



Şekil 3: Hastanın tedavisinin 2. ayındaki kısmi düzelme

Tartışma

Liken planus sebebi bilinmeyen, deri, deri ekleri ve mukozaları tutan ve değişik morfolojik görünlere yol açan inflamatuvar bir hastalıktır (1). Sıklıkla 3 ve 5. dekatlarda ortaya çıkar. Çocuklarda çok seyrek görülmekte olup bu oran tüm hastalar arasında %2-3 olarak bildirilmiştir (2).

Liken planuslu hastalarda tırnak tutulumu %1-10 arasında görülmektedir. Olguların %1-2'sinde ise herhangi bir deri, mukoza veya saçlı deri tutulumu olmadan tek başına tırnak tutulumu izlenmektedir (3). Olgumuzda tüm ayak tırnaklarında tutulum mevcuttu.

Çocuklarda tırnak liken planusu başlıca 3 klinik şekilde görülmektedir. En sık görülen tutulum şekli ise klasik yetişkin liken planusunda olduğu gibi matriks tutulumuna bağlı tırnakta incelme, longitudinal çizgilenme ve distalde çatlamlardır (4). Olgumuzda ayak tırnaklarında yer yer tırnak kaybı ile sonuçlanmış idiyopatik atrofi tablosu ile pterijyum mevcuttu.

Tırnak değişiklikleri deri bulgularından önce, eş zamanlı ya da sonra ortaya çıkabilir. Tırnak tutulumu deri ve mukoza tu-

tulumu olmadan geliştiğinde tanı güçtür ve ancak biyopsi ile konulmaktadır (5). Olgumuz yapılan histopatolojik inceleme ile liken planus tanısı aldı.

Liken planusun tırnak tutulumunda yerel tedaviler ile genellikle başarısız sonuçlar alınmaktadır. Tırnak matriks tutulumunda oral veya intralezyonel steroid tedavileri ile olguların büyük bir kısmında remisyon sağlanabilmektedir (5). Biz de olgumuza sistemik ve oklüzyon şeklinde steroid tedavisi başladık ve iki aylık izleminde bir miktar düzelme gözledik.

Liken planus deri ve mukoza tutulumu olmaksızın da gelişebilmektedir. Literatürde bildirilen az sayıda çocuk tırnak liken planuslu olgu bulunmaktadır. Tırnakların idiyopatik atrofi çok hızlı ve şiddetli seyirle matriksin tamamında birkaç ay içinde destrüksiyon ve tırnak kayıplarına yol açabilmektedir. Birdenbire başlayan ve ani oluşan tırnak kayıplarında liken planus ayırıcı tanıda düşünülmeli ve biyopsi alınarak tanı kesinleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Gürer MA. Liken Planus ve Likenoid Erupsiyonlar. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi, 1994: 339-45.
2. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 593-619.
3. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88: 431-6.
4. Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children. Arch Dermatol 2001; 137: 1027-1032.
5. Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 724-30.

Rozasea

Prof. Dr. M. Teoman ERDEM*, Dr. Nurcan METİN*

*Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Sakarya, Türkiye

ÖZET

Rozasea

Rozasea yüzün kronik eritemli hastalıklarından biridir. Yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenez tam aydınlatılmamıştır. Etyopatogenezde birçok ajan suçlanmaktadır. Prevalans %0.5 ve %10 arasında bildirilmiştir. Kuzey ve Batı Avrupa insanlarında görülme sıklığı yüksektir. Kadınlarda, açık tenli, renkli gözlü bireylerde daha sık görülür. Klinikte eritem, papül, püstül ve telenjiyektaziler vardır. Eritematelenjiyektazik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler rozasea olmak üzere dört tipi bulunmaktadır. Yerel ve sistemik olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte, tetikleyici ajanlardan kaçınılması esastır. Tedavide kür sağlanamamaktadır. Sadece semptomlar kontrol altına alınabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rozasea, epidemiyoloji, klinik, tanı, tedavi

ABSTRACT

Rosacea

Rosacea is a chronic inflammatory condition of the facial skin. Despite being one of the most common skin disorders, its pathogenesis remains unclear and controversial. Several different postulates about its pathogenesis can be found in the medical literature. Its prevalence of 0.5% and 10% have been reported. People of West and Northern European descent have the highest risk for rosacea. Rosacea typically manifests in people with light skin and coloured eyes, and more common in women. There is erythema, papul, pustule and telangiectasia in clinical findings. Several well-defined types of rosacea are described including, erythematotelangiectatic rosacea, papulopustular rosacea, phymatous rosacea and ocular rosacea. Although there are the primary modalities of rosacea as topical and systemic treatments, it is essential to avoid triggering factors. However, the cure for rosacea remains elusive, and currently used medications are for symptomatic control only.

Key Words: Photodynamic treatment, Photosensitizers

Tanım

Rozasea eritemli ve telenjiyektazik zeminde papül ve püstül oluşumu, fimatöz değişiklikler ve oküler tutulumla karakterize, yüzün santralini, özellikle de çene, burun, yanak ve alnı tutan, remisyon ve alevlenmelerle aylarca, yıllarca sürebilen yüzün kronik eritemli hastalıklarından biridir (1, 2, 3, 4).

