TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROZASEADA INTENSE PULSED LIGHT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

DR. AYŞENUR BANU ÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. HATİCE ERDİ ŞANLI

ANKARA 2013

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROZASEADA INTENSE PULSED LIGHT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

DR. AYŞENUR BANU ÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. HATİCE ERDİ ŞANLI

ANKARA 2013

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Ayşenur Banu ÇAĞLAR	**Tarih:** 24 / 09 / 2013
Anabilim/Bilim Dalı	: Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Hatice ŞANLI	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Rozaseada Intense Pulsed Light tedavisinin etkinliği

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Cengizhan ERDEM
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Nihal KUNDAKCI
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi (Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Hatice ŞANLI
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Kazanmak için çok emek sarf ettiğim kliniğimizdeki 4 yıllık asistanlık süresinin sonunda kendimi güvende hissetmemi sağlayan hocalarımdan, dostlarım haline gelen asistan arkadaşlarımdan, sevgi, saygı ve uyum içinde çalışmamızı sağlayan hemşire ve personelimizden ve hastanemizden ayrılmak sanıldığı kadar kolay değilmiş. Asistanlık eğitimim süresince üzerimde sayılamayacak kadar emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cengizhan Erdem olmak üzere tüm hocalarıma, tez hazırlama süresince ilgisi ve desteği için tez hocam Prof. Dr. Hatice Şanlı'ya ve tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Seher Bostancı'ya, huzurlu ve sevgi dolu bir iş ortamında çalışmamızı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Bazı zamanlarda oldukça yorucu, fedakarlık isteyen ancak çoğu zaman öğretici, zevkli bu süreçte hep yanımda olan eşime, aileme ve bana motivasyon desteği sağlayan kediciğime teşekkürler…

DR. AYŞENUR BANU ÇAĞLAR

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay……..……..……..….i

Önsöz…….……..……..…….…ii

İçindekiler…….……..……..…….…iii

Kısaltmalar Dizini……..…….……..……...iv

Tablo Dizini ……...…….…...v

Şekil Dizini …….……..…….…vi

Resim Dizini …….……...vii

1.GİRİŞ……...1

2.GENEL BİLGİLER……..…….…….3

3.GEREÇ VE YÖNTEM…….……..……..……..19

4.BULGULAR……..……27

5.TARTIŞMA…….……...……...44

6.SONUÇLAR……..…….……..……....57

ÖZET……...…….59

SUMMARY…….…..…….60

KAYNAKLAR…….…..…….….61

KISALTMALAR DİZİNİ

AMP: Antimikrobiyal peptidler

cm^2: Santimetrekare

CO_2 lazer: karbondioksit lazer

dk: dakika

DYKİ: Dermatoloji yaşam kalite indeksi

Erbium:YAG lazer: erbium: yttrium-aliminum-garnet lazer

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

FGF: fibroblast büyüme faktörü

H.pylori: helicobacter pylori

IPL: Intense Pulse Light

j: joule

KTP lazer: Potasyum titanil fosfat lazer

MMP-1:Matriks metalloproteinaz-1

MMP-2: Matriks metalloproteinaz-2

Nd:YAG : neodymium:yttrium-aliminum-garnet

nm: Nanometre

NSAİİ: Steroid dışı anti inflamatuar ilaçlar

PDL: Pulsed dye lazer

r: korelasyon katsayısı

RosaQOL: rozasea yaşam kalite indeksi

ROÜ: reaktif oksijen ürünleri

SF-36:kısa form-36

TLR2: toll like reseptör 2

TNF-alfa: tümör nekroze edici faktör-alfa

UV: ultraviyole

VAS: Vizüel analog skala

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

YSGG: Yttrium scandium gallium garnet

TABLO DİZİNİ

TABLO NO **SAYFA NO**

TABLO 1 Rozasanın primer ve sekonder bulguları……..……...….....7

TABLO 2 Rozaseayı tetikleyen faktörler ve başa çıkabilme yöntemleri……..…...10

TABLO 3 Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması……..…….....20

TABLO 4 Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi testi…….....…22

TABLO 5 Çalışmamızda kullanılan Cutera Xeo LimeLight cihazındaki IPL tedavi programları…….....23

.

TABLO 6 Doktor tarafından klinik fotoğraflandırmalara dayanarak değerlendirilen tedaviye yanıt oranları …….……29

TABLO 7: Eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddetlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması……30

TABLO 8 Tedavi ile dermatoskopik değerlendirmede eritem düzeylerinde düzelme …….…….……31

TABLO 9 Tedavi ile dermatoskopik değerlendirmede telenjiektazi düzeylerinde düzelme…….....31

TABLO 10 VAS skorları ile rozasea semptom şiddetlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması…….……..33

TABLO 11 Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama DYKİ skorları 34

TABLO 12 Dermatoloji yaşam kalite indeksi sorularına verilen cevap değerlerinde tedavi sonrasında meydana gelen istatistiksel azalma…….……...34

TABLO 13: Rozaseada IPL tedavisi uygulanan çalışmalar ve sonuçları……..49

TABLO 14: Rozasea hastalarında DYKİ ile hastalığın günlük yaşam üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla uygulanan çalışma sonuçları…..…….53

TABLO 15: Rozaseada IPL uygulanan çalışmalarda meydana gelen yan etkiler….54

ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL NO **SAYFA NO**

ŞEKİL 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı……....27

ŞEKİL 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların deri tipi dağılımı ……...27

ŞEKİL 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların rozasea tiplerine göre klinik şiddet dağılımları ……..28

ŞEKİL 4: Tedavi ile elde edilen yanıt yüzdelerinin grafiksel dağılımı……..30

RESİM DİZİNİ

RESİM NO **SAYFA NO**

RESİM 1……..…..23

RESİM 2-3-4-5-6-7……..…….……..32

RESİM 8-9-10-11……...……...……..……..35

RESİM 12-13-14-15…….36

RESİM 16-17-18-19…….37

RESİM 20-21-22-23…….38

RESİM 24-25-26-27…….39

RESİM 28-29-30-31…….40

RESİM 32-33-34……..42

RESİM 35-36-37……..43

VİDEO……..Arka Kapak

1.GİRİŞ

Rozasea santral yüz bölgesinde eritem ile karakterli sık görülen bir deri hastalığıdır. Burun, çene ve alın hastalığın tipik yerleşim bölgeleridir. Rozaseada geçici ya da kalıcı eritem, telenjiektazi, papül, püstül; yanma, batma, ödem, plaklar, kuru görünüm, fimatöz değişiklikler, oküler belirtiler görülebilmektedir [1].

Rozasea kronik bir hastalık olup alevlenmeler ve remisyonlar ile seyreder. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesine karşın erkeklerde şiddeti daha fazladır. Tipik olarak 30 yaş sonrasında görülmekle beraber çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde de rozasea gelişebilmektedir [2].

2002 yılında yapılan son sınıflamaya göre rozaseanın 4 klinik alt tipi bulunmaktadır. Bunlar eritematotelenjiektatik (vasküler), papülopüstüler (inflamatuar), fimatöz (sebaseöz hiperplazi) ve oküler rozaseadır [1].

Rozaseanın fizyopatolojisi halen tam olarak kavranamamıştır. Etyolojide, artmış proteaz aktivitesi ve inflamatuar yanıt ile ilişkili olan başta kathesilidinler olmak üzere antimikrobiyal peptidler, vasküler düzensizlikler, *Demodex* maytları ve üzerlerinde taşıdıkları *Bacillus oleronius* bakterisi gibi mikrobiyal etkenlerin etkili olabileceği düşünülmektedir [2-4]. Tedavi ajanlarında patogenezde etkili olabileceği belirtilen bu faktörler hedef alınmaktadır.

Rozasea tedavisinde papülopüstüler lezyonlar topikal ve sistemik tedavilere yanıt vermekle beraber eritem ve vasküler lezyonlar çoğunlukla kalıcıdır [5]. Eritem ve telenjiektazi tedavisinde yüz güldüren tedavi seçenekleri lazer ve ışık sistemleridir. Rozaseadaki mikrovasküler lezyonların tedavisinde pulsed dye, potasyum-titanil-fosfat (KTP), diod, alexandrite ve neodymium:yttrium-aliminum-garnet (Nd:YAG) lazerler kullanılabilmektedir. Ancak bu tedaviler ile yaygın olarak purpura, hiperpigmentasyon, skar, vezikül oluşumu ve ağrı bildirilmektedir. Rozaseada eritem ve telenjiektazi tedavisinde etkili ve kolay tolere edilebilen ve yan etkileri minimal olan intense pulsed light sistemi son yıllarda tercih edilmektedir [6].

Bugüne dek rozasea hastalarına uygulanan intense pulsed light tedavisi ile eritem ve telenjiektazi şiddetlerinde farklı oranlarda düzelmeler saptanmıştır, az sayıdaki çalışmada ise akneiform lezyon ve ataklarda da azalma bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda tedavi, hastalar tarafından çoğunlukla kolay tolere edilebilmiş ve kalıcı bir yan etki gözlemlenmemiştir [6-10].

Bu çalışmada rozasea hastalarında intense pulsed light tedavisinin başta eritem ve telenjiektazi olmak üzere rozasea belirtileri üzerine etkinliğinin araştırılması, tedavi ile hastaların dermatolojik yaşam kalite indekslerindeki düzelmenin değerlendirilmesi ve tedavinin potansiyel yan etkilerinin saptanması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Rozasea eritem ve telenjiektaziler ile karakterli bazen papül ve püstüllerin de görülebildiği, remisyon ve alevlenmeler ile kronik seyirli sık görülen bir deri hastalığıdır [11].

2.2.Epidemiyoloji

Rozasea sık görülen bir dermatozdur. Özellikle Kuzey Avrupalı açık tenli kişilerde daha sık görülmektedir, bu bölgede prevelansı %10'dur. Bunu Asya toplumu takip etmektedir, koyu tenlilerde özellikle Afrikalılarda ise nadir görülmektedir [12, 13]. Genellikle 3.ve 4.dekattaki kadınları etkilemekle birlikte bir çalışmada insidansın 4. ve 7. onyılda en yüksek seviyeye ulaştığı, kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü bildirilmiştir [14]. Bir başka çalışmada kadınlarda genellikle 35 yaş sonrasında ortaya çıkmaya başladığı ve 61-65 yaş arasında pik seviyeye ulaştığı, erkeklerde ise çoğunlukla 50 yaş civarında görülmeye başladığı ve 76-80 yaş arasında en yüksek prevelansın görüldüğü bildirilmiştir [15]. Çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde de rozasea gelişebilmektedir [16]. Kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmekle beraber erkeklerde hastalık daha şiddetli seyretmekte ve komplikasyonlar daha sık gözlemlenmektedir [2].

2.3. Etyoloji ve Patogenez

Rozasea etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak patogenezin multifaktöryel olduğu bilinmektedir. Spesifik bir zeminde farklı tetikleyici mekanizmaların kombinasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir [3]. Vasküler hiperreaktivite, pilosebase ünite anomalileri, anormal immun yanıt, güneş hasarı ve mikrobiyal aktivitenin patogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir [2-4].

Rozasea patogenezinde antimikrobiyal peptidlerin (AMP) özellikle de kathelisidinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Kathelisidinler birçok peptid ve prekürsör proteini içeren bir aile olup konakçı immun yanıtının başlangıcından sorumludurlar. AMP'ler direkt antimikrobiyal aktivite gösterebildikleri gibi hücre göçünü ve kemokin sentezini arttırmakta böylece inflamatuar yanıtı da uyarabilmektedirler. Deri duyarlığının arttıran ya da değiştiren TLR2 ekspresyonunun rozaseada artmış kathelisidin üretimine yol açtığı düşünülmektedir. Rozaseada kathelisidinler normalden yüksek seviyelerde olmakla birlikte sağlıklı bireylerdeki kathelisidinlere göre daha fazla vazoaktif ve proinflamatuar özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir. Bu anormal kathelisidinler lökosit kemotaksisini, anjiogenezi ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin ekspresyonunu arttırmakta ve düzenlemektedirler [4]. Kathelisidin seviye ve fonksiyonlarındaki bu anomalilerin başlıca eritem ve telenjiektazi olmak üzere rozasea oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [3, 17].

Birçok hastada flaşing atakları olması hastalık patogenezinde vasküler hiperreaktivite ve artmış kan akımının suçlanmasına neden olmuştur. Az sayıdaki bazı çalışmada da rozasealı hastaların cilt lezyonlarında artmış kan akımını gösterilebilmiştir [14, 18]. Flaşing ataklarının yüzde sınırlı olması ısı dengesini sağlayan şant damarlarının sadece yüzde yer alması ile açıklanabilir [19]. Rozasea hastalarında beynin vasküler soğutma sistemlerinde görevli venlerde mikrosirkülasyon sistemindeki bozukluğun venöz konjesyona ve termoregülasyon merkezinde yetersizliği neden olduğu ve bu durumun da venöz konjesyon ve flaşinge yol açtığı öne sürülmüştür [20, 21]. Rozasealı hastaların cildinde VEGF, CD31 ve lenfatik endotelyum belirteci D2-40'ın artmış ekspresyonları saptanmıştır [22]. VEGF, vasküler endotelyal hücrelerinin çoğalmasını ve damar geçirgenliğini arttıran bir molekülken CD31 trombosit/endotelyal hücre adezyon molekülüdür. Tüm bu yapılardaki artış rozasealı hastaların cildinin vasküler ve lenfatik endotelyal hücreler için daha fazla uyarıcı maddeye sahip olduğunu ve endotelyal hücrelerde artış olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda inflamasyonun artmasıyla ortamda artan nötrofil elastazlar, ekstrasellüler matriks ve kapiller duvarındaki tip 4 kollajen yapısında bozulmaya neden olur. Bu da üst dermisteki bağ dokusu bütünlüğünün azalmasına böylelikle de

pasif dilatasyona yol açarak telenjiektazi ve eritem bulgularında artışa yol açmaktadır [6].

Rozasealı hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarında biyopsi ile yapılan örneklerde rozasealı olguların lezyonlu deri bölgesinde daha yüksek reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) saptanmıştır [23, 24]. ROÜ keratinositlerde TNF-alfa ile sitokin indüklenmesini ve monositlerde TLR2 ile kemokin üretimini düzenler, fibroblast üretimini indükler, matriks metalloproteinaz ve metalloproteinaz doku inhibitör ekspresyonunu değiştirir. Dermal fibroblastlarda MMP-1 ve MMP-2 mRNA' ları ROÜ aracılığı ile artarken proalfa1 ve proalfa3 kollajen mRNA sentezi ROÜ ile baskılanır. Böylece artmış ROÜ aktivitesi inflamatuar reaksiyonları arttırarak dermiste kollajen ve matriks dejenerasyonuna neden olur [4].

Ultraviyole ışınları da rozasea patogenezinde önemli rol oynamaktadır. UV, VEGF ve FGF2 sekresyonunu arttırarak anjiogenezde artışa neden olurken, ROÜ oluşumuna yol açarak da vasküler ve dermal matriks hasarı meydana getirir ve dolaylı olarak inflamasyonda artışa da neden olur [4].

Son yıllarda patogenezde *Demodex folliculorum* ve bu mayt üzerindeki *Bacillus oleronius* isimli bakterinin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Foliküler bölgede yerleşim gösteren bu maytların dansitesinde rozasealı hastalarda kontrol gruplarına göre artış saptanmıştır [25-27]. Maytların inflamatuar ya da spesifik immün yanıtı tetikleyerek, folikülleri mekanik olarak tıkayarak ve bakteriler için taşıyıcı rol alarak patogenezde etkili olabilecekleri öne sürülmüştür [28]. Bir Gram negatif bakteri olan *Bacillus oleronius* atıklarının mononükleer hücre proliferasyonunu tetiklediği kanıtlanmıştır. Tüm bunlar *Demodex folliculorum* maytlarının hücresel ve humoral immün yanıtı tetiklediğini desteklemektedir [4]. Maytların yerleşim gösterdiği foliküler bölgede inflamasyona yol açarak daha çok papül ve püstül oluşumunu tetikledikleri düşünülmektedir. Özellikle papül ve püstüllerin yoğun olduğu rozaseada antibiyotik tedavilerinin etkili olması da bu teoriyi desteklemektedir [3]. 2010 yılında yapılan bir meta analizde de rozesea ile *Demodex folliculorum* maytları arasındaki ilişkiyi inceleyen o güne dek yayınlanmış 48 çalışma değerlendirilmiş ve *Demodex* enfestasyonu ile rozasea gelişminde ilişki olduğu saptanmıştır [28].

Etyolojide *Helicobacter pylori* infeksiyonuyla ilgili ise çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada rozasea hastalarında artmış *H.pylori* prevalansı saptanırken bir çalışmada da kutanöz lezyonların *H.pylori* eradikasyonu ile düzeldiği dolayısı ile rozasea şiddetinin *H.pylori* enfeksiyonun varlığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [29, 30]. Buna karşılık az sayıdaki bu bildiriler başka çalışmalar ile doğrulanmamıştır [31, 32]. Sonuçların, çalışmaların kontrollü olmaması ve hem *H.pylori* enfeksiyonun hem de rozaseanın endemik olduğu bölgelerde yapılmasına bağlı ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür [3].

