

Rozasea: Sınıflama ve Etiyopatogenezde Son Görüşler

ROSACEA: CURRENT THOUGHTS ON CLASSIFICATION AND ETHIOPATHOGENESIS

Dr. Zülal ERBAĞCI^a

^aDermatoloji AD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, GAZİANTEP

Özet

Rozasea tekrarlayan flaşing atakları, eritem, telanjiektazi, papül ve püstüllerle karakterize sık görülen kronik inflamatuvar fasiyal bir dermatozdur. Hastalığın eritematotelanjiektazik (vasküler), papülopüstüler (inflamatuvar), fimatöz (hiperproliferatif) ve oküler (oftalmolojik) rozasea olmak üzere başlıca 4 subtipi tanımlanmış, önceleri varyant olarak kabul edilen bazı dermatozlar en son sınıflandırmada rozasea konsepti dışında bırakılmıştır. Etiyopatogenezden primer olarak -muhtemelen genetik orijinli- fonksiyonel ve yapısal vasküler disfonksiyona bağlı vasküler hiperreaktivite ve fasiyal hipersensitivite sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanı sıra, flaşingi tetikleyen emosyonel, hormonal, metabolik, nütrisyonel, fiziksel faktörler ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi çeşitli sistemik hastalıkların kalıcı eritem ve telanjiektazi oluşumuna; immün sistem disfonksiyonu, artmış disfonksiyonel katelidinin üretimi ve *Demodex folikülorum*, *Bacillus olearonius* ve β -hemolitik *Stafilokokkus aureus* enfeksiyonlarının inflamatuvar lezyonların gelişimine katkıları üzerinde durulmaktadır. Fimatöz lezyonlardan ise başlıca kronik inflamasyona sekonder lenfatik fibrozis ve lenfödem sorumlu tutulmuştur. Bu derlemede rozasea sınıflaması ve etyopatogenezine ilgili son literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rozasea, sınıflama, patogenez, fasiyal vasküler disfonksiyon, etyolojik faktörler

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:105-116

Abstract

Rosacea is a common chronic inflammatory facial dermatosis characterized by recurrent flushing attacks, erythema, telangiectasiae, papules and pustules. In the most recent classification, four subtypes of the disease have been described consisting of erythematotelangiectatic (vascular), papulopustular (inflammatory), phymatous (hyperproliferative) and ocular (ophthalmologic) rosacea, while some dermatoses, which were previously considered as a rosacea variant, have been excluded from the rosacea concept. Actually, functional and structural abnormalities in facial vasculature, which are possibly of genetic origin, causing facial hypersensitivity and vascular hyperreactivity, have been primarily accused of the etiopathogenesis. In addition, it has been suggested that emotional, hormonal, metabolic, nutritional and physical factors as well as various systemic disorders such as *Helicobacter pylori* infection, which all trigger flushing reaction, may lead to development of persistent erythema and telangiectasiae, whereas immune system dysfunction, increased production of dysfunctional katelicidine and *Demodex folliculorum*, *Bacillus olearonius*, and β -hemolytic *Staphylococcus epidermidis* infections might have contributions to development of inflammatory lesions. Lymphatic fibrosis and lymphoedema secondary to chronic inflammation are thought to be responsible for phymatous changes.

In this article, the most recent literature data on classification and etiopathogenesis of rosacea was reviewed.

Key Words: Rosacea, classification, pathogenesis, facial vascular dysfunction, etiologic factors

Rozasea, tekrarlayan flaşing atakları, eritem, telanjiektazi, papül ve püstüllerle karakterize kronik inflamatuvar fasiyal bir

dermatozdur.¹ Wilkin'e² göre rozasea burun, yanak, çene, alnın orta kısmı gibi yüzün merkezi konveksitelerini tutan, çeşitli bulgu ve belirtilerden oluşan ve çeşitli tipleri olan bir sendromdur. Rozaseanın fasiyal kan damarlarının fonksiyonel ve yapısal olarak anormal olduğu 'primer fasiyal vasküler bir hastalık' olduğu bildirilmiştir.³ Argenziano ve ark.⁴ ise rozaseayı vasküler, nörovejetatif ve gastrointestinal hastalıklarla olan birlikteliğinden dolayı bir "visero-kutanöz vazonöroz" olarak tanımlamışlardır.

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 05.04.2005

XX. Ulusal Dermatoloji Kongresinde (7-12 Eylül 2004, Çeşme, İZMİR) Ana Konulardan Rozasea panelinde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zülal ERBAĞCI
Gazimuhtarpaşa Bulvarı Geçit 1 No: 1/5
27090 GAZİANTEP
zerbagci@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Rozasea kolay kızaran veya moraran açık tenli kişilerde ve kadınlarda (özellikle perimenapozal dönemde) daha sıktır (K/E:2-3/1). Ancak erkekte daha ağır seyredir. Hastaların yarısında başlangıç yaşı 30-50 arası olup 20 yaş altında çok nadirdir. Prevalans Kuzey Avrupalılarda ve Keltlerde % 10 civarındadır (Keltlerin laneti). Amerikalıların 1/20'sinin rozasealı olduğu sanılmaktadır.⁵ İsveç'te yapılan randomize bir araştırmada 809 büro çalışanınca kadınların %14'ünde, erkeklerinse %5'inde rozasea tespit edilmiştir.⁶ Erken tanı ve uygun tedaviyle yaşam kalitesinin düzeltilip psikolojik stresin minimale indirilmesi mümkünken, tanının gecikmesi kalıcı şekil bozukluklarına ve ağır göz tutulumu görme kaybına yol açabilir. Ancak flaşing atakları normal bir ateş basması, kalıcı eritem güneş yanığı, az sayıda papülopüstüller lezyon adult akne veya kozmetik bir sorun sanılabilir ve hastalar sıklıkla doktora geç başvurur. Ayrıca hastalığın belirti ve evrelerinin iyi bilinmemesi de özellikle koyu tenlilerde tanıyı geciktirebilir.⁷

Klinik Bulgular

En sık görülen başlangıç belirtisi yüzün orta kısmını etkileyen epizodik eritemdir (Santral fasiyal flaşing). Belirtiler genellikle yüz kaslarının relatif olarak inaktif olduğu ve flaşing sonucu oluşan ödem kalıcı olma eğilimi gösterdiği yerlerde ortaya çıkar. Kaşıntı genellikle yoktur, ancak çoğu hasta flaşinge eşlik eden ve bazen çok ciddi olabilen yanma, batma, iğnelenme hissinden yakını. Flaşing epizodlarının ne zaman olacağı önceden kestirilemez, ancak çoğu kez çevresel, emosyonel, kimyasal ve nutrisyonel nedenlere bağlıdır. Güneş, soğuk hava, sıcak içecekler, alkol, utanma ve kahkaha gibi ani emosyonlar başlıca tetikleyicilerdir. Ancak rinofimalı hastalar da dahil olmak üzere çoğu kez alkol öyküsü yoktur. Kliniği akneye benzese de rozasea primer olarak foliküler bir hastalık değildir ve akne rozasea yanlış bir adlandırmadır. Kadınlarda özellikle çene ve yanaklar etkilenirken, erkeklerde burun tutulumu ve rinofima ön plandadır. Alın her iki cinste eşit oranda tutulur.^{1-6, 8}

