

# Oküler Rozasea Semptom ve Bulgularının Doksisisiklin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

## THE COMPARISON OF THE SYMPTOMS AND FINDINGS BEFORE AND AFTER DOXYCYCLINE THERAPY IN OCULAR ROSACEA

Ceyda ÖZYURT\*, Volkan YAYLALI\*\*, Cem YILDIRIM\*\* Serap ÖZDEN\*\*\*

\* Uz.Dr., Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları AD,

\*\*\* Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Göz Hastalıkları AD, DENİZLİ

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada oküler rozaseadaki bulgu ve semptomlar, sıklık oranları ve doksisisiklin tedavisinin bu bulgu ve semptomlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Klinik ve histopatolojik olarak akne rozasea tanısı alan hastalar oküler rozasea açısından değerlendirildi. Hastaların tümünde oküler semptomlar ve biyomikroskopik muayene bulguları kaydedildi. Hastalara altı hafta süreyle oral yoldan 100 mg/gün doksisisiklin tedavisi uygulandı. Altı hafta sonra tedavi bitiminde tüm hastaların oküler semptom ve biyomikroskopik muayene bulguları tekrar kaydedildi, tedavi öncesi ve sonrası semptom, bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarda en sık görülen oküler semptomlar kaşıntı (%80), batma (%68), kızarıklık (%68), yanma (%64) ve fotofobidir (%60). En sık saptanan bulgular ise, meibomit (%92), telengiyeaktazi (%88), blefarit (%84), süperfisiyal punktat keratopati (%72) ve hiperemi (%60). Doksisisiklin tedavisi sonrası rozasealı hastaların kaşıntı, yanma ve kızarıklık semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelmeye saptanmıştır (Mc Nemar Testi,  $p < 0,05$ ). Batma, fotofobi, yabancı cisim hissi, sulanma ve ağrı semptomlarında fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Doksisisiklin ile tedavi sonrası oküler bulgulardan blefarit, meibomit ve telengiyeaktazide istatistiksel anlamda düzelmeye saptanırken (Mc Nemar Testi,  $p < 0,05$ ), süperfisiyal punktat keratopati, hiperemi, hordeolum ve şalazyon bulgularında anlamlı fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak rozasea hastalarının sanıldığından daha yüksek oküler tutulum sıklığı nedeniyle dermatolog, oftalmolog işbirliği ile izlenmesi, bu hastalarda dikkatli oküler öykü ve muayenenin gerektiği düşüncesindeyiz. Doksisisiklin ile 6 haftalık tedavi sonrası elde ettiğimiz sonuçlar, rozaseada erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akne rozasea, Doksisisiklin, Oküler semptomlar, Tedavi

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:107-111

**Geliş Tarihi:** 17.08.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Volkan YAYLALI  
Posta Kutusu 231, DENİZLİ

T Klin J Ophthalmol 2000, 9

### Summary

**Purpose:** In this study, symptoms and clinical findings and their incidence in ocular rosacea and the effect of doxycycline therapy on these symptoms and findings were studied.

**Materials and Methods:** The patients diagnosed as acne rosacea clinically and histopathologically were examined for ocular rosacea. Ocular symptoms and biomicroscopy findings were recorded in patients having ocular rosacea. The patients were treated with doxycycline 100 mg/day for six weeks orally. Ocular symptoms and biomicroscopy findings were recorded again at the end of treatment, and the symptoms and the findings before and after treatment were compared statistically.

**Results:** The most frequent ocular symptoms were itching (80%), irritation (68%), red eye (68%), burning sensation (64%), and photophobia (60%). The most frequent ocular findings were meibomitis (92%), telangiectasia (88%), blepharitis (84%), superficial punctate keratopathy (72%), and hyperemia (60%). Statistically significant relief in rosacea patients were observed for itching, burning, and red eye symptoms after doxycycline treatment (Mc Nemar Test,  $p < 0,05$ ), but no relief was observed for ocular irritation, photophobia, foreign body sensation, tearing and pain ( $p > 0,05$ ).

Statistically significant clinical improvement for the findings of blepharitis, meibomitis, telangiectasia was observed after doxycycline therapy (Mc Nemar Test,  $p < 0,05$ ), but there was no improvement for superficial punctate keratitis, hyperemia, hordeolum, and chalazion ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** Because of the higher ocular involvement rate than estimated, rosacea patients should be followed by both ophthalmologist and dermatologist and we think that careful ocular history and examination are necessary for these patients. The results obtained with doxycycline therapy for 6 weeks show that early diagnosis and treatment are important in rosacea.