Sonuç olarak rozasea patogenezi net olarak aydınlanamamış olsa da çeşitli indükleyici nedenlerle oluşan vazodilatasyon eriteme yol açmakta aynı zamanda vasküler geçirgenliğin artmasıyla damar dışına çıkan mediyatörlere bağlı da inflamatuar yanıt uyarılmaktadır [6]. Kronik ekstravasküler sıvı birikimi bölgesel lenfatik damarlarda hasara ve buna ikincil inflamatuar ödeme neden olmakta, bu da kronik inflamasyon gelişimini açıklamaktadır [33]. Tüm bu patolojik süreçlerin tamamlanması ile rozasea kliniğini oluşturan eritem, telenjiektazi ve papülopüstüler lezyonların meydana geldiği düşünülmektedir [6].

2.4. Klinik Özellikler

Rozaseada klinik bulgular primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer bulgular geçici ya da kalıcı olabilen eritem, telenjiektaziler, papül ve püstüllerden oluşmaktadır. Çoğunlukla glabella, burun, yanaklar ve çene etkilenmektedir. Sekonder bulgular ise yanma, batma, plaklar, kuru görünüm, akut ya da kronik olabilen ödem, göz bulguları, periferal lokalizasyon ve fimatöz değişikliklerdir. Rozasea tanısı için hem primer hem de sekonder bulgulardan en az birinin varlığı gereklidir [1] (Tablo 1). Crawford ve arkadaşlarına göre yüzün santralinde, en az 3 aydır var olan kalıcı eritem tanıda en önemli bulguyu oluşturmaktadır [34]. Telenjiektaziler ise rozaseada sık görülmekle birlikte tanı için kesin gerekli kriter değildir [35] .

Tablo 1: Rozasanın primer ve sekonder bulguları

Primer bulgular	**Sekonder bulgular**
Flaşing (Geçici eritem)	Yanma, batma
Persistan eritem	Plaklar
Telenjiektaziler	Kuru görünüm
Papül ve püstüller	Ödem (akut ya da kronik)
	Göz bulguları
	Periferal yerleşim
	Fimatöz değişiklikler

2002 yılında rozasea klinik bulgulara göre eritematotelejiektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rozasea olmak üzere 4 farklı alt tipe ayrılmış ve granülomatöz rozasea adıyla da bir varyant tanımlanmıştır [1].

Eritematotelenjiektatik rozasea: Geçici eritem (flaşing) ve kalıcı santral yüz eritemi ile karakterize alt tiptir. Telenjiektaziler sıklıkla bulunmasına karşın tanı için gerekli değildir. Kulaklar, boyun, göğsün üst kısımları da etkilenebilir [35].

Papülopüstüler rozasea: Kalıcı santral fasyal eritem ile geçici papül veya püstüller ile karakterli kliniktir. Yanma ve batma görülebilir. Perioral, perinazal ya da perioküler alanlar etkilenebilir. Yüzde uzamış eriteme bağlı yumuşak bir ödem ve flaşing görülebilir. Bazı hastalarda ise özellikle alın, glabella, üst göz kapakları, burun ve yanakları etkileyen sert, gode bırakmayan bir ödem meydana gelebilir, bu anormal klinik ise Morbihan hastalığı olarak adlandırılmaktadır [35].

Fimatöz rozasea: Deride kalınlaşma ve düzensiz nodüller ile karakterlidir. Deri yüzeyi çukurcuklu görünümdedir ve folikül ağızları genişlemiştir [35]. Fimatöz değişiklikler aşırı inflamatuar infiltrasyona, bağ doku hipertrofisine, fibrozis ve aşırı sebase bez hiperpilazisine bağlı ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla eritematotelenjiektaztik ya da papülopüstüler rozaseadan sonra ya da eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Fimatöz rozasea çoğunlukla burunda rinofima şeklinde

görülmekle beraber çenede (gnatofima), alında (metofima), göz kapaklarında (bleferofima) ve kulaklarda (otofima) da görülebilir [35].

Oküler rozasea: Oküler rozasea, rozasealı olguların yaklaşık %20'sinde (%3-58) görülmektedir [36, 37]**.** Oküler bulgu ve semptomlar hastaların %20'sinde kutanöz bulgulardan önce meydana gelmektedir [35]. Sulantılı ya da kızarık görünüm, yabancı cisim hissi, yanma-batma, kuruluk, kaşıntı, ışığı karşı hassasiyet, bulanık görme, konjunktivada ve göz kapaklarının köşelerinde telenjiektaziler ya da göz kapaklarında ve perioküler bölgede eritem görülebilir. Blefarit, konjonktivit ve göz kapaklarının köşelerinde düzensizlikler gelişebilir. Oküler rozasealı olguların %78'inde görülen meibomian bezindeki disfonksiyona bağlı olarak lipid sekresyonu azalmakta böylelikle stafilakokların üremesine uygun ortam meydana gelmekte, şalazyon ve hordoleum gelişimi artmaktadır [35, 38]. Bazı hastalar punktat keratit, korneal infiltrasyonlar, ülserler ya da marjinal keratit gibi korneal komplikasyonlara bağlı olarak görme yetilerini kaybedebilirler [36]. Oküler rozasea şiddeti ile kutanöz bulguların şiddeti arasında ilişki mevcut değildir [35]. Buna karşın oküler rozaseanın şiddetli olduğu olguların şiddetli flaşing ataklarına eğilimli oldukları öne sürülmüştür [39].

Granülamatöz rozasea: Bu form bir klinik alt tip olmayıp skar bırakabilen sert sarı, kahverengi, kırmızı papül ya da nodüller ile karakterli bir rozasea varyantıdır [40]. Lezyonlar rozaseada görülen papül ve püstüllere göre daha az inflamatuar olup normal görünümlü deri üzerinde yanaklarda, periorifisyel alanda ve sıklıkla da alt göz kapaklarına yerleşim göstermektedir [1]. Olguların %15'inde yüz dışında tutulum görülebilir [41]. Çoğunlukla klasik rozasea ile ortaya çıkmakla beraber, tanı için klasik rozasea bulgularına gerek yoktur [1].

2.5.Tedavi

2.5.1.Tedavi Amaçları ve Tedavi Yanıtı Değerlendirme Ölçütleri

Rozaseada hiçbir tedavi ile kür sağlanamamaktadır, tedavide amaç hastalığı kontrol altına alabilmek ve hastanın rahatsızlığını en aza indirebilmektir [42].

Tedavi planı klinik tiplere ve hastalık şiddetine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle tiplendirme ve evrelendirme sistemine göre öncelikle alt tipi belirlemek ve hastalık şiddetini saptamak gerekmektedir. Evrelendirme sistemi bulguların ve semptomların şiddetine dayanmaktadır. Bir hafif hastalığa iki orta şiddette hastalığa üç ise şiddetli hastalığa eş değerdir [42]. Tedavi takibinde ise yine bu skorlama sistemi kullanılabilir.

Rozasea tedavisi üç basamaklı olup ilk basamak hastalığı alevlendiren faktörlerden kaçınmak, ikinci basamak güneşten korunmak ve son basamak ise topikal ve sistemik tedaviler, lazer ve ışık sistemleri ve cerrahi tedavi seçenekleridir.

2.5.2.Genel Önlemler

Rozasea pek çok faktörden etkilenebilir ve bu durum bulgu ve semptomların tetiklenmesine yol açabilir. Özellikle yanma ve sıcak basmasını önleyebilmenin en etkili yolu bu tetikleyici faktörlerden kaçınmaktır [43]. Bir çalışmada rozasea hastalarının %78'inin hastalığı tetikleyen faktörlerden kaçınmanın, etkili olduğunu ya da en azından hastalığı kontrol altına almada etkili olduğunu düşündükleri saptanmıştır [44]. Tetikleyen nedenler hastadan hastaya farklılık göstermektedir. En fazla etkiyi sağlayabilmek için hastaların özgül tetikleyici faktörlerin farkına varması ve sonrasında tetikleyicilerden kaçınmayı mümkün olduğunca günlük rutine almaları gerekmektedir [43] (Tablo 2).

Tablo 2: Rozaseayı tetikleyen faktörler ve başa çıkabilme yöntemleri [43]

Rozaseayı tetikleyen faktörler	**Kaçınma stratejileri**
Yiyecek ve içecekler Karaciğer Yoğurt, ekşi kremalar Domates, ıspanak, muz, avakado, kırmızı erik, incir, kuru üzüm, çikolata ve vanilya, soya sosu, sirke Sıcak ve baharatlı besinler Alkol ve sıcak içecekler	Tetikleyen gıdalardan uzak durmak
Emosyonel durum: Stres ve anksiyete	Yoga gibi stresle başa çıkabilme yöntemleri
Hava koşulları: Güneş ışığı, Soğuk ve rüzgarlı hava Sauna, hamam gibi sıcak alanlar	Güneş koruyucu kullanımı Kar maskesi ve eşarp kullanımı Sıcak aktivitelerden kaçınma
Cilt bakım ürünleri: Alkol ve parfüm içerikli kozmetikler	İritasyon yapan ürünlerden kaçınma
İlaçlar: Vazodilatatörler, topikal steroidler	Bu ilaçları kullanmaktan kaçınma
Medikal durumlar: Menapoz Kronik öksürük yapan hastalıklar	Kaçınılamaz
Fiziksel uyaranlar: Egzersiz, ağır kaldırma	Ağır egzersizlerden kaçınma

2.5.3.Güneş Koruyucular

Güneş ışınları rozaseanın etyopatogenezinde önemli role sahip olduğu için güneşten korunma rozasea tedavisinde en önemli basamaktır. Geniş spektrumlu ve titanyum dioksit ve çinko oksit gibi fiziksel blokaj yapan ürünler tercih edilmelidir; ancak bazı güneş koruyucular kutanöz iritasyonu tetikleyebilir ve eritem meydana getirebilir. Yanmayı ve eritemi azaltmak amacıyla silikon eklenmiş ürünler tercih edilebilir. Özellikle dimetikon ve siklometikon formunda silikon içeren ürünler iritasyon özelliği olmayan, akne oluşturmadan oklüzyon sağlayarak transepidermal sıvı kaybını önleyen ve kolay uygulanabilen preperatlardır [45].

2.5.4.Topikal Tedaviler

Rozasea tedavisinde yalnız üç topikal ilaç FDA onay almıştır. Tümü papül püstül ve eritem kontrolünde kullanılabilir. Bunlar: % 0.75 ve %1 metranidazol, %10 sodyum sulfasetamid ve %5 sülfür kombinasyonu ile %15 azeleik asittir [45]. Bu ürünler dışında benzoil peroksit, eritromisin, klindamisin, takrolimus, tretinoin, permetrin ve topikal C vitamini de tedavide kullanılabilmektedir.

Metranidazol: %1 ve %0.75 olarak iki ayrı preperatı mevcuttur. Günde bir kez uygulanması yeterlidir. Eritem papül ve püstüllere etkilidir. Bir çalışmada iki ayrı konsantrasyondaki preperatların günde bir kez uygulanması ile eritem papül ve püstüllerdeki azalma ile tedavi uyumu ve güvenlik açısından fark olmadığı saptanmıştır [46]. Metranidazolün gebelik kategorisi B'dir [45]

Sodyum sülfasetamid ve Sülfür: %10 Sodyum sulfasetamid ve %5 sülfür kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Sulfanomid hipersensitivitesi olanlarda ve böbrek hastalığı olanlarda kullanımı kontrendikedir [45].

Azelaik asit: Etkisini metranidazol gibi nötrofillerden reaktif oksijen ürünleri salınımını inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Tedavi sırasında yanma, batma, kaşıntı gibi geçici yan etkiler görülebilir [45].

Benzoil peroksit: Rozaseada kullanımı ile eritem, papül ve püstüllerde hızlı düzelme bildirilmektedir, ancak özellikle deri bariyer disfonksiyonu olan bazı hastalarda eritemde ve yanma-batmada alevlenmeler görülebilir. Klindamisinle kombine preperatları da rozaseada kullanılabilir. Gebelik kategorisi C'dir [45].

Eritromisin ve Klindamisin: Eritromisinin günde iki kez kullanımı ile eritemde azalma, papül ve püstüllerde baskılanma bildirilmiştir. Geçici batma ve kuruluk görülebilir [47]. Klindamisinin günde iki kez uygulanmasının oral tetrasiklin kullanımı ile benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Topikal klindamisin tetrasiklinlere göre püstül eradikasyonunda daha etkili bulunmuştur [48]. Her iki topikalin de gebelik kategorisi B'dir [45].

Takrolimus: Takrolimusun rozaseada kullanımı ile ilgili geniş çalışma serileri mevcut olmayıp steroidle indüklenen rozasea benzeri erüpsiyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir [49].

Tretinoin: Topikal tretinoin uzun süreli tedavide papiller ve retiküler dermiste bağ doku rejenerasyonunu tetiklemekte ve dermal inflamasyonu baskılamaktadır. İritasyon yapıcı etkisi etkisi nedeniyle genellikle tedavide tercih edilmemektedir [50].

Topikal C Vitamini: Az sayıda çalışmada bu preperatlar rozaseada eritemi azaltmak amacıyla kullanılmıştır. %5'lik formu ile yapılan bir çalışmada 12 hastanın 9'unda eritemde düzelme saptanmıştır. Bu etkinin L-askorbik asitin antioksidan etkisine bağlı olarak rozaseada inflamasyonun baskılanması ile meydana gelebileceği öne sürülmüştür [6].

Permetrin: %5 permetrin krem de rozaseada kullanılabilmektedir [37]. %5 permetrin krem ile %0.75 metranidazol jelin rozaseada papül ve püstül tedavisinde benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir [51]. Gebelik kategorisi B'dir.

Topikal tedaviler ile eritematotelenjiektatik tipteki rozaseanın tedavisi güçtür [37]. Son dönemde yüksek selektif alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan % 0.5 **brimonidin jel** rozaseada eritem tedavisinde etkili olarak bildirilmektedir.

Brimonidin jelin günde bir kez kullanımı ile uzun süreli vazokonstrüksiyon sağlanabilmektedir, taşiflaksi ve rebound fenomeni de bildirilmemiştir [52] .

2.5.5.Sistemik Tedaviler

Rozaseda sistemik tedavi topikal tedavilere yanıtsız olgularda tercih edilmektedir. En sık kullanılan tedavi ajanları tetrasiklin, doksisiklin ve metranidazoldür. Rozaseada sistemik tedavi ajanlarından FDA tarafından yalnız doksisiklin anti-inflamatuar dozda onaylanmıştır [37].

Tetrasiklinler: Tetrasiklinler rozaseada 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmalarına karşın rozaseada kullanımında FDA onayı mevcut değildir. Bulgu ve semptomlarda belirgin düzelme olması için 3-4 haftalık bir tedavi süresi gereklidir [53]. 250 mg/gün dozunda kullanımı etki için yeterlidir.

Kontrollü çalışmalar olmamasına karşın ikinci kuşak tetrasiklinler olan minosiklin, doksisiklin hyclate, doksisiklin monohidrat da benzer etkinliğe sahiptir. İkinci kuşak tetrasiklinler daha uzun yarı ömre, gelişmiş biyoyararlanıma ve daha az gastrointestinal yan etkilere sahiptirler. Gebelikte kullanımları kontrendikedir [45].

Makrolidler: Makrolid tedavisi tetrasiklinlere intolerans, direnç, alerji varlığı ya da gebelik, laktasyon, 12 yaş altı hastalar gibi tetrasiklinlerin kullanılamadığı durumlarda tercih edilmektedir. Eritromisin gibi birinci kuşak makrolidlerin yanında ikinci kuşak makrolidler olan klaritromisin ve azitromisin de rozaseada etkilidir [45].

Metranidazol: Metranidazol kullanımı rozaseada FDA tarafından onaylanmamıştır. Kontrolsüz klinik çalışmalara ve çift-kör metranidazol ve tetrasiklin karşılaştırmasını içeren çalışmalara dayanılarak tedavide tercih edilebilir [35]**.** Oral metranidazolün rozaseada tetrasiklinler kadar etkili olduğu gösterilmiştir [54]. Önerilen günlük doz 250-1000 mg'dır [35]. Gebelik kategorisi B'dir [45].

İzotretinoin: Şiddetli inflamatuar rozasealı olgularda tercih edilebilir. İzotretinoinin rozasea hastalarında kullanımı ile ilgili geniş hasta grupları ile yapılmış çalışmalar mevcut değildir. Özellikle antibiyotik kullanımına direnç gelişen olgularda tercih

edilebilir ancak gebelikte kontrendike olması kullanımını sınırlamaktadır. Rozaseada genellikle 0.2-0.5 mg/kg/gün dozları tercih edilmektedir ancak son dönemde 0.1-0.2 mg/kg/gün gibi düşük dozda kullanımları ile de oldukça etkili sonuçlar bildirilmektedir [55, 56]. Aynı zamanda izotretinoin, henüz belirgin fibrozis gelişmemiş rinofimalı olgularda nazal hacmi azaltması nedeniyle de girişimsel tedaviler öncesinde tercih edilebilir [36, 57].

