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır (G1-DEYS ve G2-DEYS için $p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, G1-DEYS için 1.gün uygulama sonrası ile 1. Ay uygulama öncesi karşılaştırması dışında tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir ($p<0,001$). Benzer şekilde, G2-DEYS skorlarında da yalnızca 1.gün uygulama sonrası ile 1. ay uygulama öncesi arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,999$), diğer tüm karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). DEYS değişimine ait etki büyüklüğü her iki değerlendirici için de yüksek düzeyde bulunmuştur (G1-DEYS: $\eta^2p=0,403$; G2-DEYS: $\eta^2p=0,320$).



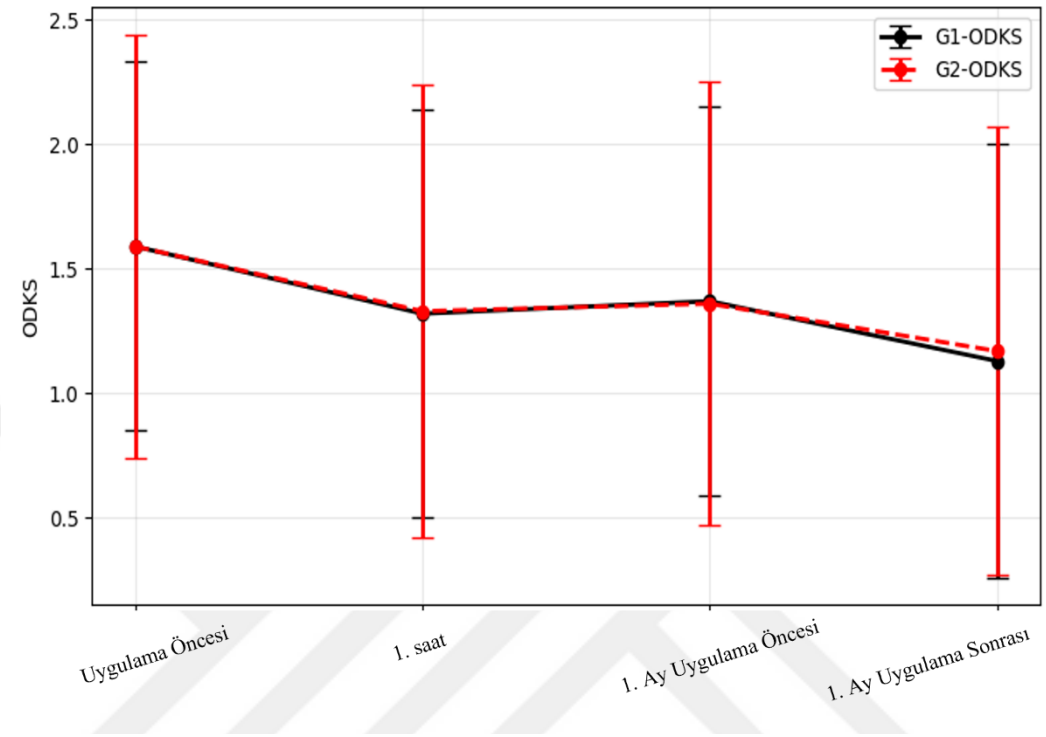
Şekil 8. Ortalama DEYS değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde her iki değerlendiriciye ait DEYS skorlarının ortalamasının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, DEYS için uygulama sonrası 1. saat ile 1. ay uygulama öncesi karşılaştırması dışında tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir ($p<0,001$). DEYS değişimine ait etki büyüklüğü yüksek düzeyde bulunmuştur ($\eta^2p=0.40$).



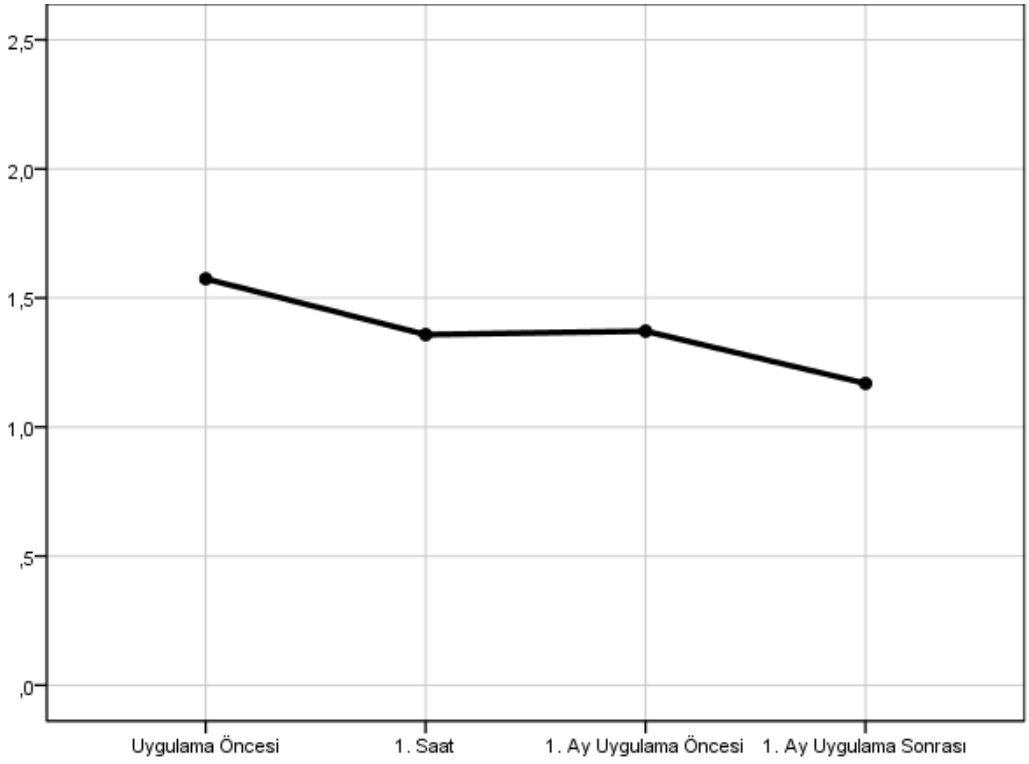
Şekil 9. Dermoskopik damar yüzdesi alan skoru (DDYAS) değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait DDYAS skorlarının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır (G1-DDYAS ve G2-DDYAS için $p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, G1-DDYAS için 1. gün uygulama sonrası ile 1. ay uygulama öncesi ($p=0,999$) ve 1. Gün uygulama sonrası ile 1. ay uygulama sonrası ($p=0,063$) karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, diğer tüm zaman noktaları arasındaki karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). G2-DDYAS skorlarında ise yalnızca 1. gün uygulama sonrası ile 1. ay ön ölçüm karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,999$), diğer tüm karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$–$0,003$). DDYAS değişimine ait etki büyüklüğü her iki değerlendirici için orta düzeyde (G1-DDYAS: $\eta^2p=0,187$; G2-DDYAS: $\eta^2p=0,215$) saptanmıştır.



