



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ROZASE HASTALARINDA
DEMODEX ENFESTASYONU İLE
METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra DEMİRCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARALIK 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**ROZASE HASTALARINDA
DEMODEX ENFESTASYONU İLE
METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Vefa Ash ERDEMİR

Dr. Öğr. Üyesi Ozan ERDEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARALIK 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Büşra DEMİRCİ'nin hazırladığı ve juri önünde savunduğu "ROZASE HASTALARINDA DEMODEX ENFESTASYONU İLE METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tıpta uzmanlık tezi başarılı olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Doç. Dr. Melek Aslan KAYIRAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar A.B.D.

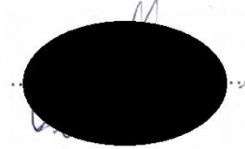
İMZA



Doç. Dr. Vildan MANAV

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Samatya E.A.H, Deri ve Zührevi Hastalıklar A.B.D.



Dr. Öğr. Üyesi Ozan ERDEM

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar A.B.D.



Tarih: 11/01/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimim tüm sürecinde üzerimde büyük emeği olan, bilgisi, tecrübesi, sistemli eğitim ve çalışma prensibi ile kendisinden sadece asistanlık eğitimimde değil hayat boyu bana yol gösterecek büyük dersler aldığım çok değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimimin boyunca çok değerli bilgi birikiminden yararlandığım, özverisini, iş ahlakını örnek aldığım, tez sürecim boyunca emeklerini esirgemeyen tez danışmanım ve çok kıymetli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Eğitim sürecimde birlikte çalışma ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum üzerimde emekleri bulunan, değerli hocalarım Prof. Dr. Necmettin Akdeniz, Prof. Dr. Ayşe Serap Karadağ, Doç. Dr. Filiz Cebeci Kahraman ve Doç. Dr. Melek Aslan Kayıran'a;

Uzmanlık eğitimimin son zamanlarında beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgisinden tecrübesinden, cerrahi becerilerinden faydalandığım ve tez dönemimin her aşamasında yardımını esirgemeyen Dr. Ozan Erdem'e;

Bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Sümeyye Altıntaş Kakşi, Uzm. Dr. Hasan Aksoy'a;

Klinikte beraber çalıştığım desteklerini esirgemeyen dermatoloji kliniğinin tüm hemşire ve personellerine;

Doğduğum günden beri üzerimde maddi ve manevi büyük emekleri olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem, babam ve biricik kardeşime;

Uzmanlık eğitimim boyunca aynı klinikte çalıştığım, beraber bir aile gibi hissettiğim canım arkadaşlarım Dr. Tunç Özen, Dr. Umut Mert Yıldırım, Dr. Yeşim Dede, Dr. Öykü Gönüllü'ye ve diğer tüm doktor arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında varlıklarına şükrettiğim, beni her zaman destekleyen ve yanımda olan canım dostlarım Dr. Neslihan Dişcioğlu, Dr. Müge Holoğlu, Dr. Ülkü Turan, Dr. Gülşen Tuğçe Aktan, Dr. Elif Burçak Sevim ve Esra Demircioğlu'na;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Demirci

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ROZASE	2
2.1.1. Giriş ve tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyopatogenez	3
2.1.4. Klinik ve sınıflandırma.....	5
2.1.5. Tetikleyici faktörler	7
2.1.6. Tanı.....	8
2.1.7. Histopatoloji	9
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	9
2.1.9. Tedavi	10
2.2. DEMODEX AKARLARI VE DEMODİKOZ.....	11
2.2.1. Morfolojisi ve yaşam döngüsü	11
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Demodikoz klinik ve sınıflandırma	12
2.2.4. Demodex ve bağışıklık sistemi.....	13
2.2.5. Demodex ilişkili deri hastalıkları	14
2.2.6. Demodikoz tanı yöntemleri	14
2.2.7. Histoloji	15
2.2.8. Tedavi	15
2.3. METABOLİK SENDROM VE ROZASE İLİŞKİSİ.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19

3.1. HASTA SEÇİMİ.....	19
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	20
3.3. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	21
4. BULGULAR	22
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK	22
4.1.1. Demografik özellikler.....	22
4.1.2. Klinik özellikler.....	22
4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK.....	27
4.2.1 Demografik özelliklerin karşılaştırılması	27
4.2.2 Klinik özelliklerin karşılaştırılması	28
4.2.3 Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	32
4.2.4 Metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması	33
4.2.5. Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması	33
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	54
EK-1: Etik Kurul Onay Formu	
EK-2: Tez Araştırma Formu	
EK-3: Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
EK-4: Benzerlik raporu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CAMP	: Cathelicidin Antimicrobial Peptide (katelisidin antimikrobial peptit)
ER	: Endoplasmic Reticulum
ETR	: Erythematotelangiectatic Rosacea (Eritemato-telenjiyektazik rozase)
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast Growth Factor
H. Pylori	: Helicobacter pylori
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HDL	: High Density Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IPL	: Intense Pulsed Light
KLK5	: Kallikrein-5
KTP	: Potassium Titanyl Phosphate
LL37	: Human cathelicidin antimicrobial peptide
MetS	: Metabolic Syndrome (Metabolik Sendrom)
MMPs	: Matrix metalloproteinases
Nd;YAG	: Neodymium-Doped Yttrium Alüminium Garnet
NK	: Natural Killer
PDL	: Pulsed Dye Lazer
PPR	: Papulopustular Rosacea
ROSCO	: Rosacea Consensus
RKM	: Reflectance Confocal Microscopy
SCYB1	: Birinci standart yüzeysel cilt biyopsisi
SCYB2	: İkinci standart yüzeysel cilt biyopsisi
SIBO	: Small Intestine Bacterial Overgrowth (İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma)
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism (Tek nükleotit poliformizmi)
TLR2	: Toll-like reseptör-2
TRPV	: Transient Receptor Potential Vanilloid
UVA	: Ultravioleto A
UVB	: Ultravioleto B
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Rozasede tanısal kriterler.	9
Tablo 2.2. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri.....	16
Tablo 2.3. Uluslararası Diyabet Federasyonu metabolik sendrom tanı kriterleri.	17
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.	22
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri.	24
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri.	28
Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri.	30
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen olguların diğer klinik özellikleri.	30
Tablo 4.6. Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.7. Metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması.	33
Tablo 4.8. Hastalık alt tipleri ile kontrol grubu arasında Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması.	34
Tablo 4.9. Rozase hastalarında 1. ve 2. örnekleme Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması.	34
Tablo 4.10. Tüm olgularda metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.11. Rozase hastalarında metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.12. Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında toplam Demodex yoğunluğunun karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.13. Rozase hastaları ve kontrol grubunda Demodex enfestasyon pozitifliği.	36
Tablo 4.14. Toplam Demodex sayısı ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu.	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. <i>Demodex Folliculorum</i> (x100)	12
Şekil 2.2. <i>Demodex Folliculorum</i> (x100)	12
Şekil 4.1. Rozase hastalarında sistemik hastalık sıklığı dağılımı.	25
Şekil 4.2. Rozase hastalarının hastalık alt tiplerine göre dağılımı.	25
Şekil 4.3. Rozase hastalarının hastalık klinik şiddetine göre dağılımı.	26
Şekil 4.4. Rozase hastalarının primer özellik sıklıklarının dağılımı.	26
Şekil 4.5. Rozase hastalarının sekonder özelliklerinin sıklık dağılımı.	27
Şekil 4.6. Rozase hastalarının cilt bakım alışkanlıkları.	31
Şekil 4.7. Rozase hastalarının diğer özellikleri.....	32

ÖZET

ROZASE HASTALARINDA DEMODEX ENFESTASYONU İLE METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rozase primer olarak yüzün merkezini tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Rozase patogenezinde mikroorganizmaların rolü kesin bir şekilde aydınlatılamasa da birçok çalışmada *Demodex* akarlarının rozase hastalarında anormal şekilde artış gösterdiği gösterilmiştir. Rozase hastalığı ayrıca mide hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve metabolik sendrom, depresyon, anksiyete ve dejeneratif nöral bozukluklar gibi hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle rozase önemli morbiditeye sahip çeşitli durumların bir belirtisi olarak düşünülebilir ve sistemik bir hastalık olarak kabul edilebilir. Çalışmanın amacı rozase hastalarında yüz derisindeki *Demodex* yoğunluğunun metabolik sendromla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya Şubat 2023-Ağustos 2023 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri rozase tanısı almış hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi, rozase şiddet skorlaması 2004 Amerika Rozase Derneği tablosuna göre hesaplandı. Metabolik sendrom tanı kriterlerini araştırmak için hastaların fizik muayene bulguları kaydedildi ve laboratuvar tetkikleri istendi. Klinik olarak rozase tanısı almış olan hastalar eritemato-telenjiyektazik (n=33) ve papülopüstüler (n=31) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve kontrol grubu dahil edildi (n=30). *Demodex* yoğunluğunun tespiti için tüm gruplara 2 kez ard arda standart yüzeysel deri biyopsisi uygulandı. Tespit edilen *Demodex* sayıları kaydedildi.

Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülme de toplam *Demodex* sayısının laboratuvar değerleri ve fizik muayene bulguları ile korelasyonuna bakıldığında toplam

Demodex sayısı ile sistolik kan basıncı ($p=0,012$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0,047$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Demodex, metabolik sendrom, rozase



ABSTRACT

IN ROSACEA PATIENTS WITH DEMODEX INFESTATION EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC SYNDROME

Rosacea is a chronic inflammatory condition with remissions and exacerbations, primarily involving the center of the face. Although the role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea has not been definitively elucidated, many studies have shown that *Demodex* mites are abnormally increased in rosacea patients. Rosacea has also been strongly associated with gastric diseases, inflammatory bowel diseases and diseases such as metabolic syndrome, depression, anxiety and degenerative neural disorders. Therefore, rosacea can be considered a symptom of several conditions with significant morbidity and can be considered a systemic disease. The aim of the study was to investigate the relationship between *Demodex* density in facial skin and metabolic syndrome in patients with rosacea.

Between February 2023 and August 2023, patients diagnosed with rosacea aged 18 years and older who applied to the Skin and Venereal Diseases outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital were included in the study. Demographic and clinical characteristics of the patients were recorded and rosacea severity scoring was calculated according to the 2004 American Rosacea Society table. Physical examination findings were recorded and laboratory tests were ordered to investigate the diagnostic criteria for metabolic syndrome. Patients with clinically diagnosed rosacea were divided into two groups as erythemotelangiectatic (n=33) and papulopustular (n=31) and a control group was included (n=30). Standard superficial skin biopsy was performed 2 times consecutively in all groups for the determination of *Demodex* density. The number of *Demodex* detected was recorded.

Although there was no statistically significant difference between the groups with and without metabolic syndrome in terms of *Demodex* density, a statistically significant

correlation was found between the total number of *Demodex* and systolic blood pressure ($p=0.012$) and diastolic blood pressure ($p=0.047$).

Key words: Demodex, metabolic syndrome, rosacea



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rozase yüzde belirgin kızarıklık, flaşing, papül, püstül ve telenjiyektazi gibi semptomlarla seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber immün disfonksiyon, kutanöz mikroorganizmalara karşı enflamatuvar reaksiyonlar, vasküler disfonksiyon, ultraviyole ışığa maruz kalma ve genetik faktörler suçlanmaktadır.(1)

Demodex folliculorum (*D. Folliculorum*) ve *Demodex brevis* (*D. Brevis*), insanda kıl folikülü ve sebace glandlar içerisinde kümeler halinde yaşayan iki saprofitik mikroorganizmadır. *Demodex* türleri, sağlıklı bireylerin pilosebace ünitelerinde herhangi bir patolojiye yol açmadan yaşamaktadır. Ancak deri hijyeninin ya da immünitenin bozulduğu durumlarda bir ektoparazit olarak akne, rozase, perioral dermatit veya seboreik dermatit gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilmektedir.(2) Anormal artış gösteren *Demodex*lerin kıl foliküllerinde ve sebace bezlerde mekanik obstrüksiyona yol açarak deri bariyer fonksiyonunu bozduğu ve doku hasarı oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle rozase etiopatogeneğinde bir tetikleyici faktör olarak önemli rol oynamaktadır.

Metabolik, psikiyatrik, nörolojik bozukluklar ve bazı sistemik komorbiditeler ile rozase arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Kardiyovasküler olaylarla olası ilişkisi ise halen tartışmalıdır. Rozasenin oküler rozase ve migren gibi ekstrasfasiyal ve ekstrakutanöz belirtileri de vardır.(3,4) Bu nedenle rozase sistemik bir hastalık olarak düşünülebilir. Literatürde daha önce rozasenin metabolik sendromla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın amacı rozase hastalarında yüz derisindeki *Demodex* enfestasyonunun ardışık iki standart yüzeysel cilt biyopsisi ile değerlendirilmesi ve bunun metabolik sendromla ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROZASE

2.1.1. Giriş ve tarihçe

Rozase primer olarak yüzün orta hattına yerleşen (yanak, burun, çene, orta alın) remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Yüksek prevalansına rağmen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve tanı koyduracak laboratuvar bulguları bulunmamaktadır.

Akne rozase terimi ilk kez 1812 yılında Dr. Thomas Bateman'ın tıbbi bir metninde ortaya çıkmıştır. Dr. Robert Willan'ın 1817 tarihli On Cutaneous Diseases (Deri Hastalıkları Üzerine) adlı yayınında bu duruma daha fazla atıfta bulunulmuştur. Akne vulgaris ve akne rozasea arasındaki ayrım ise Avusturyalı dermatolog Hebra ve Fransız dermatolog Darier'in çalışmalarının ardından kesin olarak belirlenmiştir.(5)

2.1.2. Epidemiyoloji

Yaygın görülmesine rağmen, değişken klinik belirtilerinin olması, benzer özelliklere sahip diğer cilt hastalıklarının varlığı ve yetersiz teşhis nedeniyle rozasenin gerçek prevalansının değerlendirilmesi zordur. Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Afrika'daki popülasyon temelli çalışmalardan yapılan bir meta-analizde, yetişkinlerde prevalansının tahmini olarak %5 olduğu bulunmuştur.(6) Bu sistemik incelemedeki çalışmaların çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika'dandır. Ancak Türkiye'ye ait bir epidemiyolojik çalışma yoktur.

Rozase sıklıkla 30 yaş üzeri erişkinleri etkilemektedir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir.(6–9) Rozasenin fimatöz deri değişiklikleri ise farklı olarak yetişkin erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocuklarda rozase nadiren görülür. Çocuklarda fimatöz değişiklikler dışında tüm alt tipler görülebilir ve semptomlar yetişkin dönemde de devam edebilir.(10,11)

Rozasenin açık ten renkli insanlarda (deri fototipi I veya II) daha yaygın olduğu kabul edilir. Fakat koyu deri tipi, rozasenin bazı karakteristik belirtilerini maskeleyebilir ve deri fototipi yüksek olan hastalarda hastalığın tanınmasını etkileyebilir.(12)

2.1.3. Etiyopatogenez

Rozase etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat immün disfonksiyon, kutanöz mikroorganizmalara karşı enflamatuvar reaksiyonlar, vasküler disfonksiyon, ultraviyole ışığa maruz kalma ve genetik faktörlerin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

İmmün sistem disfonksiyonu: Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıt sistemindeki bozukluklar rozase ile ilişkilendirilmiştir. Doğal bağışıklık sistemi, mikroorganizmalara ve ultraviyole radyasyon ve fiziksel veya kimyasal travma gibi etkenlere karşı kutanöz yanıtta önemli bir rol üstlenir.(13) Bu sistemin disfonksiyonu, rozasede kronik enflamasyon ve vasküler anormalliklerin gelişmesine katkıda bulunabilir.

Derinin fiziksel bariyer özelliği göstermesi de doğal bağışıklık sisteminde önemlidir. Yapılan bir çalışmada rozaseli hastaların derisinde, transepidermal su kaybında artış olduğu gösterilmiş ve yüzün merkezi bölümünün pH'sinin daha alkali olduğu bildirilmiştir. Bu da bozulmuş bariyer fonksiyonuna bir işaret olarak değerlendirilebilir.(14)

Rozase patogenezinde deride katepsinin antimikrobiyal peptit (CAMP) artışının rolü gösterilmiştir. Ayrıca CAMP prekürsör proteinini biyoaktif parçası olan LL-37'ye (insan antimikrobiyal peptit) parçalayan tripsin benzeri serin proteaz kallikrein 5 (KLK5) seviyelerinde artış olduğu bilinmektedir.(15) LL-37'nin endotelial hücre değişiklikleri, anjiyogenez, lökosit kemotaksisi ve ekstraselüler matriks proteinlerinin ekspresyonunda artış gibi mekanizmalarda rolü olduğu bilinmektedir.(16)

Rozase hastalarında epidermal keratinositlerdeki Toll-like reseptör-2 (TLR2)'nin normal kişilere oranla daha fazla eksprese edildiği görülmüştür. TLR2, keratinositler tarafından üretilen serin proteazı artırır, böylece biyoaktif CAMP peptitlerinin salınımı artar.(15)

Mast hücrelerinin rozase hastalarının derisinde sayısının arttığı ve katepsinin kaynaklı enflamasyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.(17,18) Mast hücreleri bir katepsinin kaynağıdır ve katepsinin aktif LL-37 formuna yanıt olarak enflamatuvar mediatörler ve proteazlar üretmek üzere uyarılabilir.(17) Mast hücre aktivasyonu ayrıca anjiyogenez ve fibrozisi uyarıcı mediatörlerin üretimine de katkıda bulunur.(18)

Kazanılmış bağışıklık sistemi: Rozasede patogenezinde kazanılmış bağışıklık sistemindeki anormal cevabın da etkili olduğu öne sürülmüştür. Rozase hastalarının yüzünden alınan biyopsilerdeki enflamatuvar infiltratın değerlendirildiği bir çalışmada,

enflamatuvar infiltrat içindeki T hücrelerinin Th1/Th17 polarizasyon profili gösterdiği saptanmıştır.(19) Plazma hücreleri de rozase hastalarından alınan örneklerde artmıştır.

Mikroorganizmalar: *Demodex* akarları ve çeşitli bakteriler rozasede kutanöz enflamasyonu uyarırlar. Bununla birlikte, bu organizmaların rozase patogenezindeki kesin rolleri belirsizdir.