2.5.6. Lazer ve Işık Tedavileri

Rozaseada vasküler lazer tedavisi 1980'lerde başlamıştır. Lazer ve ışık tedavileri ile rozaseada anormal vasküler yapıların selektif fototermoliz yolu ile destrüksiyonu sonucu telenjiektazi tedavisi sağlanmaktadır. Bu tedavi yöntemleri hedefe spesifik dalga boyunda ışınım yaparlar, bu spesifik dalga boyunda ışığı absorbe eden hedefe ise kromofor denilmektedir. Hemoglobin vasküler lezyonların tedavisinde hedef kromofordur, hemoglobinin ışığı absorbe ettiği spesifik dalga boyunda filtreler seçilerek enerjinin kan damarlarında sınırlı kalması sağlanmakta böylece çevre dokularda hasar ve skarlaşma engellenebilmektedir [6]. Lazer ve ışık sistemleri ile telenjiektazi tedavisine ek olarak termal yolla indüklenen fibroblast ve endotelyal proliferasyonu ile ya da sitokin, büyüme faktörü ve ısı şok proteinlerinin aktivasyonuna yol açan endotelyal bozulma ile de etki sağlandığı düşünülmektedir. Böylece dismorfik dermal bağ dokunun yeniden yapılandırılması ve epidermal bariyerin güçlendirilmesi de sağlanmaktadır [45]. Bu sayede rozasea tedavisinde telenjiektazi ve eritem düzeylerinde düzelme ile birlikte bölgeye kan akımının da azalması ile flaşing ataklarının sıklığında ve inflamatuar lezyonlarda azalma meydana gelebileceği öne sürülmektedir [3]. Ek olarak 2004 yılında yayınlanmış, rozasealı hastalarda lazer tedavisinin etki mekanizmasını araştıran bir çalışmada lazer tedavisi ile vasküler yapılardaki destrüksiyona ek olarak sinir lif yoğunluğunda ve yüzeyel sinirlerde azalma olduğu saptanmıştır. Böylece damarlardaki hasara bağlı nörotrofik madde salınımında azalma ve inflamatuar yanıt ile ilişkili olan Substance P düzeylerinde azalma meydana geldiği, bu durumun da rozaseada klinik düzelmeye neden olduğu öne sürülmüştür [58].

Lazer ve ışık tedavileri uygulanırken dalga boyu, enerji, atım süresi ve spot çapı gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Dalga boyu uzadıkça ışın daha derine penetre olmakta dolayısıyla derin dermis yerleşimli, geniş çaptaki vasküler lezyonların tedavisinde uzun dalga boyuna sahip lazer ve ışık tedavileri daha etkili olmaktadır. Benzer şekilde kısa dalga boyundaki ışınım ile yüzeyel yerleşimli ince çaptaki telenjiektaziler tedavi edilebilir; ancak kısa dalga boyundaki ışınlar epidermal ve dermal melanin ile daha kolay etkileşime girebilmekte bu da hiperpigmentasyon riskini artırabilmektedir. Bu nedenle kısa dalga boyundaki ışınlar genellikle deri tipi 1 ya da 2 olan hastalarda tercih edilmektedir [6].

Doz hedef lezyona göre belirlenmelidir. Geniş damarlar ısınmak için daha fazla enerji gereksinimi gösterirken, küçük çaplı damarlar hızla ısındıkları için daha düşük enerji seviyeleri ile tedavi uygun olmaktadır. Atım süresi ise hedef dokunun termal gevşeme zamanına bağlı belirlenmektedir. Termal gevşeme zamanı hedef kromoforun ışına maruz kaldıktan sonraki doku sıcaklığının yarıya düşmesi için gerekli süreyi ifade etmektedir. Isının çevre dokulara yayılmadan hedef dokuda sınırlı kalabilmesi için atım süresinin epidermal termal gevşeme zamanından uzun, hedef kromoforun termal gevşeme zamanına eşit ya da daha kısa olması gerekmektedir. Atım süresi kısaldıkça daha güçlü etki ortaya çıkmakla beraber süre hedef kromoforun termal gevşeme zamanından daha kısa olursa çevre dokuda ısının yayılımına bağlı termal hasar ortaya çıkabilmektedir bu nedenle uzun atım süreleri daha güvenlidir. Atım, tek atım halinde uygulanabilmekle birlikte belirli aralıklarla çoklu atımlar da uygulanabilmektedir. Özellikle yüksek dozlarda çoklu atımlarda atım aralarındaki bekleme süreleri çevre dokuda soğumaya olanak sağlayarak hasarın en aza indirilmesini sağlamaktadır [6].

Spot boyutu ise hem ışığın penetrasyonunu hem de tedavi süresini etkilemektedir. Spot boyutu arttıkça ışın daha derine penetre olabilmektedir, ayrıca spot boyutunun artması ile tedavi süresi kısalarak tedavi sırasındaki konfor artmakta, tedavi uyumu kolaylaşmaktadır[6].

Eritem ve telenjiektazi tedavisinde kullanılan non-ablatif lazer ve ışık sistemleri çok çeşitli olmakla beraber dalga boylarına göre sınıflandırılabilirler.

Kısa dalga boyuna sahip lazerler: Kısa dalga boyundaki lazerler yüzeyel kan damarları ve kalıcı eritem için en uygun seçeneklerdir [59, 60].

Pulsed dye lazer 585-595 nm,

Uzun atımlı pulsed dye lazer 595 nm

KTP lazer 532 nm

Uzun dalga boyuna sahip lazerler: Derinde yer alan ve daha geniş çaptaki kan damarlarının tedavisi için en uygun lazer seçenekleridir [60].

Diod lazer 800-810 nm

Uzun atımlı alexandrite lazer 755 nm

Nd-YAG lazer 1064 nm

Intense pulsed light: IPL 1990'da Goldman ve Eckhouse tarafından geliştirilmiş olup piyasaya sürülmesi 1994 yılında olmuştur [61]. IPL polikromatik, birbirine paralel olmayan ışık yayan bir ışık kaynağıdır. Monokromatik ve paralel ışınım yapmaması nedeniyle lazer kabul edilmemektedir [62]. 420 nm'den 1200 nm'e kadar ulaşabilen farklı dalga boylarında ışınım yapabilmektedir [6] Filtrelerin kullanımı ile istenen dalga boyu seçilebilmekte farklı derinliklere ulaşılarak farklı kromoforlar hedeflenebilmektedir. Böylece epilasyon, vasküler lezyon tedavileri, rozasea, Civatte poikilodermas, lentigo, efelis, fotoyaşlanma tedavisi gibi farklı birçok amaçla kullanılabilmektedir [63].

IPL rozaseada flaşingte, kan akımında, telenjiektazi yaygınlığı ve eritem yoğunluğunda azalmayı sağlamaktadır [10, 64]. Etkilerinin hedef kromofor olan hemoglobin üzerindeki etkisiyle vasküler yapılarda destrüksiyona yol açarak, sitokin değişiklikleri ve termal etkiler ile de dermal yeniden yapılanma sağlayarak meydana geldiği düşünülmektedir. IPL tedavisi ile dermal yeniden yapılanmanın araştırıldığı bir çalışmada histopatolojik değerlendirme ile yeni dermal kollajen oluşumu gösterilmiştir [65]. Yeni kollajen oluşumu ile rozaseada bütünlüğü bozulmuş dermal bağ doku yeniden yapılandırılarak pasif dilatasyonun ve buna bağlı ikincil

inflamasyonun önüne geçilebilir [6, 7]. Böylelikle vazodilatasyona bağlı gelişen eritem ve telenjiektaziler ile vasküler geçirgenlikte artışa bağlı ortaya çıkan inflamasyona sekonder oluşan papül ve püstüllerde düzelme meydana gelebileceği öne sürülmüştür [7].

IPL, lazer sistemlerinde kullanılan problara göre daha geniş bir proba sahiptir; bu da tedavi süresinin kısalmasını, tedavi konforunun artmasını sağlamaktadır [5]. Aynı zamanda enerjinin iki ya da daha fazla atıma bölünmesini sağlayan sistem sayesinde atım aralarında derinin soğumasına olanak sağlanmakta bu da yan etki riskini azaltmaktadır [5].

IPL geniş spot boyutu sayesinde tedavi kolaylığı, yüzeyel telenjiektazilere ve buna bağlı eritem ile derin damarların tedavisine olanak sağlaması ve dermal yeniden yapılanma oluşturması nedeniyle tercih edilmektedir [45]. Aynı zamanda düşük yan etki insidansına sahiptir [10, 64-66].

Rozaseada IPL tedavisi ile ilgili belirlenmiş bir protokol bulunmamaktadır. Yapılan az sayıdaki çalışmada tedavi dozları, seans sayısı ve seans aralıkları farklılıklar göstermektedir. Ancak genel yaklaşım tedaviye deri tipine göre başlamak ve hastanın toleransı ve meydana gelen yan etkiler gözlemlenerek dozu kademeli olarak arttırmaktır. Seans aralıkları da çalışmalarda farklılık göstermektedir, ancak çoğunlukla 3 ya da 4 haftalık aralıklar tercih edilmektedir [5-9, 64].

Rozaseada vasküler yapıların tedavisinde kullanılan bu ışık ve lazer sistemleri dışında, rinofima tedavisinde karbon dioksit ($CO_{2)}$, Erbium:YAG, Yttrium Scandium Gallium Garnet(YSGG) gibi ablatif lazerler kullanılmaktadır [2, 60, 67].

2.5.7.Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedaviler rozaseada yalnız rinofima tedavisinde tercih edilmektedir. Dermabrazyon, elektrokoterizasyon, radyofrekans ile elektrocerrahi işlemleri uygulanabilir [45, 60]. Genellikle en iyi kozmetik sonuç alabilmek için kombine tedaviler tercih edilmektedir [45].

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na Aralık 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzeri rozasea tanısı alan 35 hasta dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.1.1.Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

Klinik bulgular ile rozasea tanısı almış ve çalışmaya onay vermiş olmak

Eritematotelenjiektatik tipte ya da hafif-orta şiddette papülopüstüler rozasea hastası olmak

Fitzpatrick deri tipi 1-4 olan hastalar

Rozasea için uygulanan topikal tedavilerin en az 2 hafta önce kesilmiş olması

Rozasea için uygulanan sistemik tedavilerin en az 4 hafta önce kesilmiş olması

3.1.2.Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Şiddetli papülopüstüler, fimatöz ya da oküler rozasea hastaları

Fitzpatrick deri tipi 5-6 olan hastalar

Daha önce lazer tedavisi almış olmak

Yüzü etkileyen diğer deri hastalıklarının varlığı

Fotosensitif hastalığı olanlar

6 aydan daha kısa süre önce isotretionin tedavisi almış olmak

Aspirin, NSAİİ, antikoagülan tedavi alıyor olmak

Tetrasiklin gibi fotosensitizan ilaç alıyor olmak

Altın tedavisi alıyor olmak

Koagülopati varlığı

Vitiligo hastaları

Diabetes mellitus hastaları

Epilepsi hastaları

Keloid ve hipertrofik skar öyküsü

Kalp pili varlığı

Melanom öyküsü

Alkol bağımlılığı

Gebelik, laktasyon varlığı

Aktinik hasarlanma varlığı

3.2.Çalışma Planı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı' na başvuran hastalardan klinik bulguları rozasea ile uyumlu olanlar IPL tedavisine uygunluk kriterleri açısından değerlendirildi. Tedaviye uygun kriterleri karşılayan hastaların oluru alınarak yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri kaydedildi. Deri tipi Fitzpatrick deri tipine göre belirlenerek kaydedildi [68] (Tablo 3).

Tablo 3**:** Fitzpatrick deri tipi sınıflandırması

DERİ TİPİ	YANAR	BRONZLAŞIR
TİP 1	Her zaman	Asla
TİP 2	Genellikle	Zor
TİP 3	Bazen	Orta
TİP 4	Nadiren	Kolayca

Klinik Şiddet Belirleme:

Hastaların rozasea tipleri belirlendi, 2004 yılında belirlenmiş olan rozaseada şiddetlendirme sistemine göre hastalık şiddetleri saptandı [42]. Şiddet derecelendirmesi yapılırken eritematotelenjiektatik rozaseada eritem, telenjiektazi ve semptom şiddetlerine dayandırılarak, papülopüstüler rozaseada ise papül ve püstül

sayıları ile semptom şiddetlerine dayandırılarak 1 hafif klinik bulgulara, 2 orta şiddette hastalığa, 3 ise şiddetli hastalığa karşılık gelen klinik derecelendirme sistemi esas alındı. Ek olarak rozasea bulguları olan eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddetleri ayrı ayrı 0-3 arasında skorlandırılarak kaydedildi.

Fotoğraflandırma ve Dermatoskopik Değerlendirme:

Hastalık şiddetinin ve bulguların değerlendirilmesine ve takibine yardımcı olabilmesi adına tüm yüz fotoğrafları çekildi. Fotoğraflandırmada Sony Cyber Shot 12.1 megapiksel dijital fotoğraf makinesi kullanıldı. Bu fotoğraflandırmalar her hastada aynı ortamda, aynı uzaklıktan, aynı açıyla, aynı ışıkta ve aynı büyütme kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastalığın kişinin yüzünde en şiddetli olduğu bölgenin tayini yapılarak bu bölgeden eritem ve telenjiektazi düzeyini değerlendirebilmek amacıyla dermatoskopik değerlendirme ve sonrasında fotoğraflandırma yapıldı. Dermatoskopik değerlendirmede Dermlite Hybrid el dermatoskopu kullanıldı.

Vizüel Analog Skala (VAS) ile Semptom Değerlendirmesi

Semptomların şiddetini saptayabilmek amacıyla vizüel analog skala ile semptom değerlendirmesi yapıldı. VAS, hastaların kişisel değerlendirmelerinin saptanması açısından oluşturulmuş bir skala olup bu skalaya göre hastalardan semptomları için 0 ile 10 arasında bir puan vermesi istenir. 10 puan hasta için en kötü klinik durumun karşılığı iken, 0 puan beklenen en iyi klinik durumun karşılığıdır. Rozasea semptomları olan eritem, sıcak basması, kuruluk, yanma, kaşıntı, şişlik, cilt hassasiyeti şiddetleri sorgulanarak puanlandırıldı.

Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) :

Hastalara, hastalıklarının o dönemdeki günlük yaşama olan etkilerini belirleyebilmek amacıyla DYKİ skalası uygulandı. DYKİ mevcut dermatolojik rahatsızlığın kişinin yaşantısı üzerinde olan etkilerini anlamaya yönelik hazırlanmış olan semptomlar, duygular, günlük aktiviteler, boş vakitlerin değerlendirilmesi, okul/iş hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi parametrelerini içeren 10 sorudan oluşmaktadır (Tablo 4). Sorular cevaplanırken kolay hatırlanabilmesi amacıyla son bir hafta içindeki durumun değerlendirilmesi istenir. Cevaplar ilgisiz/ hiç yok, hafif, fazla ve oldukça fazla seçeneklerinden oluşmaktadır; değerlendirmede sırasıyla bu cevaplara karşılık 0, 1, 2 ve 3 puanları verilmekte ve elde edilen puanlar toplanmaktadır. Dolayısıyla minimum değer 0 iken maksimum değer 30 olmaktadır. Toplam skor değeri arttıkça hastalığın günlük yaşam üzerine olan etkileri artmaktadır. Skorların sabit olması nedeniyle bu ankette değerlendiricilere bağlı farklılıklar gözlemlenmemektedir [69].

Tablo 4: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi testi [69]

1.Son 1 haftadır cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
2.Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
3.Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
4. Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
5.Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
6.Geçtiğimiz hafta içerisinde cilt problemleriniz herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
7.Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? Evet Hayır Eğer hayır ise cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
8.Geçtiğimiz hafta içerisinde cildiniz; partneriniz yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
9. Son bir haftada cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
10.Son bir haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (Zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi) Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

3.3.Tedavi Uygulanması

Hastalara 4 haftalık aralıklar ile toplam 6 seans IPL tedavisi uygulandı.

Tedavi sırasında Cutera Xeo LimeLight 520-1100 nm IPL sistemi kullanıldı (Resim 1). Sistemdeki 560 nm dalga boyunda ışınım yapan B ve 580 nm dalga boyunda ışınım yapan C modları seçildi (Tablo 5). Tedavide kullanılan spot boyutu 10x30 mm idi.



Resim 1: Çalışmamızda kullanılan IPL cihazı

Tablo 5: Çalışmamızda kullanılan Cutera Xeo LimeLight cihazındaki IPL tedavi programları

Program	**Dalga boyu**	**Atım süresi genişliği**	**Soğutma derecesi**
A	520 nm	2-12 msn	5 ^{0}C
B	560 nm	5-29 msn	5 ^{0}C
C	580 nm	10-60 msn	10 ^{0}C

3.3.1.Tedavi Öncesi Hazırlık:

Değerlendirmeyi takiben hastalara deri tiplerine uygun dozlarda intense pulsed light uygulaması planlandı. Tedavi öncesinde hastaların yüzlerine herhangi bir topikal ajan kullanmamaları önerildi. Her tedavi seansı öncesi klinik ve dermatoskopik fotoğraflandırmalar yapıldıktan sonra uygulama öncesi yüze ince bir tabaka ultrason jeli uygulandı. Göz korumasını sağlayabilmek amacıyla pamuk kapatıcı ve koruyucu gözlük kullanıldı, hastalara seans boyunca gözlerini kapalı tutmaları söylendi (Video).