Şekil 10. Ortalama DDYAS değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait DDYAS skorlarının ortalamasının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, DDYAS için uygulama sonrası 1. saat ile 1. ay ön ölçüm karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,915$), diğer tüm karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). DDYAS değişimine ait etki büyüklüğü orta düzeyde ($\eta^2p=0.244$) saptanmıştır.



Şekil 11. Ortalama damar kalınlığı skoru (ODKS) değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait ODKS skorlarının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır (G1-ODKS: $p<0,001$; G2-ODKS: $p=0,005$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, G1-ODKS için 1.gün uygulama sonrası ile 1. ay uygulama öncesi ($p=0,999$) ve 1.gün uygulama sonrası ile 1. ay uygulama sonrası ($p=0,155$) karşılaştırmaları dışında tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir ($p<0,001$–$0,012$). G2-ODKS skorlarında ise 1.gün uygulama öncesi ile 1. ay uygulama sonrası ve 1. ay uygulama öncesi ile 1. ay uygulama sonrası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,001$–$0,022$). ODKS değişimine ait etki büyüklüğü birinci değerlendirici için orta-yüksek ($\eta^2p=0,141$), ikinci değerlendirici için ise orta düzeyde ($\eta^2p=0,105$) bulunmuştur.



Şekil 12. Ortalama ODKS değişimi. Tekrarlayan ölçümler için tek yönlü ANOVA analizinde, her iki değerlendiriciye ait ODKS skorlarının ortalamasının zaman içinde anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, ODKS için uygulama sonrası 1. saat ile 1. ay uygulama öncesi karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,846$), diğer tüm karşılaştırmalar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). ODKS değişimine ait etki büyüklüğü düşük seviyede ($\eta^2p=0.147$) bulunmuştur.

4.2.5. Hasta Temelli Değerlendirmeler

4.2.5.1. Skindeks-16 ve HADS

Katılımcıların bir aylık tedavi sonrası HADS ve skindeks-16 yaşam kalitesi skorlarındaki değişim tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. *Bir aylık tedavi sonrası depresyon, anksiyete ve skindeks-16 yaşam kalitesi skorlarındaki değişim*

Ölçüm	Başlangıç	1, Ay
Depresyon Skoru (HADS-D)	6,00 (3,00–9,00)	4,50 (2,00–7,00) p=0,158[b]
Anksiyete Skoru (HADS-A)	7,00 (5,00–11,00)	6,00 (4,00–8,00) p=0,023[b]
Skindeks-16 Semptom Alt Boyutu	43,67 ± 28,29	26,42 ± 26,29 p=0,003[a]
Skindeks-16 Duygusal Alt Boyutu	65,84 ± 20,82	41,34 ± 26,94 p<0,001[a]
Skindeks-16 Fonksiyonel Alt Boyutu	35,09 ± 32,03	27,84 ± 27,70 p=0,115[a]

Değişkenler dağılım özelliklerine göre Medyan (Q1–Q3) veya Ort. ± SS biçiminde raporlanmıştır. p değerleri başlangıç ve 1. ay ölçümleri arasındaki değişimi göstermektedir. a=Bağımlı Gruplar t-testi, b=Wilcoxon işaretli sıralar testi. Tüm testlerin anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.2.5.2. Tedavi memnuniyeti

Katılımcıların tedavi memnuniyet dağılımları tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Tedavi sonrası hasta memnuniyeti dağılımları

Değişken	n (%)
Tedavi sonrası kızarıklık değişimi	
•*Artış oldu*	0 (0,0)
•*Hiç değişmedi*	2 (5,3)
•*Hafif azalma*	12 (31,6)
•*Belirgin azalma*	23 (60,5)
•*Tam düzelme*	1 (2,6)
Tedaviyi tekrar alma isteği	
•*Kararsızım*	3 (7,9)
•*Hayır*	2 (5,3)
•*Evet*	33 (86,8)
Tedavi memnuniyeti	
•*Hiç memnun değilim*	1 (2,6)
•*Memnun değilim*	0 (0,0)
•*Kararsızım*	4 (10,5)
•*Memnunum*	16 (42,1)
•*Çok memnunum*	17 (44,7)

Değerler n (%) olarak raporlanmış olup dağılımlar tedavi sonrası hasta memnuniyetini göstermektedir.

4.3. GÜVENİRLİK VE YAN ETKİ

Katılımcıların 21'inde (%46,7) tedaviye bağlı yan etki gözlendi. En sık bildirilen yan etki eritem artışı olup 18 katılımcıda (%40,0) saptandı. Eritem artışı tedavi başlangıcından ortalama 10,40 ± 5,46 gün sonra ortaya çıktı. Eritem artışı gelişen 18 katılımcının 6'sı tedaviyi sonlandırmak istedi. Eritem artışının dağılımı incelendiğinde paradoksal eritem 15 katılımcıda (%33,3), rebound eritem ise 8 katılımcıda (%17,8) saptandı. Yanma ve batma hissi 8 katılımcıda (%17,8), kaşıntı ise 3 katılımcıda (%6,8) bildirildi. Yan etkilerin dağılımı Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Tedaviye bağlı bildirilen yan etkiler

Kategori	n (%)
Yan etki	21 (46,7)
Eritem artışı	18 (40)
Paradoksal eritem	15 (33,3)
Rebound eritem	8 (17,8)
Yanma – batma hissi	8 (17,8)
Kaşıntı	3 (6,8)

Tüm değişkenler n (%) olarak raporlanmıştır

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada %0,33 brimonidin jelinin eritematotelanjiektatik rozasede (ETR) akut ve kısa dönem etkileri, klinik, objektif, dermoskopik ve hasta bildirimi parametreleri kullanılarak çok boyutlu biçimde değerlendirilmiştir. Prospektif olarak tasarlanan çalışma, ilk aşamada randomize, plasebo kontrollü, çift kör ve bölünmüş yüz (split-face) tasarımı; ikinci aşamada ise açık etiketli tek kollu aktif tedavi yaklaşımını içermektedir.