**Key Words:** Acne rosacea, Doxycycline, Ocular symptoms, Treatment

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:107-111

Rozasea etiyojisi bilinmeyen, yüz cildini ve gözü etkileyen kronik, progresif, enflamatuvar bir hastalıktır (1). Oküler tutulum önceleri rozaseanın bir komplikasyonu gibi ele alınmışsa da aslında bu sendromun bir parçasıdır ve tip 4 hipersensitivite reaksiyonları ile açıklanmaya çalışılmıştır (2,3). Oküler rozasea sıklığı için %3-58 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (4,5). Rozaseada göz tutulumu sıklıkla deri lezyonları sonrası oluşmaktadır. Rozaseanın göz bulguları göz kapağı, konjonktiva ve korneayı içermektedir (3,6,7). Genellikle kaşıntı, yanma, batma, sulanma, kızarıklık, yabancı cisim hissi, fotofobi, ağrı, bulanık görme gibi nonspesifik belirtilerle seyreder (5,8,9). En sık bulgular ise blefarit, göz kapağı kenarlarında telenjiyektazi, meibomit, yineleyici şalazyon, hordeolum, süperfisiyal punktata keratopati (SPK) ve konjonktival hiperemidir. Daha az sıklıkla episklerit, sklerit, keratit, iritis, korneal vaskülarizasyon, korneal perforasyon ve görme kaybına neden olabilir (10). Rozaseada tüm oküler bulguların göz kapağı tutulumuna ikincil olduğu düşünülmektedir (11).

Tetrasiklin türevleri oftalmolojide, bakteriyel ve klamidyal enfeksiyonların yanısıra oküler rozaseada da kullanılmaktadır ve iki, üç haftada semptomların gerilemesine ve göz bulgularında iyileşmeye neden olmaktadır (12). Tetrasiklinlerin etkilerinin tam olarak antibakteriyel özelliklerine dayanmadığı, asıl etkilerinin antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır (8).

Bu çalışmada oküler rozaseadaki bulgu ve semptomlar, sıklık oranları ve doksisisiklin tedavisinin bu bulgu ve semptomlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Şubat 1998- Mayıs 1998 tarihleri arasında cildiye kliniğinde takip edilen veya göz yakınmaları nedeniyle göz kliniğine başvuran toplam 42 akne rozasealı hasta değerlendirildi. Akne rozasealı 42 hastadan oküler rozaseaya özgü yakınmaları olan 25 (%59) hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma grubu; klinik ve histopatolojik olarak akne rozasea tanısı alan olgular arasından, öykü, belirtiler ve klinik muayeneye dayanılarak oküler rozasea saptanan hastalardan oluşturuldu. Hastaların 20'si kadın, 5'i erkek olup, yaşları 27 ile 63 arasında değişmekteydi. Hastalar cilt bulgularının klinik özelliklerine göre; epizodik eritem (rozase diyatezi), evre 1 (belirgin telenjiyektazi, kalıcı eritem), evre 2 (enflamatuvar papül ve püstüller), evre 3 (enflamatuvar nodüller, furonküller ve doku hiperplazisi) olarak gruplandırıldı (10). Rozasealı olguların tümünde oküler bulgular bilateral olup, 25 hastanın randomize seçilmiş 25 gözü değerlendirmeye alındı.

Gebe ya da laktasyonda olan hastalar, doksisisiklin, oksibuprokain veya flöresein hipersensitivitesi bulunanlar, dört hafta öncesine kadar sistemik antibiyotik ya da topikal oftalmik tedavi alanlar ve değerlendirmeyi etkileyecek kontakt lens kullanımı, geçirilmiş cerrahi ya da travma gibi oküler sorunları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tümünde oküler semptomlar ve biyomikroskopik muayene bulguları kaydedildi. Bu işlemler tamamlandıktan sonra altı hafta süreyle oral yoldan 100 mg/gün doksisisiklin tedavisi uygulandı. Doksisisiklin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastaların hiçbirine kapak temizliği ya da topikal tedavi gibi yerel uygulamalar önerilmedi.