3.3.2.Uygulama:

Deri tipine göre öncelikle düşük dozda 17-19 j/cm^2 ile C modunda başlanarak hastanın tedaviyi tolere edebilmesine bağlı olarak 16-18 j/cm^2 ile B moduna geçilerek kademeli olarak 26 j/cm^2' ye dek doz artışı uygulandı. Atımların nevüsler üzerine, kaş ve periorbital bölgeye uygulanmamasına dikkat edildi (Video). Hastalara toplamda 6 seans olmak üzere dört haftalık aralıklar ile IPL tedavisi uygulandı.

3.3.3.Tedavi Sonrası Bakım:

Tedavi sonrasında buz kalıbı tatbiki yapılarak hastalar 20 dk gözlendi ve sonrasında tedavi bölgesine güneş koruyucu uygulandı. Tedavi sonrası özellikle ilk 2 günde oluşabilecek yan etkiler anlatılarak hastalar uyarıldı, yan etki gelişiminde hastalar değerlendirildi. Hastalara tedavi süresince mutlak güneş koruyucu kullanımı önerildi.

3.4.Hasta Takibi

Hastalar 6 seanslık tedavi bitiminden 4 hafta sonra değerlendirildi. Bu değerlendirmede:

1-Klinik şiddeti saptamak amacıyla rozasea tipine göre şiddet dereceleri belirlendi

2-Rozasea bulguları olan eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddetleri belirlendi
3-Tüm yüz fotoğrafları ile hastalık şiddetinin en yoğun olarak saptandığı yüz bölgesinden dermatoskopik fotoğraflar çekildi.
4- Rozasea semptomları olan eritem, sıcak basması, kuruluk, yanma, kaşıntı, şişlik, cilt hassasiyeti şiddetleri VAS ile sorgulandı.
5- Tedavi sonrasındaki yaşam kalitesini saptayabilmek adına DYKİ uygulandı.

Her seans sonrasında hastalar meydana gelebilecek eritem, purpura, ağrı, ödem, ekimoz, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve nekroz gelişimi açısından değerlendirdi ve bir sonraki seans öncesinde sorgulandı, meydana gelen yan etkiler kaydedildi.

3.5.Etkinliğin Değerlendirilmesi

Etkinlik değerlendirmesi klinik değerlendirme, fotoğraflandırma, dermatoskopik inceleme, VAS ile semptom değerlendirmesi ve DYKİ ölçümlerine dayandırılarak yapıldı.

1-Klinik değerlendirme: Klinik fotoğraflandırmalara dayanarak tedaviden görülen fayda oranları saptandı. Kötüleşme ve değişiklik olmaması dışında görülen fayda yüzdeleri %25'in altı hafif gelişme, %25-50 arası orta gelişme, %50-75 arası iyi gelişme ve %75'in üzeri mükemmel gelişme olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve sonrasında, rozasea bulguları olan eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddet skorlarındaki azalma oranları ayrı ayrı hesaplandı.

2-Dermatoskopik değerlendirme: Eritem ve telenjiektazi düzeylerindeki düzelmenin objektif değerlendirilebilmesi amacıyla dermatoskopik fotoğraflara dayanarak eritem ve telenjiektazide düzelme yüzdeleri saptandı. Telenjiektazilerde düzelme yüzdesi değerlendirilirken tedavi öncesine göre vasküler yapıların çap ve uzunluklarda azalma ile silinme oranları araştırıldı. Kötüleşme, değişiklik olmaması, %25'in altında düzelme, %25-50 arası düzelme, %50-75 arası düzelme, %75'in üzerinde düzelme ve tamamen düzelme üzerinden değerlendirmeler yapıldı.

3-VAS değerlendirme: VAS ile semptom skorlarında tedavi sonrasında meydana gelen değişiklikler değerlendirildi.

4-DYKİ değerlendirmesi: Tedavi sonrasındaki DYKİ skorlarında, tedavi öncesindeki DYKİ skorlarına göre azalma oranına bakılarak tedavinin günlük yaşama olan katkısı saptanmaya çalışıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

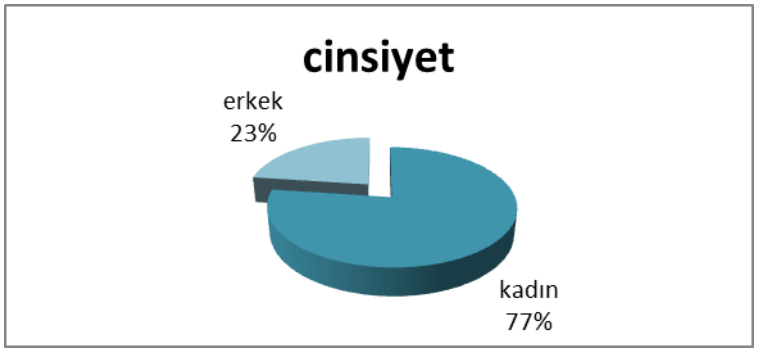
Veriler SPSS 16.0 sistemine kaydedildi. Veriler değerlendirilirken birbirine bağımlı iki örneğin aynı dağılımı gösterip göstermediğini belirlemek için *Wilcoxon işaretli sıra testi,* kategorik verilerin karşılaştırılması gereken durumlarda *ki-kare testi,* iki sürekli değişkenin doğrusal ilişkisinin derecesinin ölçümünde *Pearson Korelasyon Testi* kullanıldı. Veriler ortalama ±standart sapma, yüzde olarak hesaplandı. Tüm testlerde alfa serbestlik derecesi 0.05 olarak değerlendirildi ve hesaplanan p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi

4.BULGULAR

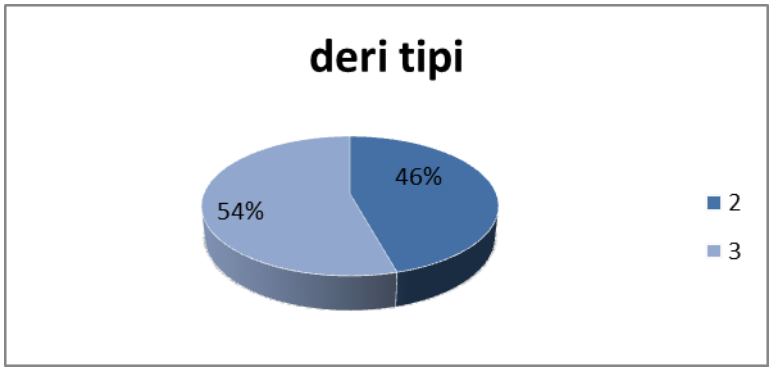
4.1 Genel Bulgular

4.1.1 Yaş, Cinsiyet, Deri Tipi Dağılımı

Çalışmaya uygun kriterlere sahip olup oluru alınan 35 hasta dahil edildi. Bu hastaların 27'si (%77) kadın, 8'i (%23) erkekti (Şekil 1). Yaş aralığı 27-56 arasında olup ortalaması 44.7±7,56 idi. Hastalık süresi ortalaması 6.82 ±4.37 yıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 16 hastanın (%45.7) deri tipi 2, 19'unun (%54.3) deri tipi 3'tü. Deri tipi 1 ve 4 olan hasta yoktu (Şekil 2).



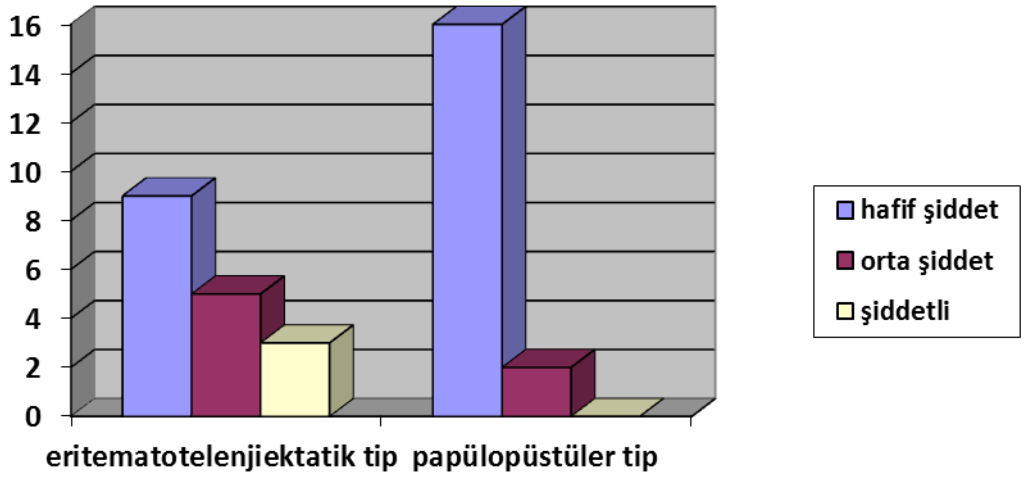
Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların deri tipi dağılımı

4.1.2 Rozasea Tipi ve Klinik Şiddeti

Hastaların 17'si (%48.6'sı) eritematotelenjiektatik tipte rozasea hastası iken 18'i (%51.4'ü) papülopüstüler tipte rozasea hastası idi. Eritematotelenjiektatik tipte rozaseası olan 17 hastanın: 9'u hafif, 5'i orta, 3'ü ise şiddetli hastalığa sahipken, papülopüstüler tipte rozaseası olan 18 hastanın 16'sı hafif, 2'si orta şiddette hastalığa sahipti (Şekil 3).



Şekil 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların rozasea tiplerine göre klinik şiddet dağılımları

Tedavi öncesinde 0-3 arası skorlamaya dayandırılarak yapılan eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddeti değerlendirmesinde eritem şiddeti ortalaması 1,97±0,70, telenjiektazi şiddeti ortalaması 1,80±0,76, papül şiddeti ortalaması 0,60±0,7, püstül şiddeti ortalaması ise 0,28±0,51 idi.

4.1.3 Tedavide Uygulanan IPL dozları

Tedavi boyunca uygulanan toplam doz ortalaması 121±8 j/ cm^2 her bir seansta uygulanan doz aralığı 16-26 j/ cm^2 arasında idi.

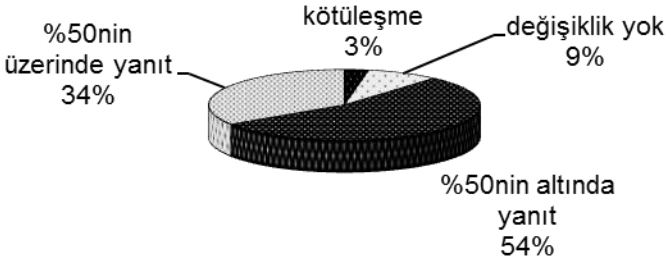
4.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

4.2.1. Klinik Değerlendirme Sonuçları

Tedavi sonrasında hekim tarafından hastanın tedaviden fayda görme yüzdeleri değerlendirildi. 35 hastanın dahil olduğu çalışmamızda hastaların 31'inde (%88.6'sında) tedaviye yanıt alındı, bu hastaların 12'sinde (%34.2) %50'nin üzerinde 19'unda (%54.2) ise %50'nin altında yanıt saptandı. Hastaların yalnız birinde tedavi ile kötüleşme meydana gelirken, 3 hastada tedavi ile değişiklik olmadığı görüldü (Tablo 6) (Şekil 4).

Tablo 6: Doktor tarafından klinik ve fotoğraflandırmalara dayanarak değerlendirilen tedaviye yanıt oranları

Tedaviye verilen yanıt	**Hasta sayısı**	**Yüzde**
Mükemmel yanıt (% 75'in üzeri)	1	% 2,9
İyi gelişme (% 50-75)	11	% 31,4
Orta gelişme (% 25-50)	12	% 34,3
Hafif gelişme (%25'in altı)	7	% 20,0
Değişiklik olmaması	3	% 8,6
Kötüleşme	1	% 2,9



Şekil 4:Tedavi ile elde edilen yanıt yüzdelerinin grafiksel dağılımı

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında 0-3 arası skorlamaya dayandırılarak yapılan eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddeti değerlendirmesinde eritem, telenjiektazi ve papül şiddetlerinde *wilcoxon işaretli sıra testi* ile tedavi sonrasında anlamlı azalma görülürken, püstül şiddetinde azalma olmakla beraber bu azalma anlamlı bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Eritem, telenjiektazi, papül ve püstül şiddetlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması-*Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır*

Rozasea bulguları	Tedavi öncesi ortalama şiddet	Tedavi sonrası ortalama şiddet	p değeri
Eritem	1,97±0,70	1,03±0,45	**0,000**
Telenjiektazi	1,80±0,76	1,37±0,55	**0,000**
Papül	0,60±0,7	0,29±0,51	**0,002**
Püstül	0,28±0,51	0,11±0,40	0,124

4.2.2.Dermatoskopik Değerlendirme Sonuçları

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında çekilen dermatoskopik fotoğraflandırmalara dayanarak yapılan değerlendirme sonuçlarında 32 hastada eritemde 27 hastada ise telenjiektazilerde farklı oranlarda düzelme meydana geldiği kaydedildi (Tablo 8,9) (Resim 2-7).

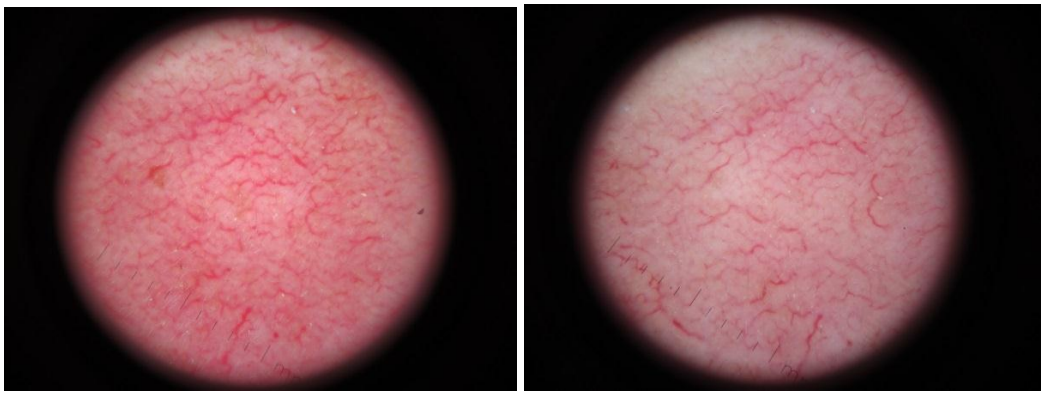
Tablo 8: Tedavi ile dermatoskopik değerlendirmede eritem düzeylerinde düzelme

Eritem düzelme oranı	**Hasta sayısı**	**Yüzdesi**
Tamamen düzelme	0	% 0
%75 ten fazla düzelme	6	% 17.1
%50-75 düzelme	3	% 8.6
%25-50 düzelme	10	% 28.6
%25 altında düzelme	13	% 37.1
Değişiklik yok	3	% 8.6

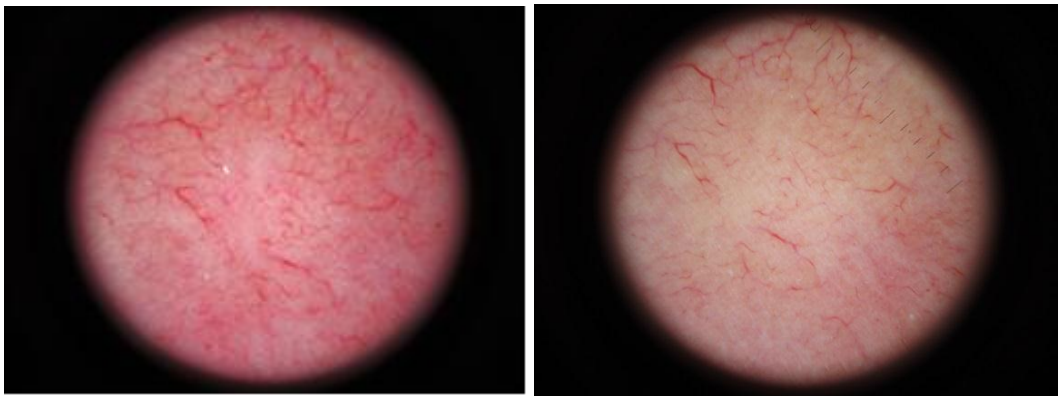
Tablo 9: Tedavi ile dermatoskopik değerlendirmede telenjiektazi düzeylerinde düzelme

Telenjiektazi düzelme oranı	**Hasta sayısı**	**Yüzdesi**
Tamamen düzelme	0	% 0
%75 ten fazla düzelme	2	% 5.7
%50-75 düzelme	8	% 22.9
%25-50 düzelme	6	% 17.1
%25 altında düzelme	11	% 31.4
Değişiklik yok	8	% 22.9

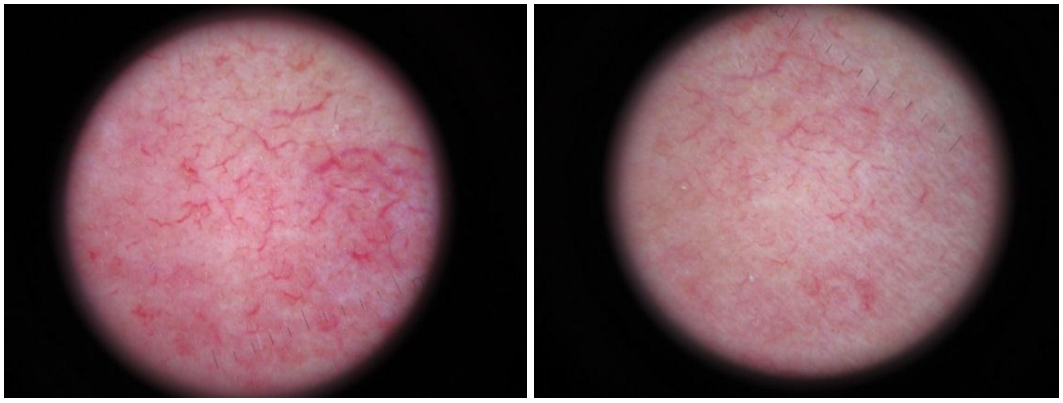
Eritem şiddetinde tedavi ile meydana gelen değişikliklerin klinik değerlendirmeleri ve dermatoskopik değerlendirmeleri arasındaki ilişkinin *Pearson korelasyon testi*ne göre yüksek düzeyde uyumlu olduğu belirlendi (r=0,702, p=0,000). Benzer şekilde telenjiektazi şiddetinde tedavi ile meydana gelen değişikliklerin klinik değerlendirmeleri ve dermatoskopik değerlendirmeleri arasında da yüksek düzeyde uyum olduğu görüldü (r=0,585, p=0,000).