D. folliculorum deride sebase foliküllerde yaşayan saprofitik bir akardır. *Demodex* akarları neredeyse tüm yetişkinlerde normal ciltte bulunabilir; ancak rozase hastalarında *Demodex* sayısının arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir.(20–24) Vaka-kontrol çalışmalarını içeren bir meta-analizde, *Demodex* enfestasyonu ile rozase arasında, enfestasyon derecesinin enfestasyon oranından daha önemli olduğu bulunmuştur.(22) *Demodex* akarlarının rozasenin oküler belirtilerinde ortaya çıkışında rol oynadığı öne sürülmektedir; akarların kirpik foliküllerinde ve Meibomian bezlerinde yerleştiği bulunmuştur.(25)

Rozase patogenezinde *Helicobakter pylori* (*H. Pylori*) enfeksiyonunun yeri tartışmalıdır. Gözlemsel 14 çalışmanın meta-analizinde, *H. pylori* enfeksiyonu ile rozase arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. *H. pylori* eradikasyon tedavisinin rozase semptomatik iyileşmesi üzerinde etkisi de görülmemiştir.(26) *H. pylori* enfeksiyonu için antibiyotik tedavisini takiben rozasede iyileşme görülmesi tedavi için kullanılan antibiyotiklerin daha çok anti-enflamatuvar etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür.(27)

İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) ile rozase arasındaki ilişki belirsizdir. Küçük çalışmalarda rozase hastalarında SIBO prevalansının arttığı ve SIBO için rifaksimmin tedavisini takiben rozasenin düzeldiği veya iyileştiği bildirilmiştir.(28,29)

Staphylococcus epidermidis (30,31), *Bacillus oleroni* (32) ve *Chlamydia pneumoniae* (33) birkaç çalışmada rozase ile ilişkilendirilmiştir. Diğer çalışmalarda ise tek bir patojenik organizmadan ziyade, mikrobiyomun bir bütün olarak bozulmasının rozaseye katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.(34)

Nörojenik disregülasyon ve vasküler hiperreaktivite: Sık ve uzun süreli ateş basması (flaşing) rozasede sık görülen bir özelliktir. Rozasede nörovasküler disregülasyona yol açabilecek yollar iyi anlaşılamamıştır. Fakat son çalışmalarda, TRPV (transient reseptör potansiyeli) reseptörlerinin patofizyolojide rol oynayabileceği belirtilmiştir. TRP ailesi arasından sıklıkla ankyrin (TRPA1) ve vanilloid subfamilyası (TRPV1 ve TRPV4) patogeneizde sorumlu tutulmaktadır.(35) TRPV1 ve TRPV4 ile TRPA1'in (keratinositlerin yanı sıra primer sensoriyal nöron uçlarında bulunan reseptörler) rozase tetikleyicileri

(örneğin, aşırı sıcaklık, baharatlar, vb.) tarafından aktivasyonu sonucu vazodilatatif peptitlerin salınımını uyurabileceğini ve rozaseyi şiddetlendirdiği öne sürülmektedir.(36,37)

Ultraviyole ışık: Ultraviyole ışığın, anjiyogenezin teşvik edilmesi ve doğal immun sisteminin reaktif oksijen türleri aracılı aktivasyonu gibi mekanizmalar yoluyla rozaseye katkıda bulunduğı öne sürülmüştür.(13,38,39) Ultraviyole A (UVA) ışınının, matriks metalloproteinazların (MMP), özellikle MMP 1'in ekspresyonunu artırarak kollajen denatürasyonuna neden olduğı; ultraviyole B (UVB) ışığının, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi hipervaskülariteye neden olan faktörlerin üretimini artırarak rozase patogenezinde rol aldığı düşünölmektedir.(40)

Genetik: Ailesinde rozase öyküsü olan bireylerde bu hastalığın görülme olasılığı daha yüksek olabilir.(9) Hücre dışı antijen sunumunda yer alan insan lökosit antijeni (HLA) alelleri içerisinde HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01, HLA-DQA1*05:01 rozase ile ilişkilendirilmiştir.(41) Bu aleller ayrıca diyabet ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Rozase, ayrıca kromozom 6 üzerindeki intergenik bir konumda bulunan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile ilişkilendirilmiştir.(41)

Diğer bir risk faktörü VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) geninin polimorfizmidir.(42) VEGF, vasküler permeabilite, vazodilatasyon ve anjiyogenezde rol oynar.

Endoplazmik retikulum (ER) stres sinyal yolundaki kalıtsal bir varyasyon, ultraviyole ışın, ısı ve mikroorganizmalar uyaranlara daha duyarlı hale getirir. Bu da D vitamininden bağımsız aşırı CAMP ekspresyonu ile sonuçlanarak rozase gelişimine katkıda bulunur.(43) Ancak sorumlu spesifik bir mutasyon henüz tanımlanmamıştır.

2.1.4. Klinik ve sınıflandırma

Ulusal Rozase Derneğı Uzman Komitesi (National Rosacea Society Expert Committee, NRSEC), 2002 yılında rozase için standart bir tanısal sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. Bu sınıflandırmaya göre rozasenin eritemato-telenjiyehtazik tip rozase (ETR), papölopüstöler tip rozase (PPR), oküler tip rozase ve fimatöz tip rozase olmak üzere 4 alt tipi mevcuttur.(44)

Eritemato-telenjiyehtazik tip: Alt tipler arasında en sık görülenidir.(45) Yüzün sıklıkla merkezinde eritem ve kızarıklık atakları (flaşıng) ile karakterizedir. Hastalarda yanma, batma, hassasiyet, deri kuruluğu ve kepeklenme gibi semptomlar eşlik edebilir.(46)

Papülopüstüler tip: Yüzün orta kısmında eritem, papül ve püstüllerle karakterizedir.(47) Yanma, batma, telenjiyehtazi, göz bulguları ve fimatöz değışiklikler eşlik eder. Akne vulgaristen komedonların yer almaması ile ayrılır.(46)

Oküler tip: Hafif, orta veya şiddetli cilt tutulumlu rozaseyle beraber olabileceğı gibi herhangi bir cilt bulgusu ortaya çıkmadan da görülebilir. Göz kapakları kenarında telenjiyehtaziler, interpalpebral konjonktival kızarıklık, sklerit ve sklerokeratit gibi bulgular, oküler tip rozaseyi düşündürür. Ayrıca gözde yanma ve batma hissi, yabancı cisim hissi ve ışık hassasiyeti de görülebilir.

Fimatöz tip: Deride düzensiz konturlu kalınlaşma, yüzeysel nodüller, doku hipertrofisi görülür. En sık etkilenen bölge burundur. Burun (rinofima) en yaygın tutulum bölgesidir.

2016 yılında 17 uluslararası dermatoloji ve göz hekiminden oluşan Küresel ROSacea COnsensus (ROSCO) paneli fenotiplere dayanan bir tanısal sınıflandırma sistemi önermiştir. NRSEC de 2018 yılında rozase sınıflandırmasında benzer bir güncellemeye gitmiştir. Buna göre alt tiplere dayanan sınıflandırma kaldırılmış ve fenotipik özellikleri barındıran yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Güncel sınıflandırmada oküler varyantın cilt bulgularından bağımsız olarak ortaya çıkabileceğı belirtilmiş, granüloamatöz varyant ise sınıflandırma dışı bırakılmıştır. Ayrıca tanıya dahil edilmeme kriterleri olarak ilaç ilişkili flaşıng, lupus eritematozus, seboreik dermatit ve steroid ilişkili rozase yer almıştır.(48) ROSCO sınıflandırmasında ise NRSEC'den farklı olarak klinik varyantlardan ve dahil edilmememe kriterlerinden bahsedilmemiştir.(48)

NRSEC 2018 sınıflandırmasında, tanısal fenotip, primer/majör fenotip ve sekonder/minör fenotip ayrı ayrı tanımlanmıştır. Tanısal fenotipler arasında kalıcı sentrofasiyal eritem ve fimatöz değışikler; majör bulgular arasında flaşıng (nörovasküler tetiklenmeden sonra saniyeler veya dakikalar içinde), papül/püstül, telenjiyehtazi ve oküler bulgular; minör bulgular içerisinde ise yüzde yanma ve batma hissi, ödem ve kuruluk bulunmaktadır.

Tanısal fenotipler:

Santrofasiyal eritem: Santrofasiyal eritem, burun ve yanakların medialinde kronik eritem şeklinde kendini gösterir. Kulaklar, yüzün laterali, boyun, saçlı deri veya göğüs gibi bölgelerde de benzer tutulum nadiren görülür.(49)

Fimatöz değişiklikler: Fimatöz değişiklik, düzensiz konturlu kalınlaşmış deri olarak kendini gösteren doku hipertrofisi ile karakterizedir. Burun (rinofima) en yaygın tutulum bölgesidir. Daha az sıklıkla çenede (gnathophyma), alında (metophyma veya glabellophyma), kulak (otofima), göz kapağında (blefarofima) ve yanaklarda görülebilir. Sıklıkla beraberinde belirgin sebace bez hiperplazisi ve yağlı cilt eşlik eder.

Majör fenotipler:

Papüller ve püstüller: Yüzün santralinde enflamatuvar papüller ve püstüller görülür. Enflamasyon foliküler ünitenin dışına doğru uzanarak plaklar oluşturabilir.

Flaşıng (kızarma): Rozasede uzun süreli flaşıng atakları görülebilir. Hastalar ciltte sıcaklık basması şikâyeti yaşar. Yüzde kızarma, terleme, geçici ödem eşlik edebilir.

Telenjiyektazi: Telenjiyektaziler ağırlıklı olarak orta yüzde, özellikle yanaklarda görülür ve deri rengi koyu hastalarda görülmesi zor olabilir.

Oküler özellikler: Oküler tutulum rozasede yaygındır ve kutanöz hastalığı takip edebilir veya cilt bulgusu olmaksızın da görülebilir. Rozase hastalarında prevalans tahminleri yüzde 6 ila 72 arasında değişmektedir.(25) Hastalarda göz yaşarması, gözde ışık hassasiyeti, kızarıklık, yabancı cisim hissi, yanma, kaşıntı ve bulanık görme şikâyeti olur. Fizik muayenede göz kapağında ödem ve/veya eritem, tekrarlayan hordeolum veya şalazyon, interpalpebral konjonktival enjeksiyon, kızarıklık ve telenjiyektazi görülebilir. Oküler tutulumu olan hastaların üçte biri kadarında kornea tutulumu gelişebilir; bu hafiften şiddetliye kadar değişebilir.

Minör fenotipler:

Yanma veya batma: Etkilenen bölgelerde yanma veya batma hissi rozasede yaygındır.

Ödem: Uzamış eritem veya kızarma atakları sırasında veya sonrasında yüz ödemi görülebilir.

Derinin kuru görünümü: Deride pürüzlülük ve pullanma şeklinde kendini gösteren kuru bir nitelik sıklıkla mevcuttur.

2.1.5. Tetikleyici faktörler

Rozasenin deri belirti ve semptomlarının alevlenmesiyle ilişkilendirilen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Aşırı sıcaklığa maruz kalma, güneşe maruz kalma, sıcak içecekler, baharatlı yiyecekler, alkol, topikal ürünlerden kaynaklanan tahriş, nikotinik asit ve vazodilatörler gibi bazı ilaçlar, egzersiz, cilt bariyerinin bozulması bunlardan bazılarıdır.

Rozase ile bazı faktörler arasındaki ilişkiler klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Bunlardan bazıları:

Alkol: Hemşirelerin Sağlık Çalışması II (Nurses' Health Study II)'de 82.000'den fazla yetişkin kadın tarafından bildirilen verilerin analizi, alkol kullanmayan katılımcılara kıyasla alkol alanlar arasında rozase öyküsü riskinde hafif bir artış olduğunu ortaya koymuştur.(50) Tarihsel olarak rozasenin yoğun alkol kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülse de alkol ve fimatöz deri değişikliklerinin gelişimi arasında bir ilişkiyi destekleyen kesin kanıtlar mevcut değildir.(49)

Ultraviyole radyasyon: Güneşe maruz kalma rozase için alevlendirici bir faktör olarak gösterilmektedir. Bunun temelinde yatan faktörler arasında kronik olarak güneşe maruz kalan ciltteki lezyonların dağılım şekli; cilt biyopsi örneklerinde solar elastoz belirtilerinin saptanması; açık ten renkli (cilt fototipleri I ve II) bireylerde hastalığın daha yüksek prevalansının saptanması ve ultraviyole maruziyetinin anjiyogenez, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve keratinosit hasarıyla ilişkili doğal immun sisteminin aktivasyonu ile ilişkilendirilmesi yer almaktadır.(13,38,51–53)

Bununla birlikte, rozasenin tüm fenotipleri ile ultraviyole radyasyon arasındaki ilişkiyi olduğunu doğrulayan çalışma verileri eksiktir.(49)

Kahve tüketimi: Sıcak içecek tüketimi rozase için alevlendirici bir unsur olarak kabul edilmesine karşın son veriler kahve tüketiminin rozase riskini arttırmadığı yönündedir. Kafein, teorik olarak rozaseyi engelleyebilecek vazokonstriktif ve immünosupresif özelliklere sahiptir.

Hemşirelerin Sağlık Çalışması II'deki (Nurses' Health Study II) 80.000'den fazla yetişkin kadından oluşan kohort çalışmasındaki verilere göre kafeinli kahve tüketiminin rozase riskini artırmadığını göstermiştir.(54)

Sigara: Hemşirelerin Sağlık Çalışması II'den (Nurses' Health Study II) elde edilen veriler, geçmişte sigara içen kadınlarda rozase hastalık riskinin arttığını göstermiştir.(54)

2.1.6. Tanı

Klinik muayene genellikle rozase tanısı için yeterlidir. Cilt biyopsisi gerekli değildir. Tanı koymak için öykü ve deri muayenesi ile beraber tanısıl, majör ve minör fenotiplerin değerlendirilmesi gerekir. Özet olarak, ciltteki fiziksel değişikliklerin (eritem, fimatöz değişiklik, papüller, püstüller, ödem ve cilt kuruluğu) ve konjonktivanın muayenesi yapılmalı ve hastalara cilt şikayetleri (örneğin, yanma, batma), göz şikayetleri (ışık hassasiyeti, kaşıntı, yabancı cisim hissi, yanma hissi ve bulanık görme) ve kızarıklık semptomları sorulmalıdır. Tanı için en az bir tanısıl fenotip veya iki veya daha fazla majör bulgu gereklidir (**Tablo 1.1**). Minör fenotipler ise tanıyı destekleyici olarak kullanılır. Majör

ve minör bulguların her biri için derecelendirme skoru oluşturulmuş (yok, hafif, orta veya şiddetli) ve bu sayede öznel bir klinik derecelendirme yapabilme imkânı tanınmıştır.(55–58)

Tablo 2.1. Rozasede tanısal kriterler.

Tanısal Fenotipler	Majör Fenotipler	Minör fenotipler
Santrofasiyal eritem	Papüller ve püstüller	Yanma veya batma
Fimatöz değişiklikler	Flaşing	Ödem
	Telenjiyektazi	Kuru görünüm
	Oküler belirtiler	

2.1.7. Histopatoloji

Rozasenin histopatolojik bulguları nonspesifiktir ve cilt biyopsisi nadiren endikedir. Fakat kesin tanı konulamadığında diğer hastalıkları ekarte etmek veya granülomatöz rozase tanısını desteklemek için biyopsi yapılabilir. Eritematelenjiyektazik rozase yüzeysel kan damarlarının genişlemesi ve hafif derecede perivasküler alanda lenfositik infiltratlar ile karakterizedir. Papülopüstüller rozasede yüzeysel ve orta dermiste perivasküler ve perifoliküler lenfositler, nötrofil ve plazma hücrelerinin birikimi görülür. Fimatöz rozasede ise sebace bezlerin hiperplazisi, dermiste kalınlaşma ve mûsin birikimi ve fibrozis görülür.(59)

2.1.8. Ayırıcı tanı

Rozasenin klinik özelliklerine sahip olan pek çok hastalık ayırıcı tanıya alınabilir. Santrofasiyal eritem yapan hastalıklar arasında: seboreik dermatit, akut kutane lupus eritematozus, dermatomiyozit yer almaktadır. Klinik muayenede flaşing ile gelen hastalarda ise ayırıcı tanıda nörolojik bozukluklar, karsinoid sendrom, mastositoz, feokromositoma, medüller tiroid karsinomu ve serotonin sendromu düşünülebilir.

Papül ve püstüllerle seyreden hastalıkta ayırıcı tanıda: akne vulgaris, steroid aknesi, periorifisyal dermatit, keratosis pilaris rubra faciei ve demodikoz yer alır.

2.1.9. Tedavi

Genel yaklaşım: Non-farmakolojik müdahaleler ve hasta eğitimi rozasenin belirtilerinin yönetiminde etkili olabilir. Hastalara flaşing tetikleyicilerinden kaçınma (soğuk-sıcak hava, güneş ışığına maruziyet, baharatlı yiyecekler, sıcak içecekler, rüzgâr ve stres), hassas cilt bakımı, güneşten korunma ve kozmetik ürünlerin kullanımı önerilebilir.

Klonidin, beta-blokerler, antidepresanlar, gabapentin ve topikal oksimetazolin gibi birçok farmakolojik ajan eritemi azaltma amacıyla kullanılmıştır.(60–65) Bununla birlikte, rozasedeki etkinliklerine ilişkin veriler sınırlıdır ve tek bir tedavinin sürekli olarak etkili olduğu görülmemektedir. Ayrıca, ilaca bağlı yan etki potansiyeli de göz önünde bulundurulmalıdır.

Lazerler, Intense pulsed light (IPL) tedavisi ve fotodinamik terapi de rozase ile ilişkili kızarıklık olan hastalarda kullanılmıştır, ancak tedavinin etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır.(66,67)

Cilt bakımı: Rozase hastaları, özellikle de sentrofasial eritem ve telenjiyektazileri olanlar, topikal kozmetikleri, cilt bakım ürünlerini ve topikal ilaçları tolere etmekte zorluk çekerler ve ciltte hassasiyet yaşayabilirler.(68) Ayrıca pürüzlü, kuru veya pullu cilt de bu hastalarda yaygın bir özelliktir. Bu hastalarda hassas cilt bakımı uygulamaları semptomların azaltılmasında önemlidir. Sık nemlendirme, hassas cilt temizleyicileri ile temizlik, irritan topikal ürünlerden kaçınma (alkol, formaldehit, mentol vb.) ve güneşten korunma önerilmelidir.

Farmakolojik tedavi: Rozase hastalığının tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan topikal ajanlar: Azeleik asit (%15 jel), metronidazol (%75 jel, %1 krem ve jel), sodyum sülfasetamid/ sülfür (%10 /5jel), brimonidin tartrat (%0.33 jel), oksimetazolin (%1 krem) ve ivermektindir (%1 krem).(69,70) Geçici eritemde topikal oksimetazolin ve brimonidin, kalıcı eritemde topikal brimonidin tercih edilir. Hafif veya orta düzeydeki inflamatuvar papül ve püstüllerde, tedavi için topikal azelaik asit, ivermektin, metronidazol veya oral doksisisiklin önerilebilir. Şiddetli inflamatuvar papül ve püstüllerde ise topikal tedavi olarak ivermektin; oral tedavi olarak doksisisiklin veya isotretinoin tedaviye yardımcı olabilir.