Mayıs 2004'te Amerikan Ulusal Rozasea Derneği Uzmanlar Komitesi tarafından yayınlanan Konsensus raporuna göre rozaseanın primer ve

Tablo 1. Rozaseada diagnostik kriterler.⁹

I. Primer Bulgular (En az biri gerekli)
1. Flaşing (Epizodik eritem):
2. Kalıcı eritem (Eritema konjestivum):
3. Papül ve püstüller
4. Telanjiektaziler
II. Sekonder Bulgular (En az biri gerekli)
1. Yanma/batma hissi
2. Plak
3. Kuru ve kaba cilt
4. Ödem
5. Oküler bulgular
6. Periferik (Ekstrafasiyal) tutulum
7. Fimatöz değişiklikler

sekonder belirtileri belirlenmiş, bunlardan en az birinin mevcudiyetinin tanıda yeterli olduğu öne sürülmüştür (Tablo 1).⁹ Ancak Crawford ve ark.,¹⁰ **en az üç aydır devam eden santrofasiyal eritemin** tanıda en önemli bulgu olduğunu belirtmişlerdir.

Primer Bulgular: Flaşing atakları en sık görülen başlangıç belirtisidir. Atakların sıklığı, süresi, yaygınlığı, şiddeti ve terlemenin eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır. Perimenapozal flaşing rozaseayla ilgili diğer bulgular yoksa anlam taşımaz. **Kalıcı eritem (Eritema konjestivum)**, tekrarlayan ve süresi giderek uzayan flaşing atakları sonucu gelişir. İnflamatuvar komponentler eritemin derecesini maskeleyebileceği gibi eritemin yoğun olması da rozaseanın diğer bir primer bulgusu olan **telanjiektazilerin** tanınmasını zorlaştırabilir. Eritem geriledikten sonra telanjiektazilerin daha iyi görülebilir olması tipiktir ("posterythema-revealed telangiectasia" fenomeni). Diğer bulguların yokluğunda az sayıda telanjiektazi görülmesi rozasea tanısı koydurtmaz. Rozaseanın inflamatuvar komponentlerini temsil eden **papül ve püstüller**, komedonların ve sübjektif yakınmaların olmaması ile akne de görülenlerden ayırt edilir.^{1,7-10}

Sekonder Bulgular: Özellikle eritematotelanjiektatik tipte daha belirgin olan **yanma-batma**, bazen **kaşıntı**, **gerginlik hissi** gibi **sübjektif yakınmalar**; papül ve püstüller arasında yerleşmiş, normal deriden net bir şekilde ayırt edilen geniş **eritemli plaklar**; muhtemelen düşük dereceli kro-

Tablo 2. Rozaseada evrelendirme.

Pre-rozasea (Rozasea diatezi)	Yüzün orta kısmında, bazen boyun ve göğsün V bölgesinde, sık tekrarlayan epizodik eritem veya morarmalar (flaşing, blushing). Kalıcı eritem ve/veya ödem, ince telanjiektaziler ± Oküler belirtiler
I. evre: Erken-Hafif rozasea (Vasküler, eritematotelanjiektazik)	
II. evre: İnflamatuvar Rozasea (Akneiform, papülopüstüler)	Kalıcı ve progressif eritem + papül ve püstüller, porlarda genişleme
III. evre: Geç-Ağır Rozasea (Hiperplastik, proliferatif, fimatöz)	Doku hiperplazisi, rinofima ve diğer fimatöz değişiklikler

nik dermatite sekonder olarak **derinin kuru ve kaba bir görünüm** alması; akut veya kronik **santrofasial ödem**; özellikle flaşing ve kalıcı eritemle korelasyon gösteren çeşitli tipte ve şiddette **oküler lezyonlar**; boyun, göğüs, kulaklar ve kulak arkası, saçlı deri, sırt ve ekstremiteleri tutabilen **ekstrafasiyal veya periferik belirtiler**; özellikle burunda büyümeyle karakterize **fimatöz değişiklikler** sekonder bulguları oluşturur.^{9,10}

Olguların çoğunda primer ve sekonder bulguların hepsi değil, sadece bir kısmı bulunur ve hastalık genellikle remisyon ve alevlenmelerle seyredir.² Ancak tüm evrelerde sıklıkla bulunan iki özellik tekrarlayan flaşing atakları ve özellikle solar elastoz olmak üzere fasiyal aktinik hasardır.¹¹

Rozaseanın Evreleri ve Subtipleri

Hastalık genellikle ailesinde rozasea anamnezi olan, akne preparatları ve kozmetikler gibi topikal ürünlere intolerans gösteren adolesan ve postadölesanlarda, sık tekrarlayan ve yüzün orta kısmını simetrik olarak tutan flaşing atakları ile başlar. Bu dönem **Prerozasea** veya **Rozasea Diyatezi** olarak adlandırılır. Rozaseaya bağlı flaşing, astım atakları sırasında oksijen eksikliğine bağlı yüz kızarmasıyla karışabilir. Ancak rozasealı hastalarda astım sıklığı da daha yüksektir. Flaşing ataklarının daha uzun sürdüğü ve kalıcı eritem ve/veya ödemle birlikte telanjiektazilerin geliştiği I.Evre (Erken-Hafif rozasea), **Eritematotelanjiektazik** veya **Vasküler Rozasea** olarak adlandırılır. Bu evreye sıklıkla oküler belirtiler de eşlik eder. Kalıcı ve ilerleyici eriteme ilaveten papül ve püstüllerin, bazen infiltrate plakların ve porlarda genişlemelerin görüldüğü **Papülopüstüler/İnflamatuvar** veya **Akneiform Rozasea** 2.Evreyi oluşturur. Porlardaki genişleme bir sonraki evrenin

belirtisi olan fibroplazinin habercisidir. Doku hiperplazisine bağlı rinofima ve diğer irreversibl proliferatif değişikliklerin geliştiği olgular ise Evre 3 (Geç-Ağır rozasea) olup **Fimatöz/Hiperplastik** veya **Proliferatif Rozasea** şeklinde isimlendirilir (Tablo 2).¹ Ancak hastalığın her zaman bu sırayla gelişmeyebileceği, hakim lezyon tipinin hastadan hastaya değişebileceği, bazı hastalarda sadece eritem ve telanjiektazi görülürken rinofimanın diğer bulgular olmaksızın doğrudan gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁰

Mayıs 2004 konsensus raporuna göre rozaseanın dört subtipi belirlenmiştir.⁹ Çoğu hasta birden fazla subtipin özelliklerini aynı anda gösterir ve bunlar sıklıkla peşpeşe gelişir. Her bir subtipin tayini için gerekli minimum semptom ve bulguların belirtildiği bu sınıflamada önceleri rozasea varyantı olarak kabul edilen granüloamatöz veya lupoid rozasea, rozasea konglobata ve fulminans, gram negatif veya halojenlere bağlı rozasea, steroide bağlı akneiform erüpsiyon (steroid dermatiti) ve perioral dermatit gibi çeşitli dermatozlar rozasea konsepti dışında bırakılmıştır.⁹ Ancak Crawford ve ark.,¹⁰ bu dört klasik subtipi **Glandüler rozasea** olarak tanımladıkları bir varyant eklemenin uygun olacağı görüşündedirler.