Akut etki değerlendirmesinde BT jel uygulanan yüz yarısında 1. ve 3. saatlerde klinik (KED, HKD) ve objektif (Eİ) ölçümlerde plaseboya kıyasla gözlenen eritemde anlamlı azalma, faz II ve faz III çalışmalarında bildirilen erken dönem yanıt profiliyle uyumludur. Literatürde BT'nin 30. dakika–1. saat arasında başlayan ve 2–6 saat aralığında maksimuma ulaştığı bildirilirken, çalışmamızda 1. saatten itibaren gözlenen etkinin 3. saate kadar artış göstermesi, bildirilen etki süresi ile uyumludur.

BT'nin split-face uygulanması birey içi eş zamanlı karşılaştırma yapılabilmesine, çevresel faktörlerin ve bireyler arası değişkenlerin büyük ölçüde elimine edilmesine olanak sağlamıştır. Bu yönüyle çalışma, paralel kol tasarımlarına kıyasla akut etki değerlendirmesinde metodolojik bir avantaj sunmaktadır. Ayrıca önceki çalışmalarda akut etki çoğunlukla klinik skorlarla değerlendirilmişken, çalışmamızda meksametre ile ölçülen Eİ değerleri akut etkinin nicel ve tekrarlanabilir biçimde ortaya konmasına olanak sağlamıştır (13, 14).

Brimonidinin α2 adrenerjik reseptörlere yüksek selektivite göstermekte, özellikle de dermal, yüzeyel, küçük çaplı damarlar üzerinde güçlü vazokonstriktif etki oluşturmaktadır (12). Rozasede persistan eritemin temelinde yüzeyel dermal mikrovasküler pleksusun kalıcı vazodilatasyonu yer almaktadır (119). Çalışmamızda 1. ve 3. saatlerde gözlenen klinik ve objektif eritem azalması bu mekanizma ile uyumludur.

Dermoskopi, rozase alt tiplerinde yüzeyel vasküler paternleri ve foliküler değişiklikleri ayrıntılı biçimde ortaya koyan, klinik muayeneyi tamamlayıcı değerli bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle ETR alt tipinde lineer, retiküler ve poligonal damar paternleri karakteristik bulgular olarak tanımlanmıştır. Bu paternler hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve zaman içindeki seyri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

Dermoskopinin submakroskopik düzeydeki morfolojik değişimleri ortaya koyabilme yeteneği, tedavi yanıtının yalnızca makroskopik eritem düzeyinde değil, vasküler görünürlük temelinde de izlenebilmesine olanak tanımaktadır (120).

Lallas ve arkadaşlarının 12 ETR hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, vasküler yapılar dermoskopi ile tedavi öncesinde ve bir aylık topikal metronidazol uygulaması sonrasında incelenmiştir. Klinik değerlendirmede hastaların sekizinde iyileşme gözlenirken dört hastada herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Dermoskopik incelemede poligonal damar paterninin yalnızca dört hastada tamamen kaybolduğu; klinik yanıt veren diğer dört hastada ise damarların sayı ve kalınlık açısından azalmış olmasına rağmen belirgin şekilde izlenmeye devam ettiği belirtilmiştir. Klinik iyileşme göstermeyen dört hastada ise dermoskopide vasküler anormalliklerin sürdüğü görülmüştür. Bu bulgular, dermoskopinin klinik değerlendirmeyi tamamlayan bir yöntem olarak vasküler görünürlükteki değişimleri gösterebildiğini ortaya koymaktadır (121).

Micali ve arkadaşlarının ETR tanılı 10 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, hastaların %0,33 brimonidin jel ve/veya Nd:YAG lazer tedavisine verdikleri yanıt arka plan eriteminin dermoskopik değerlendirilmesi ve dijital görüntüleme yöntemleriyle incelenmiştir. Tek doz %0,33 brimonidin uygulamasını takiben arka plan eriteminde 1. saatten itibaren başlayan ve 6. saate kadar devam eden belirgin bir azalma bildirilmiştir. Bu bulgular, brimonidinin erken dönemde ortaya çıkan güçlü arka plan eritemi azaltıcı etkisinin dermoskopi ile değerlendirilebileceğini göstermektedir (122).

Dermoskopinin gerek eritem gerekse damar görünürlüğünü değerlendirmede kullanıldığı bu çalışmalar, ETR'nin klinik bulgularının yalnızca makroskopik düzeyde değil, yüzeyel vasküler yapılar temelinde de izlenebildiğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda yarı kantitatif dermoskopik parametrelerin kullanılması, brimonidinin hem arka plan eritemi hem de damar görünürlüğü üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı ve objektif bir biçimde inceleyebilmek amacıyla tercih edilmiştir. Dermoskopi, klinik skorların tek başına yakalayamayabileceği ince damar paternlerindeki değişimlerin ölçülebilmesine olanak sağlayarak brimonidinin akut ve kısa dönem etkilerinin daha kapsamlı değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur.

Bu çalışmanın akut fazında dermoskopik değerlendirme 0. ve 1. saatlerde yapılmış olup, brimonidin aktif tedavi uygulanan tarafta eritem yoğunluğu ve damar görünürlüğünü yansıtan tüm skorlarda 1. saatte anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgular, literatürde brimonidinin arka plan eritemi üzerindeki hızlı etkisini bildiren çalışmalarla uyumludur. Bununla birlikte literatürde brimonidinin tek sefer uygulamasını değerlendiren çalışmalarda yüzeyel dilate damarlar üzerinde belirgin bir değişiklik bildirilmezken, çalışmamızda damar görünürlüğü parametrelerinde anlamlı bir azalma izlenmiştir. Bu farklılığın, damar yoğunluğu ve kalınlığı gibi vazokonstriktif değişimleri ayrı parametreler olarak değerlendiren yarı kantitatif skorlamanın sağladığı artmış duyarlılıkla ilişkili olması muhtemeldir (122, 123).

Themstrup ve arkadaşlarının D-OCT kullanarak sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada brimonidin uygulamasından bir saat sonra manuel damar sayımında ve speckle varyans sinyalinde anlamlı azalma saptanmış, küçük kalibreli damarların görünürlüğünü kaybettiği ve daha büyük damarların daraldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, brimonidinin vazokonstriktör etkisini insan derisinde noninvaziv olarak doğrulamaktadır. Çalışmamızda da dermoskopik değerlendirmede ortalama damar çapı ve damar yoğunluğunda benzer bir azalma saptadık (18).