Lazer ve Intensed Pulsed Light tedavisi (IPL): Rozase hastalığında özellikle eritem ve telenjiyektazi gibi klinik bulguların tedavisinde ışık sistemleri ve lazer cihazları tercih edilebilir. KTP (potassium titanyl phosphate) lazer (532 nm), Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminium garnet) lazer (1064 nm) ve PDL (pulsed dyed lazer) 585-595 nm tedavilerinde ışık enerjisi hemoglobin tarafından absorbe edilerek damarların ısınması ve pıhtılaşması sağlanır. Bu tedaviler eritem ve telenjiyektazi gibi semptomlara etkili iken IPL tedavisi papül ve püstül gibi semptomlara da etkili olabilir. Nd:YAG lazer eritem ve telenjiyektazi üzerine etkilidir ancak skar bırakma riskinden dolayı çok tercih edilmemektedir.(71)

Bu modalitelerin etkinliğine ilişkin çoğu veri, az hasta sayılı, randomize kontrollü çalışmalardan ve kontrolsüz çalışmalardan elde edilmiştir. Bir randomize çalışmada rozaseli 29 hastanın ikiye bölünmüş yüzüne, purpurajenik olmayan ayarlarla PDL ile tedavi, IPL ile tedavi etmek ve tedavisiz bırakmak karşılaştırılmıştır. İki tedavi de yüz eritem ve telenjiyektaziler için benzer şekilde faydalı olarak bildirilmiştir.(72)

2.2. DEMODEX AKARLARI VE DEMODİKOZ

Demodex akarları ilk kez 1841 yılında Jacob Henle tarafından solucan (kurtçuk) olarak tanımlanmıştır. 1842 yılında ise Carl Gustav Theodor Simon akar olarak isimlendirmiştir. 1963 yılında Akbulatova insanlardaki formu ikiye ayırmıştır; 1972 yılında ise Desh ve Nutting akarları *D. folliculorum* ve *D. brevis* olarak adlandırmıştır.(73)

Demodex, *Trombidiformes* takımının *Prostigmata* alt takımında yer alan ve *Democidia* ailesine ait bir akardır.(74) Şu ana kadar 65 farklı türü tanımlanan *Demodexler* memelilerde ektoparazit olarak bulunmaktadır.(75)

İnsanlarda *D. folliculorum* ve *D. brevis* olmak üzere, iki tür tanımlanmıştır. *D. folliculorum* uzundur ve sıklıkla pilosebace duktuslarda gruplar halinde bulunur. *D. brevis* ise daha kısa olan türdür, sebace bezlerin ve Meibomian bezlerin daha derin bölgelerinde bulunur.(76)

2.2.1. Morfolojisi ve yaşam döngüsü

Parazitler, yaklaşık 0.2-0.4 mm uzunluğundadır. Vücutları gnatozoma, opistozoma ve podozoma olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Gnatozoma, ağız ve ağız parçalarının tamamını içeren bölümdür. Parazitler foliküler keratinositler, sebum artıkları, glandüler epitel hücreli ile beslenirler. Opistozoma, vücutlarının arka kısmında uzanan ve enine

çizgilere sahip olan bir yapıya sahiptir. Podozoma adı verilen bölümünde ise, her birinde bir çift tırnak bulunan dört çift kalın ve kısa bacak bulunur.(77,78)

Yaşam sikluslarının hepsini insan derisinde tamamlayan bu akarlar sırasıyla; yumurta, larva, protonimf, nimf ve erişkin form evrelerini takip ederler. Erkek ve dişi Demodex akarlarının fertilizasyonu sebace folikül açıklığında gerçekleşir. Siklüs döllenmiş dişinin sebace glanda penetre olup yumurtalarını bırakmasıyla başlar. Bu parazitlerin ortalama yaşam döngüsü yaklaşık 15 gün sürer.(77)



Şekil 2.1. *Demodex Folliculorum* (x100)



Şekil 2.2. *Demodex Folliculorum* (x100)

2.2.2. Epidemiyoloji

Demodex akarlarının ilk olarak anne sütü ile meme başından bebeğe emzirme esnasında bulaştığı düşünülmektedir.(79) Puberte döneminde sebace salgıların artması ile *Demodex* sayısında da artış görülür. Normal sağlıklı deride erişkin insanlarda $\leq 5/\text{cm}^2$ yoğunluğunda görülürler. Genel nüfusta, kolonizasyon oranları %20-%80 aralığında değişebilir ve erkeklerde daha sık görülmektedir.(80)

2.2.3. Demodikoz klinik ve sınıflandırma

Demodikoz, ağırlıklı olarak yüz ve baş bölgesini etkileyen ve pilosebace üniteyi tutan bir hastalıktır. Normal ciltte kıl foliküllerini ve sebace bezleri tutan akarlar derinin fiziksel bariyer özelliklerinin bozulduğu veya bağışıklık sisteminin baskılandığı koşullarda çoğalır ve enflamasyonu uyarırlar.(2) Demodikoz hastalarında non-spesifik belirtiler olarak foliküler skuamlar, kaşıntı, kızarıklık, cilt hassasiyeti, perifoliküler makül veya papüller, izole enflamatuvar papüller, folikülit, pigmentasyon vb. görülebilir.(81) Kesin tanı için hastaların lezyonlu derisinden alınan standart yüzeysel deri biyopsisi yardımcı olur. Ciltten alınan yüzeysel biyopside 1cm^2 'lik alanda beşten fazla akar görülmesi tanıyı destekler.

Demodikoz tanımı ve sınıflandırılması halen tartışmalıdır. Chen ve Plewig primer ve sekonder demodikoz olarak iki gruba ayırmıştır. Primer demodikoz; eşlik eden enflamatuvar bir cilt hastalığı (akne, perioral dermatit, rozase gibi) olmayan hastaların lezyonlarında artmış parazit varlığı gösterilmesi ve bu durumun antienflamatuvar etkili antibiyotikler yerine topikal veya sistemik akarisit tedavisiyle düzelmesi olarak tanımlanır.(82)

Sekonder demodikoz tanısı ise; bilinen bir deri (rozase, akne, perioral dermatit gibi) veya sistemik hastalığı olan hastalarda *Demodex* yoğunluğunun artmasına denir. İmmünsüpresyon, topikal/sistemik immünsüpresif veya immünmodölatör ilaç kullanımı, fototerapi, HIV enfeksiyonu veya hematolojik maligniteler buna zemin hazırlayabilir.(82–85)

Primer demodikoz klinikte genellikle 40 yaş üzerindeki hastalarda ve periorifisyel bölgelerde görülür. Asimetrik, düzensiz şekilli gruplar halinde ve çevresinde satellit lezyonların olduğu, asemptomatik kaşıntılı bir klinik tablodur. Bu lezyonlar folikül bağımlıdır. Hastalarda eritem, telenjiyektazi, geçici flaşing gibi rozaseye özgü tipik klinik belirtiler nadiren görülür. Sekonder demodikoz ise daha erken yaşta görülebilir; yüzde daha difüz dağılımı olan, bazen gövdenin de tutulduğu daha yoğun bir enflamasyon görülür. Hastalarda sıklıkla altta yatan perioral dermatit veya rozase gibi enflamatuvar hastalığın belirtileri bulunabilir.

Forton ve ark. ise demodikoza temelde non-enflamatuvar ve enflamatuvar olarak iki ayrı klinik formda sınıflandırmaktadır. *Demodex* akarlarının kıl foliküllerinde sayıca arttığı ancak akara karşı immün cevabın gelişmediği form non-enflamatuvar olarak kabul edilir ve pitriyasis follikülorum olarak adlandırılır. Enflamatuvar demodikoz ise; rozase benzeri demodikoz, *Demodex* folliküliti (yüzeysel ve derin), postenflamatuvar pigmentasyon, folliküler egzema ve izole enflamatuvar papüller olarak tanımlanmıştır.(86)

2.2.4. Demodex ve bağışıklık sistemi

İmmünolojik cevap olarak, *Demodex*'e karşı insanlarda ortaya çıkan yanıt, HLA fenotipine göre farklılık sergilemektedir. Bu yüzden genetik yatkınlığın demodikoz gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bir araştırmada, Cw2 ve Cw4 fenotiplerindeki bireylerin demodikoza yatkın olduğu; ancak HLA-A2 fenotipindeki bireylerin dirençli olduğu gösterilmiştir. HLA-Cw2 fenotipi ile ilişkilendirilen durumda, CD3+, CD8+ T hücrelerinde ve natural killer (NK) hücrelerinde azalmayla beraber lökositlerde disfonksiyon saptanmıştır. Bu nedenle *Demodex* enfestasyonuna yatkınlığın arkasındaki mekanizmanın bu fenotipe sahip olmayla alakalı olduğu da düşünülmektedir.(87)

Bağıışıklık sistemi baskılanmış kişilerde yapılan alışmalar, *Demodex* enfestasyonu görölme sıklığının arttığını göstermektedir. Behçet hastalığı, diyabet, HIV enfeksiyonu, lösemi, kanser, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda demodikoz görölme sıklığı artmaktadır. Ayrıca bağıışıklık sistemini baskılayan tedaviler ve çocuklarda yetersiz beslenme, *Demodex* enfestasyonu riskini artırmaktadır.(85,88–92)

2.2.5. Demodex ilişkili deri hastalıkları

Literatürde, rozase, seboreik dermatit ve perioral dermatit, saçlı derinin papülopüstüler lezyonları ve cilt tümörlerinde *Demodex* yoğunluğunun artmış olduğu gösterilmiştir.(76,82,86)

2.2.6. Demodikoz tanı yöntemleri

Demodex akarlarını göstermek ve incelemek için standart bir tanı yöntemi yoktur. En sık tercih edilen yöntemlerden biri ise standart yüzeysel cilt biyopsisidir. Yöntem řu şekildedir: Mikroskop lamına bir damla siyanoakrilat yapıştırıcı damlatılır, ardından lamın yapışkan yüzeyi cilde yerleştirilir ve kurumaya bırakılır. Yaklaşık bir dakika bekletilip dikkatlice kaldırılır. Üzerine bir miktar immersiyon yağı damlatılır ve lamel ile kapatılır. Mikroskopta incelenerek 1 cm² alandaki *Demodex* miktarı belirlenir. 1 cm² alandaki beşten fazla *Demodex* akarının bulunması demodikoz tanısını doğrular.(20)

Forton ve ark. duyarlılığı artırmak için, biyopsiden önce cildin ve biyopsi lamının eterle temizlenmesini ve ilk örneklemeden hemen sonra aynı bölgede ikinci ve dolayısıyla daha derin bir örnekleme yapılmasını önermiştir. Hiperkeratotik deride, ilk biyopside örneklenen akarların, çok sayıda olsalar bile, mevcut akarların küçük bir kısmını temsil ettiğini; akarların uzun ve hiperkeratotik foliküllerde seviye seviye toplandığını öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla özellikle rozase hastalarının yanaklarındaki gerçek *Demodex* yoğunluğunun muhtemelen ilk biyopside ölçülenden daha fazla olduğu belirtilmiştir. Klinik olarak anormal derecede yüksek *Demodex* yoğunluğundan şüphelenildiğinde veya ilk biyopside akar bulunmadığında aynı yerde ikinci bir biyopsi yapmanın yararlı olduğu belirtilmiştir. İlk örneklemede eşik değeri 5 ve üstü olarak kabul edilirken, ikinci örneklemede 10 ve üstü *Demodex* sayısı demodikoz tanısı için anlamlı kabul edilmiştir.(81) Demodikoz tanısında dermoskopi, reflektans konfokal mikroskop (RKM), yüksek rezolüsyonlu optik koherans tomografi tanı yöntemleri de tercih edilmektedir.

Dermoskopik incelemede demodikoza spesifik bulgular olarak *Demodex* kuyrukları, *Demodex* foliküler açıklıkları ve nonspesifik bulgular olarak retiküler dilate damarlar görülebilir. *Demodex* kuyrukları, akarların foliküler açıklıktan dışarı çıkıntı yapmasına bağlı 1-3 mm uzunluğunda, beyazımsı-krem renkte, iplik şeklinde uzantılardır. *Demodex* foliküler açıklıklar ise eritematöz bir haleyle çevrili yuvarlak, amorf, grimsi/açık kahverengi tıkaçlar içerir.(93) Dermoskopi ile tanı yöntemi pratik ve kolaydır ancak henüz standardize tanı kriterleri bulunmamaktadır.

RKM *Demodex* akarlarının in vivo görüntülenmesini ve miktarının belirlenmesini sağlayan hızlı ve kolau yöntemlerden biridir. Diğer tekniklerde akarlar deriden kısmen çıkarılırken RKM ile akarların gerçek sayılarını belirlemek mümkündür. RKM'nin limitasyonları ise akarların canlı veya ölü olduğunun ve farklı yaşam evrelerinin ayırt edilememesi, araştırmacının deneyimsiz olması durumunda kıl shaftları ve *Demodex* akarlarının karıştırılabilmesidir.(94,95)

Standart punch biyopsi tekniği de akarları ve eşlik eden enflamatuvar reaksiyonu göstermek için kullanılabilir. Ancak bu yöntemin tespit ve kantitasyonunun doğruluğu, biyopsiye dahil edilen folikül sayısına ve seri kesitlerin kullanımına bağlıdır.

2.2.7. Histoloji

Histolojik olarak, granülomatöz reaksiyonun eşlik ettiği, çoğunlukla mononükleer hücrelerden oluşmuş, perifoliküler enflamatuvar infiltrasyon gözlenir. Bu alanda, genellikle CD3+, CD4+ ve CD8+ lenfositler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, folikül çevresinde nadir Langerhans hücreleri görülebilir.(96)

2.2.8. Tedavi

Demodikoz tedavisi için birçok oral ve topikal tedaviler uygulanabilir. Ancak etkinlikleri %100 garantili olmadığından, çoğu zaman kombine tedavi yöntemleri tercih edilmektedir. Tedavi sürecinde, oral metronidazol ve ivermektin oldukça etkili iki ajandır. Ayrıca tek başına yeterli olmayan ve oral tedavilerle kombine şekilde kullanılan birçok topikal ajan mevcuttur. Bu ajanlar arasında %5 permetrin, ivermektin, %10-25 benzil benzoat, %10 krotamiton ve %2 metronidazol yer almaktadır. Ayrıca çay ağacı yağı içeren krem veya temizleyicilerin *Demodex* miktarını azaltarak enfestasyonu iyileştirmeye yardımcı olduğu kanıtlanmıştır.(82,97)

2.3. METABOLİK SENDROM VE ROZASE İLİŞKİSİ

Metabolik sendrom için çeşitli tanımlar bulunmaktadır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III)'nin kriterleri en sık kullanılanıdır. Bu tanımlamada abdominal obezite tanı için bir ön koşul değildir; aşağıdaki beş kriterden herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısını oluşturur.(98)

Tablo 2.2. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri.

1-Erkeklerde ≥ 102 cm (40 inç) ve kadınlarda ≥ 88 cm (35 inç) bel çevresi,
2-Serum trigliseridleri ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) olması veya trigliserit yüksekliği için ilaç tedavisi alıyor olmak,
3- HDL; erkeklerde < 40 mg/dL (1 mmol/L) ve kadınlarda < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) olması veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi alıyor olmak,
4-Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya yüksek kan basıncı için ilaç tedavisi alıyor olmak,
5- AKŞ ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) veya yüksek kan glukozu için ilaç tedavisi alıyor olmak

AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL: Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein

Metabolik sendrom özellikleri genellikle beraber ortaya çıktığı için, bir veya birkaç özelliğe sahip olduğu belirlenen hastalarda insülin direncinin yanı sıra diğer özelliklerin de bulunması muhtemeldir. İnsülin direncine bakmanın önemli olup olmadığı belirsizdir ve metabolik sendromun resmi tanımları glikolize hemoglobini (HbA1C) içermez. Fakat anormal HbA1C (%5,7-6,4) giderek daha fazla önemli kabul edilmekte ve metabolik sendromlu hastalarda bozulmuş glukoz seviyelerini saptamak için kullanılmaktadır.(99)

Uluslararası Diyabet Federasyonu: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılında metabolik sendrom kriterlerini güncellemiştir; merkezi obezite bu tanımda temel bir unsur olmuş ve farklı ırk/etnik köken gruplarına göre farklı bel çevresi eşikleri belirlenmiştir. 2009 yılında, metabolik sendromu tanımlamak için kullanılan kriterleri uyumlu hale getirmek amacıyla, IDF çeşitli kuruluşlarla birlikte (AHA, NHLBI, Dünya Kalp Federasyonu, Uluslararası Obezite Çalışmaları Derneği ve Uluslararası Ateroskleroz Derneği dahil) bel çevresinin artmış olmasını tanısal bir gereklilik olmaktan çıkarmıştır.

Artık aşağıdaki beş kriterin kullanılmasını önermektedirler; bunlardan herhangi üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterlidir. (100)

Tablo 2.3. Uluslararası Diyabet Federasyonu metabolik sendrom tanı kriterleri.

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
1-Artmış bel çevresi ölçüsü (Etnik kökene özgü bel çevresi eşik değeri üstünde olmak)
2-Trigliserit ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) olması veya trigliserit yüksekliği için tedavi alıyor olmak
3-HDL; erkeklerde <40 mg/dL (1,03 mmol/L) veya kadınlarda <50 mg/dL (1,29 mmol/L) olması veya düşük HDL için tedavi alıyor olmak
4-Sistolik kan basıncı ≥ 130 , diyastolik kan basıncı ≥ 85 veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak
5-AKŞ ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) olması veya daha önce tip 2 diyabet tanısı almış olmak;

AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL: Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein

MetS'nin tüm potansiyel patolojik mekanizmaları arasında, ortaya çıkan kanıtlar, bozulmuş insülin sinyali ve artmış insülin direncinin yanı sıra yüksek kronik enflamasyon durumunun cilt hastalıklarına neden olabilecek başlıca risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalardan elde edilen ve giderek artan kanıtlar, MetS ile cilt hastalıkları arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

Psöriyazis, akne vulgaris, seboreik dermatit, hidradenitis suppurativa, akantozis nigrikans, androjenetik alopesi, liken planus, SLE kutanöz belirtileri ve atopik dermatit bu hastalıklardan bazılarıdır.(101,102)

Özer ve ark. yaptığı bir çalışmada *Demodex* enfestasyonu ile MetS arasındaki ilişki değerlendirilmiş, MetS'li vakaların yüksek oranda *D.folliculorum* enfestasyonuna sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle, glukoz seviyeleri ile *Demodex* miktarı arasında bir korelasyon görülmüştür. Bu nedenle, MetS tanılı demodikoz hastalarının tedavisinde kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi düşünülebilir.(103)

Guido Bendeze-Qispeve ark. yaptığı bir çalışmada Tip2 DM varlığının enfestasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu anlamda, özellikle bu kronik hastalığın prevalansının arttığı düşük ve orta gelirli ülkelerde, Tip2 DM olan kişilerde *D. folliculorum* enfestasyonu veya demodikoza tespit etmek için sürveyansın güçlendirilmesi önemli bulunmuştur.(104)

Rozase hastalığı ise günümüzde önemli morbiditeye sahip çeşitli durumların bir belirtisi olarak düşünüldüğü için sistemik bir hastalık olarak kabul edilmekte ve MetS ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.(4)



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada, Şubat 2023-Ağustos 2023 tarihleri arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran ve rozase tanısı almış, 18 yaş üzeri tüm hastalar incelendi.