Kaşıntı, yanma, batma, sulanma, ağrı, kızarıklık, yabancı cisim hissi, fotofobi semptomları sorgulandı. Bunlardan her biri 0-3 arasında derecelendirilerek kaydedildi (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli). Biyomikroskopta yapılan muayenede blefarit, meibomit, göz kapağı kenarlarında telenjiyektazi, şalazyon, hordeolum, konjonktival hiperemi, süperfisiyal punktata keratopati, episklerit, sklerit, keratit, iritis, korneal vaskülarizasyon ve korneal perforasyon bulguları değerlendirilerek aynı şekilde herbiri 0-3 arasında skor verilerek kaydedildi.

Altı hafta sonra tedavi bitiminde tüm hastaların oküler semptom ve biyomikroskopik muayene bulguları tekrar kaydedildi, tedavi öncesi ve sonrası semptom, bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz, "Statistical Package for Social Sciences (SPSS)" programı kullanılarak Ki Kare testi, Mc Nemar testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık kriteri olarak  $p<0.05$  kullanıldı.

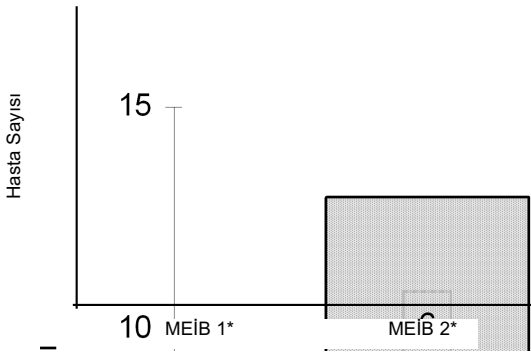
### Bulgular

Çalışmamıza 20'si kadın (%80), 5'i erkek (%20) olmak üzere toplam 25 oküler rozasealı hasta alınmıştır. En küçüğü 27, en büyüğü 63 yaşında olan hastaların yaş ortalaması  $\pm$  S.D. (Standart Deviasyon);  $46,6 \pm 9,2$  yıl olarak bulundu. Hastalarda en sık görülen oküler semptomlar kaşıntı (%80), batma (%68), kızarıklık (%68), yanma (%64) ve fotofobi (%60); en sık saptanan bulgular ise meibomit (%92), telenjiyektazi (%88), blefarit (%84), SPK (%72) ve hiperemidir (%60), (Tablo 1).

Oküler rozasea hastalarının cilt lezyonlarının evrelerine göre %32'si Evre-I, %68'i Evre-II olarak değerlendirilmiştir. Evre-II cilt tutulumu olan olgularda, Evre-I'e göre meibomit bulgusunun daha şiddetli olması (Şekil 1) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Fisher'in ki kare testi  $x^2 = 4,032$ ,  $p=0,030$ ). Dermatolojik evre ile diğer oküler bulgular arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Doksisisiklin tedavisi sonrası rozasealı hastaların kaşıntı, yanma ve kızarıklık

**Tablo 1.** Rozasealı hastalarda (n=25) oküler semptom ve bulguların dağılımı

Semptom	n	%	Bulgu	n	%
Kaşıntı	20	80	Meibomit	23	92
Batma	17	68	Telenjiyektazi	22	88
Kızarıklık	17	68	Blefarit	21	84
Yanma	16	64	SPK**	18	72
Fotofobi	15	60	Hiperemi	15	60
Ych*	13	52	Hordeolum	4	16
Sulanma	13	52	Şalazyon	3	12
Ağrı	8	32			

\* *Yabancı cisim hissi*\*\* *Süperfişiyal punktat keratopati***Şekil 1.** Rozasea dermatolojik evreleri ve meibomit evrelerine göre hasta dağılımı. Evre-II cilt tutulumu olan olgularda Evre-I'e göre meibomit bulgusu daha şiddetlidir (p=0,030).\* *İstatistiksel analiz amacı ile meibomit bulgusu olmayanlar veya hafif şiddette olanlar MEİB 1, meibomit bulgusu orta veya şiddetli olanlar MEİB 2 olarak değerlendirildi.*

semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmıştır (Mc Nemar Testi,  $p<0,05$ ). Batma, fotofobi, yabancı cisim hissi, sulanma ve ağrı semptomlarında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Doksisisiklin ile tedavi sonrası oküler bulgulardan blefarit, meibomit ve telenjiyektazide istatistiksel anlamda düzelme saptanırken (Mc Nemar Testi,  $p<0,05$ ), süperfişiyal punktat keratopati, hiperemi, hordeolum ve şalazyon bulgularında anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Doksisisiklin tedavisi öncesi ve sonrası oküler semptom ve bulgulardaki dağılım Tablo 2'de izlenmektedir. Olguların hiçbirinde tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek düzeyde doksisisikline bağlı yan etki görülmemiştir. İki olguda (%8) bulantı, bir olguda (%4) karın ağrısı gelişmiş, ancak bu bulgular birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelmiştir.