Subtip 1: Eritematotelanjiektatik/Vasküler Rozasea (ETR): Olguların büyük kısmı bu gruptan olup çoğu hasta bu evrede stabil kalır. Flaşing ataklarıyla birlikte yüzün orta kısmında günler-haftalar süren, güneş yanığına benzeyen yoğun eritem ve sıklıkla flaşingin en yoğun olduğu yerlerde (özellikle açık ve ince derili kişilerde) gelişen telanjiektazilerle karakterizedir. Flaşinge bağlı eritemin, tetikleyici etken ortadan kalktıktan sonra da bir önceki evreye (Prerozasea) göre çok daha uzun süre kalması tipiktir. Düşük dereceli kronik

Tablo 3. Rozaseada ayırıcı tanı.

1. Akne vulgaris, matür akne
2. Steroide ve diğer ilaçlara bağlı akneler
3. Fotodermatit, polimorf ışık erüpsiyonu
4. Sistemik, subakut ve kronik lupus eritematozus, dermatomyozit
5. Mikst kollagen doku hastalığı (Sharp sendromu),
6. Allerjik ve iritan kontakt dermatit
7. Seboreik dermatit
8. Allerjik konjunktivit
9. Pitirosporum folikülüti
10. Sarkoidoz
11. Perioral dermatit
12. Flaşing hastalıkları (Mastositoz, karsinoid sendrom, feokromasitoma)
13. Marfan sendromu, homosistinüri
14. Sklerödema adutorum (Buschke)
15. Haber sendromu (Yüzün rozasea benzeri eritemi+ Dowling-Degos hastalığı)
16. Anjioödem
17. Erizipel
18. İlaça bağlı flaşing reaksiyonları

dermatite sekonder olarak deri kuru, kaba ve kepekli olabilir. Oküler lezyonlar ve bazen santrofasial ödem gelişebilir. Yanma, batma hissi ve eksternal ajanlarla kolaylıkla irritasyon oluşması gibi yakınmalar en sık bu tipte görülür. Ayırıcı tanıda allerjik kontakt dermatit, fototoksik dermatit, dermatomyozit, mikst kollagen doku hastalığı (Sharp sendromu), anjioödem, sklerödema adutorum, erizipel, Haber sendromu (Yüzün rozasea benzeri eritemi + Dowling-Degos hastalığı), ilaca bağlı flaşing reaksiyonları düşünülmelidir.^{10,11}

Subtip 2: Papülopüstüler/İnflamatuvar Rozasea (PPR): Rozasealılarının %20'sinde görülür. Kalıcı ve giderek yayılan eritemin üzerinde simetrik yerleşmiş santrofasial papüller, daha az sıklıkla steril püstüller, ağır tutulumda sayısız papül ve püstüllerle birlikte infiltratif plaklarla karakterizedir. Lezyonlar bazen glabella ve çenede yerleşebilirse de dudak kenarını ve perioküler bölgeyi pek etkilemez. Zamanla retrooriküler bölgeye, sırtta ve göğse yayılabilir. Cild dokunmaya karşı oldukça hassas olup yanma-batma hissi olabilir. Dilate foliküller, saçlı deride püstüller ve fotohasara ait diğer belirtiler mevcuttur. PPR'deki inflamatuvar lezyonlar vasküler flaşingin bir sonucu olup histolojik olarak **kronik steril dermal**

sellülit bulguları gösterir.² Bu olgulardan alınan deri örneklerinde sadece normal bakteriyel flora üretilmiştir. Tekrarlayan flaşing atakları damar dışına inflamatuvar hücre çıkışına, pilosebace ünitelerinin porlarına göç eden inflamatuvar hücrelerse steril püstüllerin gelişimine neden olur. İnflamatuvar lezyonlar görünür bir tetikleyici faktör olmaksızın ani ve yoğun bir şekilde başlar ve tedavi edilmezse kalıcı olabilir. Akne vulgaris ve Favre-Racouchot'nun nodüler elastozunda görülen solar (senil) komedonlara benzeyen lezyonlar gelişebilir.

Subtip 3: Fimatöz/Hiperplastik Rozasea

(FR): Hastaların az bir kısmında, aylar-yıllar süren kontrol edilmemiş flaşing atakları ve inflamasyonu takiben gelişen bağ dokusu hipertrofisi, sebace gland hiperplazisi ve kronik lenfödem FR'yla sonuçlanabilir. FR, foliküllerde belirginleşme, kalıcı eritem ve telanjiektazili bir zemin üzerinde bilateral-simetrik inflamatuvar papül, püstül ve nodüller, furonküloid infiltrasyon, deride sertleşme ve kabalaşmanın yanında bazı hastalarda irregüler yüzey değişiklikleri ile karakterizedir. **Rinofima** (Rhis: burun, phyma: büyüme), FR'nın en sık görülen formudur. Nadiren çene (**gnatofima**), alın (**metofima**), göz kapakları (**blefarofima**), kulaklar (**otofima**) ve yanaklar gibi diğer yüz bölgelerinde de hipertrofi gelişebilir.^{1,3,7}

Rinofima (Hebra, 1845), genellikle 40 yaş üzeri erkeklerde (E/K: 12/1) gelişen nadir görülen ağır bir rozasea formudur. Kronik eritem ve inflamasyon sonucu folikül ağızlarının belirginleşmesiyle burun yüzeyinin düzensiz ve çukurlu bir şekil alması ve asimetrik burun büyümesiyle karakterizedir. Evre 3 rozaseaya eşlik edebilir, ancak genellikle yüzün geri kalan bölümünde hafif rozasea lezyonları vardır. Ödemle birlikte genişlemiş porlar burun derisine portakal kabuğu görünümü verir. Hafif olgularda kontur değişikliği olmadan sadece foliküllerde belirginleşme, orta derecedeki tutulumda nodüler komponent olmadan kontür değişikliği, ağır olgularda ise belirgin folikül ağızları ve telanjiektazilerle birlikte burnun soğana benzer (bulböz) bir görünüm aldığı nodüler komponent içeren kontür değişikliği vardır.⁹ Rinofima, belirgin sebace gland hipertrofisi-