Rozase dışında yüzünde başka bir cilt hastalığı olanlar, gebe ve emzirenler, bağışıklık sistemini etkileyecek sistemik hastalıklara (malignite, immün yetmezlik, kardiyak, otoimmün, metabolik ve endokrin hastalıklar) sahip olanlar, herhangi bir nedenle sistemik kortikosteroid, sistemik antiparaziter ilaç ya da bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullananlar ve son iki hafta içerisinde cildine topikal kortikosteroid, antiparaziter veya antibiyotik tedavisi kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik bilgileri, boy, kilo, bel çevresi ölçümü arteriyel kan basıncı ölçümü ve BKİ bilgileri kaydedildi. BKİ, $\text{ağırlık(kg)/Boy(m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı. Olgular, $<18,5 \text{ kg/m}^2$ zayıf, $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ arası normal, $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ arası fazla kilolu, $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ arası 1. derece, hafif obez, $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ arası 2. derece, orta derecede obez, $40\text{-}49,9 \text{ kg/m}^2$ arası 3. derece, morbid obez olarak kabul edildi. Hastalardan metabolik sendrom kriterlerinin araştırılması amacı ile açlık kan glukozu, lipid paneli, hemoglobin A1C (HbA1C) seviyeleri ölçüldü. Ek olarak rozase başlama yaşı, hastalık süresi, rozase şikayetleri, hastalığı tetikleyici faktörler, sigara ve alkol kullanımı ve günlük cilt bakım alışkanlıkları ile ilgili soruların cevapları ve rozase klinik alt tipi ve şiddet skorları not edildi (**Bkz. EK-2**).

Rozase şiddet skorumlama sisteminde (2004 Amerika Rozase Derneği) primer özelliklerin şiddeti (flaşing, geçici olmayan eritem, papül ve püstül, telenjiyektazi) yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3 puan olarak hesaplandı, sekonder özelliklerin şiddeti (yanma ve sızlama, plak, kuru görünüm, ödem, göz tutulumu, fimatöz değişim) yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3 puan olarak hesaplandı. Hastalık subtipine göre klinisyenin değerlendirme şiddeti yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3 puan olarak hesaplandı. Hastanın global değerlendirme

şiddeti yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3 puan olarak hesaplandı. Alınan total puana göre 0-12 puan alan hastalar hafif, 13-24 puan alan hastalar orta, 25-36 puan alan hastalar şiddetli rozase olarak değerlendirildi.

Demodex türlerinin yoğunluğunun tespiti için, hastanemizin Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde, ardışık iki standart yüzeysel cilt biyopsisi yöntemi uygulandı. Temiz bir lam üzerine bir miktar siyanoakrilat yapıştırıcı damlatıldı. Hastanın tercihen lezyonların en aktif olduğu cilt bölgesine yerleştirilerek bir dakika kadar tutulup geri çekildi. İkinci örnekleme için aynı bölgeye ikinci kez lam yapıştırıldı. Alınan her iki materyal 1 saat içerisinde incelendi. Lamin materyal alınan bölgeye bir miktar immersiyon yağı veya gliserin damlatıldı ve lamel ile kapatıldı.

Preparatlar ışık mikroskobunda x10 ve x40 büyütmelerde incelenerek, 1 cm²' deki *Demodex* yoğunluğu hesaplandı. Tanıda birinci örnekleme için 1 cm²'de 5 veya daha fazla veya ikinci örnekleme için 1 cm²' de 10 veya daha fazla *Demodex* görülmesi '*Demodex* enfestasyonu' için 'pozitif' olarak kabul edildi.

Klinik olarak rozase tanısı almış olan hastalar eritemato-telenjiyehtazik (ETR) ve papülopüstüler (PPR) hasta grubu olarak ikiye ayrıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmanın istatistiksel analizinde Statistical Package for Sociel Sciences (SPSS) for Mac 24.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde şeklinde verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testine göre karar verildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerde tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerde ortanca (çeyrekler arası uzaklık: %25-%75) şeklinde verildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi; ikili tablolar için Ki-Kare test koşulları sağlanmadığı durumlarda Fisher Exact test kullanıldı. Bağımsız iki sayısal değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk göz önünde bulundurularak, veriler normal dağılıyor ise Student T testinden, normal dağılmıyor ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Bağımsız ikiden çok sayısal değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk göz önünde bulundurularak, veriler normal dağılıyor ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmıyor ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan, bağımlı, iki sayısal değişkenin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi

kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin korelasyonu Spearman testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında yorumlandı.

3.3. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi ile tez danışmanı arasında herhangi bir maddi veya manevi etkileşim, ileride bilimsel makalelerde yer alacak isimlerin belirlenmesini yanlış bir şekilde etkileyecek bir ilişki bulunmamaktadır.



4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİK

4.1.1. Demografik özellikler

Çalışmaya, klinik olarak rozase tanısı almış, 48 (%75) kadın, 16 (%25) erkek olmak üzere toplam 64 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalamaları $45,4 \pm 14,4$ idi. Hastaların ortalama boy uzunluğu $164,1 \pm 8,5$ cm; ortalama vücut ağırlığı $77,5 \pm 17,9$ kg; ortalama bel çevresi ölçüsü $86,2 \pm 12,9$ cm; ortalama BKİ $28,9 \pm 6,8$ kg/m² idi. Bu ölçüm ve hesaplamalara göre hastaların 19'u (%29,7) normal kilolu, 19'u (%29,7) fazla kilolu, 26'sı (%40,6) obez idi.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler		Rozase hastaları (n=64)
Yaş, ort. $\pm$ Sd (min-maks)		45,4 $\pm$ 14,4 (20-78)
Cinsiyet, n (%)	Erkek	16 (25)
	Kadın	48 (48)
Vücut ölçüleri, ort $\pm$ Sd	Boy, cm	164,1 $\pm$ 8,5
	Kilo, kg	77,5 $\pm$ 17,9
	Bel çevresi, cm	86,2 $\pm$ 12,9
	BMI, kg/m ²	28,9 $\pm$ 6,8
BKİ, n (%)	Normal (<25 kg/m ²)	19 (29,7)
	Fazla Kilolu (25-30 kg/m ²)	19 (29,7)
	Obez (>30 kg/m ²)	26 (40,6)

BKİ: Beden kitle indeksi.

4.1.2. Klinik özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalanca hastalık süresi 42 ay olup 2 ile 240 ay arasında değişmekteydi. Rozase şikayetleri sorgulamasında 45 (%70,3) hastada sıcaklık basması, 43 (%67,2) hastada kaşıntı, 25 hastada (%39,1) ödem, 62 (%96,9) hastada kalıcı kızarıklık, 42 (%65,6) hastada yanma batma mevcuttu.

Hastaların 27'si (%42,2) gıda, 24'ü (%37,5) baharat, 50'si (%78,1) egzersiz, 52'si (%81,3) stres, 54'ü (%84,4) güneş, 54'ü (%84,4) sıcaklık ile rozase semptomlarında artış olduğunu belirtmişti. Olguların 21'inde (%32,8) eşlik eden sistemik hastalık mevcuttu. 15 hastada (%23,4) sigara öyküsü, 3 hastada (%4,7) alkol kullanım öyküsü bulunmaktaydı.

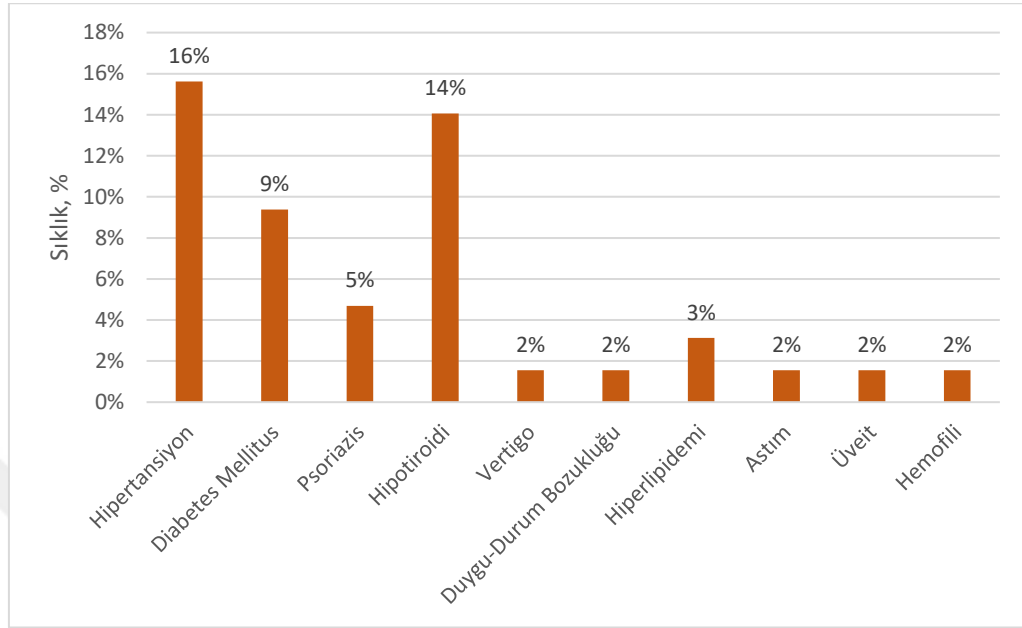


Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri.

Klinik özellikler			Rozase hastaları (n=64)
Hastalık süresi, ay, ortalama (min-maks)			42 (2-240)
Rozase şikayetleri, n (%)	Sıcaklık Basması	Var	45 (70,3)
		Yok	19 (29,7)
	Kaşıntı	Var	43 (67,2)
		Yok	21 (32,8)
	Ödem	Var	25 (39,1)
		Yok	39 (60,9)
	Kalıcı Kızarıklık	Var	62 (96,9)
		Yok	2 (3,1)
	Yanma/Batma	Var	42 (65,6)
		Yok	22 (34,4)
Tetikleyici faktör, n (%)	Gıda	Var	27 (42,2)
		Yok	37 (57,8)
	Baharat	Var	24 (37,5)
		Yok	40 (62,5)
	Egzersiz	Var	50 (78,1)
		Yok	14 (21,9)
	Stres	Var	52 (81,3)
		Yok	12 (18,8)
	Güneş	Var	54 (84,4)
		Yok	10 (15,6)
	Sıcaklık	Var	54 (84,4)
		Yok	10 (15,6)
Sistemik hastalık, n (%)	Var		21 (32,8)
	Yok		43 (67,2)
Sigara, n (%)	Var		15 (23,4)
	Yok		49 (76,6)
Alkol, n (%)	Var		3 (4,7)

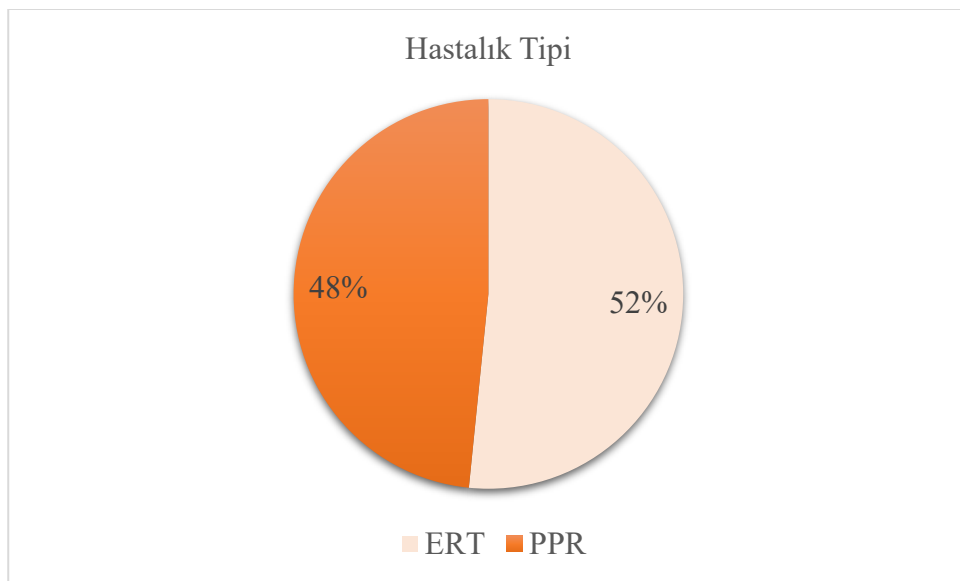
Rozase hasta grubunda eşlik eden sistemik hastalıklarının sıklıklarının dağılımına bakıldığında; 10 (%16) hastada hipertansiyon, 6 (%9) hastada diabetes mellitus, 3 (%5)

hastada psöriyazis, 9 (%14) hastada hipotiroidi, 1 (%2) hastada vertigo, 1 (%2) hastada duygu-durum bozukluğu, 2 (%3) hastada hiperlipidemi, 1 (%2) hastada astım, 1 (%2) hastada üveit, 1 (%2) hastada hemofili mevcuttu.

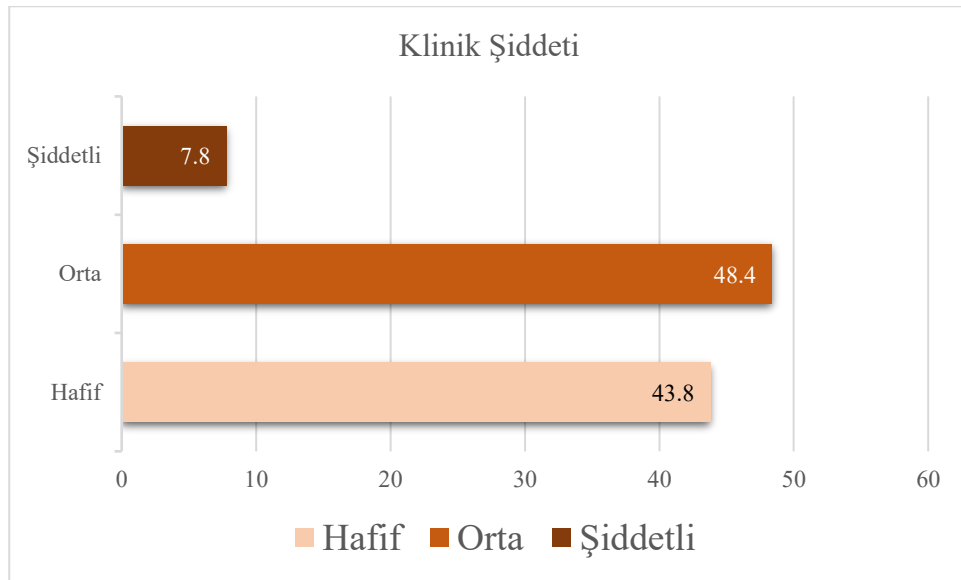


Şekil 4.1. Rozase hastalarında sistemik hastalık sıklığı dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ü (%52,2) eritemato-telenjiyehtazik tip rozase (ETR), 31'i (%48,8) papülopüstüler tip rozase (PPR) olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü rozase şiddet skorlama sistemine göre sınıflandırıldı. Hastaların %43,8'i hafif şiddetli %48,4'ü orta şiddetli, %7,8'i şiddetli rozase grubundaydı.

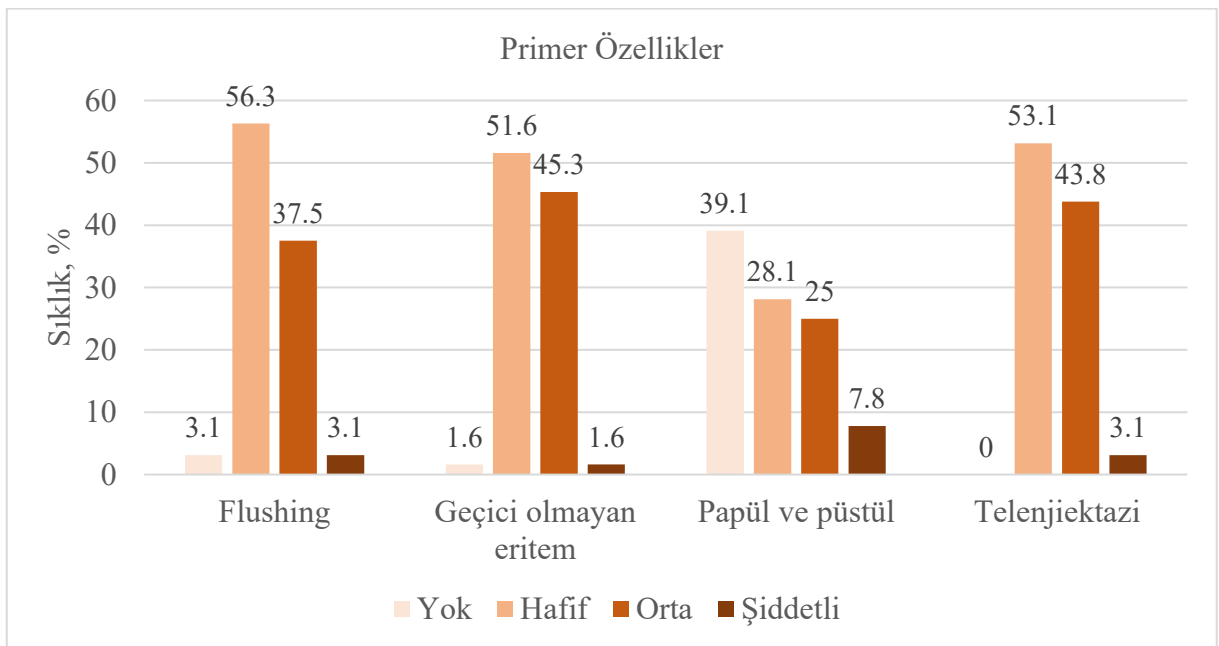


Şekil 4.2. Rozase hastalarının hastalık alt tiplerine göre dağılımı.



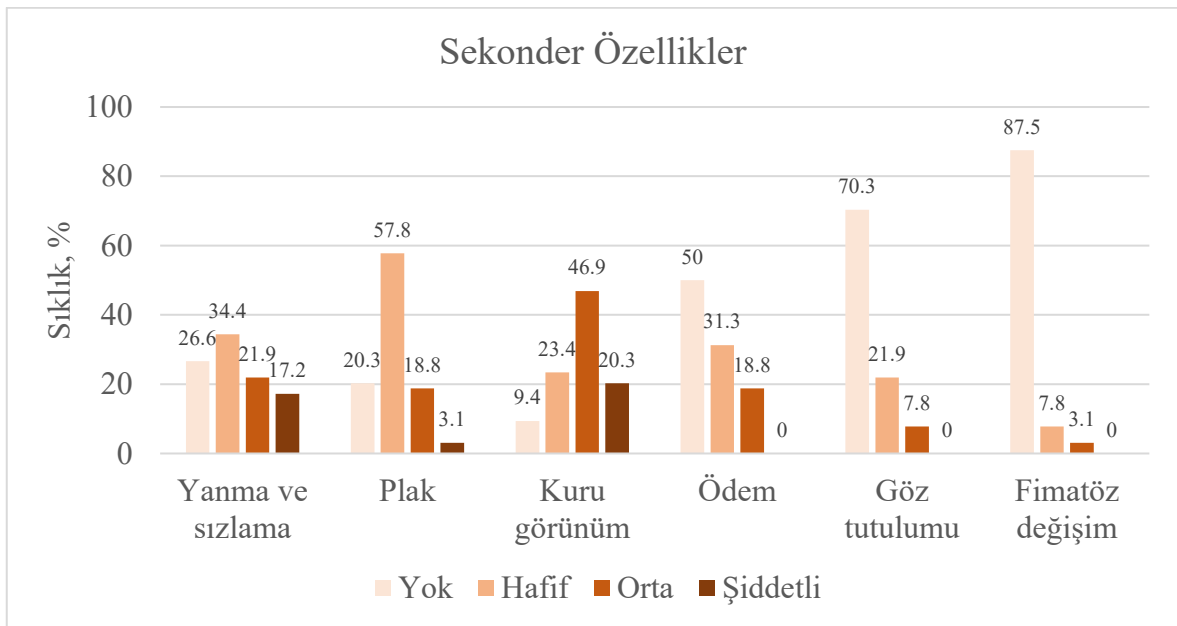
Şekil 4.3. Rozase hastalarının hastalık klinik şiddetine göre dağılımı.