Epidemiyoloji

Yaygın görülen bir hastalıktır. Prevalansı %0.5 ile %10 arasında değişmektedir. Türkiye'ye ait epidemiyolojik bir çalışma yoktur. İsveç'te yapılan çalışmada prevalansı %10 olarak bulunmuştur (4). Kuzey ve Batı Avrupalılarda daha sık görülmektedir. Rozasea hastalarının yaklaşık %4'ünün Asya, Afrika ve İspanya'dan olduğu bildirilmektedir (5). Genellikle 30'lu yaşlarda başlamakta olup, 40- 50'li yaşlarda pik yapmaktadır (6). Ancak 12'li yaşlarda da başlayabileceği bilinmektedir. Kadınlarda daha erken yaşlarda, erkeklerde ise genellikle 50 yaşından sonra başlamaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Ancak erkeklerde hastalık daha şiddetli seyremekte ve fimatöz değişiklikler daha sık görülmektedir. Oküler tutulum her iki cinsten eşit görülmektedir. Açık tenli ve renkli gözlü bireylerde daha sık görülmektedir (6, 7).

Etyopatogenez

Yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenez tam aydınlatılmamıştır. Ancak etyopatogenezde birçok ajan suçlanmaktadır (4).

1. Genetik yatkınlık

Rozasea hastalarının aile bireylerinde rozasea olma olasılığı %30-40 oranındadır. Aile yatkınlığının olması, Kuzey Avrupa gibi bazı etnik kökenlerde, açık tenlilerde sık görülmesi nedeniyle genetik etmenler üzerinde durulmuş, ancak herhangi bir HLA antijen birlikteliği bildirilmemiştir (4, 8).

2. Çevresel etmenler

Açık renkli, renkli gözlü hastalarda ve ilkbaharda daha sık görülmesi güneşin etyopatogenezde rolünün olduğunu göstermektedir. Güneş hasarına bağlı elastin dejenerasyonu sonrası, lenfatik damarlardaki destek yapının bozulduğu, metabolik artık ve mediyatörlerde birikime neden olduğu ve biyopside papiller dermis ve bazal tabakada anti-DNA ve anti-tip 4 kolla-jen immünglobulin birikimi gösterilmiştir. Bu birikimin dermal bağ dokusu hasarının göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Ultraviyole maruziyeti sonrasında endojen antioksidanlarda (alfa-tokoferol, glutatyon, vitamin C) azalma sonucunda mey-

dana gelen dermal inflamasyonda artma bu hasara yol açabilmektedir. Amerikan Ulusal Rozasea Topluluğu'nun 1066 rozasea hastası üzerinde yaptığı anket sonuçlarına göre hastalığı tetiklediği düşünülen etmenler sıklık sırasına göre %81 güneş, %79 stres, %75 sıcak hava, %57 rüzgar, %56 egzersiz, %52 alkol, %51 sıcak banyo, %46 soğuk hava, %44 nem, %45 baharatlı yiyecekler, %41 kozmetik ürünler (yüz temizleyicileri), %36 sıcak içecekler olarak bulunmuştur. Ayrıca kafein, fındık, çikolatanın da semptomları arttırabileceği düşünülmektedir (4, 6).

3. Sebese kıl ünitesi bozuklukları

İnflamasyon perifoliküler yerleşimlidir. Hastalık kıl ve sebese ünitenin sık olduğu yerlerde daha çok görülmektedir. Fimatöz rozasea sebese glandda hiperplazi ile karakterizedir. Oküler rozaseada Zeis ve Meibomian bezleri (göz kapaklarındaki sebese bezler) tutulur. Ayrıca patogeneze rolü olabileceği düşünülen Demodekslerde kıl folikülünde yerleşir (4, 9).

4. Vazomotor bozukluk

Rozasea etyopatogenezinde en çok kabul gören görüştür. Flushing ataklarının tek başına etyopatogeneze rol alabileceği düşünülmektedir. Postmenapozal kızarma ataklarından sonra hastalığın insidansında artma görülmüştür. Ayrıca vazomotor bozuklukla giden migrende rozasealı hastalarda artmıştır (4, 10, 11).

5. İmmün mekanizmalar

Hem humoral hem de hücrel immünitenin rol alabileceği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kutanöz sebese gland disfonksiyonunun tip 4 hipersensitivite reaksiyonunu tetiklediği ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Biyopsilerde %90 oranında CD4 infiltrasyonu saptanmıştır (12, 13). Proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 alfa), promatriks metalloproteinaz-9 enziminde artış (özellikle göz yaşında) saptanmıştır. Bu enzim yıkıcı bir enzim olup göz yaşındaki miktarı arttığında inferior korneal stromal incelmeden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (14, 15). Son zamanlarda rozasea etyopatogenezinde reaktif oksijen radikalleri üzerinde durulmaktadır. Reaktif oksijen hasarının göstergesi olan malondialdehit ve süperoksit dismutaz enziminde artış saptanmıştır. Tedavide kullanılan metronidazol, retinoik asit ve azitromisin antioksidan etkileri de bulunmaktadır (4, 16, 17). Rozasealı hastaların derisi oldukça hassaslaşmıştır. Laktik asit oranı artmış olup derinin bariyer fonksiyonu bozulmuştur. Ayrıca endorfin, enkefalin, substance P, VEGF, VIP gibi mediyatörlerinde arttığı gözlenmiştir. Proteaz ve nötrofil elastaz lenfatik damarlara destek sağlayan elastin ve kollajende hasara, sonrasında da lenfatik drenajda bozulmaya neden olduğu gözlenmiştir (4, 18, 19).

6. İnfeksiyöz nedenler

Kesin kanıtlanmamış olsa da bir takım mifkroorganizmaların rozasea etyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.