hiperplazisi ve artmış sebum sekresyonuyla karakterize **klasik (glandüler) rinofima** ve pilosebasöz yapıların yerini sklerotik kollagen liflerinin aldığı fibröz, fibroanjomatöz ve aktinik varyantları olan **ağır rinofima** olmak üzere iki gruba ayrılır. **Fibröz rinofima**, diffüz bağ dokusu hiperplazisi, **fibroanjomatöz rinofima** ise burnun bakırımsı veya morumsu-kırmızı renk alarak büyümesi ve yüzeyde genişlemiş ektatik venlerle karakterizedir. Histopatolojisinde elastotik dokudan oluşmuş irregüler nodüllerin ve kronik lenfödem dikkati çektiği **aktinik rinofima** özellikle fotohasarlı beyaz tenlilerde görülür. FR'nın ayırıcı tanısında akne vulgaris, lepra ve lösemideki aslan yüzü görünümü, familial nevoid hiperplazi, Melkerson-Rosenthal sendromu ve akromegali düşünülmelidir. Rinofima üzerinde anjiosarkom, bazal veya skuamöz hücreli karsinoma gelişimi bildirilmiştir.^{12,13}

Subtip 4- Oküler rozasea (OR): Rozaseada %60-70'e varan oranlarda göz tutulumu görülür, ancak belirti ve semptomlar olguların %20'sinde deri belirtilerinden önce başlar. Deri belirtilerinin olmadığı durumlarda tanıda güçlük olabilir.¹⁴ Rozasealı hastalara gözlerinin ışığa karşı nasıl reaksiyon verdiği sorulmalıdır. Göz tutulumunun şiddeti ile flaşinge eğilim arasında genellikle kuvvetli bir korelasyon vardır, ancak deri lezyonlarından bağımsız olabilir. OR'lı 131 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada ilk vizitte 19 hastada deri tutulumu görülmemiştir, en sık görülen semptomların yanma, batma ve yabancı cisim hissi, en sık bulgularınsa telanjiektazi, göz kapakları kenarlarında irregülerite ve meibomian bezi disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Onüç hastada korneal komplikasyonlar sonucu görme keskinliğinde azalma, 7 hastada ağır sikatrizan konjunktivit saptanan bu çalışmada 6 olguda keratoplasti, 1 olguda ise korneal perforasyon ve endoftalmit geliştiğinden enükleasyon yapılması gerekmiştir.¹⁵ OR'da gözyaşı yıkım zamanı kontrollere göre kısalmıştır. Rozaseada gözyaşı yıkım zamanının kısalmasına bağlı göz kuruluğu, görme bulanıklığı, kaşıntı ve fotofobi gibi belirtiler oküler tutulumu gösterir.¹⁶ Hafif olgularda sadece meibomian glandları ve kapak kenarları tutulurken, orta şiddetteki tutulumda kapak iç yüzü, gözyaşı

sekresyonu ve göz yüzeyi, ağır tutulumda ise görme kaybına yol açabilen kornea tutulumu vardır.⁹

En sık görülen ve daha fazla ilerleme göstermeyen oküler komplikasyonlar, blefaritle birlikte olan veya olmayan intermittan inflamatuvar konjunktivit ve meibomian bezlerinin tıkanmasıyla gözde ve kapaklarda irritasyon (kaşıntı, yanma, batma, yabancı cisim hissi) oluşumudur. Gözde sulanma, bulber ve/veya palpebral konjunktivada eritem, sklera, konjunktiva ve kapak kenarlarında telanjiektaziler; fotofobi, görme bozukluğu, gözkapığı ve/veya göz çevresinde eritem ve/veya ödem, interpalpebral konjunktival hiperemi (Tavşan gözü), sık tekrarlayan hordeolum, şalazyon, meibomitis gibi kronik stafilokok enfeksiyonları, kirpiklerin dökülmesi (madorozis) ve kuru göz diğer sık görülen bulgulardır.^{14,17} Nadiren hipopyonlu iridosiklit, episklerit ve sklerit, perforasyon ve skarlara neden olabilen korneal ülserler ve neovaskülarizasyon, punktata ve marjinal keratit gelişebilir. Rozasea keratitinin prognozu kötüdür ve körlüğe neden olabilir. Rozaseada göz kapaklarının ilerleyici lenfödemine sekonder gelişen elefantoid blefaroptozis olguları bildirilmiştir.¹⁸

Glandüler Rozasea (GR): Genellikle adolesan dönemde ağır akne öyküsü olan, yüz derisi kalın ve yağlı erkeklerde, perioküler bölgeyi etkilemeyen eriteme zeminde iri ödemli papül, püstül ve nodülökistik lezyonlarla karakterize bir fenotiptir. Bu olgularda hipertrofik sebace glandların maskelemesiyle eritem ve telanjiektazi gibi kronik güneş hasarının yol açtığı dermal değişiklikler daha az belirgin olup flaşing reaksiyonu ve topikal ajanlarla irritasyon nadirdir. Ancak tedavi edilmemiş olgularda santral fasiyal ödem ve glandüler rinofima gelişimi olasılığı artmıştır.¹⁰

Patogenez

Rozasea genellikle yüzde tekrarlayan flaşing ataklarıyla başladığından öncelikle flaşingin neden yüzde lokalize olduğunun ve mekanizmasının gözden geçirilmesi gerekir. Diğer bölgelere oranla çok daha ince ve geçirgen olan yüz derisi, sürekli olarak deri bakım ürünleri ve diğer çevresel stimuluslara maruz kalır. Bunun yanında damarların çok daha fazla sayıda, daha geniş ve yüzeyel

olduğu yüz bölgesinde, oksijen ve besin maddelerini temin için gerekenden 10-20 misli daha fazla rezidüel kan akımı vardır. Ayrıca derinin üst katlarına büyük volümlerde kan taşıyarak ısı dengesini ayarlayan özel termoregülatör şant damarlarının da sadece yüzde bulunması flaşing reaksiyonunun neden yüzde lokalize olduğunu açıklar.¹⁹

Flaşing rozaseanın tüm semptomlarının gelişmesinde anahtar rol oynar. Karsinoid sendrom, mastositoz, feokromasitoma gibi sistemik flaşing hastalıkları damarlarda yapısal değişikliklere neden olarak, predispozisyon olmasa bile rinofima da dahil olmak üzere rozaseanın tüm semptomlarının gelişmesine yol açabilmektedir. Flaşingin aslında görüldüğünden çok daha sık olduğu ileri sürülmüştür. Lazer dopler flowmetri ve reflektans spektrometri ile rozaseada görülebilir flaşingten çok daha önce başlayan, nöral ve hormonal faktörlerle uyarılarak yüzeysel damarlara büyük volümlerde kan gönderen ve reaktivitesi daha fazla olan derin dermal damar dilatasyonu gösterilmiştir.²⁰ Nedeni ne olursa olsun flaşing atakları damar endotelini zedeleyerek lokal vasküler hasara yol açar. Tekrarlayan her atak, damar duvarının daha hızlı dilatatör madde salgılayarak vazodilatasyon eşliğinin düşmesine ve daha kolay dilate olmasına; duvarlarda kalıcı değişikliklere ve duvarları daha zayıf olan hatalı yeni damar oluşumuna, böylece sonraki flaşing ataklarının daha da kötüleşmesi şeklinde bir kısır döngüye yol açarak ETR gelişimiyle sonuçlanır.^{2,3,10,21,22}