Hastalara rozase tanısı koymada kullanılan primer özelliklere bakıldığında flaşing hastaların %56'sında hafif, %37,5'inde orta, %3,1'inde şiddetli seyrederken %3,1 hastada yoktu. Geçici olmayan eritem %51,6 hastada hafif şiddette, %45,3 hastada orta şiddette, %1,6 hastada şiddetli saptandı %1,6 hastada yoktu. Papül ve püstül %28,1 hastada hafif şiddette, %25 hastada orta şiddette, %7,8 hastada şiddetli görülürken %39,1 hastada yoktu. Telenjiyektazi %53,1 hastada hafif şiddette, %43,8 hastada orta şiddette, %3,1 hastada şiddetli olarak mevcuttu, telenjiyektazisi olmayan hasta yoktu.



Şekil 4.4. Rozase hastalarının primer özellik sıklıklarının dağılımı.

Sekonder özelliklere bakıldığında yanma ve sızlama %34,4 hastada hafif şiddette, %21,9 hastada orta şiddette, %17,2 hastada şiddetli seyretmekteydi, %26,6 hastada ise yoktu. Plak görünüm %57,8 hastada hafif şiddette, %18,8 hastada orta şiddette %3,1 hastada şiddetli seyretmekteydi, %20,1 hastada yoktu. Kuru görünüm %23,4 hastada hafif, %46,9 hastada orta şiddette, %20,3 hastada şiddetli seyretmekteydi, %9,4 hastada yoktu. Ödem %31,3 hastada hafif şiddette, %18,8 hastada orta şiddette seyretmekteydi %50 hastada yoktu, şiddetli ödem görülen hasta yoktu. Göz tutulumu %21,9 hastada hafif şiddette, %7,8 hastada orta şiddette seyretmekteydi %70,3 hastada yoktu, şiddetli göz tutulumu olan hasta yoktu. Fimatöz değişim %7,8 hastada hafif şiddette, %3,1 hastada orta şiddette mevcuttu, %87,5 hastada yoktu, şiddetli fimatöz değişim görülen hasta yoktu.



Şekil 4.5. Rozase hastalarının sekonder özelliklerinin sıklık dağılımı.

4.2. ANALİTİK İSTATİSTİK

4.2.1 Demografik özelliklerin karşılaştırılması

ETR grubunda ortalama yaş 45 ± 10 , PPR grubunda 45 ± 18 , kontrol grubunda 39 ± 10 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,165$). ETR grubunda kadın erkek dağılımı 27 (%81,8) kadın, 6 (%18,2) erkek, PPR grubunda 21 (%67,7) kadın, 10 (%45,5) erkek, kontrol grubunda 24 (%80) kadın, 6 (%20) erkek olarak dağılmaktaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,359$).

Hastaların vücut ölçümlerine bakıldığında ETR grubunda boy ortalaması $163,79 \pm 8,69$ cm; PPR grubunda $164,32 \pm 8,05$ cm; kontrol grubunda $163,5 \pm 6,5$ cm idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,917$). Kilo ortalaması ETR grubunda $74,8 \pm 14,80$ kg; PPR grubunda $80,26 \pm 20,65$ kg; kontrol grubunda $74,8 \pm 15,33$ kg idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,693$). Bel çevresi ölçümleri ETR grubunda $84,82 \pm 12,11$ cm; PPR grubunda $88,42 \pm 13,64$ cm; kontrol grubunda $86,67 \pm 13,19$ cm idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Beden kitle indeksi (BKİ) ETR grubunda $28,04 \pm 5,68$; PPR grubunda $29,82 \pm 7,80$; kontrol grubunda $27,84 \pm 4,59$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Gruplara göre BKİ'nin dağılımı ETR grubunda 12 (%36,4) normal kilolu, 8 (%24,2) fazla kilolu 13 (%39,4) obez olarak dağılmakta; PPR grubunda 7 (%22,6) normal kilolu, 11 (%35,5) hafif kilolu, 13 (%41,9) obez olarak dağılmakta; kontrol grubunda 8 (%26,6) normal kilolu, 11 (%36,7) hafif kilolu, 11 (%36,7) obez olarak dağılmakta idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri.

Demografik Özellikler		ETR (n=33)	PPR (n=31)	Kontrol (n=30)	P değeri
Yaş, ort. $\pm$ Sd (min-maks)		45 $\pm$ 10 (26-68)	45 $\pm$ 18 (20-78)	39 $\pm$ 10 (25-43)	0,165 ^a
Cinsiyet, n (%)	Erkek	6 (18,2)	10 (45,5)	6 (20)	0,359 ^b
	Kadın	27 (81,8)	21 (67,7)	24 (80)	
Vücut Ölçüleri, ort $\pm$ Sd	Boy(cm)	163,79 $\pm$ 8,69	164,32 $\pm$ 8,05	163,5 $\pm$ 6,5	0,917 ^a
	Kilo(kg)	74,8 $\pm$ 14,80	80,26 $\pm$ 20,65	74,8 $\pm$ 15,33	0,693 ^c
	Bel Çevresi(cm)	84,82 $\pm$ 12,11	88,42 $\pm$ 13,64	86,67 $\pm$ 13,19	0,418 ^c
	BKİ (kg/m ²)	28,04 $\pm$ 5,68	29,82 $\pm$ 7,80	27,84 $\pm$ 4,59	0,657 ^c
BMI, n (%)	Normal (<25)	12 (36,4)	7 (22,6)	8 (26,6)	0,704 ^b
	Fazla Kilolu (25-30)	8 (24,2)	11 (35,5)	11 (36,7)	
	Obez (>30)	13 (39,4)	13 (41,9)	11 (36,7)	

ETR: Eritemato-telenjiyektazik rozesa, PPR: Papülopüstüler rozase, BKİ: Beden kitle indeksi, a:ANOVA, b: Ki-Kare testi, c: Kruskal-Wallis testi.

4.2.2 Klinik özelliklerin karşılaştırılması

Hasta grupları arasında ortalama hastalık süresine bakıldığında ETR grubunda ortalama hastalık süresi 54 (2-156) ay, PPR grubunda 36 (5-240) ay idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Hastalık şiddetine göre sınıflandırma yapıldığında ETR grubunda 25 (%75,8) hasta hafif şiddetli, 8(%24,2) hasta orta şiddetli, 0 hasta şiddetli grupta; PPR grubunda 3 (%9,7) hasta hafif şiddetli, 23(%74,2) hasta orta şiddetli, 5 (%16,1) hasta şiddetli grupta yer aldı.

Tetikleyici faktörlere bakıldığında gıda ETR grubunda 11 (%33,3), PPR grubunda 16 (%51,6) hastada; baharat ETR grubunda 11 (%33,3), PPR grubunda 13 (%54,2) hastada; egzersiz ETR grubunda 27 (%81,8), PPR grubunda 23 (%74,2) hastada; stres ETR grubunda 25 (%75,8), PPR grubunda 27 (%87,1) hastada; güneş ETR grubunda 27 (%81,8), PPR grubunda 27 (%81,8) hastada; sıcaklık ETR grubunda 28 (%84,8), PPR grubunda 26 (%83,9) hastada rozase semptomlarında artışa sebep olarak belirtildi. Tetikleyici faktörlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sistemik hastalık varlığı ETR grubunda 11 (%33,3), PPR grubunda 10 (%33,3) hastada tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sigara kullanımı ETR grubunda 9 (%27,3), PPR grubunda 6 (%19,4) hastada mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Alkol kullanım öyküsü ETR grubunda 2 (%6,1), PPR grubunda 1 (%3,2) hastada mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri.

Klinik Özellikler		ETR (n=33)	PPR (n=31)	P değeri
Hastalık süresi, ay, median (min-maks)		54 (2-156)	36 (5-240)	0,217 ^a
Klinik Şiddet Puanı (Global Değerlendirme), n (%)	Hafif	25 (75,8)	3 (9,7)	<0,001 ^b
	Orta	8 (24,2)	23 (74,2)	
	Şiddetli	0 (0)	5 (16,1)	
Rozase şikayetleri varlığı, n (%)	Sıcaklık Basmaşı	23 (69,7)	22 (71)	0,911 ^b
	Kaşıntı	21 (63,6)	22 (71)	0,532 ^b
	Ödem	11 (44)	14 (45,2)	0,332 ^b
	Kalıcı Kızarıklık	32 (97)	30 (96,8)	0,999 ^c
	Yanma/Batma	19 (57,6)	23 (74,2)	0,162 ^b
Tetikleyici faktör varlığı, n (%)	Gıda	11 (33,3)	16 (51,6)	0,139 ^b
	Baharat	11 (33,3)	13 (54,2)	0,477 ^b
	Egzersiz	27 (81,8)	23 (74,2)	0,461 ^b
	Stres	25 (75,8)	27 (87,1)	0,245 ^b
	Güneş	27 (81,8)	27 (87,1)	0,734 ^c
	Sıcaklık	28 (84,8)	26 (83,9)	0,914 ^b

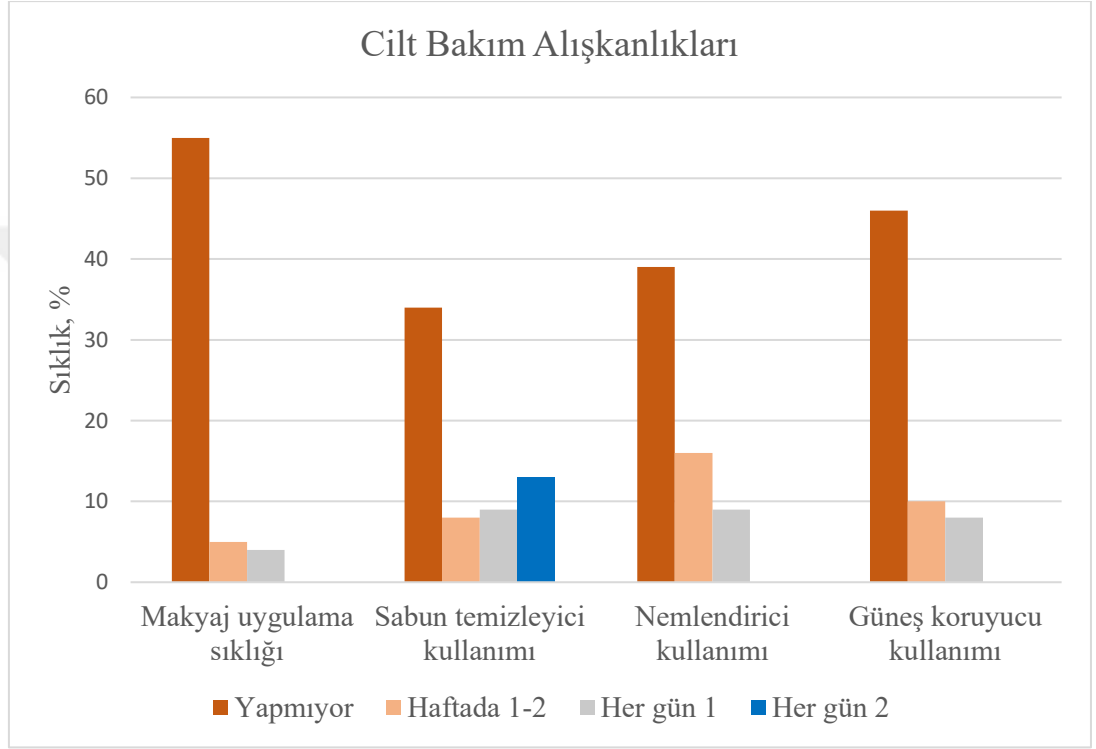
a: Mann-Whitney U testi, b: Ki-kare testi c: Fisher Exact test

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen olguların diğer klinik özellikleri.

Klinik Özellikler		ETR (n=33)	PPR (n=31)	P değeri
Sistemik hastalık, n (%)	Var	11 (33,3)	10 (33,3)	0,927 ^a
	Yok	22 (66,7)	21 (67,7)	
Sigara, n (%)	Var	9 (27,3)	6 (19,4)	0,455 ^a
	Yok	24 (72,7)	25 (80,6)	
Alkol, n (%)	Var	2 (6,1)	1 (3,2)	0,524 ^b
	Yok	31 (93,9)	30 (96,8)	

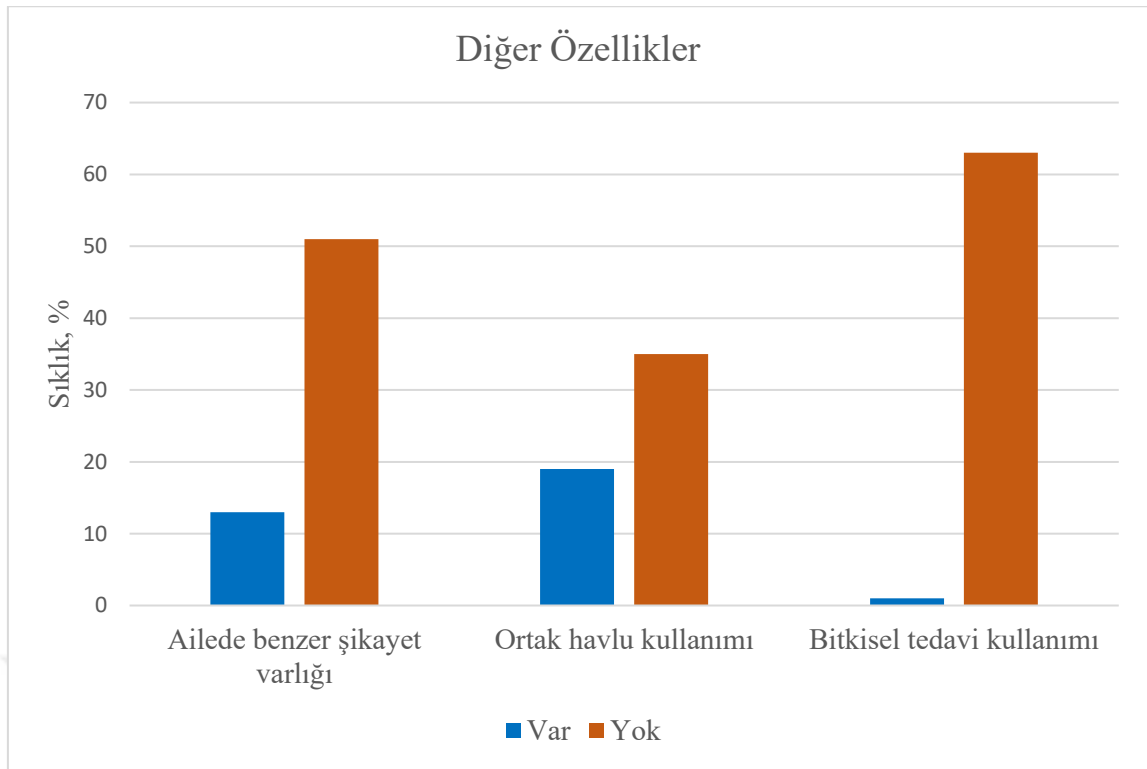
a: Ki-kare testi b: Fisher Exact test

Hastaların cilt bakım alışkanlıkları sorgulandığında makyaj uygulama sıklığına bakıldığında 4'ü her gün 1 kez, 5'i haftada 1-2 kez yaparken 55'i yapmıyordu. Sabun/temizleyici kullanımına bakıldığında 13'ü her gün 2 kez, 9'u her gün 1 kez, 8'i haftada 1-2 kez yaparken 34'ü yapmıyordu. Nemlendirici kullanımına bakıldığında 9'u her gün 1 kez, 16'sı haftada 1-2 kez kullanırken 39'u kullanmıyordu. Güneş koruyucu kullanımına bakıldığında 8'i her gün 1 kez, 10'u haftada 1-2 kez kullanırken 46'sı kullanmıyordu.



Şekil 4.6. Rozase hastalarının cilt bakım alışkanlıkları.

Hastaların diğer özelliklerine bakıldığında ailede benzer şikâyet 13'ünde varken 51'inde yoktu. Ortak havlu kullanımı 19'unda varken 35'inde yoktu. Bitkisel tedavi kullanımı 1'inde varken 63'ünde yoktu.



Şekil 4.7. Rozase hastalarının diğer özellikleri.

4.2.3 Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda; açlık glikozunun ortalaması ETR grubunda $90,5 \pm 12,4$ mg/dL, PPR grubunda $100,1 \pm 24,5$ mg/dL, kontrol grubunda $89,9 \pm 16,1$ mg/dL idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ortalama HbA1c değeri ETR grubunda $5,5 \pm 0,5$ mmol/L, PPR grubunda $5,8 \pm 1,1$ mmol/L, kontrol grubunda $5,3 \pm 0,5$ mmol/dL idi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,033$). Ortalama trigliserit değeri ETR grubunda $138 \pm 68,9$ mg/dL, PPR grubunda $157 \pm 79,5$ mg/dL, kontrol grubunda $124 \pm 73,4$ mg/dL idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ortalama HDL değeri ETR grubunda $50 \pm 13,2$ mg/dL, PPR grubunda $47,6 \pm 10,6$ mg/dL, kontrol grubunda $55 \pm 17,5$ mg/dL idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ortalama sistolik basınç değeri ETR grubunda $117,2 \pm 11$ mmHg, PPR grubunda $117,5 \pm 10,9$ mmHg, kontrol grubunda $105 \pm 7,3$ mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı. Ortalama diyastolik basınç değeri ETR grubunda $74,5 \pm 7,8$ mmHg, PPR grubunda $73,8 \pm 9,6$ mmHg, kontrol grubunda $69 \pm 4,6$ mmHg idi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek idi.

Tablo 4.6. Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Özellikleri	ETR (n=33)	PPR (n=31)	Kontrol (n=30)	P değeri
Açlık glikozu, mg/dL	90,5±12,4	100,1±24,5	89,9±16,1	0,150 ^a
HbA1c, mmol/L	5,5±0,5	5,8±1,1	5,3±0,5	0,033 ^a
Trigliserit, mg/dL	138±68,9	157±79,5	124±73,4	0,072 ^a
HDL, mg/dL	50±13,2	47,6±10,6	55±17,5	0,243 ^a
Sistolik tansiyon, mmHg	117,2±11	117,5±10,9	105±7,3	<0,001^a
Diastolik tansiyon, mmHg	74,5±7,8	73,8±9,6	69±4,6	0,004 ^a

HbA1C: Hemoglobin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, a: Mann-Whitney U testi

4.2.4 Metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması

Hasta gruplarındaki metabolik sendrom tanısı sıklığı değerlendirildiğinde; ETR grubunda 7 (%21,2) hastada, PPR grubunda 12 (%38,7) hastada, kontrol grubunda 6 (%20) hastada metabolik sendrom görüldü fakat istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.7. Metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması.