Birinci ay vizitinde uygulama öncesi Eİ değerlerinin yanı sıra dermoskopik eritem ve damar skorlarında başlangıca göre anlamlı azalma saptanması, düzenli günlük kullanımın arka plan eritemi ve yüzeyel vasküler görünürlük üzerinde kümülatif bir iyileştirici etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Brimonidin ile yapılan klinik çalışmalarda etkinlik değerlendirmesi ağırlıklı olarak her uygulamayı takiben ortaya çıkan akut yanıt üzerinden yapılmış, bazal eritemin zaman içindeki seyri ise bu çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

El Domyati ve ark. 10 rozase hastasında 3 ay süreyle topikal brimonidin uygulamasını değerlendirdikleri çalışmada, tedavi sonrasında dermal damarların hem yüzey alanında hem de sayısında anlamlı azalma gösterilmiş ve bu bulgular CD34 immünohistokimya ile doğrulanmıştır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, tedavi edilen hastaların önemli bir bölümünde eritem şiddetinde belirgin gerileme izlenmiş ve bazı hastalarda bu düzelme başlangıca kıyasla oldukça ileri düzeylere ulaşmıştır. İyileşmenin 2. haftadan itibaren ortaya çıktığı ve 1–3 ay içinde belirginleştiği bildirilmiştir. Bu veriler, brimonidinin yalnızca kısa süreli vazokonstriktör etkisiyle

değil, düzenli kullanım sonucunda dilate dermal damar yükünü azaltarak bazal eritemde de iyileşme sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda bir aylık düzenli kullanım sonrasında hem objektif eritem indeksinde hem de dermoskopik eritem ve damar skorlarında gözlenen azalma da brimonidinin tekrarlanan uygulamalarının vasküler yatak üzerinde kümülatif bir etki oluşturabileceğini destekler niteliktedir (19).

Uygulamadan sonraki ilk saatte gözlenen belirgin eritem azalmasının bir ay sonunda da devam etmesi, brimonidinin akut etkisinin kullanım süreci boyunca sürdüğünü göstermektedir. Bu etkinin Eİ ölçümleriyle birlikte klinik değerlendirmeler ve dermoskopik eritem ile damar görünürlüğü skorlarında da tutarlı biçimde izlenmesi, tekrarlanan uygulamalara rağmen akut vazokonstriktif yanıtın stabil kaldığını desteklemekte ve önceki klinik çalışmalarda taşifilaksi gelişmediğini bildiren bulgularla uyum göstermektedir (13-15).

Birinci ay kontrolde hesaplanan ΔEİ değerlerinin ilk güne kıyasla daha düşük bulunması ise akut etkinin azaldığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu durumun, düzenli kullanım sonucunda uygulama öncesi bazal Eİ düzeylerinin belirgin biçimde düşmesine bağlı olarak, uygulama sonrası mutlak Eİ değişiminin daha sınırlı olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla ΔEİ'deki azalmanın taşifilaksiye değil, bazal eritemdeki düzelmenin bir yansımasına işaret edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Rozasede persistan eritem nörovasküler hiperreaktivite ve inflamatuvar süreçlerin birlikte rol oynadığı kronik ve çok bileşenli bir patofizyolojiye sahiptir. ETR alt tipinde TRPV1/TRPA1 aracılı nöropeptit salınımı ile mast hücreleri ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar ve proanjiyojenik mediatörlerin, uzun süreli vazodilatasyon ve damar yapısında kalıcı değişikliklere yol açtığı bilinmektedir (2).

Piwnica ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada brimonidinin ex vivo insan deri modelinde nörojenik uyarıyla oluşan vazodilatasyonu tamamen baskıladığı gösterilmiştir. Aynı çalışma kapsamında kullanılan fare inflamasyon modellerinde ise brimonidinin akut inflamasyon sırasında gelişen ödemi belirgin düzeyde azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular, ilacın nörojenik inflamasyona bağlı vazodilatasyonu ve akut inflamasyonla ilişkili damar geçirgenliği artışını inhibe ederek ödem oluşumunu anlamlı ölçüde sınırlandırdığını ortaya koymaktadır (12).

Bertino ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada ise brimonidinin TRPV1 aracılı nörojenik vazodilatasyonu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiş, böylece nörojenik inflamasyona bağlı damar genişlemesinin baskılandığı doğrulanmıştır. Aynı çalışmada akut inflamasyon modellerinde endotel yüzeyindeki VCAM-1 ekspresyonunun azaldığı ve buna bağlı olarak nötrofillerin transmigrasyonunun belirgin biçimde engellendiği raporlanmıştır. Ayrıca UV ile indüklenen insan deri inflamasyonunda nötrofil infiltrasyonunun yaklaşık %53,9 oranında azaldığı, ancak IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir. Bu veriler, brimonidinin vazokonstriktif etkisinin ötesinde endotel aktivasyonu ve nötrofil göçü üzerinde belirgin antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır (105).

Brimonidinin persistan eritem üzerindeki etkisi, yalnızca alfa-2 adrenerjik reseptör aracılı vazokonstriksiyonla açıklanmayıp, rozasede tanımlanan bazı nörovasküler ve inflamatuvar süreçlerin modülasyonu ile de ilişkilendirilebilir. TRPV1 aracılı nörojenik vazodilatasyonun baskılanması, aşırı nöropeptit salınımına bağlı vazodilatör yanıtın azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca endotel adezyon moleküllerinin azalması ve nötrofil transmigrasyonunun baskılanması, damar geçirgenliği ve inflamatuvar yanıtın belirli ölçüde azaltılmasına katkıda bulunarak persistan eritemin şiddetini hafifletebilecek ek bir mekanizma oluşturabilir.

Bu mekanizmalar doğrultusunda çalışmamızda bir aylık düzenli kullanım sonrası uygulama öncesi Eİ ve dermoskopik skorların belirgin biçimde azalması, brimonidinin bazal eritem üzerinde dolaylı ancak anlamlı bir iyileştirici etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu etkinin, ilacın kısa süreli farmakolojik etkisinden ziyade, düzenli kullanımın vasküler yapı ve inflamatuvar yanıt üzerindeki sekonder modülasyonu ile ilişkili olması muhtemeldir.