Resim 2, 3: Dermatoskopik değerlendirmeye göre telenjiektazilerde %25'ten az, eritemde % 50- 75 düzelme



Resim 4, 5: Dermatoskopik değerlendirmeye göre telenjiektazilerde %50-75, eritemde düzelme %75'ten fazla düzelme



Resim 6, 7: Dermatoskopik değerlendirmeye göre telenjiektazilerde %75'ten fazla, eritemde %50-75 düzelme

4.2.3.VAS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Wilcoxon işaretli sıra testi ile VAS skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırmalarında tedavi sonrası semptom şiddetlerinin her birinde anlamlı azalma olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: VAS skorları ile rozasea semptom şiddetlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Semptomlar	**Minimum VAS skoru**	**Maksimum VAS skoru**	**Median VAS skoru**	**P skoru**
Tedavi öncesi eritem Tedavi sonrası eritem	3,00 ,00	10,00 10,00	6,0000 3,0000	**,000**
Tedavi öncesi flaşing Tedavi sonrası flaşing	,00 ,00	10,00 9,00	8,0000 3,0000	**,000**
Tedavi öncesi kuruluk Tedavi sonrası kuruluk	,00 ,00	10,00 10,00	7,0000 4,0000	**,000**
Tedavi öncesi yanma Tedavi sonrası yanma	,00 ,00	10,00 8,00	6,0000 3,0000	**,000**
Tedavi öncesi kaşıntı Tedavi sonrası kaşıntı	,00 ,00	10,00 9,00	5,0000 ,0000	**,000**
Tedavi öncesi şişlik Tedavi sonrası şişlik	,00 ,00	10,00 5,00	,0000 ,0000	**,002**
Tedavi öncesi hassasiyet Tedavi sonrası hassasiyet	,00 ,00	10,00 10,00	4,0000 ,0000	**,002**

Pearson korelasyon testine göre doktor tarafından klinik fotoğraflandırmalara dayanarak değerlendirilen tedaviye yanıt oranları ile semptom değerlendirmesinde VAS skorlarındaki düzelme arasında orta düzeyde uyum saptandı (r=0,390, p=0,020)

4.2.3.DYKİ Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Hastaların tedavi öncesi DYKİ skoru 5,14±5,18, tedavi sonrası skoru 2,45±2,84 idi. Tedavi sonrasında DYKİ değerinde *wilcoxon işaretli sıra testi* ile tedavi öncesi değerlere göre anlamlı azalma saptandı (Tablo 11). DYKİ değerlendirmesinde tedavi sonrasında 1.,2., 3., 5. ve 7. soruların cevap skorlarında anlamlı azalma olduğu görüldü (Tablo 12).

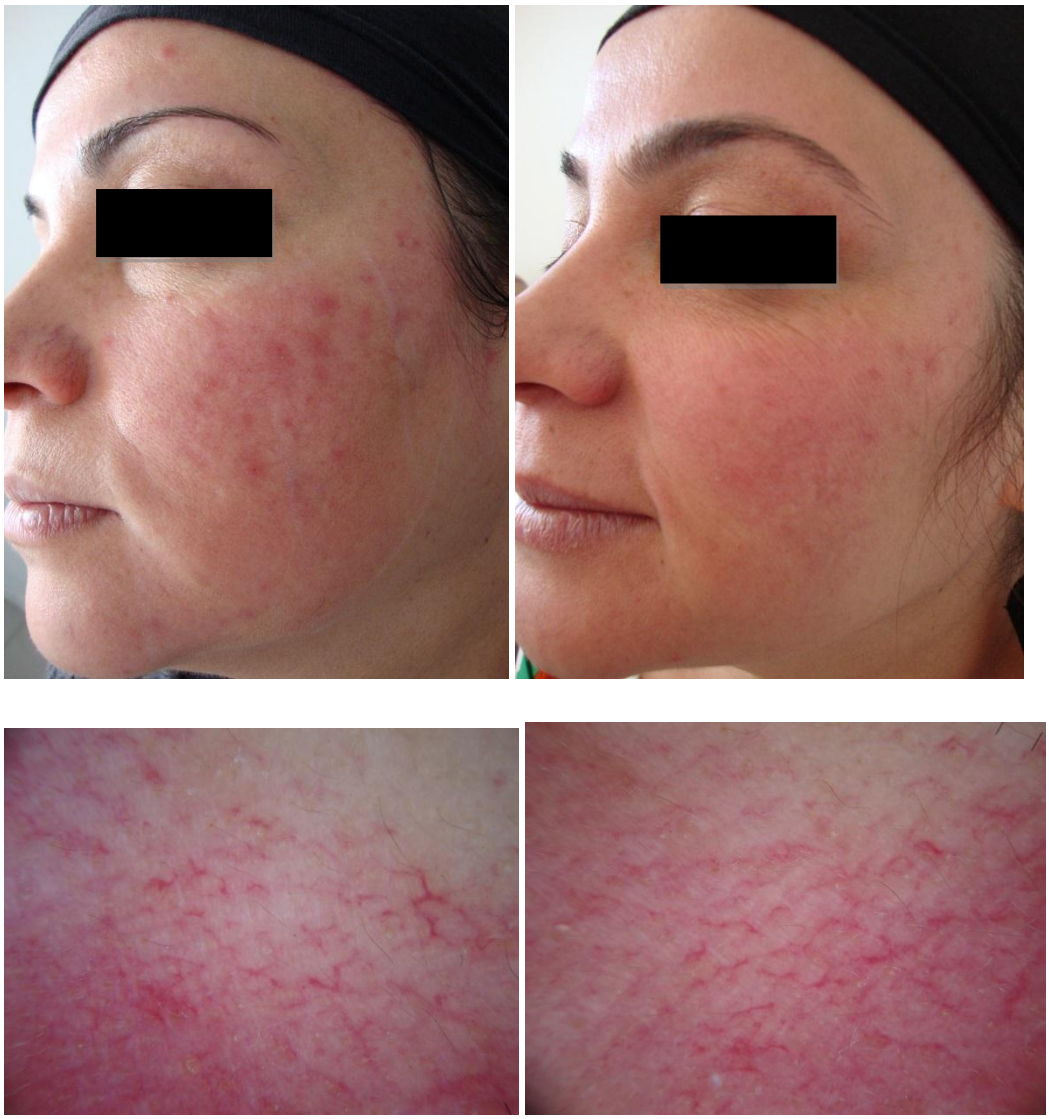
Tablo 11: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama DYKİ skorları

DYKİ	Minimum	Maksimum	Median
Tedavi öncesi DYKİ	,00	24,00	4,00
Tedavi sonrası DYKİ	,00	11,00	2,00

Tablo 12: Dermatoloji yaşam kalite indeksi sorularına verilen cevap değerlerinde tedavi sonrasında meydana gelen istatistiksel azalma (anlamlı azalmanın görüldüğü parametreler koyu olarak belirtilmiştir)

DYKİ ile sorgulanan parametreler	P değeri
1.Ciltte kaşıntı, ağrı, acı, yanma hissi	0,033
2.Hastanın cildi yüzünden kendini güvensiz hissetmesi, utanması	0,0160
3.Cildin alışverişe gitme, ev işleri ya da bahçe işleriyle uğraşma durumuna engel olma durumu	0,046
4.Giyim şeklini etkileme durumu	0,353
5.Yapılacak sosyal aktivite, boş zamanları değerlendirme şeklini etkileme	0,026
6.Spor faaliyetlerini etkileme durumu	0,143
7.İş hayatını, çalışma durumunu etkileme	0,017
8.Partner, yakın arkadaş, akrabalar ile ilişkilere etki	0,200
9.Cinsel zorluklara neden olma durumu	0,914
10.Yapılan tedaviden etkilenme	0,206

Pearson korelasyon testine göre doktor tarafından klinik fotoğraflandırmalara dayanarak değerlendirilen tedaviye yanıt oranları ile DYKİ skorlarındaki düzelme arasında orta düzeyde uyum saptandı (r=0.363, p=0,032).



Resim 8, 9, 10, 11: Hastanın sol tarafta tedavi öncesi, sağ tarafta ise 6 seans tedavi sonrası klinik ve dermatoskopik fotoğrafları

Özellikle papüler lezyonlardaki belirgin azalma görülmekte

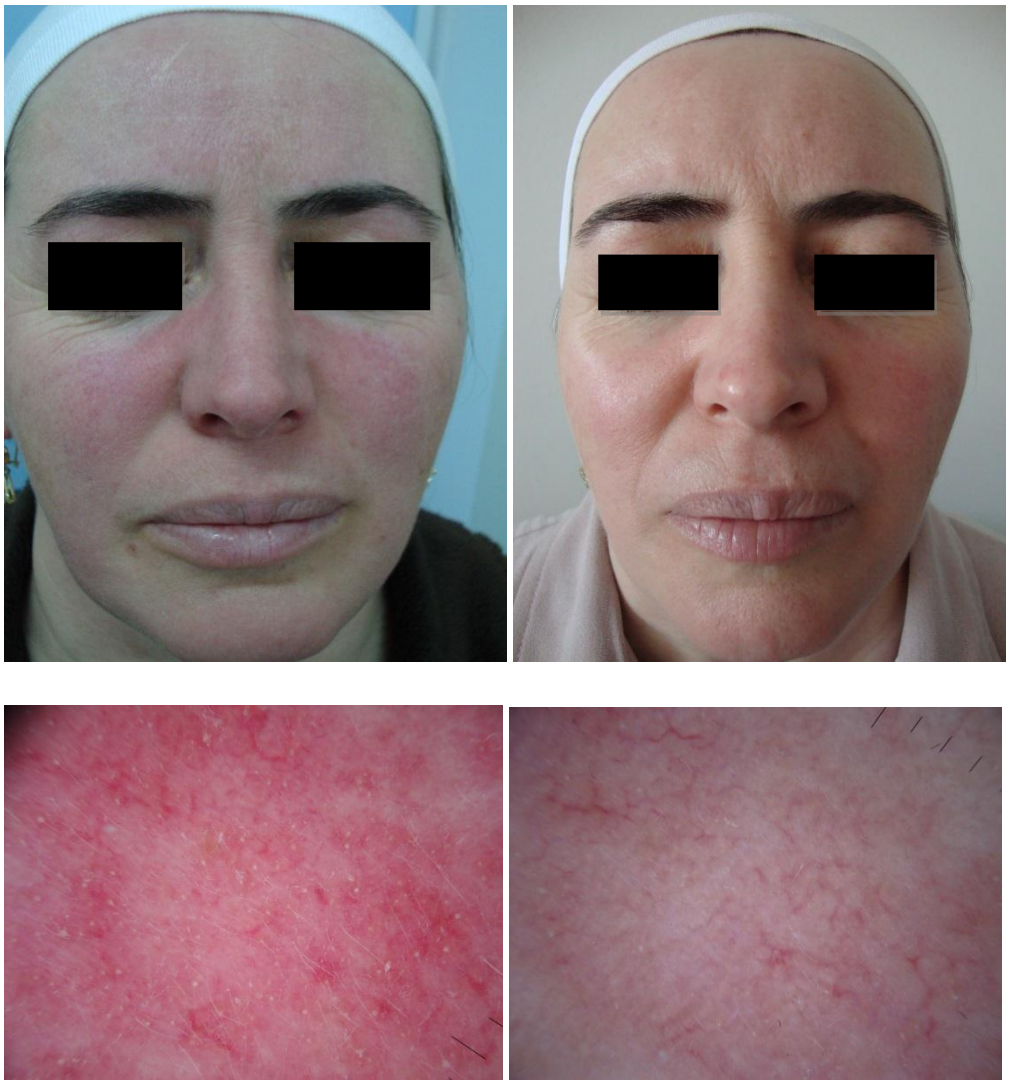


Resim 12, 13, 14, 15: Hastanın sol tarafta tedavi öncesi, sağ tarafta ise 6 seans tedavi sonrası klinik ve dermatoskopik fotoğrafları
Tedavi sonrası eritemde ve vasküler yapıların çaplarındaki azalma dikkat çekmekte



Resim 16, 17, 18, 19: Hastanın sol tarafta tedavi öncesi, sağ tarafta ise 6 seans tedavi sonrası klinik ve dermatoskopik fotoğrafları

Tedavi sonrasında eritemde ve telenjiektazi sayılarında belirgin azalma görülmekte



Resim 20, 21, 22, 23: Hastanın sol tarafta tedavi öncesi, sağ tarafta ise 6 seans tedavi sonrası klinik ve dermatoskopik fotoğrafları

Tedavi sonrasında eritemde belirgin azalma görülmekte



Resim 24, 25, 26, 27: Hastanın sol tarafta tedavi öncesi, sağ tarafta ise 6 seans tedavi sonrası klinik ve dermatoskopik fotoğrafları

Tedavi sonrasında eritemde belirgin azalma görülmekte iken telenjiektazilerde belirgin değişme görülmemiştir



Resim 28, 29, 30, 31: hastanın sol tarafta tedavi öncesi, sağ tarafta ise 6 seans tedavi sonrası klinik ve dermatoskopik fotoğrafları

Tedavi sonrasında eritem şiddetinde, telenjiektazi çaplarında azalmayla beraber en ince çaplı telenjiektazilerde kaybolma görülmekte

4.3.Yan Etkinin Değerlendirilmesi

Yan etki değerlendirmesinde eritem, purpura, ağrı, ödem, ekimoz, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, nekroz gelişimine bakıldı. Tedavi süresince meydana gelen yan etkiler eritem, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon idi. 35 hastanın 21'sinde (%60) herhangi bir yan etki gözlemlenmezken, 14 hastanın 9'unda yan etkilerden yalnız biri, 5'inde ise iki yan etkinin geliştiği gözlendi. Yan etkiler değerlendirildiğinde 10 hastada (%28.6) hiperpigmentasyon, 8 hastada (%23) şiddetli eritem, 1 hastada (%3) ise hipopigmentasyon gelişimi gözlendi (Resim 32-37). En sık gelişen yan etki hiperpigmentasyondu. Meydana gelen yan etkilerin tamamı geri dönüşümlüydü.

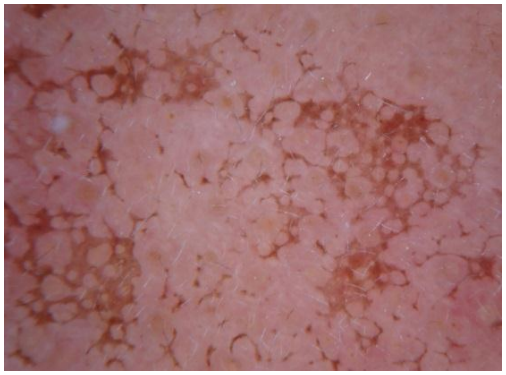
Pearson korelasyon testi ile tedavi sırasında uygulanan doz ile meydana gelen yan etki sıklığındaki artış değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı. Deri tipi ile meydana gelen yan etkiler arasındaki ilişki *ki-kare testi* ile değerlendirildiğinde deri tipi 3 olan hastalarda hiperpigmentasyon sıklığının artmış olduğu görüldü.



Resim 32, 33: 6.seanstan hemen sonra meydana gelen şiddetli eritem



Resim 34: 2.seanstan hemen sonra meydana gelen morumsu eritem

Resim 35, 36: 5.seans sonrası meydana gelen ağsı hiperpigmentasyon ve dermatoskopik görüntüsü



Resim 37: 5.seans sonrası hiperpigmentasyon gelişen hastada 6.seans sonrası yanak bölgesinde meydana gelen hipopigmentasyon
(Hipopigmente alanların prob ile aynı şekilde olması dikkat çekmekte)

5.TARTIŞMA

Rozasea remisyon ve alevlenmeler ile seyreden özellikle yüzün santral bölgesini etkileyen eritem, telenjiektazi, papül ve püstüller ile karakterli kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır [42]. Rozasea tedavisinde papülopüstüler lezyonlar topikal ya da sistemik tedavilere yanıt vermekle birlikte vasküler lezyonlar ve eritem çoğunlukla kalıcıdır. Son dönemde çeşitli farklı dalga boylarında lazer ve lazer dışı ışık sistemleri rozasea tedavisinde kullanılmaktadır.