İnfeksiyöz nedenlerden özellikle üzerinde durulanlar: *Helicobacter pylori*, *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis*'tir (4, 20). *Demodex folliculorum*'un (D.F) genel popülasyonda yüksek olması nedeniyle rozasealı hastalarda görülmesinin, patogeneze pek bir değeri olmamaktadır. Kültürde üretilmemekte ve histopatolojik kesitlerde gösterilememektedir. Yapılan çalışmalarda D.F ektrafoliküler yerleşimi olduğu kadar pilosebase ünitede de olması patogeneze ilişkili olabilmektedir, ancak kesin kanıtlanmamıştır. D.F patogenezinde kıl folikülü blokajı ve yabancı cisim granülatöz reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Etyopatogeneze son zamanlarda D.F' un taşıdığı simbiyotik bakterilerin etkili olabileceği düşünülmektedir (örn: *Bacillus olenourum*) (4, 20, 21, 22, 23, 24). Patogeneze *Stafylokokkus epidermidis* ve *Klamidya pneumoni* ve *intestinal* bakterilerin de rolü olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 10 hastanın tümünde *Klamidya pneumonia* antijenleri, 8'inde de antikoları saptanmıştır. İntestinal bakterilerin eradikasyonu ile deri lezyonlarında düzleme gözlenmiştir. Ayrıca bu bakterilerin kallikrein-kinin artışı yaparak flushing neden olabilecekleri de düşünülmektedir (4, 24, 25, 26, 27, 28). Rozasea hastalarında *Helikobakter pylori* (H.P) %84, anti H.P antikoru da %80 oranında saptanmıştır. H.P'nin PGL, histamin gibi molekülleri sentezleterek flushingi arttırabileceği düşünülmüş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda seropozitifliğin normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir. H.P eradikasyonunda kullanılan ilaçlar rozaseada da faydalı olmaktadır (2, 24, 29, 30). Antimikrobiyal peptid ürünleri (*cathelicidin*) artmıştır. *Cathelicidin*'in hayvan deneylerinde kallikreini arttırdığı ve keratinositlerden sitokin üretimini artırarak inflamatuvar süreci desteklediği gözlenmiştir. Serin proteaz, lipaz gibi bazı bakteriyel toksinlerde rozasea hastalarında yüksek bulunmuştur. Rollerini olabileceği düşünülmekte, ancak hiçbirisi kesin kanıtlanmamıştır (24, 31).

Histopatoloji

Erken dönemde termal nedenlerle fasyal damarlarda genişleme, nötrofilik infiltrasyon, ileri dönemde aktinik elastoz, lenfositik infiltrasyon, sebese glandda hiperplazi, vasküler göllenmeye bağlı lenfanjiyektazi ve vasküler geçirgenlikte artma, sonrasında ödem ve fibrozis görülmektedir (6).

Klinik Bulgular

Tanı klinik olarak konulmaktadır. Rozaseaya özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Erken belirtiler genç yaşta başlar. Ancak çoğu kez göz ardı edilir. Geçici eritem atakları sorgulanmalıdır. Tipik olarak yüzün santral, burun, yanak, çene, alın tutulur. Nadiren saçlı deri, ekstremiteler, gövde, retroauriküler bölge, boyun tutulabilir. Bu tutulum yerleri kronik güneş hasarı ile ilişkilidir (6, 7).

Rozasea Tipleri

Sınıflandırma baskın olan lezyona göre yapılır. 2002 yılında *National Society Rosacea Expert Komitesi* tarafından belirlenmiştir.

1. *Eritematelejeniyektazik tip*: Kalıcı santal eritem ana bulgudur. Telenjiyektazi her zaman olmayabilir. Papül ve püstüller telenjiyektazileri gizleyebilir. Tedavi sonrası görünür hale gelirler.

2. *Papülopüstüler tip*: Kalıcı eritem üzerinde papül ve püstüller ataklar halinde çıkar.

3. *Fimatöz tip*: Orta şiddette rozasea tipidir. Dermal bağ dokusunda, sebese bezlerde hiperplazi, foliküler orifislerde belirginleşme ve telenjiyektazilerle karakterizedir. Deri kabalaşır, yüzeyi düzensizleşir, nodüler hale gelebilir. En çok burunda görülmekle birlikte nadiren alın (metofima), çene(gnatofima), kulak (otofima), göz kapağında da (blefarofima) görülebilir (3, 32). Burun ucundan başlayarak kanatlara doğru yayılır. 4 tipi bulunur: a) Glandüler tip: Sebum sekresyonu artar. b) Fibröz tip: Konnektif bağ dokusunda artış olur. c) Fibroanjomatöz tip: Ödem ve venöz telenjiyektazilerle karakterizedir. d)Aktinik tip: Elastik dokunun nodüler formasyonu olur (6, 32, 33). Rinofima çok şiddetli olduğunda nefes almayı zorlaştırabilir, üzerinde BCC gelişebilir (18).

4. *Oküler tip*: Hastaların yaklaşık 1/3'de oküler tutulum olmakla birlikte, %20'sinde yüz tutulumu olmaksızın görülebilir. Deri bulguları olduğunda tanı koymak kolaydır. Deri bulgusu olmadığında tanı koymak zordur. Oküler tutulum, deri bulgularının varlığı ve şiddeti ile ilişkili değildir. Blefarit, konjunktivit, keratit, fotofobi, sulanma, yanma, korneal vaskülarizasyon ve perforasyon, şalazyon, episklerit, iridosiklit, pannus oluşumu, kronik periorbital ödem, generalize göz ağrısı, bulanık görme, göz kapağı granülomu, sikatris oluşumu görülebilir. Nadiren inferior korneal incelleme, asimetrik astigmatizm de görülebilir. Çocuklarda rekürren şalazyon, konjunktivit ve *meibomian* bez hastalıkları daha sık görülür. Genellikle tutulum bilateraldir. Keratit korkulan bir tablodur. Kornea transplantasyonu gerektirecek derecede körlüğe neden olabilir. Tüm rozasealı hastalardan göz konsültasyonu istenmelidir (6, 16, 34, 35).