Flaşing reaksiyonunun mekanizması farmakolojik ve fizyolojik olarak heterojendir. Rozasea derisi kafein gibi çeşitli vazoaktif kimyasallara veya epinefrin, asetil kolin veya histamin gibi kimyasal mediyatörlere normal yanıt verir. Ancak Guarrera ve ark.²¹ flaşingin en şiddetli olduğu zamanlarda tüm hastalarda serum bradikinin düzeylerini yüksek bulduklarından epinefrinin vazodilatasyonu başlatacak bradikinin salınımına yol açmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

I. Termal mekanizmaların disregülasyonu:

- *V. fasiyalis sive angularis* disfonksiyonu: Rozasealılarda, beynin vasküler soğutma sisteminde görev yapan fasiyal angüler venlerin

mikrosirkülasyonundaki bir disfonksiyonun venöz konjesyona ve termoregülasyon yetmezliğine yol açtığı sanılmaktadır.²³⁻²⁵ Fasiyal angüler venler, konjunktiva da dahil olmak üzere rozaseada tutulan yüz bölgelerini drene ederler. Normalde hipertermide ve sıcak yiyecek-içeceklerle farinkste kan ısındığında, hipotalamustan intrakraniyal soğutma sisteminin devreye girebilmesi için bu venler aracılığıyla v. jugularis ve a. karotikada ısı değişimi olur.²⁶ Bu venlerin mikrosirkülasyonlarındaki bir disfonksiyonun venöz konjesyon ve flaşingle birlikte oküler lezyonlara ve rozaseada 2-3 misli daha sık görülen migren ataklarına sebep olduğu sanılmaktadır.²³⁻²⁷

- Flaşing tipik olarak vücut ısısının yükseldiği saatlerde oluşur. Stres, yorgunluk, uykusuzluk, anksiyete, vücut ısısında artış gibi sempatik sistemi stimüle eden faktörler vücutta vazokonstrüksiyona, yüzde vazodilatasyona yol açar. Rozaseada vücut ısısının en düşük ve en yüksek olduğu saatler normale göre önemli farklılıklar gösterir. Normal popülasyonda vücut ısısı sabah saat 3:00-4:00'te en düşük, akşam 7:00-8:00'te en yüksekken, rozasealılarda 3-5 saatlik bir değişiklik vardır. Bazı olgularda öğleden sonra saat 3:00'te vücut ısısı en yüksek düzeye çıkabilir.³

II: Fasiyal vasküler hiperreaktivite ve kutanöz hipersensitivite: Flaşing, direkt olarak damar düz kasını etkileyen ajanlarla ve periferik/merkezi stimülanlarla uyarılan vazomotor sinirler aracılığıyla oluşturulabilir. Rozaseada damar duvarından salınan ve bazı flaşing tiplerinden ve yanma hissinden sorumlu tutulan nöral Nitrik oksit (NO), potent bir anjiogenetik faktör olan Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF) ve yüzü inerve eden çeşitli tipteki sinirlerden salınan Calsitonin Gen-Related Peptide ve Substans-P gibi potent vazodilatatörlerin salınımı ve bunlara karşı verilen yanıt artmıştır. Özellikle ETR'da nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen vasküler hiperreaktivite dolayısıyla farklı stimuluslara karşı kutanöz sensitivite fazladır.²⁸⁻³⁰

İnflamatuvar lezyonların ve lenfödemin patogenezi

Kronik steril dermal sellülitis mikrovasküler kapasite artışına ve vazodilatatör stimuluslarla

flaşing ataklarının sıklaşmasına yol açar. Rozasea ilerledikçe inflamasyon sırasında ortaya çıkan enzimler, özellikle nötrofil elastazı, kapiller damar bütünlüğünü sağlayan elastin ve tip IV kollagen gibi ekstrasellüler matrix makromoleküllerinin degradasyonuna yol açar. Rozaseada nadir de olsa lokalize veya yaygın kronik fasiyal lenfödem gelişebilir.³¹ Elastinin lenfatik damarlardan ayrılması ve süperfisiyel lenfatik fonksiyonun kaybı ödemin daha uzun süre kalmasına, damar dışına çıkan proteinlerin denatürasyonu ise filojistik faktörlerin oluşmasına ve fibroplazi gelişimine neden olur. Proteazlar ekstrasellüler matrikste depolanan anjiogenetik faktörlerin salınımına da sebep olurlar.^{2,11,32,33} Son çalışmalarda rozasea patogenezinde UV irradiasyonundan sonra çeşitli mekanizmalarla keratinositlerden salınan VEGF'ün rolü gösterilmiştir. VEGF ekspresyonunu modüle eden retinoidlerin rozaseada etkili olması da bu görüşü destekler.³⁴ Aktinik hasara bağlı elastin dejenerasyonu lenfatik yetmezliğin sık görülen diğer bir sebebidir. OR'daki kronik diffüz meibomitte göz yaşında laktoferrin düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuş, en düşük laktoferrin düzeyi gözlenen hastada bakteriyel keratit geliştiği gözlenmiştir.³⁵

Rinofimanın patogenezi

Rinofimalı hastalarda elefantiyazisle benzer özellikler taşıyan fibrotik dermatit gözlenmiştir. Lenfödem özellikle ağır rinofimada majör rol oynar. Artmış kan akımının deride göllenmesi ve fibrozis başlıca sorumlu faktörlerdir. Fibrojenik transforming growth faktör-beta 1 ve 2 reseptörleri rinofimalı dokuda yüksek düzeyde bulunmuştur.³⁶ Klasik (glandüler) rinofimada patogeneze primar olarak sebasöz hiperplazi sorumlu iken, ağır rinofimada aktinik hasara ve kronik inflamasyona sekonder gelişen sklerotik kollagen lifleri, bol müsün depoziti ve telanjiektazilerle birlikte sayısız faktör XIIIa pozitif atipik fibroblastlarla karakterize kronik lenfödem (elefantiyazis) bulguları mevcuttur.¹³ Glandüler rinofimalı 5 hastada yapılan histopatolojik bir çalışmada endotelde kan akımı regülasyonunda önemli rol oynayan VIP reseptörü pozitif hücre sayısında artış, keratin, vimentin gibi intermediyer filamentler ve *Nöroglandüler antijen*