Metabolik sendrom sıklığı		ETR (n=33)	PPR (n=31)	Kontrol (n=30)	P değeri
Metabolik sendrom, n (%)	Var	7 (21,2)	12 (38,7)	6 (20)	0,175 ^a
	Yok	26 (78,8)	19 (61,3)	24 (80)	

a: Ki-kare test

4.2.5. Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması

Hastaların *Demodex* yoğunlukları karşılaştırıldığında 1. örneklemede *Demodex* ortalaması ETR grubunda 3,4±8, PPR grubunda 2,6±4, kontrol grubunda 0,47±1,4 idi. 2. Örnekleme ortalaması ETR grubunda 5,5±9,1, PPR grubunda 6,8±12,6, kontrol grubunda 0,97±2,5 idi. Ortalama *Demodex* yoğunluğu ETR grubunda 4,5±8,2, PPR grubunda 4,7±8,1, kontrol grubunda 0,7±1,7 idi. Tüm örneklemelere ve ortalama yoğunluk değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde *Demodex* yoğunluğu ETR ve PPR hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı (**p<0,001**).

Tablo 4.8. Hastalık alt tipleri ile kontrol grubu arasında Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması.

Demodex yoğunluğu	ETR (n=33)	PPR (n=31)	Kontrol (n=30)	P değeri
1. örnekleme (SYCB1)				
Ort. ± SD	3,4±8	2,6±4	0,47±1,4	<0,001 ^a
Median	1	1	0	
Min-maks	0-40	0-16	0-7	
2. örnekleme (SYCB2)				
Ort. ± SD	5,5±9,1	6,8±12,6	0,97±2,5	<0,001 ^a
Median	1	4	0	
Min-maks	0-45	0-58	0-9	
Ortalama yoğunluk				
Ort. ± SD	4,5±8,2	4,7±8,1	0,7±1,7	<0,001 ^a
Median	1,5	2	0	
Min-maks	0-42,5	0-37	0-7,5	

SYCB1: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 1, SYCB2: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 2, a: Kruskal-Wallis Testi

Tüm rozase hastalarının 1. ve 2. örnekleme *Demodex* yoğunluklarına bakıldığında 1. Örneklemedeki *Demodex* yoğunluğu ortalaması $3,0 \pm 6,3$, 2. örnekleme *Demodex* ortalaması $6,1 \pm 10,9$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde 2.örnekleme ortalaması 1. Örneklemeden yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.9. Rozase hastalarında 1. ve 2. örnekleme Demodex yoğunluklarının karşılaştırılması.

ETR ve PPR hastaları	1. örnekleme (SYCB1)	2. örnekleme (SYCB2)	P değeri
Demodex yoğunluğu, ort. ± SD	3,0±6,3	6,1±10,9	<0,001 ^a

SYCB1: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 1, SYCB2: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 2, a: Wilcoxon testi

Tüm olgularda metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* yoğunluğu kıyaslandığında metabolik sendromu olan grupta birinci örneklemede *Demodex* yoğunluğu $1,8 \pm 3,2$, ikinci örneklemede $4,3 \pm 9,5$, ortalama *Demodex* yoğunluğu $3,4 \pm 6,1$ saptandı. Metabolik sendromu olmayan grupta birinci örneklemede $2,4 \pm 6,1$, ikinci örneklemede $4,9 \pm 9,3$, ortalama yoğunluk ise $3,4 \pm 7,3$ saptandı. Metabolik sendromu olan ve

olmayan grup arasında *Demodex* yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.10. Tüm olgularda metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* yoğunluklarının karşılaştırılması.

Tüm olgular	Metabolik Sendrom		P değeri
	Var (n=25)	Yok (n=69)	
1. örneklem (SCYB1)	1,8±3,2	2,4±6,1	0,465 ^a
2. örneklem (SCYB2)	4,3±9,5	4,9±9,3	0,251 ^a
Ortalama yoğunluk	3,4±6,1	3,4±7,3	0,247 ^a

SCYB1: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 1, SCYB2: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 2, a: Mann-Whitney U testi.

Rozase hastalarında metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* yoğunluğu kıyaslandığında metabolik sendromu olan grupta birinci örneklemde *Demodex* yoğunluğu $2,3 \pm 3,6$, ikinci örneklemde $6,1 \pm 10,3$, ortalama yoğunluk $4,4 \pm 6,8$ saptandı. Metabolik sendromu olmayan grupta birinci örneklemde $3,4 \pm 7,2$, ikinci örneklemde $6,1 \pm 11,2$, ortalama yoğunluk $4,8 \pm 8,7$ saptandı. Metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında *Demodex* yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.11. Rozase hastalarında metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* yoğunluklarının karşılaştırılması.

Rozase hastalarında	Metabolik Sendrom		P değeri
	Var (n=25)	Yok (n=69)	
1. örneklem (SCYB1)	2,3±3,6	3,4±7,2	0,921 ^a
2. örneklem (SCYB2)	6,1±10,3	6,1±11,2	0,529 ^a
Ortalama yoğunluk	4,4±6,8	4,8±8,7	0,662 ^a

SCYB1: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 1, SCYB2: Standart yüzeysel cilt biyopsisi 2, a: Mann-Whitney U testi.

Tüm olgularda metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında metabolik sendromu olan grupta toplam *Demodex* yoğunluğu $6,80 \pm 12,22$, metabolik sendromu olmayan grupta $6,63 \pm 14,69$ saptandı. Metabolik sendromu olan ve olmayan grup arasında *Demodex* yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.12. Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında toplam Demodex yoğunluğunun karşılaştırılması.

Tüm olgular (n=94)	Metabolik Sendrom		P değeri
	Var (n=25)	Yok (n=69)	
Toplam Demodex yoğunluğu, ort±sd	6,80±12,22	6,63±14,69	0,246 ^a
Demodex Enfestasyonu Pozitif, n (%)	3 (12)	11 (15,9)	0,635 ^b

a: Mann-Whitney U testi, b: Ki-kare testi.

Tüm olgulardaki *Demodex* enfestasyon oranına bakıldığında; tüm rozase hasta grubunda (ETR ve PPR) 13 (%20,3) hastada enfestasyon pozitifken, 51 (%79,87) hastada enfestasyon negatifti. Kontrol grubunda 1 (%3,3) hastada enfestasyon pozitifliği saptanırken 29 (%96,7) hastada enfestasyon negatif saptandı. İstatiksel olarak anlamlı şekilde rozase hasta grubunda *Demodex* enfestasyon pozitifliği kontrol grubuna oranla daha fazlaydı (p=0,031).

Tablo 4.13. Rozase hastaları ve kontrol grubunda Demodex enfestasyon pozitifliği.

	Rozase (n=64)	Kontrol (n=30)	P değeri
Demodex Enfestasyonu Negatif, n (%)	51 (79,87)	29 (96,7)	0,031 ^a
Demodex Enfestasyonu Pozitif, n (%)	13 (20,3)	1 (3,3)	

a: Ki-kare testi

Toplam *Demodex* sayısı ile yalnızca sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf düzeyde korelasyon saptandı (sırasıyla, r=0,259 p=0,012 ve r=0,205 p=0,047).

Tablo 4.14. Toplam Demodex sayısı ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu.

Laboratuvar değerleri	Toplam Demodex sayısı	
	r	p
Yaş	0,135	0,194
Boy	-0,204	0,048
Kilo	-0,083	0,425
BKİ	0,001	0,991
Bel çevresi	-0,01	0,991
Trigliserit	0,118	0,256
HDL	0,50	0,632
Açlık glukozu	0,168	0,105
HgA1c	0,185	0,074
Sistolik kan basıncı	0,259	0,012
Diastolik kan basıncı	0,205	0,047

BKİ: Beden kitle indeksi, HbA1C: Hemogloblin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein. Korelasyon analizinde Spearman testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Demodex enfestasyonu ile MetS ilişkisinin rozase hastaları ve kontrol grubunda prospektif olarak ardışık iki standart yüzeysel cilt biyopsisi yöntemi ile değerlendirildiği çalışmamızda, *Demodex* enfestasyonunun rozase hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha sık görüldüğü ($p=0,031$); ancak MetS olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* enfestasyonu varlığı ve *Demodex* yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0,635$ ve $p=0,246$). Bununla birlikte, rozase hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum HbA1c, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinin daha yüksek olduğu (sırasıyla, $p=0,033$, $p<0,001$ ve $p=0,004$); toplam *Demodex* sayısı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla, $r=0,259$ $p=0,012$ ve $r=0,205$ $p=0,047$).

Rozase hastalığı ile ilgili yapılmış epidemiyolojik birçok çalışmada, hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Spoendlin ve ark. yaptığı bir çalışmada 60.042 rozase hastasının %61,5'i kadından oluşuyordu ve %80 gibi büyük bir çoğunluğunun yaşı 30 üzerindeydi.(105) Hoepfner ve ark. yaptığı bir çalışmada, 1.032 rozaseli hastanın %69,3'ü kadından oluşuyordu ve hastaların ortalama yaşı $49,3 \pm 17,7$ idi.(106) Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da hasta grubu çoğunlukla kadınlardan oluşmaktaydı (%75), hastalarımızın yaş ortalaması $45,4 \pm 14,4$ idi.

Dokuyucu ve ark. yaptıkları bir çalışmada *Demodex* enfestasyonu ile BKİ ilişkisine bakılmış ve *Demodex* enfestasyonu pozitif olan hasta grubunun BKİ'lerinin, *Demodex* enfestasyonu negatif olan gruba oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). Buna göre, BKİ'deki artışın *Demodex* enfestasyonu görülme sıklığını etkilediğini ortaya koymuşlardır.(107) Ben Wang ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ise hafif-orta şiddetli rozase, papülopüstüler rozase veya fimatöz rozase riski açısından zayıf, fazla kilolu veya obez olma arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. (108) Bizim çalışmamızda ise tüm rozase hastalarının 19'u (%29,7) normal kilolu, 19'u (%29,7) fazla kilolu, 26'sı (%40,6) obezdi; ancak toplam *Demodex* sayısı ile BKİ arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($r=0,001$, $p=0,991$)

Rozase patogenezinde mikroorganizmaların rolü, henüz kesin bir şekilde kanıtlanamasa da birçok çalışmada *Demodex* yoğunluğunun rozaseli hastalarda anormal

artış gösterdiği saptanmıştır.(20–22) Ancak bu fazla üremenin rozaseyi tetikleyen bir faktör mü yoksa rozasenin bir sonucu mu olduğu henüz anlaşılamamıştır. Anormal artış gösteren *Demodex*lerin kıl foliküllerinde ve sebace bezlerde mekanik obstrüksiyona yol açarak derinin bariyer fonksiyonunu bozduğu ve doku hasarına yol açtığı öne sürülmektedir. Akarların dış iskeletlerinde bulunan kitinin tanınması, keratinositlerde toll-like reseptör (TLR) ekspresyonunda artışa ve enflamatuvar reaksiyonların tetiklenmesine neden olur. Akilov ve Mumcuoğlu'nun yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında; HLA A2 fenotipinin CD8+ sitotoksik reaksiyon ile ilişkili olduğu bu nedenle demodikoza karşı koruyucu bir rolü olduğu; Cw2 fenotipinin ise fagositik aktivite ile ilişkili olduğu ve bu haplotipe sahip kişilerde demodikoz riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca immün yetmezlik ve vasküler yetmezliklerde demodikoz sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle anormal vasküler yüzeyin ve genetik yatkınlığın da etkisiyle oluşan akara spesifik bir immün yetmezliğin rozasedeki *Demodex* proliferasyonuna nedeni olabileceği düşünülmektedir.(109)

Düşük *Demodex* miktarlarında sitokin üretimi artmazken, yüksek *Demodex* miktarı IL-10, IL-8 ve IL-12p70 gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır.(96) IL-10 gibi inhibitör enflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyeleri *Demodex* akarlarını aşırı enflamatuvar yanıtı koruyabilir, bu da akarların hayatta kalma stratejisi olabilir. IL-8 ise nötrofillerin kemotaksisi ile septik enflamatuvar yanıtı yol açabilir. IL-12p70, CD4+ T helper hücreleri, Langerhans hücreleri ve makrofaj infiltrasyonunu indükleyebilir.(110) Ayrıca, CD4+ T helper hücreleri tarafından salınan IL17'nin, *Demodex* blefariti hastalarında arttığı tespit edilmiştir. IL-17, vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) üretimini indükleyebilir, anjiyogenezi uyarabilir ve telenjiyektazilerle birlikte rozasea benzeri lezyonlara neden olabilir.(111) Bu bulguların tümü *Demodex*'in rozase patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Zhao ve ark. yaptıkları bir meta-analizde, *Demodex* enfestasyonu ile rozase arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.(22) Türkmen ve ark. yaptıkları bir çalışmada rozase hastaların %33,8'inde, kontrol grubunun ise %9,7'sinde *Demodex* enfestasyon pozitifliği görülmüştür.(112) Forton ve ark. yaptığı ve ardışık iki yüzeysel cilt biyopsisi uyguladığı çalışma da yüksek *Demodex* yoğunluğun demodikoz ve PPR ile ilişkili olduğunu, düşük *Demodex* yoğunluğunun ise sağlıklı bireylerin ve diğer yüz dermatozları olan hastaların derisinde bulunduğunu doğrulamıştır.(81) Bizim çalışmamızda ise *Demodex* enfestasyonu pozitifliği tüm rozase hasta grubunda (ETR ve PPR) 13 (%20,3) hastada görülürken, kontrol grubunda yalnızca 1 (%3,3) hastada pozitiflik saptandı. İstatiksel olarak anlamlı ve

literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hasta grubunda kontrol grubuna oranla *Demodex* enfestasyonu pozitifliği daha yüksekti.

Hasta grupları ve kontrol gruplarındaki *Demodex* yoğunluğu değerlendirildiğinde SYCB1 *Demodex* yoğunluğu ETR grubunda $3,4 \pm 8$; PPR grubunda $2,6 \pm 4$; kontrol grubunda $0,47 \pm 1,4$ saptandı. SYCB2 *Demodex* yoğunluğu ETR grubunda $5,5 \pm 9,1$; PPR grubunda $6,8 \pm 12,6$; kontrol grubunda $0,97 \pm 2,5$ saptandı. Ortalama *Demodex* yoğunluğu ETR grubunda $4,5 \pm 8,2$; PPR grubunda $4,7 \pm 8,1$; kontrol grubunda $0,7 \pm 1,7$ olarak tespit edildi. Sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde ve literatürle uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna oranla *Demodex* yoğunluğu daha fazlaydı ($p < 0,001$). Fakat rozase alt grupları arasında *Demodex* yoğunluğu açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmamızda PPR grubunda hastalığın daha şiddetli seyretmesine rağmen *Demodex* yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde ETR grubuna göre daha yüksek bulunamamasının sebebi rozase etiolojisinde bağışıklık sistemi disfonksiyonu, vasküler hiperreaktivite ve nörojenik disregülasyonla gibi faktörlerin de oluşu ile açıklanabilir. Yine Forton ve ark. yaptığı çalışmada PPR hastalarında yüksek *Demodex* yoğunluğu beklendiğini, düşük yoğunluğa sahip nadir görülen PPR vakalarının ise yanlış negatif sonuçları temsil edebileceğini belirtmişlerdir.(81) Örnek olarak sebase bezler içinde yaşayan ve bu nedenle yüzeysel biyopsi ile nadiren toplayabildiğimiz *D. brevis* ile ilişkili PPR hastaları yanlış negatif sonuca yol açabilir.

Rozase ve demodikoz tanısında kafa karışıklığına neden olabilecek faktörlerden biri yanlış tanı koyulan ETR hastalarıdır. Özellikle pitriyazis folikülorum hastaları kızarıklık, eritem ve/veya telenjiyektazi ile ilişkili olduğunda, foliküler açıklıklar ve foliküler spiküller gibi bulgular gölgede kalabilir dolayısıyla kalıcı eritem varlığına dayalı olarak yanlış bir şekilde ETR'nin teşhisine yol açabilir. Bu tanısal karışıklık bazı çalışmalarda gözlemlenen alışılmadık derecede yüksek *Demodex* yoğunluklarını açıklayabilir.

Tanıda karışıklığa yol açabilen faktörlerden biri de rozase benzeri demodikoz hastalarıdır. Forton, *Demodex* akarlarının PPR'nin papül ve püstüllerine yol açan immün yanıtı indüklemesinden yola çıkarak rozase benzeri demodikoz ve PPR'nin muhtemelen aynı hastalığın iki fenotipi olarak kabul edilebileceğini söylemiştir.(113) Her iki hastalığın semptomları benzerdir, her ikisi için de spesifik olan tek bir kriter yoktur ve çoğu hasta her ikisine de atfedilebilecek özelliklerin bir karışımı şeklinde prezente olur, *Demodex* yoğunlukları benzerdir ve her ikisi de akarisidal tedaviye çok iyi yanıt verir. Fakat bu iki

benzer hastalıkta parazitlerin abartılı çoğalmasının farklı bir rolü vardır, demodikozda nedensel, PPR’de ise epifenomenal olabileceği düşünülmektedir.(114)

Forton ve ark. demodikoz tanısında ilk kez ardışık yüzeysel cilt biyopsisi yöntemini kullanmışlardır. İlk örneklemeden hemen sonra aynı bölgede ikinci bir örnekleme yapılmasını önermişlerdir. Özellikle hiperkeratotik derisi olan rozase hastalarında *Demodex* yoğunluğunun muhtemelen ilk biyopside ölçülenden daha yüksek olduğunu bu nedenle ikinci biyopsi sonucunun *Demodex* enfestasyonu tanısında duyarlılığı arttırdığı göstermişlerdir. İki biyopsi için en uygun eşik değerler birleştirildiğinde ortaya çıkan kritere göre SCYB1 yoğunluğu >5 *Demodex/cm*² veya SCYB2 yoğunluğu >10 *Demodex/cm*² olması demodikoz tanısı için yeterli kabul edilmiştir. Bu kriter demodikoz tanısının %98,7 duyarlılık ve %95,5 özgüllükle doğrulanmasını sağlayarak rutin klinik uygulamada dermatologlar için değerli bir tanı aracı haline gelmiştir.(81) Bizim çalışmamızda da tüm olgulara ardışık iki standart yüzeysel cilt biyopsisi uygulandı. Tüm rozase hastalarında SCYB1 *Demodex* yoğunluğu $3,0 \pm 6,3$, SCYB2 *Demodex* yoğunluğu $6,1 \pm 10,9$ olarak saptandı. Literatürdekine benzer ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde ikinci örnekleminin *Demodex* yoğunluğu daha fazlaydı. Bu bulgularla hiperkeratotik cilde sahip olan veya klinik olarak kuvvetle demodikoz düşündüren bulguları olan hastalarda ikinci örnekleme yapılmasının tanıda duyarlılık ve özgüllüğü arttıracaklarını söyleyebiliriz. Forton ve ark. yaptığı çalışma ortalama SYCB2'nin ortalama SCYB1'in yaklaşık iki katı olduğunu göstermekteydi; bu da *D.folliculorum*'un çoğunluğunun derinin derin tabakalarında bulunduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda SYCB2 SCYB1'in iki katı kadar yüksek olmasa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması bu teoriyi destekler nitelikteydi.