Tanı Rehberi

Primer belirtiler:

- Geçici eritem, ataklar halinde tekrarlayan eritem tipiktir.
- Kalıcı eritem, en çok görülen belirtidir.
- Papül-püstül, ataklar halinde tekrarlar. Lezyonlar yavaş gelişir, haftalar içinde sikatris bırakmadan iyileşir. Nodül eşlik edebilir.
- Telenjiyektazi, sık görülür. Ancak tanı için şart değildir.

Sekonder Belirtiler: Genellikle primer bulgulara eşlik eder, ancak primer bulgular olmadan da olabilir.

- Yanma, batma, yerel ajanlara tolerans azalmış, hassasiyet artmıştır.

2. Kuruluk, yüzün santral kabalaşmış olup, ekzematöz dermatite benzer.

3. Eritemli plaklar olabilir.

4. Ödem, uzun süren fasyal eritemi izler.

5. Göz bulguları olabilir.

6. Periferik yerleşim yüz tutulumu olmadan görülebilir.

7. Fimatöz değişiklik deri kalınlaşır, kabalaşır (6, 33).

Granülatöz Rozasea

Rozasea tipleri içinde yer almamaktadır. Nadir görülen sert sarı-kahve-kırmızı renkli ve papül ve nodüllerle karakterize bir hastalıktır, püstül eşlik etmemektedir. Lezyonlar iyileşirken sikatris bırakır. Çene, yanak ve ağız çevresi tutulumu tipiktir. Histopatolojisinde epiteloid granülom görülür. Afrika ve Amerikalılarda sık görülmektedir. Face Sendromu (*Facial-Afro-Caribbean-Childhood-Eruption*) granülatöz rozasea ile ilişkili yeni bir varyanttır. Perioral ve perinazal grup yapmış papüllerle karakterizedir (5, 6).

Fulminan Rozasea

Granülatöz rozasea gibi fulminan rozasea da sınıflandırma içinde yer almamaktadır. *Piyoderma fasiyale* olarak da isimlendirilir. Akut başlar. Genellikle genç, gebe ve oral kontraseptif kullanan bayanlarda görülür. Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve rekürren kolon kanseri ile ilişkili olabilmektedir. Çok sayıda papül-püstül-flüktüasyon veren plak, nodül ve birbiri ile bağlantılı sinüslerle karakterizedir. Histopatolojisinde apse, granülatöz infiltrasyon bulunmaktadır. Genellikle iyileşme olduktan sonra tekrarlamamaktadır (5, 6, 33).

Lupoid Miliyar Diseminatus

Granülatöz rozasea ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Granülatöz rozaseada olduğu gibi histopatolojisinde epiteloid granülom görülmektedir. Papül ve nodüllerle seyretmekte olup, püstül eşlik etmemektedir. Çene ve göz kapağı tutulumu tipiktir (6, 33).

Persistan Ödem

Kronik seyirli olgularda nadir görülen bir komplikasyondur. Kronik vasküler göllenme sonucu, lenfatik drenajın bozulmasıyla oluşmaktadır. Histopatolojisinde masif subkutanöz fibrozis, mast hücre infiltrasyonu ve ödem görülmektedir. Özellikle alın, burun köprüsü, üst dudak ve nazolabiyal sulkusta görülür. Bazı aşkar bazen de gizli olabilmektedir (6).

Çocuklarda Rozasea

Rozasea çocuklarda çok nadir görülmekte olup, en sık göz tutulumu ile karakterizedir. Çocuklarda genellikle dermal bulgular olmadığı için göz tutulumunu tanımak zordur. Rekürren şalazyon, konjunktivit, generalize yüzeyel oküler iritasyon, *meibomian* bez hastalıkları çocuklarda daha sık görülmektedir. Korneal pannus, korneal vaskülarizasyon, generalize keratit de görülebilmektedir. Erken tanınip, tedavi edilmeyen hastalarda korneal skar ve perforasyon gelişebilir. Çoğu kez de tanınip tedavi edilmediği için de korneal tutulum yaklaşık %90 oranındadır (16, 36, 37).

Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris ile karışabilir. Akne vulgariste komedon, kist, sikatris görülürken, rozaseada bulunmamaktadır. Rozaseada göz tutulumu olurken akne vulgariste yoktur. Akne inflamasyon sebase-kıl folikül komponentinde iken, rozaseada folikül etrafındaki dermistedir (Tablo 1). Akne gövde ön yüzü, sırt tipik yerleşim yeri iken rozaseada atipik yerleşim yeridir. Ayrı hastalık olmakla birlikte beraber görülebilirler. Demodisidoz, demodeksler tarafından oluşturulmakta olup, tek taraflı tutulum, kaşıntı ve skuamla karakterizedir. Diffüz soluk eritem, kaşınma ve yanma şikayetine eşlik eden, rende hissi veren foliküler tıkaçlar mevcuttur. Daha ileri yaşlarda görülmektedir. Perioral dermatitte kortikosteroid kullanma öyküsü bulunmaktadır. Bazı hastalarda kortikosteroid kullanım öyküsü olmayabilir. Lezyonlar sadece perioral bölgededir. Steroid rozasea, rozasealı hastalar yanlış tanı alarak steroidle tedavi edildikleri zaman eritemde ilk önce vazokonstriktif etkiye bağlı olarak azalma, ancak sonrasında artış olur. Kortikosteroid kullanma öyküsü bulunmaktadır. Ortalama 2 ay sıklıkla da 6 ay kullanım sonrasında meydana gelir. Histopatoloji rozaseaya benzer. Epiteloid granülom ve santral nekroz görülebilir. Karsinoid sendrom, polisitemia vera, mastositozda da flushing olması nedeniyle rozasea bu hastalıklarla karışabilir. Sarkoidoz, lösemik infiltrasyon, kutanöz T hücreli lenfoma, kutanöz tuberküloz ile de karışabilir. Sarkoidoz rinofima ile karışabilir. Şüpheli vakalarda gerekirse biyopsi alınmalıdır. Vena kava superior sendromu, *Melkersson-Rosenthal* sendromu gibi hastalıklar solid fasyal ödemle karışabilir. *Melkersson-Rosenthal* sendromu tekrarlayan erizipeli takip eden ilerleyici lenfödem, üst dudakta şişme ve biyopside granülomlarla karakterizedir. Seboreik dermatitle karışabilir. Seboreik dermatitte skuam görülür. Kontakt dermatitte iritan bir ajanla, fotodermatitte güneş ile maruziyet söz konusudur. Kontakt ve fotodermatitte histopatolojide spongiöz ve parakeratoz, rozaseada ise perivasküler lenfosit, plazma hücre, epiteloid histiosit infiltrasyonu görülür. Ayrıca rozaseada dermatoskopide ödem ve telenjiyektaziler vardır. SLE, dermatomiyozit, miks bağ doku hastalıklarıyla karışabilir. ANA pozitifliği, sedimentasyon, CRP artışı, Anti Ro, Anti-ds DNA ile ayırıcı tanı yapılır (6, 38, 39).