Rozasede UV ışığın vazodilatasyon, inflamatuvar yanıt ve eritem üzerinde artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir (90). Çalışma süresince hastaların düzenli güneşten koruyucu kullanmış olmaları 1. ay vizitinde ölçümlerin daha düşük saptanmasına katkı sağlamış olabilir. Ancak bu etkinin brimonidinin kümülatif etkilerinden tamamen ayrıştırması güçtür.

Brimonidinin persistan fasiyal eritem üzerindeki klinik etkinliği iyi bilinmekle birlikte ilacın psikososyal etkileri literatürde çoğunlukla eritem algısı ve tedavi

memnuniyetini değerlendiren hasta bildirimi anketleri üzerinden ele alınmıştır (16, 17). Önceki çalışmalarda rozaseli hastalarda emosyonel yükün klinik hastalık şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıkabildiği ve özellikle yüz yerleşimli kalıcı eritemin utanma ve sosyal kaçınma davranışlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda Skindeks-16 emosyonel alt boyutunda gözlenen belirgin iyileşme, persistan fasiyal eritemin görünürlüğü ile emosyonel etkilenme arasındaki ilişkiyi vurgulayan literatürle uyumludur. Bu bulgular, brimonidin tedavisine bağlı olarak persistan fasiyal eritemin gerilemesinin hastaların emosyonel durumları üzerinde olumlu bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir (124, 125) .

Skindeks-16 semptom alt boyutunda saptanan iyileşme, hastaların yanma, batma ve rahatsızlık hissi gibi subjektif yakınmalarında azalmaya işaret etmektedir. Ancak bu bulgunun yalnızca brimonidin tedavisine atfedilmesi uygun olmayabilir. Çalışma süresince tüm hastalara önerilen temel cilt bakımı ve düzenli güneş koruyucu kullanımı, epidermal bariyerin desteklenmesi semptomların şiddetinin ve sıklığının azalmasına katkıda bulunmuş olabilir (88, 89). Bu nedenle semptom alt boyutundaki değişimler çok faktörlü bir etkileşim çerçevesinde değerlendirilmelidir.

Skindeks-16 fonksiyonel alt boyutunda tedavi sonrası skorların azalması yönünde bir eğilim izlenmiş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Günlük aktiviteler ve sosyal işlevselliği yansıtan bu alt boyuttaki değişimlerin ortaya konabilmesi için kısa takip süresi yetersiz kalmış olabilir (126).

Literatürde rozaseli hastalarda anksiyete semptomlarının, özellikle yüz yerleşimli ve görünür klinik bulgularla yakından ilişkili olduğu; depresif semptomların ise daha çok hastalığın kronik seyri ve bireysel psikososyal faktörlerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Güncel bir sistematik derlemede, rosaseada anksiyete ve depresyonun yaygın olduğu, psikiyatrik yükün hastalık şiddeti ve eritemin görünürlüğü ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir (125). Bu bağlamda çalışmamızda brimonidin tedavisi sonrası HADS anksiyete skorlarında gözlenen azalma, persistan fasiyal eritemin kontrol altına alınmasının hastaların anksiyete düzeyleri üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık HADS depresyon skorlarında izlenen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmaması, depresif semptomların daha kronik ve çok faktörlü yapısı ile çalışmanın takip süresinin sınırlı olmasıyla ilişkili olabilir.

Bu çalışmada brimonidin tedavisi sonrası hasta bildirimli sonuçlar değerlendirildiğinde, kızarıklıkta algılanan azalma, tedaviyi yeniden kullanma isteği ve tedaviden memnuniyet oranlarının yüksek olduğu izlenmiştir. Bu bulgular, randomize kontrollü çalışmalarda brimonidin kullanan hastaların yüz kızarıklığını kontrol edebilme algısında ve tedaviye yönelik değerlendirmelerinde iyileşme bildirdiklerini gösteren literatür verileriyle genel olarak uyumludur. Literatürde hasta memnuniyetinin çoğunlukla kısa süreli değerlendirmelere dayandığı ve sonuçların çalışmadan çalışmaya değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir (16, 17). Bu çalışmada tedaviden memnuniyet düzeylerinin görece yüksek bulunması, değerlendirmenin bir aylık düzenli kullanım sonrasında yapılmış olması ve açık etiketli tasarımın hasta algısını etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (15).

Brimonidin kullanımına bağlı yan etkiler literatürde çoğunlukla lokal irritasyon bulguları, eritem artışı ve flushing şeklinde tanımlanmıştır. Faz IIb ve Faz III klinik çalışmalarda, tedavinin sonlandırılmasını takiben klasik tanımıyla rebound etkisinin nadir olduğu ve yapılan takiplerde klinik olarak anlamlı bir rebound reaksiyonu saptanmadığı bildirilmiştir (13, 14). Buna karşın, bazı olgularda aktif tedavi süresince ortaya çıkan eritem artışlarının literatürde zaman zaman "rebound" olarak adlandırıldığı, ancak bu reaksiyonların klinik özelliklerinin klasik rebound tanımından farklılık gösterdiği ifade edilmektedir (113).

Bu çalışmada bildirilen eritem artışları, zamanlaması dikkate alınarak paradoksal eritem ve rebound eritem başlıkları altında değerlendirilmiştir. Gözlenen eritem artışlarının büyük kısmının aktif tedavi döneminde ortaya çıkması, bu bulguların literatürde tanımlanan paradoksal eritem kavramı ile uyumlu olabileceğini düşündürmektedir (113). Yan etki sıklığının literatüre kıyasla daha yüksek bulunması; hasta bildirimi ve fotoğraf kayıtlarına dayalı ayrıntılı izlem, sınırlı örneklem büyüklüğü ve gerçek yaşam koşullarında yürütülen değerlendirmelerle ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmanın Türk hasta popülasyonunda yapılmış olması, randomize kontrollü çalışmalarla birebir örtüşmeyen sonuçları açıklayabilir.

Bu çalışmada bildirilen tetikleyici faktörlerin genel dağılımı, literatürde rozase için tanımlanan klasik tetikleyici profili ile uyumludur. Bununla birlikte bazı tetikleyicilerin daha yüksek oranlarda raporlanmış olması dikkat çekmektedir.