Rozase genellikle kutanöz vasküler yapıda anormalliklerle ve enflamatuvar yanıtın disregülasyonu ile ilişkisi ve kronik enflamatuvar doğası nedeni ile psöriyazis hastalığına benzemektedir. Ayrıca son veriler rozasenin sistemik komorbiditeler ile ilişkili olabildiğini göstermektedir. Bu komorbiditeler arasında mide hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve metabolik sendrom yer almaktadır. Bu nedenle rozase önemli morbiditeye sahip çeşitli durumların bir belirtisi olarak düşünülebilir ve sistemik bir hastalık olarak kabul edilebilir.(3,4)

Falay ve ark. yaptıkları bir çalışmada rozase hastalarındaki sistemik kandaki oksidatif ve antioksidan durum değerlendirilmiştir. Oksidatif durum için Total antioksidan kapasite (TAK), paraoksonaz (PON-1) ve aril esteraz (ARES) düzeyleri; oksidatif durumu

değerlendirmek için total oksidan kapasite (TOK) düzeyi ölçülmüştür. TOK ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında hasta grubunda anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$); TAK, paraoksonaz ve aril esteraz değerleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p:0,045$). Sonuç olarak rozasede oksidatif stresin sadece hastalık bölgesinde değil sistemik dolaşımında da arttığını ve yine rozasenin sistemik hastalıklarla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.(115,116)

29 çalışmayı içeren bir derleme sonucunda rozase ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili hastalıklar arasında çoğunlukla depresyon ($n = 117.848$ hasta), hipertansiyon ($n = 18.176$), kardiyovasküler hastalıklar ($n = 9739$), anksiyete bozukluğu ($n = 9079$), dislipidemi ($n = 7004$), diabetes mellitus ($n = 6306$), migren ($n = 6136$), romatoid artrit ($n = 4192$), *H. pylori* enfeksiyonu ($n = 1722$), ülseratif kolit ($n = 1424$) ve demans ($n = 1194$) tespit edilmiştir.(3,4) Akın Belli A. ve ark. yaptıkları 2091 rozase hastası ve 9572 kontrol grubunu içeren bir çalışmada rozase hastalarında hipotiroidinin eşlik etme oranının anlamlı derecede yüksek (OR = 1.3, %95 CI 1.13-1.49, $p < 0.001$) olduğu bulunmuştur.(117) Bizim çalışmamızda ise rozase hasta grubunda eşlik eden sistemik hastalıklara bakıldığında; 10 (%16) hastada hipertansiyon, 9 (%14) hastada hipotiroidi, 6 (%9) hastada diabetes mellitus, 3 (%5) hastada psöriyazis, 1 (%2) hastada vertigo, 1 (%2) hastada duygu-durum bozukluğu, 2 (%3) hastada hiperlipidemi, 1 (%2) hastada astım, 1 (%2) hastada üveit, 1 (%2) hastada hemofili mevcuttu.

Metabolik sendrom (MetS), artmış kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski ile beraber birçok hastalıkla ilişkili kompleks bir sendromdur. Bozulmuş glukoz toleransı, yüksek kan basıncı, trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol seviyelerinde düşüş ve obezite bu sendromun parçalarındandır. MetS'deki bağışıklık sisteminde humoral bağışıklık sisteminin aktivasyonu, T-hücresi aracılı bağışıklık yanıtının eksikliği ve disimmünoglobulinemi görülür. Kronik hiperinsülinemi, dislipidemi ve modifiye lipoproteinler tarafından antijenlerin uyarılması bu bağışıklık durumuna neden olabilir.

Günümüzde psöriyazis, hidradenitis suppurativa (HS), vitiligo, androgenetik alopesi (AGA) ve liken planus (LP) gibi cilt hastalığına sahip olanlar kişilerde MetS riski daha yüksek bulunmuştur. (102) Ayrıca, seboreik dermatit (SED) ve rozase hastaları insülin direncine, yüksek kan basıncına (KB) ve yüksek kan yağlarına daha yatkın bulunmuştur.(118)

Çalışmamızın öncelikli amacı rozase hastalarında daha önce rozase ile ilişkisi olduğu gösterilen MetS'nin sıklığını değerlendirmek ve rozase patogenezinde yeri olan *Demodex* yoğunluğunun MetS ile ilişkisini değerlendirmektir.

Türkan Toka Özer ve ark. yaptığı bir çalışmada *Demodex* enfestasyonu ile MetS arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve MetS olgularının yüksek oranda *Demodex* enfestasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle, glukoz seviyeleri ile *Demodex* miktarı arasında bir korelasyon görülmüştür.(103) Enginyurt ve ark. yaptığı başka bir çalışmada *Demodex* görülme sıklığı ile yaş, eğitim düzeyi, meslek, medeni durum, aile tipi ve MetS arasında anlamlı bir ilişki bulunamasa da diyastolik basınç ve yağlı gıdalarla beslenenler ile *Demodex* görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.(119)

Çalışmamızda hastaların *Demodex* yoğunluğu ile MetS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm olgular içinde MetS olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* yoğunluğu (SYCB1, SYCB2, ortalama ve toplam *Demodex* yoğunluğu) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MetS tanı kriterleri arasında yer alan HbA1c'ye bakıldığında; ortalama HbA1c değeri ETR grubunda 5,5+0,5 mmol/L, PPR grubunda 5,8+1,1mmol/L, kontrol grubunda 5,3+0,5 mmol/dL idi ve her iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,033$). Ortalama sistolik basınç değerine bakıldığında; ETR grubunda 117,2±11 mmHg, PPR grubunda 117,5±10,9 mmHg, kontrol grubunda 105±7,3 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı. Ortalama diyastolik basınç değerine bakıldığında; ETR grubunda 74,5±7,8 mmHg, PPR grubunda 73,8±9,6 mmHg, kontrol grubunda 69±4,6 mmHg idi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek idi.

Tayvan'da 33.533 rozase hastası ve 67.106 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada rozase hastalarında hipertansiyon riskinin arttığı saptanmıştır (odds oranı [OR] 1,17; %95 güven aralığı [CI] 1,12-1,21).(120) Qi Chen ve ark. yaptığı bir derlemede ise dahil edilen 4 çalışmada sistolik ve diyastolik basınç değerlerine bakılmış ve rozase hastalarında hem sistolik hem diyastolik basınç değerleri daha yüksek saptanmıştır.(121) Fakat bu her iki meta-analizde *Demodex* yoğunluğunun sistemik hastalıklarla ilişkileri değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak tüm olgulardaki toplam *Demodex* sayısının laboratuvar değerleri ve fizik muayene bulguları ile korelasyonuna bakılmıştır. Toplam *Demodex* sayısı ile sistolik kan basıncı ($p=0,012$) ve

diyastolik kan basıncı ($p=0,047$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Zhang ve ark. yaptıkları bir derlemede rozase hastalarının kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin bir artış olduğunu gözlemlenmiş, bu nedenle rozasenin diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir. Meta-analiz sonucunda hipertansiyon açısından rozase grubu ile kontrol grubu arasındaki OR insidansı 2,13 bulunmuştur. Rozase ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkide LL-37 (insan antimikrobiyal peptidi)'nin rolü üzerinde durulmuştur. LL-37 rozasenin önemli bir başlatıcısı olarak gösterildiğini bilinmektedir. Buna ek olarak, son veriler LL-37'nin ateroskleroz patofizyolojisine de katıldığını göstermektedir. Başka bir çalışma, miyokard enfarktüsü geçiren hastalar arasında LL-37'nin serum seviyesinin azaldığına dair kanıtlar sunmuştur. Halen, LL-37'nin serum seviyesinin rozase hastalarında azaldığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Zhang ve ark., rozase derisinde, cilt damarlarının LL-37'yi deri yüzeyine salgılayıp epidermis ve dermisteki LL-37 seviyesini daha da yükselttiği ve serumdaki LL-37 seviyesini düşürdüğünü öne sürmüştür.(122) Ertekin ve ark. yaptığı çalışmada ise serum IL-1 β ($p < 0.001$), IL-6 ($p < 0.001$), TNF- α ($p < 0.001$) ve high-sensitivity C-reactive protein ($p < 0.001$) düzeyleri rozase hastası grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yokluğunda, rozase ortalama karotis intima media kalınlığı değerini etkilemezken orta ila şiddetli hastalığı olan hastalar ve oküler tutulumu olan hastalar subklinik ateroskleroz riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.(116) Bizim çalışmamızda ise hastaların laboratuvar değerleri kontrol grup ile karşılaştırıldığında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda kontrol gruba oranla daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak rozase ve MetS kronik enflamasyon ile seyreden hastalıklardır. Rozasede görülen enflamasyonun demodikoz ile mi ilişkili olduğu ya da sekonder nedenler ile mi *Demodex* yoğunluğunun arttığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak çalışmamızda olduğu gibi *Demodex* yoğunluğu olan hastalarda sistolik ve diyastolik tansiyon düzeylerinin yüksek çıkmış olması *Demodex* ilişkili rozasenin sistemik hastalıklarla özellikle kardiyometabolik hastalıklarla olan ilişkisinin daha ayrıntılı olarak incelenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda, birinci örneklemede *Demodex* yoğunluğu, ETR grubunda $3,4 \pm 8$, PPR grubunda $2,6 \pm 4$, kontrol grubunda $0,47 \pm 1,4$ olarak ($p < 0,001$) saptandı.
- İkinci örneklemede *Demodex* yoğunluğu, ETR grubunda $5,5 \pm 9,1$, PPR grubunda $6,8 \pm 12,6$, kontrol grubunda $0,97 \pm 2,5$ olarak saptandı ($p < 0,001$).
- Ortalama *Demodex* yoğunluğu ETR grubunda $4,5 \pm 8,2$, PPR grubunda $4,7 \pm 8,1$, kontrol grubunda $0,7 \pm 1,7$ olarak saptandı ($p < 0,001$).
- Sonuç olarak *Demodex* yoğunlukları açısından rozase hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü.
- Rozase hastalarında birinci örneklemedeki *Demodex* yoğunluğu $3,0 \pm 6,3$, ikinci örneklemedeki *Demodex* yoğunluğu $6,1 \pm 10,9$ olarak saptandı. *Demodex* yoğunlukları birinci ve ikinci örnekleme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,001$).
- MetS olan ve olmayan gruplar arasında *Demodex* enfestasyonu varlığı ve *Demodex* yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla, $p=0,635$ ve $p=0,246$).
- Toplam *Demodex* sayısı ile sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla, $p=0,012$ ve $p=0,047$).
- Ortalama HbA1c değeri ETR grubunda $5,5 \pm 0,5$ mmol/L, PPR grubunda $5,8 \pm 1,1$ mmol/L ve kontrol grubunda $5,3 \pm 0,5$ mmol/dL olarak saptandı ve gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,033$).
- Ortalama sistolik kan basıncı değeri ETR grubunda $117,2 \pm 11$ mmHg, PPR grubunda $117,5 \pm 10,9$ mmHg, kontrol grubunda $105 \pm 7,3$ mmHg olarak saptandı ve gruplar arasında ortalama sistolik kan basıncı düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,001$).

- Ortalama diyastolik kan basıncı değeri ETR grubunda $74,5 \pm 7,8$ mmHg, PPR grubunda $73,8 \pm 9,6$ mmHg, kontrol grubunda $69 \pm 4,6$ mmHg olarak saptandı ve gruplar arasında ortalama diyastolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,004$).



KAYNAKLAR

1. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:749–58.
2. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites--commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology*. 2011;222:128–30.
3. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:786-792.e8.
4. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol*. 2019;37:629–35.
5. Adeyemi S, Gupta S. H08 The Crimson Chronicles of acne rosacea: a fascinating tale of medicine and culture. *Br. J. Dermatol*. 2023;188.
6. 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):282-289.
7. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia - The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):428-434.
8. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(2):188-200.
9. Abram K, Silm H, Maarros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565-571.
10. Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol*. 2008;144(2):167-171.
11. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):196-201.
12. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722-1729.e7.
13. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. Vol. 55, *Journal of Dermatological Science*. 2009. p. 77–81.
14. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150:1136–41.
15. Melnik BC. Rosacea: The blessing of the celts – An approach to pathogenesis through translational research. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:147–56.
16. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2011;15:12–5.
17. 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):2728-2736.

18. Aroni K, Tsagrani E, Kavantzis N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of Rosacea: How angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:125–31.
19. Buhl T, Sulk M, Nowak P, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol.* 2015;135(9):2198-2208.
20. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993;128(6):650-659.
21. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:443–8.
22. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between *Demodex* infestation and rosacea [published correction appears in *Arch Dermatol.* 2010 Dec;146(12):1412]. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):896-902.
23. Erbağci Z, Özgöçtaşı O. The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol.* 1998;37(6):421-425.
24. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, Falay T, Inan Yuksel E, Sarikaya E. *Demodex* mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatol.* 2017;58:e26–30.
25. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: Common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69.
26. Jørgensen AHR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:2010–5.
27. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69.
28. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:875–6.
29. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:759–64.
30. Dahl M V., Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: Possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:266–72.
31. Whitfield M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:49–52.
32. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007;157:474–81.
33. McHugh RC, Rice A, Sangha ND, et al. A topical azithromycin preparation for the treatment of acne vulgaris and rosacea. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(5):295-302.
34. Wang R, Farhat M, Na J, Li R, Wu Y. Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy controls. *Br J Dermatol.* 2020;183:1112–4.
35. 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;132:1253–62.
36. Mascarenhas NL, Wang Z, Chang YL, Di Nardo A. TRPV4 Mediates Mast Cell Activation in Cathelicidin-Induced Rosacea Inflammation. *J Invest Dermatol.* 2017;137:972–5.
37. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2011;15:33–9.

38. 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;140:645-655.e6.
39. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271:21793–7.
40. Kawaguchi Y, Tanaka H, Okada T, Konishi H, Takahashi M, Ito M, et al. The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:39–44.
41. 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;135:1548–55.
42. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduman T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:348–54.
43. Melnik BC. Rosacea: The Blessing of the Celts - An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:147–56.
44. 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;46:584–7.
45. Saleem MD, Wilkin JK. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Dermatol Clin.* 2018;36:127–34.
46. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinnen A, Bjerring P, et al. Rosacea: a Clinical Review. *Dermatol Reports.* 2016;8.
47. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:19–28.
48. Wang YA, James WD. Update on rosacea classification and its controversies. *Cutis.* 2019;104(1):70-73.
49. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:327–41.
50. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1061-1067.e2.
51. Longuet-Perret I, Schmitt D, Viac J. Tumour necrosis factor- α is involved in the contrasting effects of ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation on the release by normal human keratinocytes of vascular permeability factor. *Br J Dermatol.* 1998;138:221–4.
52. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Donawho CK, Kripke ML, Fidler IJ. Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol.* 1998;111:864–72.
53. Brauchle M, Funk JO, Kind P, Werner S. Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem.* 1996;271:21793–7.
54. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. *Am J Epidemiol.* 2017;186:38–45.
55. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176:431–8.
56. 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;182:1269–76.

57. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:907–12.
58. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148-155.
59. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1336–43.
60. Hsu CC, Lee JYY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective β -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:491–3.
61. Hsu CC, Lee JYY. Carvedilol for the treatment of refractory facial flushing and persistent erythema of rosacea. *Arch Dermatol*. 2011;147:1258–60.
62. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD004923. Published 2010 Sep 8.
63. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women’s Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010;17:946–54.
64. Wilkin JK. Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:202–5.
65. Craige H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:881–4.
66. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13:216–22.
67. Taub AF, DeVita EC. Successful Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea with Pulsed Light and Radiofrequency. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2008;1:37.
68. Wilkin JK. Use of topical products for maintaining remission in rosacea. *Arch Dermatol*. 1999;135:79–80.
69. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, Goren A, Grabbe S, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:1895–904.
70. Rosso JQ Del, Tangheiti E, Webster G, Gold LS, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12:17.
71. Hofmann MA, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14 Suppl 6:38-43.
72. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Surg*. 2009;35:920–8.
73. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:583–9.
74. Yücel A, Yılmaz M. Rosacea Ön Tanılı Hastalarda Demodex folliculorum ve Demodex brevis Yaygınlığının Araştırılması [Investigation of the prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in rosacea patients]. *Türkiye Parazitol Derg*. 2013;37(3):195-198.
75. Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012;19:95–102.
76. Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycińska J. Human Permanent Ectoparasites; Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article. *Iran J Parasitol*. 2017;12:12.

77. Ruffli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: biology and medical importance. A review. *Dermatologica*. 1981;162:1–11.
78. Demirkazık M, Koltaṡ İS. Blepharitis Caused by *Demodex*. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2020;44(1):21–24.
79. Elston CA, Elston DM. *Demodex* mites. *Clin Dermatol*. 2014;32:739–43.
80. Jacob S, VanDaele MA, Brown JN. Treatment of *Demodex*-associated inflammatory skin conditions: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2019;32.
81. Forton FMN, De Maertelaer V. Two Consecutive Standardized Skin Surface Biopsies: An Improved Sampling Method to Evaluate *Demodex* Density as a Diagnostic Tool for Rosacea and Demodicosis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:242–8.
82. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014;170:1219–25.
83. Delfos NM, Collen AFS, Kroon FP. *Demodex* folliculitis: a skin manifestation of immune reconstitution disease. *AIDS*. 2004;18:701–2.
84. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16:712–6.
85. Kaya S, Selimoglu MA, Kaya OA, Ozgen U. Prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in childhood malnutrition and malignancy. *Pediatr Int*. 2013;55:85–9.
86. Forton FM, Germaux MAE, Thibaut SC, Stene JJA, Brasseur T V., Mathys CL, et al. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:829–32.
87. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:70–3.
88. Seyhan ME, Karıncaoğlu Y, Bayram N, Aycan Ö, Kuku I. Density of *Demodex folliculorum* in haematological malignancies. *J Int Med Res*. 2004;32:411–5.
89. Hachfi W, Slama D, Ben Lasfar N, Mnif K, Bellazreg F, Fathallah A, et al. Demodicosis revealing an HIV infection. *New Microbes New Infect*. 2019;31.
90. Karıncaoglu Y, Seyhan ME, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail*. 2005;27:495–9.
91. de Freitas Yamashita LSF, Cariello AJ, Geha NMA, Yu MCZ, Hofling-Lima AL. *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74:422–4.
92. Emre S, Aycan OM, Atambay M, Bilak S, Daldal N, Karıncaoglu Y. What is the importance of *Demodex folliculorum* in Behçet's disease?. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2009;33(2):158–161.
93. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, Pagovitz O, David M. Report: Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicosis. *Int J Dermatol*. 2010;49:1018–23.
94. Sattler EC, Maier T, Hoffmann VS, Hegyi J, Ruzicka T, Berking C. Noninvasive in vivo detection and quantification of *Demodex* mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol*. 2012;167:1042–7.
95. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, Bilgin Karahalli F, Incel P, Kutlu Haytoğlu NS, et al. Reflectance confocal microscopy vs. standardized skin surface biopsy for measuring the density of *Demodex* mites. *Skin Res Technol*. 2014;20:435–9.
96. 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;179:420–30.