IPL rozaseada vasküler lazer sistemlerine benzer şekilde damarları selektif fototermolize uğratarak telenjiektazi yaygınlığı, eritem yoğunluğu, flaşing şiddeti ve kan akımında azalmayı sağlamaktadır [10, 63, 64].

IPL tedavisinin etkinliği dalga boyu, atım süresi, atımların tekli ya da çoklu olması, doz, spot boyutu gibi pek çok parametreye bağlıdır, çalışmalarda standardizasyon uygulanamamıştır. Rozasea tedavinde kullanılan dalga boyu 420-580 nm aralığındadır. Uygulanan dozlar 10-45 j/cm^2 arasında olup dozlardaki bu geniş aralık uygulanan atımın tekli ya da çoklu olmasına, hastanın deri tipine ve atım süresindeki farklılıklara bağlanabilir. Çalışmalarda tedavi için gerekli seans sayıları değerlendirildiğinde farklılıklar görülmektedir. 1-15 seans arasında bildirimler mevcuttur. Myers ve arkadaşları kozmetoloji kliniğine başvurmaya sebep olan farklı hastalıklarda IPL tedavisini değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında, rozasealı olgularda tek seans sonrasında eritem ve telenjiektazilerde neredeyse tama yakın düzelme bildirmişlerdir. 10-40 j/cm^2 doz aralığında ikili-üçlü atımlar kullanılarak uygulanan tek seans sonrasında hasta ve doktor tarafından yapılan fotoğraflandırmalara dayanarak yapılan değerlendirmeler ile ortalama tedavi yanıtı %70 olarak saptanmıştır [70]. Oysa Campolmi ve arkadaşları çalışmalarında rozasea gibi vasküler lezyon tedavilerinde 6 ya da daha fazla sayıda seans uygulaması ile vasküler lezyonların %81'inde belirgin düzelme, %15.9'unda orta seviyede düzelme, %3.1'inde ise hafif seviyede düzelme kaydettiklerini belirtmişlerdir [63]. Bugüne dek yapılan rozaseada IPL uygulanan çalışmalarda seans aralıkları 1 ila 4 hafta arasında değişmektedir [6-10, 64]. Papageorgiou ve arkadaşları ise çalışmalarında

tedavi aralıklarını 3 hafta olarak seçmelerine rağmen uzun dönem etkinlik ve maliyet açısından 6 ya da 8 haftalık aralıkların daha uygun olabileceğini belirtmişlerdir [7].

Çalışmamızda tedavide 560 nm ve 580 nm dalga boyu kullanıldı, başlangıç dozları hastanın deri tipine göre seçildi. Uygulanan doz her seansta 16-26 j/cm^2 arasında olup tedavi sonrasında uygulanan toplam doz ortalaması 121±8 j/cm^2 idi. Her hastaya 4 haftalık aralıklar ile toplam 6 seans tedavi uygulandı.

IPL teknolojisi yaklaşık 20 yıldır kullanılmakla beraber rozaseada IPL'in etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır ve etkinlik değerlendirme yöntemleri çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Çalışmalarda IPL'in çoğunlukla eritem ve telenjiektaziler üzerine etkili olduğu bildirilmiş olup papüler ve püstüler lezyonların tedavisi ile ilgili net bir sonuç saptanamamıştır. Etkinlik değerlendirmesi çoğunlukla klinik gözlemlere ve fotoğraflandırmalara dayandırılarak subjektif olarak yapılmakla beraber, bazı çalışmalarda tedavi ile gerileyen eritem şiddetini değerlendirebilmek amacıyla spektrofotometri, kan akımındaki azalmayı saptayabilmek amacıyla lazer doppler ultrasonografi gibi objektif yöntemler kullanılmıştır. Araştırmamızda tedavi yanıtı klinik muayene ve fotoğraflandırma, dermatoskopik inceleme, VAS ile semptom şiddeti ölçümü ve DYKİ kullanılarak değerlendirildi.

IPL tedavisinin rozaseada kullanımına ait ilk çalışma 1999 da Angermeier tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yüzdeki vasküler lezyonların intense pulsed light ile tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada 74'ü rozasea hastası olan 188 hastaya IPL uygulanmış olup doz seçimi yapılırken hastanın deri tipi esas alınmıştır. 1-4 seans (ortalama 2 seans), 36-45 j/cm^2 dozunda ikili atımlar halinde IPL uygulanan hastalardaki tedavi başarısı klinik değerlendirme ve takip sırasındaki fotoğraflandırmalara dayanarak %75-100 olarak bildirilmiştir [66].

2003 yılında Mark ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmaya 4 rozasea hastası dahil edilmiş olup olguların yalnız birinde papüler ve püstüler lezyonlar mevcutmuş. 515 nm filtre kullanılarak 22-25 j/cm$^{2'}$lik dozlarda 3 haftalık intervaller ile 5 seans tedavi uygulanmış. Tedavi öncesinde ve tedaviden 1 ay sonra fotoğraflama yapılarak eritem ve telenjiektazi değerlendirmesi görüntü analiz sistemi kullanılarak hesaplanmış, sağ yanaktan ise tarayıcı lazer doppler ile kan akımı

ölçülmüş. Sonuçta doppler ile tedavi sonrasında kan akımında %30, görüntü analiz sistemine göre telenjiektazide %29, eritem şiddetinde ise %21 azalma olduğu saptanmış [64]. Bu çalışma diğer çalışmalardaki yöntemlerin aksine objektif değerlendirme parametreleri kullanan bir çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Yine 2003 yılında yayımlanan Taub tarafından yapılan çalışmada 32 hastaya 1-7 seans arasında IPL uygulanmış ve sonucunda hastaların %83'ünde eritemde, %75'inde flaşingte azalma, %64'ünde ise daha az akneiform lezyon bildirilmiştir [10]. Bu çalışma rozaseada IPL ile akneiform lezyonlarda düzelme bildiren az sayıdaki çalışmalardan biridir.

Schroeter ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada Fitzpatrick deri tipi 1-4 arasında olan 60 rozasealı hastaya 550 nm filtre ile 25-35 j/cm^2 (ortalama 30.4 j/cm^2), bölge başına ortalama 4 seans olmak üzere toplamda 508 seans IPL uygulanmış. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 2. ve 4. haftalar ile 3. ayda değerlendirilmiş. Takip süresi 12-99 ay (ortalama 51.6 ay) arasında olan bu çalışma rozaseada IPL tedavisinin uygulandığı en uzun takip süresine sahip çalışma olması nedeniyle önemlidir. Çalışma sonucunda telenjiektazilerde tam kür oranı %77.8 olarak saptanmıştır [5].

Kawana ve arkadaşlarının rozasealı ve senil lentigolu hastalarda 2007 yılında yaptıkları çalışmada Fitzpatrick deri tipi 3 olan eritematotelejiektatik tipte rozasea hastası ile 6 papülopüstüler tipte rozasealı hasta dahil edilmiş. IPL 4 haftalık intervallerle 21 j/cm^2 dozunda 3 seans uygulanmış. Tedavi öncesinde ve bitiminden 1 ay sonra hastaların normal deri ile karşılaştırmalı olarak lezyonlu bölgelerindeki eritem farkı spektrofotometrik olarak değerlendirilerek hesaplanmış. Tedavi sonrası etkinlik % 91.6 olarak belirlenmiş. Tüm hastalarda tedavi sonrası değer tedavi öncesinden düşük saptanmakla beraber eritematotelenjiektaztik grupta fark istatiksel olarak anlamlı görülürken papülopüstüler tip rozasealı grupta ise azalma olmasına karşın fark istatiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Aynı zamanda tedavi sonrası inflamatuar tipteki rozasea grubundaki bazı hastalarda papülopüstüler lezyonların devam ettiğini bildirmişler; ancak papülopüstüler lezyonlara etkinlik konusunda net bir sonuç belirtmemişlerdir [8].

Papageorgiou ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada eritematotelenjiektatik tipte 34 rozasea hastasına 3 haftalık intervaller ile 24-32 j/cm^2 doz aralığında toplam 4 seans IPL uygulanmış. Hastalar tedavi öncesinde, tedavi sonrası 1. hafta ve 6.ayda fotoğraflanarak, eritem seviyeleri spektrofotometrik olarak ölçülerek ve VAS skorlama sistemi ile sorgulanarak değerlendirilmiş. Eritem seviyesinde spektrofotometrik değerlendirme ile yanaklarda %39 çenede %22 azalma, fotoğraflama ile eritemde %46 telenjiektazilerde %55 azalma saptanmış. Tedavi sonrasında VAS skoru ile değerlendirmeye göre hastaların %83'ü %50'den fazla düzelme belirtmişler [7].

Neuhaus ve arkadaşlarının 2009 yılındaki rozasea hastalarında pulsed dye lazer ile IPL tedavisinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmaya 30 orta şiddette eritematotelenjiektatik tipte rozasea hastası dahil edilmiş. 22 olguya yüzün bir yarısına PDL, diğer yarısına IPL uygulanmış; 4 olguya yüzün bir yarısına PDL uygulanıp, diğer yarısı tedavisiz bırakılmış; 4 olgunun ise yüzün bir yarısına IPL uygulanıp diğer yarısına tedavisiz takip yapılmış. Tedavi aralıkları 4 hafta olup 3 seans uygulanmış. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında fotoğraflama ve spektrofotometrik değerlendirme yapılmış. Tedaviye 25 j/cm^2 dozunda başlanıp hasta tolere edilebilir ise her seansta doz bir öncekinden 1 j/cm^2 arttırılmış. Tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra fotoğraflama, spektrofotometrik ölçümler ve VAS skorlama sistemi ile değerlendirmeler yapılmış. IPL tedavisi ile malar ve alar bölgelerde spektrofotometrik eritem skorlarında belirgin gerileme, eritem ve telenjiektazi değerlendirmesinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmış [9].

Kassir ve arkadaşlarının 2011 yılındaki 102 hastayla en geniş çalışma grubuna sahip çalışmasında hastalara deri tiplerinde göre başlangıç dozları uygulanarak kademeli doz artışı uygulanmış. Tedavi aralıkları 1-3 hafta olup 1-15 seans arasında ortalama 7.2 seans tedavi uygulanmış. 81 hastaya 10 seanstan az, 21 hastaya ise 10 seanstan fazla sayıda tedavi uygulanmış. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminde 1-3. hafta arasında değerlendirmeler yapılmış. Olguların %80'inde eritemde, %78'inde flaşingde, %72'sinde ise akneiform ataklarda azalma saptanmış [6].

Çalışmamızda klinik bulgular ve fotoğraflandırmalara dayanarak yapılan değerlendirmede 35 hastanın 31'inde (% 88.6'sında) tedaviye yanıt alındı, bu

hastaların 12'sinde (%34.2) %50'nin üzerinde, 19'unda (%54.2) ise %50'nin altında yanıt alındı. Hastalarda yalnız birinde tedavi ile kötüleşme meydana gelirken, 3 hastada tedavi ile değişiklik gözlemlenmediği saptandı. Lezyon şiddetleri değerlendirildiğinde eritem, telenjiektazi ve papül şiddetlerinde anlamlı azalma görülürken püstül şiddetinde anlamlı azalma olmadığı görüldü. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında tedavi yanıtları benzer oranlarda saptanmıştır, diğer çalışmalara benzer şekilde tedaviye yanıt eritem ve telenjiektazilerde daha belirgindir (Tablo 13). Papülopüstüler lezyonlar üzerine olan etki az sayıdaki çalışmada saptanmış olup bu konuda net bir sonuca varabilmek adına daha geniş hasta grubunda ve daha fazla papülopüstüler lezyonları olan hastalarda tedavi etkinliğinin araştırılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 13: Rozaseada IPL tedavisi uygulanan çalışmalar ve sonuçları

ÇALIŞMA	**DOZ**	**SEANS SAYISI**	**TEDAVİ YANITI**
Mark ve ark.	22-25 j/cm^2 Tek atım	5	Kan akımında %30 Telenjiektazide %29 Eritemde % 21 azalma
Taub AF	27-32 j/cm^2 - 560nm, 32-36 j/cm^2 - 570nm İkili atım	1-7 ort 3.6	Hastaların: %83ünde eritemde azalma %75'inde flaşingte azalma %64'ünde daha az akneiform lezyon
Schroeter ve ark.	25-35 j/cm^2 Ort. 30.4 j/cm^2	Ort.4	Telenjiektazilerde ortalama kür oranı %77.8
Kawana ve ark.	21 j/cm^2 Tek atm	3	Normal deri ile olan eritem farkında: eritematotelenjiektatik tipte anlamlı azalma, papülopüstüler tipte anlamlıya yakın azalma
Papageorgiou ve ark.	24-32 j/cm^2 İkili atım	4	Spektrofotometrik değerlendirme ile eritemde yanakta %39 çenede %22 düzelme Fotoğraflama ile eritemde %46, telenjiektazide %55 düzelme
Neuhaus ve ark.	25 j/cm^2 ile başlangıç, kademeli artış İkili atım	3	Eritem ve telenjiektazide anlamlı azalma
Kassir ve ark.	Deri tipine göre başlangıç, kademeli 1 j/cm^2 artış İkili-üçlü-dörtlü atım	1-15 Ort. 7.2	Hastaların: %80'inde eritemde %78'inde flaşingte %72'sinde akneiform ataklarda azalma Fotoğraflama ile olguların %51'inde telenjiektazilerde azalma
Çalışmamız	Deri tipine göre 16-18 j/cm^2 ile başlangıç kademeli artış Tekli atım	6 seans	35 hastanın 31'inde (% 88.6'sında) tedaviye yanıt alındı 19 hastada (%54.2) %50'nin altında yanıt 12 hastada (%34.2) %50'nin üzerinde yanıt Eritem, telenjiektazi ve papül şiddetlerinde anlamlı azalma

Çalışmamızda hastaların telenjiektazi ve eritem değerlendirmesinde klinik değerlendirmenin yanı sıra dermatoskopik değerlendirme de uygulandı. Dermatoskopi, deride çıplak gözle görülemeyen morfolojik bulguların non-invaziv yolla hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [71]. Primer olarak pigmente lezyonların tanı ve takibinde kullanılmak beraber inflamatuar, enfeksiyöz ve bazı diğer kutanöz hastalıkların değerlendirmesinde de kullanılabilmektedir [71, 72]. Dermatoskopi vasküler değişiklikleri saptamada da yararlı bulunmaktadır [72, 73]. Uygun ışıklandırma ve büyütme sağlayarak çıplak gözle görünenden farklı olarak eritem ve telenjiektazilerin daha ayrıntılı ve net şekilde değerlendirilmesi sağlayabilmektedir. Yalnız bir çalışmada rozaseadaki dermatoskopik bulgular bildirilmiştir, bu çalışmaya göre bunlar dilate damarlar, belirgin telenjiektaziler ve geniş poligonal vasküler ağ yapılarıdır [71]. Bugüne kadar rozaseada tedavi etkinliğini dermatoskopik olarak değerlendiren çalışma ise mevcut değildir. Çalışmamızda dermatoskopik değerlendirme ile tedavi sonrasında hastaların %91.2'sinde eritemde, %77.1'inde ise telenjiektazilerde değişik oranlarda düzelme meydana geldiği gözlemlendi; ancak hastaların hiçbirinde eritem ve telenjiektazilerde tam kür sağlanamadığı belirlendi. Bu durumun tedavi sırasında kullanılan cihaz özelliklerine bağlı olarak tek atım kullanılması nedeniyle yüksek dozlarda tedavi uygulanamamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde klinik düzelmenin yanı sıra semptomlardaki düzelme de saptanmaya çalışıldı. Bu amaçla hastalara uygulanan semptom şiddetlerinin sorgulandığı VAS ölçümleri değerlendirildi. VAS şiddet düzeylerinde eritem, sıcak basması, kuruluk, yanma, kaşıntı, şişlik ve hassasiyet semptomlarının tamamında tedavi ile anlamlı gerileme olduğu görüldü. Klinik düzelme ile semptomatik düzelme arasındaki ilişkiye bakıldığında VAS skorlarındaki azalma ile klinik değerlendirmelerdeki düzelme arasındaki ilişki orta düzeyde uyumlu bulundu. Tedavi ile meydana gelen klinik düzelmenin benzer oranlarda semptomlarda da düzelme sağladığı gözlemlendi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda etkinlik değerlendirmesi yapılırken klinik değerlendirmelere ek olarak tedavinin günlük yaşam üzerine etkilerini kavrayabilmek adına DYKİ skalası ile yaşam kalite ölçümleri de gerçekleştirilmektedir. Rozasea görülebilirliğinin yüksek olması nedeniyle kişide klinik şiddetine oranla daha fazla sıkıntı yaratabilmektedir. Rozaseanın psikososyal etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada hastaların sağlık durumları ile ilgili daha karamsar oldukları, yüksek aksiyete seviyelerine sahip oldukları ve depresyon eğilimlerinin yüksek olduğu saptanmıştır [74]. Bir başka retrospektif çalışmada ise rozasea hastalarında artmış rozasea-depresyon komorbiditesi saptanmıştır [75]. Bu nedenle biz de rozaseanın ve tedavinin günlük yaşama olan etkilerini araştırdık.