Özellikle güneş maruziyeti ve ısı ile ilişkili uyaranların tüm katılımcılar tarafından bildirilmesi, çalışmanın yürütüldüğü coğrafi koşullar, hasta popülasyonunun özellikleri ve tetikleyicilerin değerlendirilme biçimiyle ilişkili olabilir. Bu bulgular, rozasede tetikleyici faktörlerin bireysel ve çevresel etmenlere duyarlı olduğunu düşündürmektedir (3, 22, 71).

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı güneşi semptomları alevlendiren temel bir tetikleyici faktör olarak tanımlamasına rağmen, büyük bir kısmının düzenli güneş koruyucu kullanım alışkanlığına sahip olmadığı saptanmıştır. Bu durum, hastaların tetikleyici etkenlere yönelik farkındalıkları ile bu farkındalığı koruyucu davranışlara yansıtma pratikleri arasında klinik açıdan anlamlı bir uyumsuzluk bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgu rozase yönetiminde hasta eğitimi ve davranışsal düzenlemelerin tedavi başarısı açısından önemli bir rol oynadığını vurgulayan literatür ile uyumludur (22, 127).

Bu çalışmada ortalama yaş 40,98 ± 11,94 yıl olup, kadın cinsiyet oranı %84,4'tür (n=38). Katılımcıların %62,2'sinin Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olması ETR'nin daha çok açık deri tiplerinde görüldüğünü bildiren epidemiyolojik verilerle uyumludur. Benzer şekilde, örneklemin orta yaş grubunda yoğunlaşması ve kadın cinsiyetin belirgin ağırlıkta olması da literatürde bildirilen demografik dağılımla paralellik göstermektedir (22).

Katılımcıların %44,4'ünde birinci veya ikinci derece akrabalarda benzer hastalık öyküsünün bildirilmiş olması, rozase gelişiminde genetik yatkınlığın olası rolüne işaret etmektedir. Bu bulgu, rozasenin multifaktöriyel yapısı içinde kalıtsal eğilimin katkısını destekleyen önceki epidemiyolojik çalışmalarla uyumludur (22, 27, 28).

Bu çalışmada komorbid hastalık oranının yaklaşık %50 düzeyinde saptanması ve bildirilen komorbiditelerin heterojen bir dağılım göstermesi, rozasede sistemik eşliklerin tanımlandığı literatürle uyumludur. Özellikle migren, fibromiyalji ve Raynaud sendromu gibi nörosensitif ve vazomotor disfonksiyonla ilişkili durumların eşlik etmesi, rozasenin patogenezinde öne sürülen nörovasküler mekanizmalarla örtüşmektedir (128, 129) .

Bu çalışmanın güçlü yönü; ETR'de topikal brimonidin tedavisinin etkilerinin klinik, objektif, dermoskopik ve hasta temelli parametrelerle bütüncül biçimde

değerlendirilmesisidir. Bölünmüş yüz, randomize ve çift kör tasarım iç geçerliliği artırırken, akut ve kısa dönem etkilerin birlikte ele alınması ilacın etki profilinin daha kapsamlı biçimde ortaya konmasını sağlamıştır. Dermoskopinin bu kapsamda kullanılması, literatürde sınırlı sayıda çalışmada yer alması nedeniyle çalışmanın özgünlüğünü artırmaktadır.

Bununla birlikte çalışmanın tek merkezli olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı kalması ve uzun dönem takip verilerinin bulunmaması genellenebilirliği kısıtlayan faktörlerdir. Ayrıca dermoskopik değerlendirmelerin yarı kantitatif skorlar ile yapılmış olması ve ileri görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmamış olması metodolojik bir sınırlılık olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak bu çalışma, ETR'de topikal brimonidinin akut ve kısa dönem etkilerini çok boyutlu bir yaklaşımla değerlendiren sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir. Bulgular, brimonidinin klinik olarak anlamlı eritem azalması sağladığını, bu etkinin düzenli kullanım ile sürdürülebildiğini ve yüzeyel vasküler görünürlükte ölçülebilir değişiklikler oluşturduğunu göstermektedir. Gelecek çalışmalarda dermoskopik değerlendirmelerin ileri vasküler görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi ve uzun dönem klinik ve psikososyal sonuçların incelenmesi, tedavinin klinik öneminin daha kapsamlı biçimde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

- Bölünmüş yüz (split-face) aşamasında BT jel uygulanan tarafta 0. saat ile 1. ve 3. saat ölçümleri arasında Eİ, KED, HKD skorlarında plasebo uygulanan yüz yarısına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.
- Aynı aşamada dermoskopik eritem ve damar görünürlüğüne ilişkin skorlarda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendi.
- Bir aylık düzenli kullanım sonrasında gerçekleştirilen ikinci değerlendirmede, uygulama öncesi Eİ, KED ve HKD skorlarının yanı sıra dermoskopik eritem ve damar görünürlüğüne ilişkin skorların da ilk vizite kıyasla istatiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı.
- Birinci ay vizitinde uygulama sonrası 1. saat ölçümlerinde Eİ, KED, HKD ile dermoskopik eritem ve damar görünürlüğüne ilişkin skorların tamamında uygulama öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.
- Aynı dönemde Skindeks-16 semptom ve duygusal alt boyutu ve HADS anksiyete alt boyutu başlangıç düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı belirlendi.
- En sık bildirilen yan etki eritem artışı olup %40 (n=18) oranında saptanmış; eritem artışı bildiren hastalardan 6'sı ilacı kullanmaya devam etmek istememiştir.

7. KAYNAKLAR

1. 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):1895-904.

2. 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).

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

4. 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):457-65.

5. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):S27-35.

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

7. Baldwin HE, Harper J, Baradaran S, Patel V. Erythema of Rosacea Affects Health-Related Quality of Life: Results of a Survey Conducted in Collaboration with the National Rosacea Society. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9(4):725-34.

8. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(1):163-8.

9. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical α-adrenergic receptor agonist therapy? J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 Suppl 1):S44-56.

10. Moustafa FA, Sandoval LF, Feldman SR. Rosacea: new and emerging treatments. Drugs. 2014;74(13):1457-65.

11. Jackson JM, Knuckles M, Minni JP, Johnson SM, Belasco KT. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:529-38.

12. Piwnica D, Rosignoli C, de Ménonville ST, Alvarez T, Schuppli Nollet M, Roye O, et al. Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective α-adrenergic receptor agonist brimonidine. J Dermatol Sci. 2014;75(1):49-54.