(NGA) ekspresse eden perivasküler iri hücreler görülmüştür. Glandüler antijenlere karşı oluşmuş monoklonal antikor *Cam5.2* ve poliklonal *anti-s100A* ile pozitif boyanan immatür sebositlerin yanında, dermal elastotik dokunun vimentin ve NGA'ya karşı kuvvetli bir immünoreaktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bu bulgular VIP reseptör ligandlarının rozaseadaki vasküler ve dermal değişimlere katkısını düşündürmektedir.³⁷

Etyoloji

Hastalığın etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen fasiyal vasküler hiperreaktivite ve/veya disfonksiyonu zemininde multifaktöryel mekanizma sorumludur. Olguların %30-40'unda aile hikayesi vardır. Ancak rozaseada HLA gibi herhangi bir genetik markır belirlenememiştir. Perimenapozal dönemde, hamilelik ve menstruasyonda rozasea sıklık ve şiddetinin artması hormonal faktörlerin rolünü düşündürür. Suçlanan diğer faktörler immün disfonksiyon, gastrik hipo/hiperklorhidri dispepsi, diyare, konstipasyon gibi GİS bozuklukları, hepatopati, hipertansiyon, ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıkları (rozasea fulminansta), infeksiyonlar, nutrisyonel faktörler (çeşitli gıdalar ve katkı maddeleri, riboflavin eksikliği), başta potent topikal steroidler ve vazodilatörler olmak üzere çeşitli ilaçlar, sebore (özellikle GR ve rozasea fulminansta), güneş hasarı, kimyasal, psikojenik ve emosyonel faktörlerdir. Bu faktörlerin asıl neden mi yoksa alevlenme sebebi mi olduğu belli değildir, ancak genellikle her hastada sorumlu olan nedenler farklıdır.^{1,3,5,7,8,10,38-40} Etyolojide suçlanan faktörler Tablo 4 ve 5'te, hangi faktörün ne oranda sorumlu olduğu ise Tablo 6'da gösterilmiştir.

1. Diyetle ilgili faktörler: Ağır öğünler, çok hızlı, sıcak ve baharatlı yemek yeme/içme, şeker ve alkol gibi basit karbonhidratların aşırı tüketimi başlıca sorumlu faktörlerdir. Çok sıcak içecekler rozaseası olmayanlarda bile eriteme neden olabilirler. Çabuk kana karışarak hızla kan şekerini yükselten basit karbonhidratlar sindirim sistemi üzerinde stres artışına, bunun sonucu olarak sindirim kanalında ve yüzde rezidüel kan akımının artışına

Tablo 4. Rozaseada etyolojisinde suçlanan faktörler.

Tablo 5. Rozaseayı agra ve eden ilaçlar.

neden olur. Alkol hücrelerden su kaybettiren bir diüretiktir, bu tür dehidratasyon vücudu flaşinge yatkın kılar. Ayrıca yüksek oranda çabuk metabolize olan kalori içermesiyle de eriteme neden olur. Distile edilmemiş ve sülfid gibi prezervatifler içeren bira ve şarap (özellikle kırmızı şarap) daha sık, olasılıkla allerjik kaynaklı bir eriteme yol

açarlar. Kahve veya sıcak şarap gibi içeceklerin içerdikleri kafein veya alkolden ziyade sıcak içilmesiyle flaşingi tetikledikleri sanılmaktadır.^{3,7}

2. Ağır ekzersiz, yorgunluk, uykusuzluk ve anksiyete, stres gibi emosyonel faktörler: Simpatik sistemin uyarılmasına ve adrenalin deşarjına neden olarak flaşingi tetiklerler.

3. Potent topikal steroidler uzun süre kullanımlarıyla vasküler destek dokunun zayıflamasına, **topikal iritanlar** vasküler reaksiyona yol açarak flaşing ve telanjiektazi oluşumunu kolaylaştırır.

4. Sıcak banyo/duş, soğuk hava, sert rüzgar: Flaşing soğuk ortamdan sığağa geçişte ortaya çıkar.³

5. Sigara: Potent bir vazodilatatör olan sigara telanjiektazi gelişimini stimüle eder. Ayrıca hipertansiyona, kollagen ve elastinin yapımında ve sağlamlığının korunmasında önemli rolü olan C vitamininin eksikliğine, serbest radikallerin oluşmasına, doku hipoksisi ve mineral eksikliği gibi diğer medikal sorunlara da yol açarak kapiller damarların tahribatına neden olur.^{1,3,7,10}

6. Gıda allerjileri: Sirke, sıcak baharatlar, soslar, kırmızı ve karabiber, marine edilmiş etler vazodilatatör gıdalardır. Kahve, çay, kafeinli içecekler gibi stimülanlar, katkı maddeleri, histamin ve serotonin içeren/salgılatan gıdalar sıklıkla flaşinge yol açarlar. Domates, turunçgiller ve sula-

Tablo 6. Etiyolojik faktörlerin rozaseanın agra ve yerindeki yeri.

Agra ve edici faktör	%
Güneşe maruziyet	61-81
Emosyonel stres	60-79
Sıcak hava	57-53
Alkol	45-52
Baharatlı gıdalar	43-45
Ağır ekzersiz	39-56
Rüzgar	38-57
Sıcak banyo	37-51
Sıcak içecekler	36
Soğuk hava	36-46
Cilt bakım ürünleri	24-27
İlaçlar, sistemik hastalıklar	15
Bazı meyve ve sebzeler, marine edilmiş etler	9-15
Süt ürünleri	8
Diğer faktörler	24

rı, muz, kırmızı erik, kuru üzüm, incir, makarna, peynir, aspartam gibi suni tatlandırıcılar ve çikolata birçok hastada flaşingi tetikler. Diğer sorumlu gıdalar karaciğer, yoğurt, ekşi krema, vanilya, soya sosu, maya ekstresi, patlıcan, avokado, ıspanak ve fasulye, bakla, bezelye gibi geniş yapraklı baklagillerdir.^{1,3,7}

7. İmmün sistem disfonksiyonu: Rozasea giderek immünolojik orijinli bir hastalık olarak görülmektedir. Hastalığın bütün evrelerinin bir nötrofilik dermatozun belirtileri olduğu ileri sürülmüştür. Proinflamatuvar sitokinler, çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve polimorfonükleer lökositler gibi immün hücreler rozaseanın tüm subtiplerinde rol oynarlar. Antiinflamatuvar ve immün modülatör etkili birçok farmakolojik ajanın rozaseayı tedavi etmesi de rozaseanın inflamatuvar bir hastalık olduğunu gösterir.³¹ Rozasealı 25 hastanın 20'sinde dermal kollagende ve/veya dermoepidermal bileşkede IgM, IgG veya kompleman depozitleri tespit edilmiş, 6 hastada IgM tipinde ANA pozitif bulunmuştur.⁴¹ Vazodilasyondan Substans P, histamin, serotonin, bradikinin, gastrin, asetil kolin, prostaglandinler ve katekolaminler gibi çeşitli mediyatörler sorumlu tutulmuştur. Rozaseada daimi olarak plazma kallikrein-kinin aktivasyonu mevcuttur. VEGF, nöropeptidler, endorfinler, sitokinler, matriks metaloproteinazları, tümör nekrozis faktör (TNF) ve anjiogenezisteki aberasyonların tümünün patogeneze rolü olabilir. Rozasealılarda otoimmün hastalık insidansı daha yüksektir ve DNCB'le sensitizasyon kontrollere göre daha zordur.⁴² HIV enfeksiyonunda rozasea çok daha sık görülmektedir. OR'da konjunktival inflamasyonda tip IV hipersensitivite reaksiyonuna benzer biçimde CD4/CD8 oranında 3-4 misli yükselmeler bildirilmiştir. Bazı hastaların lökotrien antagonistlerine iyi yanıt vermesi non-allerjik rozasea hastalarında lökotrienlerin rolünü düşündürmektedir.¹¹