Bugüne dek dermatolojik hastalıkların kişinin yaşamına olan etkilerini değerlendirebilmek amacıyla çeşitli anket formları kullanılmıştır. Bunların bir kısmı İngiltere Hastalık Etki Profili gibi genel sağlık ölçümlerini saptamaya yönelik iken bir kısmı ise Akne Kısıtlılık İndeksi, Psöriazis Kısıtlılık İndeksi gibi spesifik hastalıklara özgüdür. 1993 yılında farklı dermatolojik hastalıkların tamamında kullanılabilen Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi geliştirilmiştir. DYKİ farklı hastalıkların kendi aralarında karşılaştırılmasına da olanak sağlayabilen bir yaşam kalite ölçeği olması nedeniyle değerlidir [69].

Rozasea hastalarının yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda DYKİ dışında *SF-36, RosaQOL, Skindex-29* gibi farklı testler de uygulanmıştır [76-78]. Ancak farklı dermatolojik hastalıkların etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılan testler içerisinde günlük rutin içerisinde rahatlıkla kullanılabilen, basit, standart ölçüm yöntemi 1993 yılında tanımlanmış olan Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir [69].

Bizim çalışmamızda DYKİ anketi hem tedavi öncesi hastalığın etkilerini saptayabilmek hem de tedavi sonrasında tedavinin günlük yaşama olan katkılarını kavrayabilmek için uygulanmıştır. Bu anketi seçmemizin nedeni hem pratik uygulanabilir olması hem de diğer dermatolojik hastalıklar ile karşılaştırma olanağı sunmasıdır.

DYKİ ile rozasea değerlendirmesi bugüne kadar birkaç yayında bildirilmiştir [76, 79, 80]. Langenbruch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rozasealı hastaların DYKİ ortalaması 4.3±4.6 olarak saptanmıştır, bu değerin psoriazis ve atopik dermatite göre daha düşük seviyede olduğu belirtilmiştir. Çalışmada rozasealı olguların %71.1'inde 0-5 arasında skorlama ile düşük etkilenim belirtmişlerdir [80].

Ülkemizde 308 rozasealı hasta ile yapılan bir çalışmada DYKİ ortalaması 6.93±5.18 olarak saptanmıştır. DYKİ'nin yaş, cinsiyet, başlangıç yaşı, subjektif semptomlar (özellikle kaşıntı, yanma, cilt hassasiyeti, batma, kozmetik intoleransı ve ağrı) tetikleyici faktörler (özellikle stres, güneş ışığı, rüzgar, baharatlı gıdalar, kimyasal iritasyon, kozmetikler, sıcak içecekler ve topikal steroid kullanımı), önceki tedaviler, rozasea şiddeti gibi parametrelerden etkilendiği saptanmıştır. Hastalığın kadınların yaşam kalitesini erkeklere göre daha fazla etkilediği gösterilmiştir. DYKİ'nin hastalık süresi, deri fenotipi ve rozaseanın klinik tipine göre ise değişkenlik göstermediği saptanmıştır [79].

Harlow ve arkadaşlarının ilk basamak sağlık kurumlarında değerlendirilen dermatolojik hastalıklarda DYKİ ile yaptığı çalışmada rozasealı hastalarda DYKİ ortalaması 7.8±5.4 olarak saptanmıştır [81].

Tan ve Tope rozasea hastalarına pulsed dye lazer uyguladıkları çalışmada tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların DYKİ değerlendirmelerini yapmışlardır. Tedavi öncesinde 7.8±5.7 olan DYKİ skorunun tedavi sonrasında 1.9±1.1'e gerilediğini saptayarak tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisini belirtmişlerdir [82].

Çalışmamızda tedavi öncesinde DYKİ skoru 5,14±5,18 olarak saptandı, bu skor bugüne kadar bildirilen rozasea yaşam kalite indeks skorlarının çoğuna göre daha düşük seviyededir, bu durumun çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunun hafif-orta şiddette rozasea hastası olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (Tablo 14).

Tablo 14: Rozasea hastalarında DYKİ ile hastalığın günlük yaşam üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla uygulanan çalışma sonuçları

Çalışma	**Hasta sayısı**	**DYKİ ortalaması**
Langenbruch ve ark	475	4.3±4.6
Aksoy ve ark	308	6.93±5.18
Harlow ve ark	10	7.8±5.4
Tan ve Tope	16	7.8±5.7
Çalışmamız	35	5,14±5,18

Tedavi sonrasında ise DYKİ skoru 2,45±2.84 olarak saptanmış ve tedavi öncesindeki değere göre düşüş anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda fotoğraflandırmalara dayandırılarak yapılan klinik değerlendirme sonuçlarında tedaviden görülen fayda ile DYKİ'ndeki düzelme arasında orta düzeyde uyum olduğu görülmüştür. Buna göre klinik düzelme oranı arttıkça yaşam kalitesinde de benzer oranda düzelme meydana gelmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda IPL tedavisinin hastaların yaşam kalitelerine olumlu katkısı olduğu saptanmıştır. Bugüne kadar rozaseada uygulanan lazer ve ışık tedavilerinin günlük yaşama katkılarını değerlendiren yalnız bir çalışma mevcuttur, bu çalışmada PDL tedavisinin rozasea hastalarında günlük yaşama katkısı DYKİ ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız dışında IPL tedavisinin günlük yaşama katkıları bugüne kadar değerlendirilmemiştir.

Rozasealı olgularda IPL uygulanan çalışmalarda meydana gelen yan etkiler hafif ve geri dönüşümlü olarak bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler 48 saate dek uzayabilen geçici eritem ve ödemdir [62]. Bugüne dek yalnız bir olguda şiddetli yan etki gelişimi bildirilmiştir. Bu rozasealı hastaya hekim dışı kullanıcı tarafından IPL uygulandıktan sonra vezikül ve bül oluşumu, sonrasında şiddetli ödem ve eskar dokusu ile akabinde bal peteği görünümünde hipopigmentasyonla beraber hiperpigmentasyon gelişimi bildirilmiştir [62]. Bizim çalışmamızda oluşan yan etkiler, diğer bildirilerin çoğuna uyan şekilde geçici ve hafif şiddette yan etkilerdi (Tablo 15). Tedavi sonrasında yalnız eritem, hiperpigmentasyon ve

hipopigmentasyon gelişimi saptandı. 35 hastanın 21'inde (%60) herhangi bir yan etki gözlemlenmezken, 14 hastanın 9'unda yan etkilerden yalnız biri, 5'inde ise iki yan etkinin geliştiği gözlendi.10 hastada (%28.6) hiperpigmentasyon, 8 hastada (%23) şiddetli eritem, 1 hastada (%3) ise hipopigmentasyon gelişimi gözlendi. Bu yan etkilerin hiçbiri kalıcı değildi.

Tedavi sırasında uygulanan doz ile meydana gelen yan etkiler değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı. Deri tipi ile meydana gelen yan etkiler karşılaştırıldığında ise deri tipi 3 olan hastalarda hiperpigmentasyon sıklığının artmış olduğu saptandı. Pigmentasyon arttıkça ışık emiliminde artış ve buna bağlı deride hasar meydana gelme riski artmaktadır bu da hiperpigmentasyon gelişimini kolaylaştırmaktadır [5]. Bu nedenle tedavi planı yapılırken çalışmamızda uygulandığı şekilde deri tipi koyu olan hastalara agresif ve yüksek doz tedaviden kaçınmak ve kademeli doz artışı uygulamak yerinde olacaktır. Tersi şekilde deri tipi açık olan hastalarda IPL daha güvenli olarak kullanılabilir bu da Campolmi ve arkadaşları tarafından belirtilen şekilde deri tipi 1 ve 2 olan hastalarda daha yüksek tedavi yanıtı ile ilişkili olabilir [63].

Tablo 15: Rozaseada IPL uygulanan çalışmalarda meydana gelen yan etkiler

Çalışma	**Hasta sayısı**	**Meydana gelen yan etkiler**
Papageorgiou ve ark	34	Hastalarda 1 haftadan kısa süren morarma ve 2-5 gün süren ödem gibi hafif yan etkiler Yalnız bir hasta 10 gün içerisinde gerileyen yanaklarda meydana gelen kabuklanma ve ödem nedeniyle tedaviyi bırakmış
Kawana ve ark	12	2 hastada tedavi bölgesinde birkaç gün sürede gerileyen hafif eritem
Kassir ve ark	102	Eritem ve ödem dahil hiçbir yan etki gözlemlenmemiş
Neuhaus ve ark	26	Hiçbir hastada yan etki görülmemiş, 24 saate kadar sürebilen hafif şişlik ve eritem saptanmış
Taub AF	32	1 hastada purpura, 1 hastada soyulma-peeling 1 hastada postinflamatuar hipopigmentasyon
Schroeter ve ark.	60	Uygulanan 508 seansın:109'unda eritem, 67'sinde purpura, 5'inde ağrı, Hastaların: 3'ünde ödem, 1'inde ekimoz, 5'inde prob şeklinde iz, 1'inde vezikül oluşumu, 1'inde geçici hiperpigmentasyon
Çalışmamız	35	21 hastada (%60) yan etki yok 10 hastada (%28.6) hiperpigmentasyon, 8 hastada (%23) şiddetli eritem, 1 hastada (%3) hipopigmentasyon

IPL lazer kabul edilmemesi nedeniyle pek çok ülkede doktor kontrolü dışında kullanılabilmektedir. Bu da gerçekte meydana gelenden daha az yan etki bildirilmesi ile ilişkili olabilir [62]. Özellikle yanıklar ve pigmentasyon değişiklikleri hekim dışında kullanıcılar ile tedavi uygulandığında sık bildirilmiştir [83]. Oysa IPL farklı dalga boyları, atım süreleri, atım sıklığı ve dozları ile geniş kombinasyon spektrumuna sahip olması nedeniyle kullanımı yüksek tıbbi deneyim gerektirmektedir [61].

Sonuç olarak çalışmamızda IPL tedavisi rozasea hastalığında özellikle eritem ve telenjiektazi üzerine etkili bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi ile papül şiddetinde azalma görülmekle beraber püstül şiddetinde tedavi ile anlamlı bir düzelme görülmemiştir. Bugüne kadar az sayıda ve küçük hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalarda IPL'in rozaseada papülopüstüler lezyonların tedavisinde etkinliği hakkında net bir sonuç çıkarılamamıştır, bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. IPL tedavisinin rozaseada klinik düzelmenin yanı sıra hastaların semptom şiddetlerinin azalmasına ve yaşam kalitelerinde artışa katkıda bulunduğu saptanmıştır. Tedavi ile hastaların çoğunluğunda yan etki gözlemlenmemiş, gözlenen hastalarda ise yan etkilerin geri dönüşümlü ve hafif olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde IPL'in rozaseada, klinikte çoğu zaman tedavi güçlüğü yaratan ve hastanın yaşam kalitesini oldukça düşüren eritem ve telenjiektaziler üzerine etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir.

SONUÇLAR

1. 27'si kadın, 8'i erkek 35 hasta rozasea hastalarında IPL tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla çalışmaya dahil edildi.
2. Hastaların 17'si (%48.6'sı) eritematotelenjiektatik tipte rozasea hastası iken 18'i(%51.4'ü) papülopüstüler tipte rozasea hastası idi. Eritematotelenjiektatik tipte rozaseası olan 17 hastanın: 9 u hafif, 5i orta, 3 ü ise şiddetli hastalığa sahipken, papülopüstüler tipte rozaseası olan 18 hastanın 16'sı hafif, 2'si orta şiddette hastalığa sahipti.
3. Tedavi boyunca uygulanan toplam doz ortalaması 121±8 j/ cm^2 her bir seansta uygulanan doz aralığı 16-26 j/ cm^2 arasında idi.
4. Tedavide seçilen dalga boyları 560 ve 580 nm idi.
5. Tedavi 4 haftalık aralıklar ile 6 seansta tamamlandı.
6. Tedaviye yanıtın değerlendirmesi klinik değerlendirme, fotoğraflandırma, dermatoskopik inceleme, VAS ile semptom değerlendirmesi ve DYKİ ölçümlerine dayandırılarak yapıldı.
7. 35 hastanın 31'inde (% 88.6'sında) tedaviye yanıt alındı, bu hastaların12'sinde (%34.2) %50'nin üzerinde 19'unda (%54.2) ise tedavi ile %50'nin altında yanıt alındı. Hastalarda yalnız birinde tedavi ile kötüleşme meydana gelirken, 3 hastada tedaviye yanıtsızlık saptandı.
8. Tedavi ile eritem, telenjiektazi ve papül şiddetlerinde anlamlı azalma görülürken püstül şiddetinde anlamlı azalma olmadığı görüldü.
9. Dermatoskopik değerlendirme ile hastaların %91.2'sinde eritemde, %77.1'inde telenjiektazide düzelme meydana geldiği saptandı.
10. VAS değerlendirmelerinde eritem, sıcak basması, kuruluk, yanma, kaşıntı, şişlik ve hassasiyet semptomlarının şiddet değerlerinin tümünde tedavi ile gerileme olduğu saptandı.
11. Tedavi ile meydana gelen klinik düzelme ile VAS ile değerlendirilen semptom şiddetlerinde düzelme arasında anlamlı ilişki saptandı.

12. Tedavi öncesinde 5,14±5,18 olarak saptanan DYKİ skoru tedavi sonrasında 2,45±2.84 olarak ölçüldü. Tedavi sonrasındaki bu düşüş anlamlı saptandı.
13. Tedavi ile meydana gelen klinik düzelme ile yaşam kalitesinde meydana gelen düzelme arasında anlamlı ilişki saptandı.
14. Tedavi sonrası meydana gelen yan etkilerin tamamı hafif ve geri dönüşümlü idi**.** 35 hastanın 21'inde (%60) herhangi bir yan etki gözlemlenmezken, 14 hastanın 9'unda yan etkilerden yalnız biri, 5'inde ise iki yan etkinin geliştiği gözlendi. 10 hastada (%28.6) hiperpigmentasyon, 8 hastada (%23) şiddetli eritem, 1 hastada (%3) ise hipopigmentasyon gelişimi gözlendi. Deri tipi ile meydana gelen yan etkiler karşılaştırıldığında deri tipi 3 olan hastalarda hiperpigmentasyon sıklığının artmış olduğu saptandı.

Çalışmamızda rozaseada IPL tedavisi başta eritem ve telenjiektazi olmak üzere rozasea hastalığında etkili bulunmuştur. Tedavi ile papül şiddetinde azalma görülmekle beraber püstül şiddetinde tedavi ile anlamlı bir düzelme görülmemiştir. IPL tedavisinin klinik düzelmenin yanı sıra hastaların semptom şiddetlerinin azalmasına ve yaşam kalitelerinde artışa katkıda bulunduğu saptanmıştır. Tedavi ile hastaların çoğunluğunda hiçbir yan etki gözlemlenmemiş, gözlenen hastalarda ise yan etkiler geri dönüşümlü ve hafif olarak görülmüştür.

ÖZET

Rozaseada Intense Pulsed Light Tedavisinin Etkinliği

Amaç: Intense pulsed light tedavisinin rozasea hastalarında etkinliğini değerlendirmek, olası yan etkileri, hastalığın ve tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkilerini saptamak.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza eritematotelenjiektatik ve papülopüstüler tipte toplam 35 rozasea hastası dahil edildi. Herbir hastaya 4 haftalık aralıklar ile 6 seans IPL tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında fotoğraflama ve dermatoskopik değerlendirmeleri yapıldı, şiddet değerleri kaydedildi ve hastalara eritem sıcak basması, kuruluk, yanma, kaşıntı, şişlik ve hassasiyet semptomlarını değerlendiren VAS ve yaşam kalite ölçeği DYKİ uygulandı. Tedavi sonrasında klinik ve dermatoskopik fotoğraflandırmalara, VAS skorlarına ve DYKİ'ne dayandırılarak tedavi yanıtları değerlendirildi**.**

Bulgular: IPL tedavisi ile 35 hastanın 31'inde (% 88.6'sında) tedaviye yanıt alındı, bu hastaların 12'sinde (%34.2) yanıt %50'nin üzerinde, 19'unda (%54.2) ise %50'nin altında idi. Tedavi ile eritem, telenjiektazi ve papül şiddetlerinde anlamlı azalma görülürken püstül şiddetinde anlamlı azalma olmadığı görüldü. Dermatoskopik değerlendirme ile hastaların %91.2'sinde eritemde, %77.1'inde telenjiektazide düzelme meydana geldiği saptandı. VAS değerlendirmelerinde tüm semptomların şiddet skorlarında gerileme saptandı. Tedavi ile DYKİ skorunda anlamlı düşüş saptandı. Tedavi sonrası hastalarda hiçbir kalıcı yan etki gözlemlenmezken, 10 hastada (%28.6) hiperpigmentasyon, 8 hastada (%23) şiddetli eritem ve 1 olguda (%3) hipopigmentasyon meydana geldi.