Tablo 1. Rozaseada Ayırıcı Tanı

Fasyal Rozaseada Ayırıcı Tanı	Oküler Rozaseada Ayırıcı Tanı
Akne vulgaris	Blefarit
Polimiyozit	Sikatrisyel pemfigoid
Sistemik lupus eritematozus	Korneal ülser: steril/bakteriyel
Deri granülomları	Hordeolum/şalazyon
Sarkoidoz	Allerjik konjunktivit
Fotodermatit	Bakteriyel konjunktivit/keratit
Aktinik keratoz	Viral konjunktivit
Seboreik keratoz	Atopik dermatit/keratokonjunktivit
Seboreik dermatit	Dry eye syndrome/keratokonjunktivit sikka
Demodisidoz	Yineleyen korneal erozyon
Kutanöz Tuberküloz	Episklerit,Sklerit
Polisitemia vera	Klamidya konjunktiviti
Karsinoid sendrom	Keratokonus
Normal flushing	Herpetik göz hastalığı
	Impetigo

Tedavi

Rozaseada kür sağlanması zordur. Tedavi genellikle semptomattiktir. Papül ve püstüllerin tedavisi eritem ve telenjiyektazilerin tedavisinden kolaydır (32).

1. Genel önlemler alınmalıdır. Hastalar düzenli güneş koruyucu kullanarak güneşten korunmalıdır. Sıcak banyo, sıcak, soğuk, rüzgarlı hava, travma (irritan temizleyici maddeler, alkollü solüsyonlar), stres, alkol, baharatlı yiyecekler, sıcak içecekler, kozmetik ilaçlar, yerel kortikosteroidler, aşırı egzersiz gibi faktörlerden kaçınılmalı, dikkat etmelidir. Ayrıca nonmedikal tedavi olarak nemlendiriciler kullanılmalıdır. Deri bariyerinin restorasyonuna katkıda bulunur. Kuruluk ve deskuamasyonu ortadan kaldırarak, deri hassasiyetini azaltır (6, 32, 33).

2. Hafif olgularda yerel ajanlar kullanılır. Metronidazolun (%0.75-%1 krem, jel, losyon) günde 2x1/1x1 şeklinde 3 ay kullanılmasıyla lezyonlarda %50 azalma olmaktadır (32, 40). Yapılan çalışmalarda 2x1 ile 1x1 kullanımı arasında etkinlik farkının olmadığı gösterilmiştir (32, 41). Azaleik asitin (%15 jel-%20 krem) günde 2x1 şeklinde 3 ay süreyle kullanılması etkili olmaktadır. Jel formunun absorpsiyonu krem formuna göre daha iyidir. Sodyum sülfasetamid (%10), sülfasetamid (%10)+sülfür (%5) 2 ay süre ile kullanılır (32). Günümüzde yerel metronidazol ilk tercihtir (32, 40). %15'lik azaleik asit daha etkili olmakla birlikte iritasyon riski metronidazole göre daha fazladır. Azaleik asitin (1.7-heptandikarboksilik asit) antiinflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan ve anti-keratin etkileri bulunmaktadır. Keratinositler üzerinde sitostatik etkili olup, foliküler kanalın tıkanmasını önlemektedir. Sebase bez ve sebum sentezini etkilememektedir. Melazma ve hiperpigmente lezyonlarda tirozinazı inhibe ettiği bilinmektedir (42). Metronidazol, azaleik asit ve sodyum sülfasetamid ve sülfür FDA onaylıdır (32, 43) (Tablo 2). Benzoil peroksit (%5 jel), eritromisin (%3 solüsyon), klindamisin (%1 losyon) etkinliklerini açıklayacak yeterli çalışma bulunmamaktadır. Takrolimus (%0.1-%0.03), pimek-

rolimus (%1) günde 2x1, 100 mg 2x1 minosiklin ile 4-8 hafta kullanıldığında steroidin tetiklediği rozaseada etkili olduğu öne sürülmektedir. Ancak yeterli çalışma bulunmamaktadır. Özellikle atopik dermatitli rozasea hastalarında tercih edilmektedir. Yerel tedaviler papül, püstül ve eriteme etkilidir (5, 32). Tretinoinin (%0.025 krem), eritem ve telenjiyektazilerde azalma yaptığı gösterilmiştir, ancak yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Adapelen (%0.1 krem), permetrin (%5 krem, demodekslere etkili), krotamiton (%10 krem) oksimetazolin (eriteme etkili), ivermektin (demodekslere etkili), lindan (%1 krem), retinaldehit (%0.05 krem), 1-metilnikotinamide (%0.25), tazaroten (%0.1 krem, jel) rozasea tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir, ancak yeterli kanıtlar bulunmamaktadır (5, 32, 38, 43).