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

14. Fowler J, Jr., Jackson M, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol. 2013;12(6):650-6.

15. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinyer L, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. J Drugs Dermatol. 2014;13(1):56-61.

16. Fowler J, Tan J, Jackson JM, Meadows K, Jones T, Jarratt M, et al. Treatment of facial erythema in patients with rosacea with topical brimonidine tartrate: correlation of patient satisfaction with standard clinical endpoints of improvement of facial erythema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(3):474-81.

17. Layton AM, Schaller M, Homey B, Hofmann MA, Bewley AP, Lehmann P, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(12):2405-10.

18. Themstrup L, Ciardo S, Manfredi M, Ulrich M, Pellacani G, Welzel J, et al. In vivo, micro-morphological vascular changes induced by topical brimonidine studied by Dynamic optical coherence tomography. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(6):974-9.

19. El-Domyati M, Rezk AF, Nasif G, Abdelhameed SS, Medhat W. Topical brimonidine for the management of facial erythema in rosacea: a histological, histometric, and immunohistochemical study. Int J Dermatol. 2023;62(7):888-94.

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

21. Debersaques J. Historical notes on (Acne) rosacea. EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY. 1995;5(1):16--22.

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

23. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. J Am Acad Dermatol. 2019;80(6):1722-9.e7.

24. Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. Cutis. 2016;98(1):49-53.

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

26. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A, Sibbald RG. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. J Cutan Med Surg. 2024;28(2):178-89.

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

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

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

30. Wang Z, Zhang Z. Advances in Genetic Polymorphism Research in Rosacea: Mechanisms and Clinical Implications. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2025;18:1423-9.

31. Bernardini N, Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Anzalone A, Balduzzi V, et al. IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art. Int J Dermatol. 2020;59(4):406-11.

32. Hayran Y, Şen O, Fırat Oğuz E, Yücel Ç, Eren F, Külcü Çakmak S, et al. Serum IL-17 levels in patients with rosacea. J Cosmet Dermatol. 2022;21(3):1147-53.

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

34. 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.

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

36. Kulkarni NN, Takahashi T, Sanford JA, Tong Y, Gombart AF, Hinds B, et al. Innate Immune Dysfunction in Rosacea Promotes Photosensitivity and Vascular Adhesion Molecule Expression. J Invest Dermatol. 2020;140(3):645-55.e6.

37. Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. Nature. 2006;442(7098):39-44.

38. Kumar V. Going, Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases. Excli j. 2021;20:52-79.

39. Portou MJ, Baker D, Abraham D, Tsui J. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. Vascul Pharmacol. 2015;71:31-6.

40. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol. 2002;20:197-216.

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

42. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. Mol Vis. 2021;27:323-53.

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

44. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med. 2007;13(8):975-80.

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

46. Kim M, Kim KE, Jung HY, Jo H, Jeong SW, Lee J, et al. Recombinant erythroid differentiation regulator 1 inhibits both inflammation and angiogenesis in a mouse model of rosacea. Exp Dermatol. 2015;24(9):680-5.

47. Neufeld G, Tessler S, Gitay-Goren H, Cohen T, Levi BZ. Vascular endothelial growth factor and its receptors. Prog Growth Factor Res. 1994;5(1):89-97.

48. Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. J Cutan Pathol. 2007;34(10):748-53.

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

50. 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.

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

52. 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).

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

54. Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, Fisher GJ, Chubb H, Fligiel S, et al. Clinical, Histologic, and Molecular Analysis of Differences Between Erythematotelangiectatic Rosacea and Telangiectatic Photoaging. JAMA Dermatol. 2015;151(8):825-36.

55. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. J Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15(1):40-7.

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

57. Baylie RL, Brayden JE. TRPV channels and vascular function. Acta Physiol (Oxf). 2011;203(1):99-116.

58. Godinho-Silva C, Cardoso F, Veiga-Fernandes H. Neuro-Immune Cell Units: A New Paradigm in Physiology. Annu Rev Immunol. 2019;37:19-46.

59. Tamari M, Ver Heul AM, Kim BS. Immunosensation: Neuroimmune Cross Talk in the Skin. Annu Rev Immunol. 2021;39:369-93.

60. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. Nature. 2015;519(7542):237-41.

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

62. Madva EN, Granstein RD. Nerve-derived transmitters including peptides influence cutaneous immunology. Brain Behav Immun. 2013;34:1-10.

63. Klein Wolterink RGJ, Wu GS, Chiu IM, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune Interactions in Peripheral Organs. Annu Rev Neurosci. 2022;45:339-60.

64. Roy S, Chompunud Na Ayudhya C, Thapaliya M, Deepak V, Ali H. Multifaceted MRGPRX2: New insight into the role of mast cells in health and disease. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(2):293-308.

65. Addor FA. Skin barrier in rosacea. An Bras Dermatol. 2016;91(1):59-63.

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

67. 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):314-21.

68. Lee SE, Lee SH. Skin Barrier and Calcium. Ann Dermatol. 2018;30(3):265-75.

69. Elsholz F, Harteneck C, Muller W, Friedland K. Calcium--a central regulator of keratinocyte differentiation in health and disease. Eur J Dermatol. 2014;24(6):650-61.

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

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

72. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):441-7.e6.

73. 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):906-10.

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

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

76. Paichitrojjana A. Demodex: The worst enemies are the ones that used to be friends. Dermatol Reports. 2022;14(3):9339.

77. Forton FMN, De Maertelaer V. Which factors influence Demodex proliferation? A retrospective pilot study highlighting a possible role of subtle immune variations and sebaceous gland status. J Dermatol. 2021;48(8):1210-20.

78. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, Brcic L, Dobric I, Lipozencic J, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2009;60(2):270-6.

79. Demir Pektas S, Cinar N, Pektas G, Akbaba G, Kara A, Hancer HS, et al. Thiol/disulfide homeostasis and its relationship with insulin resistance in patients with rosacea. J Cosmet Dermatol. 2022;21(6):2655-61.

80. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Popa GL, Erel O, et al. Thiol-Disulfide Homeostasis in Skin Diseases. J Clin Med. 2022;11(6).

81. Park K, Ikushiro H, Seo HS, Shin KO, Kim YI, Kim JY, et al. ER stress stimulates production of the key antimicrobial peptide, cathelicidin, by forming a previously unidentified intracellular S1P signaling complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(10):E1334-42.

82. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. Int J Dermatol. 2020;59(6):e175-e82.