Sonuç: IPL tedavisi rozasea hastalarında etkili olup eritem, telenjiektazi ve papül şiddetinde anlamlı azalmaya neden olmakta aynı zamanda hastalığın semptomlarını da düzeltmektedir. Tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla fotoğraflandırmaya ek olarak eritem ve telenjiektazilerin objektif değerlendirilmesi amacıyla dermatoskopi de kullanılabilir. IPL tedavisinin hastalığın yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri görülebilir. Tedavi ile kalıcı yan etkiler gözlemlenmemekle birlikte eritem ve özellikle de koyu deri tipine sahip hastalarda hiperpigmentasyon riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: dermatoskopi, DYKİ IPL, rozasea, VAS,

SUMMARY

Evaluation of Intense Pulsed Light Treatment in Rosacea

Objective: To assess the efficacy of intense pulsed light treatment in rosacea, its effects on disease process and life quality, find out possible side-effects.

Material and Method: Thirty-five rosacea patients with erythematotelangiectatic and papulopustular subtypes were included. Each patient received a total of six seances of IPL treatment at 4-week intervals. Response to treatment is evaluated through photographs and dermatoscopic examination before and after each treatment and disease severity rates are recorded. Visual analog scale (VAS) to assess erythema, flushing, feeling of dryness, itchy sensation, swelling and sensitivitiy, and dermatology life quality index (DLQI) are evaluated. The outcome of the IPL treatment was evaluated on the bases of the clinical and dermatoscopical photographs, VAS and DLQI scores.

Results: Thirty one patients (88.6%) had improvement with IPL treatment, 12 of them showed more than 50% improvement whereas 19 of them had less than 50% improvement. Rosacea lesions showed significant decrease in the severity of erythema, telangiectasia and papules however, no marked decrease in pustule severity was observed. Dermatoscopic examination revealed reduction in erythema in 91.2% of the patients and reduction in telangiectasia in 77,1% of the patients. Decrease in severity rates of all symptoms in VAS scores was achieved and there was a significant improvement in DLQI scores. While no permanent side effects occurred, in 10 cases (28,6%) temporary hyperpigmentation, in 8 cases (23%) severe erythema and in 1 case (3%) temporary hypopigmentation were observed.

Conclusion: IPL treatment is effective in rosacea with a significant decrease in severity of erythema, telangiectasia and papular lesions providing a noticeable symptom relief. IPL treatment has positive effects on life quality of rosacea patients. In assessing the efficacy of IPL treatment dermatoscopic examination is a useful tool together with the photographic evaluation. Even though we did not observe any permanent pigmentation, especially in dark skinned individuals treatment should be done cautiously to avoid hyperpigmentation.

Key words: dermatoscopy, DLQI, IPL, rosacea, VAS

KAYNAKLAR

1. Wilkin, J., M. Dahl, M. Detmar, L. Drake, A. Feinstein, R. Odom and F. Powell, *Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea.* J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(4): p. 584-7.
2. Laube, S. and S.W. Lanigan, *Laser treatment of rosacea.* J Cosmet Dermatol, 2002. **1**(4): p. 188-95.
3. Gallo, R., F. Drago, S. Paolino and A. Parodi, *Rosacea treatments: What's new and what's on the horizon?* Am J Clin Dermatol, 2010. **11**(5): p. 299-303.
4. Yamasaki, K. and R.L. Gallo, *The molecular pathology of rosacea.* J Dermatol Sci, 2009. **55**(2): p. 77-81.
5. Schroeter, C.A., S. Haaf-von Below and H.A. Neumann, *Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems.* Dermatol Surg, 2005. **31**(10): p. 1285-9.
6. Kassir, R., A. Kolluru and M. Kassir, *Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias.* J Cosmet Laser Ther, 2011. **13**(5): p. 216-22.
7. Papageorgiou, P., W. Clayton, S. Norwood, S. Chopra and M. Rustin, *Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results.* Br J Dermatol, 2008. **159**(3): p. 628-32.
8. Kawana, S., H. Ochiai and R. Tachihara, *Objective evaluation of the effect of intense pulsed light on rosacea and solar lentigines by spectrophotometric analysis of skin color.* Dermatol Surg, 2007. **33**(4): p. 449-54.
9. Neuhaus, I.M., L.T. Zane and W.D. Tope, *Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea.* Dermatol Surg, 2009. **35**(6): p. 920-8.
10. Taub, A.F., *Treatment of rosacea with intense pulsed light.* J Drugs Dermatol, 2003. **2**(3): p. 254-9.
11. Powell, F.C., *Clinical practice. Rosacea.* N Engl J Med, 2005. **352**(8): p. 793-803.
12. Webster, G., *Rosacea and related disorders*. Dermatology, ed. J. Bolognia, J. Jorizzo, and R. Rapini. Vol. 2. 2003: Mosby. Part 1: 545-552.
13. Pele, M., *Rosacea* ed. K. Wolff, et al. Vol. 7. 2008, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine: McGraw-Hill Part 1:703-709.
14. Sibenge, S. and D.J. Gawkrodger, *Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum.* J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(4): p. 590-3.
15. Kyriakis, K.P., I. Palamaras, S. Terzoudi, S. Emmanuelides, C. Michailides and G. Pagana, *Epidemiologic aspects of rosacea.* J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(5): p. 918-9.
16. Chamaillard, M., B. Mortemousque, F. Boralevi, C. Marques da Costa, F. Aitali, A. Taieb and C. Leaute-Labreze, *Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea.* Arch Dermatol, 2008. **144**(2): p. 167-71.
17. Yamasaki, K., A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami, T. Ohtake, A. Coda, R.A. Dorschner, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, V.B. Morhenn and R.L. Gallo, *Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea.* Nat Med, 2007. **13**(8): p. 975-80.
18. Guzman-Sanchez, D.A., Y. Ishiuji, T. Patel, J. Fountain, Y.H. Chan and G. Yosipovitch, *Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea.* J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(5): p. 800-5.
19. Wilkin, J.K., *Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution?* J Am Acad Dermatol, 1988. **19**(2 Pt 1): p. 309-13.

20. Neumann, E. and A. Frithz, *Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea.* Int J Dermatol, 1998. **37**(4): p. 263-6.
21. Wilkin, J.K., *Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea.* J Invest Dermatol, 1981. **76**(1): p. 15-8.
22. Gomaa, A.H., M. Yaar, M.M. Eyada and J. Bhawan, *Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea.* J Cutan Pathol, 2007. **34**(10): p. 748-53.
23. Bakar, O., Z. Demircay, M. Yuksel, G. Haklar and Y. Sanisoglu, *The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea.* Clin Exp Dermatol, 2007. **32**(2): p. 197-200.
24. Peus, D., R.A. Vasa, A. Beyerle, A. Meves, C. Krautmacher and M.R. Pittelkow, *UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes.* J Invest Dermatol, 1999. **112**(5): p. 751-6.
25. Bonnar, E., P. Eustace and F.C. Powell, *The Demodex mite population in rosacea.* J Am Acad Dermatol, 1993. **28**(3): p. 443-8.
26. Forton, F. and B. Seys, *Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy.* Br J Dermatol, 1993. **128**(6): p. 650-9.
27. Erbagci, Z. and O. Ozgoztasi, *The significance of Demodex folliculorum density in rosacea.* Int J Dermatol, 1998. **37**(6): p. 421-5.
28. Zhao, Y.E., L.P. Wu, Y. Peng and H. Cheng, *Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea.* Arch Dermatol, 2010. **146**(8): p. 896-902.
29. Rebora, A., F. Drago and A. Parodi, *May Helicobacter pylori be important for dermatologists?* Dermatology, 1995. **191**(1): p. 6-8.
30. Szlachcic, A., Z. Sliwowski, E. Karczewska, W. Bielanski, J. Pytko-Polonczyk and S.J. Konturek, *Helicobacter pylori and its eradication in rosacea.* J Physiol Pharmacol, 1999. **50**(5): p. 777-86.
31. Diamantis, S. and H.A. Waldorf, *Rosacea: clinical presentation and pathophysiology.* J Drugs Dermatol, 2006. **5**(1): p. 8-12.
32. Diaz, C., C.J. O'Callaghan, A. Khan and A. Ilchyshyn, *Rosacea: a cutaneous marker of Helicobacter pylori infection? Results of a pilot study.* Acta Derm Venereol, 2003. **83**(4): p. 282-6.
33. Van Duyn, J., *Lymphedema in face scars.* South Med J, 1969. **62**(9): p. 1149-50.
34. Crawford, G.H., M.T. Pelle and W.D. James, *Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification.* J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(3): p. 327-41; quiz 342-4.
35. Buechner, S.A., *Rosacea: an update.* Dermatology, 2005. **210**(2): p. 100-8.
36. Webster, G.F., *Rosacea.* Med Clin North Am, 2009. **93**(6): p. 1183-94.
37. Reinholz, M., J.K. Tietze, K. Kilian, M. Schaller, H. Schofer, P. Lehmann, M. Zierhut, W. Klovekorn, T. Ruzicka and J. Schauber, *Rosacea - S1 Guideline.* J Dtsch Dermatol Ges, 2013.
38. Akpek, E.K., A. Merchant, V. Pinar and C.S. Foster, *Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up.* Ophthalmology, 1997. **104**(11): p. 1863-7.
39. Starr, P.A. and A. Macdonald, *Oculocutaneous aspects of rosacea.* Proc R Soc Med, 1969. **62**(1): p. 9-11.
40. G Pleving, T.J., *Rosacea*. 2003, Mc Graw-Hill: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.
41. Helm, K.F., J. Menz, L.E. Gibson and C.H. Dicken, *A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea.* J Am Acad Dermatol, 1991. **25**(6 Pt 1): p. 1038-43.
42. Wilkin, J., M. Dahl, M. Detmar, L. Drake, M.H. Liang, R. Odom, F. Powell and C. National Rosacea Society Expert, *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**(6): p. 907-12.

43. Gupta, A.K. and M.M. Chaudhry, *Rosacea and its management: an overview.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005. **19**(3): p. 273-85.
44. Society, N.R. *Survey finds that rosacea flare-ups are commen but can be controlled*. [rosacea review] spring 1999 Available from: http://www.rosacea.org/99spart3.html/.
45. Pelle, M.T., G.H. Crawford and W.D. James, *Rosacea: II. Therapy.* J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(4): p. 499-512; quiz 513-4.
46. Dahl, M.V., M. Jarratt, D. Kaplan, M.R. Tuley and M.D. Baker, *Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea.* J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(5): p. 723-30.
47. Mills, O.H., Jr. and A.M. Kligman, *Letter: Topically applied erythromycin in rosacea.* Arch Dermatol, 1976. **112**(4): p. 553-4.
48. Wilkin, J.K. and S. DeWitt, *Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline.* Int J Dermatol, 1993. **32**(1): p. 65-7.
49. Goldman, D., *Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report.* J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(6): p. 995-8.
50. Bhawan, J., A. Gonzalez-Serva, K. Nehal, R. Labadie, L. Lufrano, E.G. Thorne and B.A. Gilchrest, *Effects of tretinoin on photodamaged skin. A histologic study.* Arch Dermatol, 1991. **127**(5): p. 666-72.
51. Kocak, M., S. Yagli, G. Vahapoglu and M. Eksioglu, *Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study.* Dermatology, 2002. **205**(3): p. 265-70.
52. Fowler, J., M. Jarratt, A. Moore, K. Meadows, A. Pollack, M. Steinhoff, Y. Liu, M. Leoni and I.I.S.G. Brimonidine Phase, *Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies.* Br J Dermatol, 2012. **166**(3): p. 633-41.
53. Sneddon, I.B., *A clinical trial of tetracycline in rosacea.* Br J Dermatol, 1966. **78**(12): p. 649-52.
54. van Zuuren, E.J., M.A. Graber, S. Hollis, M. Chaudhry and A.K. Gupta, *Interventions for rosacea.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD003262.
55. Erdogan, F.G., P. Yurtsever, D. Aksoy and F. Eskioglu, *Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea.* Arch Dermatol, 1998. **134**(7): p. 884-5.
56. Hofer, T., *Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea.* Clin Exp Dermatol, 2004. **29**(2): p. 204-5.
57. Schmidt, J.B., W. Gebhart, M. Raff and J. Spona, *13-cis-Retinoic acid in rosacea. Clinical and laboratory findings.* Acta Derm Venereol, 1984. **64**(1): p. 15-21.
58. Lonne-Rahm, S., K. Nordlind, D.W. Edstrom, A.M. Ros and M. Berg, *Laser treatment of rosacea: a pathoetiological study.* Arch Dermatol, 2004. **140**(11): p. 1345-9.
59. Anderson, R.R. and J.A. Parrish, *Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation.* Science, 1983. **220**(4596): p. 524-7.
60. Chauhan, N. and D.A. Ellis, *Rosacea: pathophysiology and management principles.* Facial Plast Surg Clin North Am, 2013. **21**(1): p. 127-36.
61. Raulin, C., B. Greve and H. Grema, *IPL technology: a review.* Lasers Surg Med, 2003. **32**(2): p. 78-87.
62. Sperber, B.R., H.W. Walling, C.J. Arpey and D.C. Whitaker, *Vesiculobullous eruption from intense pulsed light treatment.* Dermatol Surg, 2005. **31**(3): p. 345-8; discussion 348-9.

63. Campolmi, P., P. Bonan, G. Cannarozzo, N. Bruscino, M. Troiano, F. Prignano and T. Lotti, *Intense pulsed light in the treatment of non-aesthetic facial and neck vascular lesions: report of 85 cases.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(1): p. 68-73.
64. Mark, K.A., R.M. Sparacio, A. Voigt, K. Marenus and D.S. Sarnoff, *Objective and quantitative improvement of rosacea-associated erythema after intense pulsed light treatment.* Dermatol Surg, 2003. **29**(6): p. 600-4.
65. Goldberg, D.J., *New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source.* J Cutan Laser Ther, 2000. **2**(2): p. 59-61.
66. Angermeier, M.C., *Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light.* J Cutan Laser Ther, 1999. **1**(2): p. 95-100.
67. Tahery, J., R. Zakaria and R.S. Natt, *Diode laser treatment of rhinophyma.* Clin Otolaryngol, 2010. **35**(5): p. 442-4.
68. Fitzpatrick, T.B., *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI.* Arch Dermatol, 1988. **124**(6): p. 869-71.
69. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.* Clin Exp Dermatol, 1994. **19**(3): p. 210-6.
70. Myers, P., P. Bowler and S. Hills, *A retrospective study of the efficacy of intense pulsed light for the treatment of dermatologic disorders presenting to a cosmetic skin clinic.* J Cosmet Dermatol, 2005. **4**(4): p. 262-6.
71. Micali, G., F. Lacarrubba, D. Massimino and R.A. Schwartz, *Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice.* J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(6): p. 1135-46.
72. Inui, S., H. Ikegawa and S. Itami, *Dermoscopic evaluation of erythema associated with pressure ulcers.* Int J Dermatol, 2011. **50**(8): p. 945-7.
73. Zalaudek, I., G. Argenziano, A. Di Stefani, G. Ferrara, A.A. Marghoob, R. Hofmann-Wellenhof, H.P. Soyer, R. Braun and H. Kerl, *Dermoscopy in general dermatology.* Dermatology, 2006. **212**(1): p. 7-18.
74. Chodkiewicz, J., M. Salamon, J. Miniszewska and A. Wozniacka, *[Psychosocial impact of rosacea]*. Przegl Lek, 2007. **64**(12): p. 997-1001.
75. Gupta, M.A., A.K. Gupta, S.J. Chen and A.M. Johnson, *Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey--Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002.* Br J Dermatol, 2005. **153**(6): p. 1176-81.
76. Salamon, M., J. Chodkiewicz, A. Sysa-Jedrzejowska and A. Wozniacka, *[Quality of life in patients with rosacea]*. Przegl Lek, 2008. **65**(9): p. 385-9.
77. Nicholson, K., L. Abramova, M.M. Chren, J. Yeung, S.Y. Chon and S.C. Chen, *A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea.* J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(2): p. 213-21.
78. Fleischer, A. and C. Suephy, *The face and mind evaluation study: an examination of the efficacy of rosacea treatment using physician ratings and patients' self-reported quality of life.* J Drugs Dermatol, 2005. **4**(5): p. 585-90.
79. Aksoy, B., A. Altaykan-Hapa, D. Egemen, F. Karagoz and N. Atakan, *The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities.* Br J Dermatol, 2010. **163**(4): p. 719-25.
80. Langenbruch, A.K., E. Beket and M. Augustin, *Quality of health care of rosacea in Germany from the patient's perspective: results of the national health care study Rosareal 2009.* Dermatology, 2011. **223**(2): p. 124-30.
81. Harlow, D., T. Poyner, A.Y. Finlay and P.J. Dykes, *Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care.* Br J Dermatol, 2000. **143**(5): p. 979-82.

82. Tan, S.R. and W.D. Tope, *Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life.* J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(4): p. 592-9.
83. Friedman, P.M., M.H. Jih, A.J. Burns, R.G. Geronemus, A. Kimyai-Asadi and L.H. Goldberg, *Nonphysician practice of dermatologic surgery: the Texas perspective.* Dermatol Surg, 2004. **30**(6): p. 857-63.