## Tartışma

Oküler rozasea yaygın bir hastalık olmasına karşın, bulguların özgün olmayışı ve tanı koydurucu kriterlerin sınırlı olması nedeniyle gözden kaçabilmektedir (13). Bu hastalarda klinik semptom ve bulguları puanlama sistemi önerilmiştir (10). Biz de çalışmamızda özellikle tedavinin etkinliğini daha iyi belirleyebilmek amacıyla hastaların semptom ve bulgularını hafiften şiddetliye doğru skor vererek değerlendirdik. Oküler rozasea genellikle 50-60 yaşlarında ve cinsiyet farkı gözetmeksizin ortaya çıkmaktadır (7). Oküler tutulum kadın ve erkekleri eşit olarak etkilemekle birlikte akne rozasea daha çok kadınların hastalığı olduğundan oküler rozaseada da kadın üstünlüğü söz konusudur. Bizim çalışmamızda da olguların %80'i kadındı.

Oküler rozasea kaşıntı, yanma, batma, sulanma, kızarıklık, yabancı cisim hissi, fotofobi, ağrı, bulanık görme gibi özgün olmayan semptomlarla seyretmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %60'ından fazlasında sıklık sırasına göre kaşıntı, batma, kızarıklık, yanma ve fotofobi saptanmış olup, ağrı en az görülen semptom olmaktadır (8,9,14).

Göz kapaklarının modifiye sebace bezleri olan meibomian bezlerinin oküler rozasea patogenezinde rolleri büyüktür (4). Enflamatuvar hücrelerden salınan mediyatörler aracılığıyla meibomian bezlerde sekresyon bozulmakta, meibomian bezlerinin açıklıklarının tıkanmasıyla meibomit gelişmektedir (15). Yapılan çalışmalarda rozasealı hastaların 2/3'ünde meibomian bezi fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (16,17). Yine Quarterman'ın %76, Karamürsel'in %78 oranında meibomit bulgusu saptadıkları çalışmalarında benzer sonuçlar bulmalarına karşın (18,19), Bahadır ve arkadaşlarının çalışmalarında meibomit bulgusu %2,7 olarak bulunmuştur ve onlar bu düşük oranı, tanı yöntemine ya da yöresel farklılığa bağlamaktadırlar (20). Çalışmamızda meibomit bulgusu literatürle uyumlu olarak %92 oranında en sık bulgu olarak saptandı. Ayrıca olgularımızın dermatolojik evresi ile meibomit bulgusu

**Tablo 2.** Oküler semptom ve bulguların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Semptom ve Bulgular	Tedavi öncesi n=25		Tedavi sonrası n=25		P
	Skor 0-1	Skor 2-3	Skor 0-1	Skor 2-3	
Kaşıntı	14	11	24	1	0,002
Yanma	16	9	25	0	0,003
Kızarıklık	18	7	25	0	0,015
Blefarit	11	14	25	0	0,0001
Meibomit	13	12	25	0	0,0005
Telenjiyektazi	16	9	23	2	0,0156

arasında pozitif korelasyonun saptanması, oküler tutulumda meibomian bez fonksiyon bozukluğunun önemini göstermektedir. Olgularımızda saptanan diğer göz bulguları sıklık sırasına göre telenjiyektazi, blefarit, konjunktival hiperemi ve süperfisiyal punktat keratopati olarak literatürle uyumlu bulunmuştur (14,19,21). Rozaseada korneal tutulum sıklıkla süperfisiyal punktat keratopati şeklindedir (19). Çalışmalarda (9,14,18) %11,1 ile %69 arasında saptanan süperfisiyal punktat keratopati bizim çalışmamızda %72 oranında bulunmuş olup, diğer çalışmalardan biraz daha yüksek olması, çalışmamızdaki hastalarda blefarit insidansının yüksekliği ile açıklanabilmektedir. Rozasea keratiti olguların %5'inde görülüp, rozaseaya özgü olan tek bulgudur ve görme kaybına neden olabilecek bir tehlikedir (6,10). Çalışmamızda olgularımızın hiçbirinde rozasea keratiti saptanmaması, hastalarımızın cilt tutulumlarının hafif ve orta şiddette olmasına bağlanabilmektedir. Çünkü kötü prognoz göstergesi sayılan rozasea keratitinin genellikle şiddetli cilt tutulumu olan hastalarda görüldüğü ileri sürülmektedir (10). Ayrıca episklerit, sklerit ve iritis bulguları da olgularımızda saptanmamıştır. Jenkins ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi oküler rozasea bilateral tutulum gösteren bir hastalık olup, hastaların çoğunda gözler eş zamanlı etkilenmektedir (7). Bizim serimizde de hastaların tümünde belirti ve bulgular bilateral özellik göstermektedir.