Tablo 2. Rozasea Tedavisinde FDA Onaylı İlaçlar

İlaçlar ve Dozları	Uygulama	Etki Spektrumu
Metronidazol %0.25,%0.75,%1 krem,jel,losyon 2x1	Yerel	Papül, püstül, eritem
Azelaik asit %15 jel 1-2x1		Papül, püstül, eritem
Sulfasetamid %10sulfür %5 losyon krem,2x1	Oral	Papül, püstül, eritem
Sodyum sulfasetamid %10 losyon 1-2x1		Papül, püstül, eritem
Doksisiklin 40 mg 1x1		Papül, püstül

Tablo 3. Rozaseada Alternatif Yerel Tedavi Seçenekleri

İlaçlar ve Dozları	Uygulama	Etki Spektrumu
Klindamisin %1 losyon,jel,solüsyon 2x1	Yerel	Papül, püstül, eritem
Eritromisin %2 pomad,solüsyon 2x1		inflamatuvar papüller ve püstüller
Eritromisin %1 /klindamisin 1%/benzoil peroksit %5 jel 1x1		inflamatuvar papüller ve püstüller
Azelaic acid %20 krem 1x1 I		inflamatuvar lezyonlar
Adapalene %0.1 krem, 0.1, % 0.3 jel 1x1		
Pimecrolimus %1 krem 1-2x1		inflamatuvar lezyonlar
Tacrolimus pomad 1-2x1(Calcineurin inhibitörleri)		
Oxymetazoline 1x1(Alfa blokör)		Eritem
1-Methylnicotinamide %0.25 2x1		
Crotamiton %10 krem 1-3x1		
Permetrin %5 krem 1x1/gün sonra 1/hafta		inflamatuvar lezyonlar
Ivermectin 250 m/kg 1x1/hafta		Demodex folliculorum,
Benzoil peroxide jel, 1-2x1	Yerel, Oral	Demodex folliculorum,
Lindan %1 krem 1x1		
%0.05 krem 1x1		inflamatuvar papüller ve püstüller
Tretinoin %0.01-0.1 krem, gel 1x1		inflamatuvar papüller ve püstüller
Tazarotene % 0.1 krem, gel 1x1		

Tablo 4. Rozaseada Alternatif Oral Tedavi Seçenekleri

İlaçlar ve Dozları	Uygulama	Etki Spektrumu
Tetrasiklin 500 mg 2x1	Oral antibiyotik	İnflamatuvar papül ve püstüller
Doksisiklin 20 mg, 50-100 mg 2x1	Oral (ağırılık -bağımlı)antibiotic	
Minosiklin 50-100 mg 2x1	Oral antibiyotikler	
Minosiklin 45, 90, 135 mg 1x1		
Azitromisin 250 mg 3/hafta		
klaritromisin 250-500 mg 1-2x1		
Eritromisin 250-500 mg 2-4x1		
Penisilin 2.4 milyon ünite		İnflamatuvar papül ve püstüller
Amoksisilin 100-500 mg 1-2x1		
Ampisilin 100-500 mg 1-2x1		
Metronidazol 250 mg 2-3x1		
Dapson 50-200 mg 1x1	Kombinasyon oral	Helicobacter pylori inflamasyonu
Omeprazol 2x1 takiben, klaritromisin/ metronidazole/ amoksisilin kombinasyonu,	Oral retinoid	İnflamatuvar papül ve püstüller, fimatöz değişiklikler
Isotretinoin 0.15-2 mg/kg/gün	Oral retinoid	İnflamatuvar papül ve püstüller, fimatöz değişiklikler
Acitretin 25-50 mg/gün	Antifungal/antikandidiasis	İnflamatuvar papül ve püstüller, fimatöz değişiklikler
Ketokonazol 200-400 mg/gün 1-4 hafta 5	Oral	değişiklikler
pironolakton 25-50 mg7gün 4 hafta Prednizolon 1 mg/kg/gün	Oral steroid	İnflamatuvar papul ve püstüller,fimatöz değişiklikler
Amitriptilin 25 mg/gün	Oral psikiyatrik	ödem
Clonidine 0.1 mg/gün		ödem
Pimozide 2-10 mg/gün	Oral, diğer	Fulminan rozasea,lenfödem
Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar(aspirin, indometazine)		Flushing
Beta Blokör(nadolol)		Flushing
Ondansetron (antiemetik)		Flushing
Antihistaminikler		
Hormon replasman tedavisi (OKS)		
COX-2 inhibitörleri		

3. Şiddetli olgularda, yerel ajanlar ve sistemik ajanlar kullanılır (Tablo 3, 4). Sistemik antibiyotikler -minosiklin, doksisisiklin (50 -100 mg/gün) 2x1 -tetrakisiklin (500 mg/gün) 2x1 papül ve püstülleri tedavi eder. Eritem ve telenjiyektazilere etkisizdir. 3-4 haftada olumlu sonuçlar alınır. Doksisisiklin hyclate (Perio-stat) 20mg 1998'de, doksisisiklin monohidrate (*Oracea*) 40 mg 2006 yılında üretildi. 4 ay boyunca 2x1 20 mg ya da 1x1 40 mg doksisisiklinin kullanılması papül ve püstüllerin tedavisinde etkili bulunmuştur. Ancak bu formlar Türkiye'de bulunmamaktadır. 40 mg antiinflamatuvar doz olup yan etkileri daha azdır, bakteriyel rezistans gelişmemektedir. 18 aya kadar kullanılabilir. Tetrakisiklinlerin rozaseadaki etkinlikleri, antibiyotik özelliklerinden çok antiinflamatuvar özelliklerine bağlıdır. Nötrofil kemotaksisini, proinflamatuvar sitokinleri, matris metalloproteinazı inhibe eder. Doksisisiklin ve minosiklin biyoyararlanımlarının tetrakisikline göre daha fazla, yan etkilerinin de daha az olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Uzun süre kullanılması kandida vulvovajinit, bakteriyel rezistans, gastrointestinal sistem şikayetlerine neden olabilir. Ayrıca fotosensitivite, deri ve tırnaklarda renk değişikliği, minosikline bağlı vertigo, mavi pigmentasyon, lupus benzeri sendrom ve hipersensitivite gelişebilir. Kombine tedavi olarak %1'lik yerel metronidazol ve oral tetrakisiklinler inflamatuvar lezyonları azaltmakta faydalıdır. Metronidazol (250 mg) 2x1 10-14 gün kullanılır. Duysal nöropati, epileptiform kasılmalar, disülfram reaksiyonu ve ensefalopati gibi yan etkileri olabilir. Alkolle alınmamalıdır.