8. Psikojenik ve nörojenik faktörler: Tutulan damarları çevreleyen dokularda Substans-P ile reaksiyona giren çok sayıda nöronların bulunması nörojenik faktörlerin rolünü düşündürür.^{1,10}

9. Demodeks folikülorum (Df): Pilosebace ünite paraziti *Demodeks*'in insanda Df ve *D. brevis* olmak üzere 2 tipi bulunur. Sebumla beslenen bu parazitler normal şahıslarda da sıklıkla bulunurlarsa da büyük sayılara ulaştıklarında pitiriazis folikülorum, rosacea-benzeri demodisidozis ve demodisidozis adı altında incelenen en az 3 fasiyal dermatoza yol açtıkları kesin olarak bilinmektedir.⁴³ Özellikle PPR'da Df daha sık ve fazla sayıda bulunduğu ve enfestasyonun tedavisiyle iyileşen bazı olgular bildirildiğinden patogeneze suçlanmıştır.⁴⁴⁻⁴⁶ Ancak her hastada tespit edilmeyebilir ve rozaseanın tedavisi parazit popülasyonunu etkileyebilir. Bu nedenle primer neden olmadığı, erken evrelerde gözlenen vasküler ve bağ dokusu değişikliklerinin Df'un proliferasyonuna uygun zemin hazırladığı, böylece PPR gelişiminde önemli bir kofaktör olduğu düşünülmektedir.⁴⁴ Yüzeysel deri biyopsisiyle parazit canlı olarak görüldüğünden histopatolojik incelemeye göre tespiti daha kolaydır, bu yöntemin uygulandığı tüm çalışmalarda PPR'da kontrollere göre yüksek sıklık ve yoğunlukta bulunmuştur.⁴⁴⁻⁴⁶ Rozasealı deride Df'a karşı IgG tipi antikorlar tespit edilmiştir. Ayrıca Df mikroorganizmalar için vektör fonksiyonu da görebilir.⁴⁴ Diğer taraftan enfeste foliküllerin çevresinde yoğun makrofaj, Langerhans ve CD4+T hücrelerinden zengin infiltrasyonun bulunması parazite karşı gelişmiş tip IV hipersensitivite reaksiyonunu düşündürür.⁴⁷

10. H. Pylori (Hp) enfeksiyonu: Rozasealı 320 hastada, Sitokin asosye gen-A (cagA) ekspresyona eden Hp enfeksiyonuna bağlı antral gastrit sıklığı yüksek ve artmış plazma TNF-alfa ve IL-8 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.⁴ Bunun yanında bazı çalışmalarda Hp eradikasyonunun rozasea semptomlarında iyileşmeye sebep olduğu gözlenmiş,⁴⁸ diğer çalışmalarda ise anlamlı bir fark görülmemiştir.⁴⁹ Utaş ve ark.⁴⁸ rozasealı 25 hastada Hp seroprevalansını kontrollere göre farksız bulmuşlar, ancak eradikasyon tedavisi ile rozasealı hastalarda anlamlı derecede iyileşmeler gözlemişlerdir. Hp'nin özellikle cagA ekspresyona eden suşları süperoksit ve NO sentezini stimüle eden proinflamatuvar sitokinlerin yapımını artırır.⁴ Ancak Gürer ve ark.⁵⁰ rozasealı 33 hastada Hp

insidansını kontrol grubuna göre yüksek, serum nitrat düzeylerini ise normal bulmuşlardır. Sonuç olarak Hp enfeksiyonunun sıklığı ve eradikasyon tedavisinin rozaseanın seyriyle ilişkili çalışma sonuçları çelişkilidir ve sebep-sonuç ilişkisi kesin değildir.^{1,10}

11. Aktinik ve diğer çevresel hasarlar: UVR pasif vazodilatasyona neden olur. Ayrıca hem ETR hem de PPR'da fotoyaşlanmaya bağlı doku hasarının rolü vardır. Vasküler ve perivasküler kollagen ve elastik dokuların aktinik hasar sonucu degradasyonu doğrudan kan damarlarının mekanik bütünlüğünü zayıflatarak fasiyal mikrovaskülatürün hiperreaktivitesini artırır.^{1,7,10}

12. Defektif antioksidan sistem: Öztaş ve ark.⁵¹ süperoksit dismutaz aktivitesini hafif rozaseada yüksek, ağır rozaseada düşük; malondialdehit seviyelerini ise ağır rozaseada yüksek bulduklarından reaktif oksijen ürünlerine karşı deriyi korumak üzere stimüle olan antioksidan savunma sisteminin hastalığın ileri evrelerinde serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemekte yetersiz kalmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Baz ve ark.⁵² da rozaseada antioksidan kapasitesi ve serbest oksijen radikalleriyle Hp enfeksiyonu arasındaki korelasyonu araştırdıkları çalışmalarında anti IgM-Hp antikörlerini rozaseada kontrollere göre yüksek bulmuşlar, ancak Hp enfeksiyonu ve hastalığın şiddetiyle ilişkisiz olarak düşük antioksidan kapasitesi ve yüksek malondialdehit seviyeleri tespit etmişlerdir. Bu bulgular rozaseanın defektif antioksidan sistemiyle ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir.