Rozaseada göz bulguları deri bulguları ile birlikte ataklar gösterdiği için tedavide uygun yaklaşım göz ve deri belirtilerine yönelik ortak tedavinin verilmesidir (6). Rozaseada, meibomian bez fonksiyon bozukluklarını iyileştirmeye yönelik, kapak temizliği, sıcak pansuman gibi lokal uygulamalar ile toksik lipid ara ürünleri olan serbest yağ asitleri azalmakta ve preorneal gözyaşına meibomian bez salgısının normal akışı sağlanmaktadır. Oral tetrasiklinlerin de bakteriyel lipazların inhibisyonu, keratinizasyonun inhibisyonu ve antimikrobiyal etkileri yoluyla meibomian bez fonksiyon bozukluklarında yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (7,10,12). Rozaseanın tüm tiplerinde tetrasiklin hidroklorürün 1966'dan beri başarıyla kullanılmasına karşın, yarı sentetik bir tetrasiklin olan doksisisiklinin etkili olduğu son zamanlarda gösterilmiştir. Frucht-Pery ve arkadaşlarının rozasea belirtileri üzerine tetrasiklin ve doksisisiklinin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında tetrasiklinin semptomları daha hızlı düzelttiği, ancak doksisisiklin kullanımıyla daha az gastrointestinal sistem yan etkilerine neden olduğu ve hasta uyumunun daha kolay olduğu gösterilmiştir (13). Yine bir başka çalışmada doksisisiklin tedavisi sonrası rozasealı 16 hastanın 14'ünde semptomatik düzelme saptanmıştır (22). Biz de çalışmamızda daha düşük dozlarda yeterli olması, yan etkilerinin daha az olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle doksisisiklin te-

davisini tercih ettik. Çalışmamızda daha kısa süreli tedavi başarısını değerlendirebilmek amacıyla 6 haftalık doksisisiklin tedavisi protokolü uygulandı. Tedavi sonunda oküler semptomlardan kaşıntı, yanma ve kızarıklıkta anlamlı düzelme saptanmış; batma, fotofobi, yabancı cisim hissi, sulanma ve ağrı semptomlarında fark bulunmamıştır. Oküler bulgulardan ise blefarit, meibomit ve telenjiyektazide anlamlı düzelme saptanmış, ancak süperfisiyal punktat keratopati ve hiperemi bulguları tedaviye cevap vermekle birlikte tam olarak ortadan kalkmamıştır. Şalazyon bulgusunda ise 6 hafta sonrasında bir değişikliğin olmaması doksisisiklinin başarısızlığını göstermeyip, bu bulgunun geleneksel olarak insizyonel cerrahi ile tedavi edilmesinin gerekliliğine bağlandı. Quarterman'ın çalışmasından (18) farklı olarak meibomian bez fonksiyon bozukluğunu iyileştirmedeki başarımızın yüksek oluşu ise, olgularımızın %52'sinde meibomit bulgusunun hafif şiddette olmasına bağlanabilmektedir. Rozaseada semptomatik iyileşmenin değerlendirildiği bir çalışmada ilk 6 hafta için 100 mg/gün, sonraki 6 hafta için 50 mg/gün olmak üzere 12 haftalık doksisisiklin tedavisi uygulanmış ve maksimal tedavi etkinliğinin 12. haftada elde edildiği saptanmıştır (13).