Makrolidler (eritromisin, klaritromisin) 250-500mg 2x1 gebe ve emzirenlerde güvenlidir. (azitromisin) 250 mg haftada 3 kez verilir. Tetrakisiklinleri tolere edemeyenlerde, gebe ve emzirenlerde makrolidler tercih edilir. 2. kuşak makrolid olan azitromisin ve klaritromisinin gastrointestinal sistem yan etkileri eritromisinden daha azdır. 3 ay azitromisin kullanımı sonrasında tüm lezyonların %75'inde, inflamatuvar lezyonların da %90'ında azalma saptanmıştır. 52 yaşında, yüzünde rozaseaya uyan tipik eritemli papülleri mevcut olan bayan hastanın yerel benzoil peroksit, metronidazol, oral metronidazol, izotretinoin ve doksisisiklin gibi çeşitli tedaviler verilmiş, ancak lezyonların daha da arttığı gözlenmiştir. Daha sonra hastaya 2 hafta boyunca her gün 500 mg azitromisin verilmiş. 10 hafta sonra hastanın lezyonlarında belirgin iyileşme gözlenmiştir. Oral azitromisin diğer antibiyotiklere nazaran avantajları olan yeni bir makrolid grubudur. Farmokokinetiği açısından hücre içine daha hızlı nüfus eder. Uzun süre kanda kalır (72-96 saat). Bu da kullanım sıklığını azaltır. Ayrıca serbest radikalleri azalttığı gösterilmiştir. Diğer ilaçlarla etkileşim en az seviyededir. Eritromisine göre gastrointestinal sistem yan etkileri daha azdır. Yapılan bir çalışmaya göre 32 hastanın sadece ikisinde hafif gastrointestinal semptomları ortaya çıkmış. Azitromisinin başarısı birçok çalışmada desteklenmiş (44). Ampisilin 500-1000 mg 2x1 şeklinde kullanılabilir. Dapson 50-200 mg 1x1 inatçı hastalıkta ve retinoik asitin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır. Asitretin 25-50mg/gün, ketokonazol 200-400mg/ gün 1-4 hafta kullanılabilir.

Alfa ve beta blokörler, klonidin 0.1mg/gün, pimoizid 2-10 mg/

gün, naloksan, ondansetron, antihistaminikler (flushing üzerine etkili ilaçlardır), COX inhibitörleri, SSRI, amitriptilin 25mg/gün, OKS, spironolakton 25-50 mg/gün 1 ay (ödeme etkili), prednizolon 1mg/kg/gün (fulminan rozaseada), NSAİ (aspirin, indometazin) etkileri olabileceği düşünülmektedir, ancak yeterince kanıtlanamamıştır. Sadece tetrakisiklin, doksisisiklin, minosiklin FDA onaylıdır. İzotretinoin 0.1-0.3 mg/kg/gün şeklinde kullanılmakta olup gerektiğinde doz 0.5 -1mg/kg/güne çıkılabilir. Tetrakisiklinle kombine edilmemelidir, psödötümör serabri gelişebilir. Tedavi süresi uzundur. Yapılan çalışmalarda 20 mg/gün 2 ay kullanılması sonrasında inflamatuvar lezyonlarda önemli derecede azalma gözlenmiştir. Hem papülopüstüler, hem de eritematelenjiyektazik rozaseada etkili olabilmektedir. Sebace bez sayı ve büyüklüğünde de azalma yaparak, rinofima gelişimini durdurmaktadır (5, 18, 32, 38).

4. Eritematelenjiyektazik rozaseada vasküler lezyonların tedavisinde, *intense pulsed light*, *long pulsed dye* lazer, flash lamp-pumped lazer, potasyum *titanil* fosfat lazer etkili olabilmektedir. Tedavi süresi uzundur. Oral antibiyotikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Minosiklinle beraber verildiğinde hiperpigmentasyon yapabilir (18).

5. Fulminan rozaseada sistemik kortikosteroid (prednizolon (0.5-1 mg/kg/gün))1-3 hafta verilir. Akut tablo geçtikten sonra sistemik antibiyotikler veya retinoik asit kullanılır.

6. Granülatöz rozaseada retinoik asit 0.5-1 mg/kg/gün'den başlanır, 3-6 ay verilir. Diğer tedavilerin yeri yoktur (6).

7. Fimatöz rozaseada hafif olgularda retinoik asit (0.1-0.2 mg/kg/gün) kullanılır. Ağır olgularda cerrahi tedavi, genel anestezi altında tanjansiyel eksizyon, dermabrazyon, hidrojel eksizyon, CO2 ile vaporizasyon, bipolar elektrokoagülasyon, ultrasonik skalpel gibi yöntemlerle yapılabilmektedir (6, 33). Preoperatif ve postoperatif sistemik antibiyotikler ve retinoik asit tedavisi kullanılabilir (32).