97. Koo H, Kim TH, Kim KW, Wee SW, Chun YS, Kim JC. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1574–9.
98. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–5.
99. Nathan DM, Bebu I, Braffett BH, Lachin JM, Orchard TJ, Cowie CC, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65:1370–9.
100. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, George : K, Alberti MM, Aschner P, et al. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine.* 2006;23:469–80.
101. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, et al. Metabolic syndrome and the skin: A more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:1–11.
102. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:493133.
103. Toka Özer T, Akyürek Ö, Durmaz S. Association between Demodex folliculorum and Metabolic Syndrome. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:3145–9.
104. Bendezu-Quispe G, Rojas-Zevallos J, Rosales-Rimache J. Type 2 Diabetes Mellitus and Demodex folliculorum Infestation: A Cross-Sectional Study in Peruvian Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19.
105. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol.* 2012;167:598–605.
106. Hoepfner A, Marsela E, Clanner-Engelshofen BM, Horvath ON, Sardy M, French LE, et al. Rosacea and perioral dermatitis: a single-center retrospective analysis of the clinical presentation of 1032 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:561–70.
107. Dokuyucu R, Kaya OA, Yula E, Ustun I, Bayram F, Gokce C. The Presence of Demodex Folliculorum in Various Obese Groups According to BMI Levels. *Arch Iran Med.* 2016;19(3):210–214.
108. Wang B, Huang X, Zhao Z, Tang Y, Xie H, Deng Z, et al. Interaction between body weight status and spicy food consumption on the risk of rosacea: A multi-central, hospital-based, case-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:3068–77.
109. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology.* 2005;210:109–14.
110. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15:2–11.
111. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine.* 2011;53:94–9.
112. Türkmen D, Türkoğlu G. Demodex Infestation in Patients with Rosacea. *Türkiye Parazitol Derg.* 2019;43(4):194–197.
113. Forton FMN, De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1011–6.

114. Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:1229–53.
115. Falay Gur T, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. *Arch Dermatol Res*. 2018;310:759–67.
116. Ertekin SS, Koku Aksu AE, Koçyiğit A, Güler EM, Baykara Uluşan M, Gürel MS. Carotid intima-media thickness and serum proinflammatory cytokine levels in rosacea patients without cardiovascular risk factors. *Dermatol Ther*. 2021;34.
117. Akin Belli A, Alatas ET, Kara Polat A, Akbaba G. Assessment of thyroid disorders in patients with rosacea: a large case-control study. *An Bras Dermatol*. 2021;96:539–43.
118. Sodagar S, Ghane Y, Heidari A, Heidari N, Khodadust E, Ahmadi SAY, et al. Association between metabolic syndrome and prevalent skin diseases: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Health Sci Rep*. 2023;6.
119. Enginyurt O, Karaman U, Cetin F, Ozer A. The Prevalence of Demodex Species and Its Relationship With the Metabolic Syndrome in Women of Malatya Province, Turkey. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8.
120. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, Wu LC, Chen Y Da, Hwang CY, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:249–54.
121. Chen Q, Shi X, Tang Y, Wang B, Xie H fu, Shi W, et al. Association between rosacea and cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1331–40.
122. Zhang J, Yan Y, Jiang P, Liu Z, Liu Y, Liu Y, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:2715–22.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında demodeks enfestasyonu ile metabolik sendrom ve kişisel faktörlerin ilişkisinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 24.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rozase hastalarında demodeks enfestasyonu ile metabolik sendrom ve kişisel faktörlerin ilişkisinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr. Vefa Aslı Erdemir- Dr. Büşra Demirci- Dr. Öğretim Üyesi Ozan Erdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0296	Tarih: 24.05.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Örüntülerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı: [İmza]
 İmza: [İmza] ÖNER

EK-2: Tez Araştırma Formu

İsim:

Soy isim :

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

BKİ:

Bilinen Sistemik Hastalık:

Rozase Tipi: Eritemato-telenjiyektazik

Papülopüstüler

Fimatöz

Oküler

Rozase süresi:

Rozase şiddeti:

Rozase klinik şiddet puan kartı:

Primer özellikler

Flushing (geçici eritem)	yok	hafif	orta	şiddetli
Gecici olmayan eritem	yok	hafif	orta	şiddetli
Papül ve püstül	yok	hafif	orta	şiddetli
Telenjiyektazi	yok	hafif	orta	şiddetli

Sekonder özellikler

Yanma ve sızlama	yok	hafif	orta	şiddetli
Plak	yok	hafif	orta	şiddetli
Kuru görünüm	yok	hafif	orta	şiddetli
Ödem	yok	hafif	orta	şiddetli
Göz tutulumu	yok	hafif	orta	şiddetli
Fimatöz değişim	yok	hafif	orta	şiddetli

Global değerlendirme:

Subtiplere göre doktorun derecelendirmesi

Subtip 1: ETR	yok	hafif	orta	şiddetli
Subtip 2: PPR	yok	hafif	orta	şiddetli
Subtip 3: Fimatöz	yok	hafif	orta	şiddetli
Subtip 4: Oküler	yok	hafif	orta	şiddetli
Hastanın global değerlendirmesi:	yok	hafif	orta	şiddetli

**Yok: 0 puan, hafif: 1 puan, orta: 2 puan, şiddetli 3 puan

Toplam skor:

Hafif (0-12)

Orta (13-24)

Şiddetli (25-36)

Rozase şikayetleri: Sıcaklık basması
Kaşıntı
Ödem
Kalıcı kızarıklık
Yanma/Batma

Hastalık başlama yaşı:

Tetikleyici faktörler: Gıda

Baharat

Egzersiz

Stres

Güneş

Sıcaklık

Sigara: ... paket/yıl

Alkol:

Makyaj uygulama sıklığı: Her gün Haftada 1-2 gün Makyaj yapmıyor

Yüze sabun /temizleyici kullanma: Her gün 2 Her gün 1 Haftada 1-2 gün
Temizleyici yok

Yüze nemlendirici kullanma: Her gün Haftada 1-2 gün Nemlendirici yok

Yüze güneş koruyucu kullanımı: Her gün Haftada 1-2 gün GK kullanmıyor

Ailede benzer şikayet:	Var	Yok
Ortak havlu kullanımı:	Var	Yok
Bitkisel tedavi kullanımı:	Var	Yok

Demodex örnekleme:

Demodex 1. Örnekleme sayısı:

Demodex 2. Örnekleme sayısı:

Metabolik sendrom kriterleri

BKİ:

Bel Çevresi:

Trigliserit:

HDL:

Kan Basıncı:

Açlık Kan Şekeri:

EK-3: Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırmanın adı: Rozase hastalarında Demodex enfestasyonu ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Araştırmanın amacı: Bu çalışmada; rozase hastalığı olan katılımcılara yaşları, cinsiyetleri, kilo ve boyları, hastalığı tetikleyebilen faktörler, alkol ve sigara kullanımı sorulacak. Ayrıca günlük cilt bakımı alışkanlıkları ile ilgili sorular sorulacaktır, cevaplar oluşturulan bilgi formuna kaydedilecektir. Hastaların yüz ciltlerinde, “Demodex” adlı bir parazitin olup olmadığı ve yoğunluk miktarı ölçülüp çalışmayı yürüten bir hekim tarafından değerlendirilecektir. Bu muayene sonucunda, katılımcının yüzünden (tercihen alın, burun, yanak veya çene) alınan örnekler mikroskopta incelenerek demodeks yoğunluğu belirlenecektir. Bu araştırma ile rozase hastalarındaki Demodex isimli akarın yüzdeki yoğunluğunun metabolik sendrom ile ilişkisi değerlendirilecektir. Metabolik sendrom tanı kriterleri açısından hastalardan tetkik olarak açlık kan şekeri, lipid profili istenecek ve tansiyon ölçümü, bel çevresi ölçümü yapılacaktır. Benzer yaş ve cinsiyete sahip kontrol hastalarına da ek olarak aynı işlemler uygulanacaktır.

Çalışmaya dahil olan hastalarımıza “standart yüzeysel deri örnekleme” adı verilen test uygulanacaktır. Hekim bu test sırasında alın, burun, yanak veya çene olmak üzere tercihen klinik olarak şikâyetin aktif olduğu tek bir cilt bölgesinden ardışık iki örnekleme yapacaktır. Yüzeysel deri örnekleme şu şekilde yapılacaktır: Cetvel ile lam üzerinde 1cm²’lik bir alan çizilecek; hastanın yüzünde örneğin alınacağı deri bölgesi camın yapışmasını engelleyecek derecede yağlı ise bu bölge alkolle silinecek; lamın kalemle işaretlenmemiş yüzüne bir damla yapıştırıcı damlatılacak; lam, inceleme yapılacak deri bölgesine yapıştırılacak. İkinci örnekleme için aynı bölgeye ikinci kez lam yapıştırılacak. Alınan her iki materyal 1 saat içerisinde mikroskopta incelenecek ve yoğunluk miktarı sayı olarak değerlendirilecek.

Bu çalışma nedeniyle herhangi bir riske ya da rahatsızlığa maruz kalmanız beklenmemektedir. Araştırmaya katılım isteğe bağlıdır. İstedığınız zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Kimliğinizi ortaya çıkaracak

kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamakla siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Araştırma, haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Büşra Demirci ile temasa geçebileceksiniz. Kendisine 05454684193 numaralı telefonda ulaşabileceksiniz.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmaya katılan gönüllünün;

Adı-soyadı:

Tarih:

İmzası:

Araştırmacının;

Adı-soyadı:

Tarih:

İmzası:

EK-4: Benzerlik Raporu

Rozase ORIGINALITY REPORT 9% SIMILARITY INDEX PRIMARY SOURCES			parametrelerinin değerlendirilmesi", MEBAS Medikal Basın, 2013. Publications		
19	www.selcukmedj.org	18 words — < 1%	19	www.selcukmedj.org	18 words — < 1%
20	turkiyeklinikleri.com	17 words — < 1%	20	turkiyeklinikleri.com	17 words — < 1%
21	Celik, Umut. "Akromegali hastalarında, buyume hormonu ve insulin benzeri buyume faktoru-1 duzeyleri ile metabolik sendrom komponentleri ve kardiyovaskuler risk arasindaki iliskinin degerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021	16 words — < 1%	21	Celik, Umut. "Akromegali hastalarında, buyume hormonu ve insulin benzeri buyume faktoru-1 duzeyleri ile metabolik sendrom komponentleri ve kardiyovaskuler risk arasindaki iliskinin degerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021	16 words — < 1%
22	acikerisim.pau.edu.tr:8080	16 words — < 1%	22	acikerisim.pau.edu.tr:8080	16 words — < 1%
23	mjms.mums.ac.ir	15 words — < 1%	23	mjms.mums.ac.ir	15 words — < 1%
24	ankaramedj.com	14 words — < 1%	24	ankaramedj.com	14 words — < 1%
25	www.jetr.org.tr	14 words — < 1%	25	www.jetr.org.tr	14 words — < 1%
26	Kucuk, Sefa Can. "50 Yas ve Uzeri kadinlarda D Vitamini ve Probiyotik Takviye Edilmis Yogurdun Gunluk Tuketiminin Yasam Kalitesi, Depresyon, Antropometrik Olcumler ve Bazi Kan Parametreleri Uzerine Etkisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021	13 words — < 1%	26	Kucuk, Sefa Can. "50 Yas ve Uzeri kadinlarda D Vitamini ve Probiyotik Takviye Edilmis Yogurdun Gunluk Tuketiminin Yasam Kalitesi, Depresyon, Antropometrik Olcumler ve Bazi Kan Parametreleri Uzerine Etkisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021	13 words — < 1%
27	books.akademisyen.net	13 words — < 1%	27	books.akademisyen.net	13 words — < 1%
28	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015	12 words — < 1%	28	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015	12 words — < 1%
29	derma.de	12 words — < 1%	29	derma.de	12 words — < 1%
30	www.acarindex.com	12 words — < 1%	30	www.acarindex.com	12 words — < 1%
31	www.anaisdedermatologia.org.br	12 words — < 1%	31	www.anaisdedermatologia.org.br	12 words — < 1%
32	dergi.totbid.org.tr	11 words — < 1%	32	dergi.totbid.org.tr	11 words — < 1%
33	nek.istanbul.edu.tr:4444	11 words — < 1%	33	nek.istanbul.edu.tr:4444	11 words — < 1%
34	KOKANALI, Mahmut Kuntay, KOKANALI, Demet, GÜZEL, Ali İrfan, TOPÇU, Hasan Onur, CAVKAYTAR, Sabri and DOĞANAY, Melike. "Term Gebelikte ve Uygun Bishop Skoru Varlığında İntravenöz Sentetik Oksitosin İnfüzyonu ile Doğum İndüksiyonu Sonucuna Etki Eden Faktörlerin Analizi", Çukurova Üniversitesi, 2015.	10 words — < 1%	34	KOKANALI, Mahmut Kuntay, KOKANALI, Demet, GÜZEL, Ali İrfan, TOPÇU, Hasan Onur, CAVKAYTAR, Sabri and DOĞANAY, Melike. "Term Gebelikte ve Uygun Bishop Skoru Varlığında İntravenöz Sentetik Oksitosin İnfüzyonu ile Doğum İndüksiyonu Sonucuna Etki Eden Faktörlerin Analizi", Çukurova Üniversitesi, 2015.	10 words — < 1%
35	MEMİŞOĞULLARI, Ramazan, YÜKSEL, Hatice, Kurt, COŞKUN, Abdurrahman, ŞAHİN, İbrahim Ethem and YAVUZ, Özlem. "Renal fonksiyonları normal tip 2 diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeyleri", Türk Biyokimya Derneği, 2007.	10 words — < 1%	35	MEMİŞOĞULLARI, Ramazan, YÜKSEL, Hatice, Kurt, COŞKUN, Abdurrahman, ŞAHİN, İbrahim Ethem and YAVUZ, Özlem. "Renal fonksiyonları normal tip 2 diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeyleri", Türk Biyokimya Derneği, 2007.	10 words — < 1%
1	issuu.com	72 words — 1%	9	core.ac.uk	36 words — < 1%
2	dergipark.org.tr	60 words — 1%	10	www.tihud.org.tr	33 words — < 1%
3	ozdabakoglu, Osman. "Vaskuler Eretil Disfonksiyonu Olan Hastaların Arteriyel Sertlik Ve Kardiyak Fonksiyonlarının Degerlendirilmesi, Fosfodiesteraz Tip V inhibitörü Tadalafilin Bu Parametreler uzerine Akut Etkileri", Bursa Uludag University (Turkey), 2021	57 words — < 1%	11	docplayer.biz.tr	30 words — < 1%
4	acikerisim.ybu.edu.tr:8080	54 words — < 1%	12	acikerisim.erbakan.edu.tr	29 words — < 1%
5	Ayca CORDAN YAZICI, Güliz İKİZOĞLU. "Demodiosis", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2019	41 words — < 1%	13	Yagbasan, Ahmet. "Farkli Obezite Evrelerinde Hipotalamo-Hipofizer-adrenal ve Tiroid Hormon Akslarının Obezite Parametreleri ve insulin Direnci ile iliskisinin Degerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021	26 words — < 1%
6	www.uroturk.org.tr	40 words — < 1%	14	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080	25 words — < 1%
7	istanbul saglik.gov.tr	38 words — < 1%	15	acikerisim.karatay.edu.tr:8080	24 words — < 1%
8	openaccess.ogu.edu.tr:8080	36 words — < 1%	16	9lib.net	22 words — < 1%
			17	dspace.gazi.edu.tr	20 words — < 1%
			18	ALTUNTAŞ KOÇAK, Aysegül, BEYAZILDIZ, Özlem, KÖKLÜ, Gültekin, ÖZÇALIŞKAN, Şehnaz and ÇOBAN, Pinar. "Diyabet olgularında korneanın biyomekanik	19 words — < 1%
					18 words — < 1%

36	openaccess.hacettepe.edu.tr Internet	10 words — < 1%	
37	www.scilit.net Internet	10 words — < 1%	
38	64396c27-78f4-4ab3-80aa-bdf916eef873.filesusr.com Internet	9 words — < 1%	
39	BÜLBÜL, Feridun, ÇAKIR, Ülkü, ÜLKÜ, Cuma, ÜRE, İdris, KARABATAK, Onur and ALPAK, Gökay. "Yineleyen ve ilk atak depresyonda çocukluk çağı ruhsal travmalarının yeri", Esform Ofset, 2013. Publications	9 words — < 1%	
40	KILIÇ, Teoman. "Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü", Aves Yayıncılık, 2010. Publications	9 words — < 1%	
41	Nilgün Gündücü, Uzey Görmüş, Başak Özge Kayan, Zehra Neşe Kavak, İlkan Dündar. "The relationship between affective disorders and hormonal and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome", Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2013 Crossref	9 words — < 1%	
42	Orhan, Hasan. "Emek Beldesi'Nde Yasayan 20 Yas ve üstü Kadınlarda Metabolik Sendrom Prevalansı Araştırması", Bursa Uludağ University (Turkey), 2021 ProQuest	9 words — < 1%	
43	en.ispecongress.org Internet	9 words — < 1%	
44	turkpediatri.org.tr Internet		9 words — < 1%
45	www.ulusaltezmerkezi.net Internet		9 words — < 1%
46	ERCAN, Eyüp Sabri, ÇETİN, Füsün, Çuhadaroglu, MAKADDES, Nahit Motovallı and YAZGAN, Yankı. "Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde atomoksetin", Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2009. Publications	8 words — < 1%	
47	kutuphane.pamukkale.edu.tr Internet	8 words — < 1%	
48	libratez.cu.edu.tr Internet	8 words — < 1%	
49	www.atuder.org.tr Internet	8 words — < 1%	
50	www.utsakcongress.com Internet	8 words — < 1%	
51	www.yumpu.com Internet	8 words — < 1%	
52	Wehmeyer, Chantelle. "Effects of Exercise Training Versus Functional Physical Activity on Selected Physiological Profiles and Risk Factors in Elderly Males with Type II Diabetes", University of Johannesburg (South Africa), 2021 ProQuest	7 words — < 1%	
53	Yılmaz, Ayşe Mine. "Deneyisel Meme Kanseri Modelinde süt Proteinlerinin Koruyucu Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2021 ProQuest	7 words — < 1%	
54	Zeynep SUBAŞI, Perim FATMATÜRKER. "The Effect of Nutrition Training towards on Healthy Nutrition Knowledge Level and Healthy Life Style Behavior; given to Individuals Working in a Private Institution", Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 2020 Crossref	7 words — < 1%	

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF
EXCLUDE SOURCES OFF
EXCLUDE MATCHES OFF