Çalışmamızda tedavi sonrası oküler semptomlarda tam olarak iyileşme saptanmamışsa da, rozaseada tedavi başarısını değerlendirmede semptomatik sorgulamadan çok klinik bulguların muayenesi daha önemli ve objektif bir gösterge olduğundan ve bu bulgularda anlamlı düzelmeler saptandığından, 6 haftalık doksisisiklin tedavisinin yeterli olduğu kanısına varıldı. Quarterman'ın çalışmasında da en dramatik iyileşmenin tedavinin ilk dört haftasında görülmesi bu sonucu desteklemektedir (18). Ancak olgularımızın oküler bulgularının şiddetli olmaması ve hiçbirinde kötü prognoz göstergesi olan rozasea keratitinin saptanmaması da dikkate alınmalıdır. Oküler tutulumun şiddetli olduğu olgularda ise tedavinin en az üç ay süreyle uygulanmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı kanısındayız. Brown ve Shaninian'a göre rozaseanın oküler semptomları tedavinin kesilmesinden iki ay sonra yineleyebilmektedir (23). Bu nedenle bu hastaların iki ay aralarla kontrol edilmeleri gerekmektedir. Karamürsel ve arkadaşlarının çalışmalarında doksisisikline bağlı olarak hastaların %15'inde bulantı, %7'sinde fotosensitivite, %4'ünde genital enfeksiyon saptanmıştır (19). Çalışmamızda da tedavinin ilk iki haftası içinde ortaya çıkan ve birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelen bulantı (%8) ve karın ağrısı (%4) dışında başka bir yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak rozasea hastalarının sanıldığından daha yüksek oküler tutulum sıklığı nedeniyle dermatolog, oftalmolog işbirliği ile izlenmesi, bu hastalarda dikkatli oküler öykü ve muayenenin gerektiği düşüncesindeyiz.

Altı hafta gibi kısa bir sürede doksisisiklin ile tedavi sonrası elde edilen olumlu sonuçlar, rozaseada erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir. Şiddetli oküler tutulumda görme kaybı gibi ciddi komplikasyonların da olabileceği göz önüne alınırsa erken tanı ve tedavi yoluna gidilmesi koruyucu göz hekimliği açısından da önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology* 1997; 104: 1868-74.
2. Hoang-Xuan T, Rodriguez A, Zaltas MM, Rice BA, Foster CS. Ocular rosacea: a histologic and immunopathologic study. *Ophthalmology* 1990; 97: 1468-75.
3. Wise G. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1943; 26: 591-609.
4. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL, Hull DS, Davis LS. Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133: 49-54.
5. Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 211-4.
6. Duke-Elder S: Diseases of the outer eye: Conjunctiva. *System of Ophthalmology*. St Louis: CV Mosby Company, 1965: 8: 534-46.
7. Jenkins MS, Brown SL, Lempert SL. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 618-22.
8. Kligman AM. Ocular rosacea: current concepts and therapy. *Arch Dermatol* 1997; 133: 89-90.
9. Gürbüz Ö, Kutluk S, Gültan E, Kural G. Rozasealı hastalarda kuru göz görülme sıklığı. *MN Oftalmoloji* 1998; 5: 39-41.
10. Browning DJ, Proia AD. Ocular Rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986; 31(3): 145-58.
11. Barnhorst DA, Foster JA, Chern KC, Meisler DM. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1996; 103: 1880-83.
12. Salamon S. Tetracyclines in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1985; 29: 265-75.
13. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Hadani PE. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 88-92.
14. Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 211-4.
15. King W, Hofmann RJ, Jakobiec FA. Extensive squamous hyperplasia of the meibomian duct acne rosacea. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 160-1.
16. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982; 89: 1173-80.
17. McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 788-93.
18. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL, Hull DS, Davis LS: Ocular rosacea: signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133: 49-54.
19. Karamürsel Akpek E, Merchant A, Pinar V, Foster S: Ocular rosacea: Patient characteristic and follow-up. *Ophthalmology* 1997; 104: 1863-67.
20. Bahadır S, Kapıcıoğlu Z, Alpay K, Ferahbaş A, Çalışkan K, Bülbül MZ, Gündoğdu V. Rozasealı olgularda oküler tutulum. *Türkderm* 1996; 30: 86-9.
21. Albert DL, Brownstein S, Jackson WB. Conjunctival granulomas in rosacea. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 108-10.
22. Frucht-Pery J, Chayet A, Feldman ST, Lin S, Brown SI. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 434-7.
23. Brown SI, Shaninian L. Diagnosis and treatment of ocular rosacea. *Ophthalmology* 1978; 85: 779-80.