83. Suhng E, Kim BH, Choi YW, Choi HY, Cho H, Byun JY. Increased expression of IL-33 in rosacea skin and UVB-irradiated and LL-37-treated HaCaT cells. Exp Dermatol. 2018;27(9):1023-9.

84. Brink N, Szamel M, Young AR, Wittern KP, Bergemann J. Comparative quantification of IL-1beta, IL-10, IL-10r, TNFalpha and IL-7 mRNA levels in UV-irradiated human skin in vivo. Inflamm Res. 2000;49(6):290-6.

85. Saric-Bosanac S, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders. Dermatol Online J. 2020;26(2).

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

87. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. J Cutan Med Surg. 2016;20(5):432-45.

88. Baldwin H, Alexis A, Andriessen A, Berson D, Harper J, Lain E, et al. Supplement Article: Skin Barrier Deficiency in Rosacea: An Algorithm Integrating OTC Skincare Products Into Treatment Regimens. J Drugs Dermatol. 2022;21(9):Sf3595563-sf35955610.

89. Baldwin H, Alexis AF, Andriessen A, Berson DS, Farris P, Harper J, et al. Evidence of Barrier Deficiency in Rosacea and the Importance of Integrating OTC Skincare Products into Treatment Regimens. J Drugs Dermatol. 2021;20(4):384-92.

90. 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):3415-21.

91. Del Rosso JQ, Tanghetti E, Webster G, Stein Gold L, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). J Clin Aesthet Dermatol. 2020;13(6 Suppl):S17-s24.

92. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(11):1775-91.

93. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. J Dermatolog Treat. 2022;33(2):722-32.

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

95. Bagatin E, Costa CS, Rocha M, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38.

96. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, van Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. Br J Dermatol. 2019;181(4):677-90.

97. Kim MB, Kim GW, Park HJ, Kim HS, Chin HW, Kim SH, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. J Dermatol. 2011;38(12):1135-9.

98. Del Rosso JQ. Topical a-Agonist Therapy for Persistent Facial Erythema of Rosacea and the Addition of Oxmetazoline to the Treatment Armamentarium: Where Are We Now? J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(7):28-32.

99. Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. Int J Infect Dis. 2013;17(5):e343-7.

100. 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):1269-76.

101. Green LJ, Lain E, Prunty T, Rhoades R. Enhancing Topical Pharmacotherapy for Acne and Rosacea: Vehicle Choices and Outcomes. J Clin Aesthet Dermatol. 2022;15(5):36-40.

102. 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;11:1143-50.

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

104. Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. Arch Dermatol. 2007;143(11):1369-71.

105. Bertino B, Blanchet-Réthoré S, Thibaut de Ménonville S, Reynier P, Méhul B, Bogouch A, et al. Brimonidine displays anti-inflammatory properties in the skin through the modulation of the vascular barrier function. Exp Dermatol. 2018;27(12):1378-87.

106. Yu WY, Lu B, Tan D, Aroyan C, Shinkai K, Leslie KS, et al. Effect of Topical Brimonidine on Alcohol-Induced Flushing in Asian Individuals: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(2):182-5.

107. Chen E, Patel RA, Kwak YJ, Huang CC. Randomized controlled pilot study of the preoperative use of brimonidine 0.33% topical gel for hemostasis in Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol. 2017;77(6):1114-8.

108. Lipner SR. Novel Use of Brimonidine 0.33% Gel for Hemostasis in Nail Surgery. Dermatol Surg. 2019;45(7):993-6.

109. Vissing AE, Dierickx C, Karmisholt KE, Haedersdal M. Topical brimonidine reduces IPL-induced erythema without affecting efficacy: A randomized controlled trial in patients with facial telangiectasias. Lasers Surg Med. 2018;50(10):1002-9.

110. Wiegell SR, Johansen UB, Wulf HC. Pulse-Daylight-Photodynamic Therapy in Combination with Corticosteroid and Brimonidine Tartrate for Multiple Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. Acta Derm Venereol. 2019;99(2):242-3.

111. Genedy RM. Topical brimonidine tartrate as a novel treatment for facial erythema of rosacea and acne erythema. Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society. 2016;13(2):55-64.

112. Shagalov DR, Taylor D, Schleichert R, Weiss J, Weiss E. Association of Central Nervous System Depression With Topical Brimonidine When Used for Hemostasis: A Serious Adverse Event. JAMA Dermatol. 2017;153(6):575-7.

113. Holmes AD, Waite KA, Chen MC, Palaniswamy K, Wiser TH, Draelos ZD, et al. Dermatological Adverse Events Associated with Topical Brimonidine Gel 0.33% in Subjects with Erythema of Rosacea: A Retrospective Review of Clinical Studies. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(8):29-35.

114. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(3):148-55.

115. Brown SM, Khanani AM, McCartney DL. The effect of daily use of brimonidine tartrate on the dark-adapted pupil diameter. Am J Ophthalmol. 2004;138(1):149-51.

116. Ilkovitch D, Pomerantz RG. Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):e109-10.

117. Routt ET, Levitt JO. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):e37-8.

118. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, Detmar M, Schäfer G, Holmes A, et al. Multidisciplinary Consideration of Potential Pathophysiologic Mechanisms of Paradoxical Erythema with Topical Brimonidine Therapy. Adv Ther. 2016;33(11):1885-95.

119. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(11):1336-43.

120. Stefanou E, Gkentsidi T, Spyridis I, Errichetti E, Manoli S-M, Papageorgiou C, et al. Dermoscopic spectrum of rosacea. JEADV Clinical Practice. 2022;1(1):38-44.

121. Lallas A, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Apalla Z, Koteli C, et al. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy. Int J Dermatol. 2014;53(5):e325-7.

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

123. Erythema-directed digital photography and videodermatoscopy evaluation to predict response of erythemato-telangiectatic rosacea to topical brimonidine: An open study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(5):AB105.

124. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. Dermatol Clin. 2018;36(2):103-13.

125. Sharifi S, Katamanin O, Jafferany M. Exploring the psychodermatologic burden and associated psychiatric manifestations in rosacea: a systemic review. Arch Dermatol Res. 2025;317(1):427.

126. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. Dermatol Clin. 2012;30(2):231-6, xiii.

127. Akin G, Akarsu S, Avcı C. How Does Illness Perception Affect the Quality of Life and Sun Protection Behaviors of Rosacea Patients? Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2024;40(5):e12998.

128. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? Clin Dermatol. 2019;37(6):629-35.

129. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):399-406.