8. Steroid rozaseada steroid kesilir. Rebound gelişmesini önlemek için azaltılarak kesilmelidir, ya da düşük potensli hidrokortizon eklenerek kesilmelidir. Hafif olgularda yerel ajanlar yeterli olur. Ağır olgularda sistemik antibiyotikler veya retinoik asit verilmelidir.

9. Oküler rozaseada siklosporin %0.5'lik solüsyon, steroidli göz damlaları, lazer, sistemik antibiyotikler kullanılabilir. Retinoik asitten kaçınılmalıdır.

10. Persistan fasyal ödemde retinoik asit, H1 antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri (ketotifen) kullanılabilir (6).

Kaynaklar

1. Van Zuuren EJ, Graber MA, Hollis S, Chaudhry M, Gupta AK, Gover M. Interventions for rosacea. The Cochrane Database of Syst Rev. 2005; issue 3: Available at: <http://www.Mrw.interscience.wiley.Com/cochrane/>

clsyrev/ articles/ CD003262/frame.html. Accessed July 20, 2005.

2. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea, I: Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 327-341.

3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A ve ark. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 584-587.

4. Bakar Ö, Demirçay Z. Rozase etyopatogenezi ve yeni sınıflaması. Türkderm 2007; 41: 77-80.

5. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: A review. Pharm Ther 2009; 34: 38-45.

6. Braun Falco O, Burgdorf WHC, Wolft HH, Landthaler M, Dermatology, 3. baskı Springer- verlag 2009: 1009-1017.

7. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 1989; 69: 419-423.

8. Litt JA. Rosacea: how to recognize and treat an age-related skin disease. Geriatrics 1997; 52: 39-47.

9. Powell FC. Rosacea and pilosebaceous follicle. Cutis 2004; 74: 9-12.

10. Wilkin JK. Oral Thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. J Invest Dermatol 1981; 76: 15-18.

11. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea. Cutis 2004; 74: 17-20.

12. Jansen T. Genetic factors in rosacea:10th Congress of the EADV Munich, Germany, 10-14 Kasım 2001 (JEADV 2001;15(suppl.2): 48).

13. Ruffi T, Bücher SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of demodex folliculorum. Dermatologica 1984; 169: 1-5.

14. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: An evidence-based review of the literature. Cornea 2004; 23: 106-109.

15. Dursun D, Piniella AM, Pfulgfelder SC. Pseudokeratokonus caused by rosacea. Cornea 2001; 20: 668-669.

16. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. Optometry 2011; 82: 92-103.

17. Öztaş MO, Balk M, Ögüş El ve ark. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. Clin Exp Dermatol 2003; 28: 188-192.

18. Wollina U. Rosacea and rhinophyma in elderly. Clin Dermatol 2011; 29: 61-68.

19. An S, Lee E, Kim S ve ark. Comparison and correlation between stinging responses to lactic acid and bioengineering parameters. Contact Dermatitis 2007; 57: 158-162.

20. Erbağcı Z, Özgöztaş O. The significance of Demodex Folliculorum density in rosacea. Int J Dermatol 1998; 37: 421-425.

21. Hsu CK, Hsu MM-L, Lee JY. Demodicosis: A clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 453-462.

22. Robinson TWE. Demodex folliculorum and rosacea: A clinical and histological study. Arch Dermatol 1965; 92: 542-544.

23. Drake L. New research grants awarded to advance knowledge of rosacea. Rosacea Review, Winter 2003 (http://www.rosacea.org/rr72003/winter/article_1.html)

24. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C ve ark. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. Journal of german society of dermatology (JDDV) 2011; 9: 21-25.

25. tDahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: Possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 266-272.

26. Fernandez-Obregon A, Patton DL. The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. Cutis 2007; 79: 163-167.

27. Parodi A, Paolino S, Greco A ve ark. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: Clinical effectiveness of its eradication. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 759-764.

28. Whitehead J. Intestinal alkaline phosphatase: The molecular link between rosacea and gastrointestinal disease? Med Hypotheses 2009; 73: 1019-1022.

29. Aroni K, Tsagrani E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: A clinicopathological approach. Dermatology 2004; 209: 177-182.

30. Mini R, Figura N, D'Ambrosio C, Braconi D, Bernardini G ve ark. Helicobacter pylori immunoproteomesin case reports of rosacea and chronic urticaria. Proteomics 2005; 5: 777-787.

31. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 13-18.

32. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 876-882.

33. Özarmağan G. Yüzün kronik eritemli hastalıkları. 5. Dermatolojide gelişmeler simpozyumu 2005; 80-88.

34. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S ve ark. Epidemiologic aspects of rosacea. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 918-919.

35. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioğlu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. Arch Dermatol 1998; 134: 884-885.

36. Donaldson K, Karp C, Dunbar M. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. Cornea 2007; 26: 42-46.

37. Dennis L. Identifying and treating ocular rosacea. Physician Assistant 2003; 27: 33-35.

38. Scheinfeld N, Berk T. Review of the diagnosis and treatment of rosacea. Postgrad Med 2010; 122: 139-143.

39. Izkson L, English Jc 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: Differential

diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 193-208.

40. Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: Results of a large community based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis* 2007; 79: 73-80.

41. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 723-730.

42. Gupta AK, Gover MD. Azelaic acid (15% gel) in the treatment of acne rosacea. *Int J Dermatol* 2007; 46: 533-538.

43. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 499-512.

44. Kim JH, Oh YS, Choi EH. Oral azithromycin for treatment of intractable rosacea. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 694-696.

DERMATOLOJİDE TEDAVİ