13. Katelisin düzeylerinde aşırı yükselme ve/veya disfonksiyon: Mukoza ve derideki inflamatuvar ve epitelyal hücrelerde depolanan katelisin, doğal immünitede efektör rol oynayan natürel bir antibakteriyeldir. Ayrıca mast hücreleri, nötrofiller, T hücreleri ve monositler için kemotaktiktir. Mast hücre degranülasyonunu, prostoglandin D2 üretimini artırır, yara iyileşmesini, anjiogenezisi, sitokin ve histamin salınımını hızlandırır. Rozasealı 12 hastanın yüz derisinde katelisin düzeyleri normal kişilere göre 8-15 kez daha yüksek bulunmuş, yüksek miktarlarda katelisin enjekte edilen fare derisinde histiositik

granüloomla karakterize rozasea benzeri dermatoz geliştiği gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle ve kantitatif PCR'la rozaseada kronik katelisin üretimini bakterilerin çoğalmasını önlemekte yetersiz kaldığı buna karşın sadece rozasea semptomlarını tetiklediğini gösterilmiştir. Bu verilerle doğal immünitedeki genetik bir anomalinin sonucu, irritasyon ya da enfeksiyonların stimülasyonu aşırı miktarda sentezlenen katelisin rozasea patogeneğinde rolünün olabileceği düşünülmektedir.^{3,7}

14. Bakteriye enfeksiyonlar: *Bacillus oleronius*: Kontrollü bir çalışmada PPR'luların %79'unda *B. oleronius*'a ait bir antijenin T lenfosit proliferasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Df bu bakteriler için vektör fonksiyonu görerek sayılarının artmasına yardımcı olabilir veya bu bakterilerin enfekte ettiği parazitler hastalığı tetikleyici antijenler üretmiş olabilirler. Ayrıca *B. oleronius*'a etkili antibiyotikler rozaseayı tedavi ederken bu basile etkisiz antibiyotikler rozaseaya da etkisizdir.^{3,7} β -hemolitik *Stafilokokkus epidermidis*: Sağlıklı kontrollerden nonhemolitik *S. epidermidis* izole edilmesine karşın, yüz ısısının daha yüksek olduğu rozasealılardan β -hemolitik *S. epidermidis* izole edildiğinden, sıcak ortamda farklı davranan ve lipaz gibi proteinleri 30°'ye göre 37°'de daha fazla salgılayan bu bakterilerin de papül ve püstül gelişimine katkıları üzerinde durulmaktadır.⁵³

KAYNAKLAR

1. Millikan L. Recognizing rosacea. Postgrad Med 1999; 105:149-50,153-8.
2. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. Arch Dermatol 1994;130:359-62.
3. <http://www.drnase.com>
4. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassarre MA, Baroni A. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. Int J Dermatol 2003;42:601-4.
5. Blount BW, Pelletier AL. Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. Am Fam Physician 2002; 66:435-40.
6. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 1989;69:419-23.
7. <http://rosacea.dermis.net>
8. Utaş S. Rozasea etyolojisi, kliniği ve tedavisindeki yenilikler. Türkderm 1998;32:195-200.

9. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, et al. National Rosacea Society Expert Committee. 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.
10. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:327-41.
11. Millikan L. The proposed inflammatory pathophysiology of rosacea: implications for treatment. *Skinmed* 2003;2:43-7.
12. Jansen T, Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg* 1998;14:241-53.
13. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:468-72.
14. Michel JL, Cabibel F. Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:20-4.
15. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997;104:1863-7.
16. 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.
17. Tanzi EL, Weinberg JM. The ocular manifestations of rosacea. *Cutis* 2001;68:112-4.
18. Marzano. Marzano AV, Vezzoli P, Alessi E. Elephantoid oedema of the eyelids. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:459-62.
19. Wilkin JK. Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:309-13.
20. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:590-3.
21. Guarrera M, Parodi A., Cipriani C, Divano C, Rebora A. Flushing in rosacea: A possible mechanism. *Arch Dermatol Res* 1982;272:311-6.
22. Neumann E, Frithz A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol* 1998;37:263-6.
23. Wilkin JK. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol* 1981;76:15-8.
24. Brinnel H, Friedel J, Caputa M, Cabanac M, Grosshans E. Rosacea: disturbed defense against brain overheating. *Arch Dermatol Res* 1989;281:66-72.
25. Nagasaki T, Brinnel H, J.R. Hales JR, Ogawa T. Selective brain cooling in hyperthermia: The mechanisms and medical implications. *Med Hypotheses* 1998;50:203-11.
26. Borrie P. The state of the blood vessels of the face in rosacea-I. *Br J Dermatol* 1955;67;5-8,73-5.
27. Berg M, Liden S. Postmenopausal female rosacea patients are more disposed to react with migraine. *Dermatology* 1996;193:73-4.
28. Snitsarenko OV. [Vasoactive polypeptides in rosacea] *Vestn Dermatol Venerol* 1989;9:42-4.
29. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999;79:460-1.
30. Dirschka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150:1136-41.
31. Millikan LE. Rosacea as an inflammatory disorder: a unifying theory? *Cutis*. 2004;73(Suppl):5-8.
32. Bamford JT. Rosacea: Current thoughts on origin. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:199-206.
33. Kosmadaki MG, Yaar M, Arble BL, Gilchrist BA. UV induces VEGF through a TNF-alpha independent pathway. *FASEB J* 2003;17:446-8.
34. Erbağcı Z. Rosacea lymphoedema responding to prednisolone, metronidazole and ketotifen therapy in a patient with alopecia universalis. *Gazi Medical Journal* 2000;11:217-9.
35. Zengin N, Tol H, Gunduz K, Okudan S, Balevi S, Endogru H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 1995;14:144-6.
36. Payne WG, Wang X, Walusimbi M, Ko F, Wright TE, Robson MC. Further evidence for the role of fibrosis in the pathobiology of rhinophyma. *Ann Plast Surg* 2002;48:641-5.
37. Wollina U. Rhinophyma--unusual expression of simple-type keratins and S100A in sebocytes and abundance of VIP receptor-positive dermal cells. *Histol Histopathol* 1996;11:111-5.
38. Romiti R, Jansen T, Heldwein W, Plewig G. Rosacea fulminans in a patient with Crohn's disease: A case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2000;80:127-9.
39. Jensen SL, Holmes R. Rosacea fulminans associated with pegylated interferon alpha-2B and ribavirin therapy. *J Drugs Dermatol* 2003;2:554-6.
40. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B6 and B12. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:484-5.
41. Manna V, Marks R, Holt P. Involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 1982;107:203-8.
42. Katz AM. Rosacea: epidemiology and pathogenesis. *J Cutan Med Surg* 1998;2(Suppl 4):4-5-10.
43. el-Shazly AM, Ghaneum BM, Morsy TA, Aaty HE. The pathogenesis of Demodex folliculorum (hair follicular mites) in females with and without rosacea. *J Egypt Soc Parasitol* 2001;31:867-75.
44. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:443-8.
45. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128:650-9.
46. Erbağcı Z, Ozgoztasi O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998;37:421-5.
47. Ruffli T, Buchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica* 1984;169:1-5.

48. Utaş S, Ozbakir O, Turasan A, Utaş C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:433-5.
49. Herr H, You CH. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: It may be a myth. *J Korean Med Sci* 2000;15:551-4.
50. Gurer MA, Erel A, Erbas D, Caglar K, Atahan C. The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol* 2002;41:768-70.
51. Oztas MO, Balk M, Ogus E, Bozkurt M, Ogus IH, Ozer N. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:188-92.
52. Baz K, Cimen MY, Kokturk A, et al. Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to Helicobacter pylori. *Int J Dermatol* 2004;43: 494-7.
53. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:266-72.