T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ROZASELİ HASTALARDA KONTAKT DUYARLILIĞIN STANDART VE GÜNEŞTEN KORUYUCU DERİ YAMA TESTLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Gonca MERİÇ BİÇİCİ

UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

2013-ISPARTA

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA, Prof. Dr. Pınar Yüksek Başak, Doç. Dr. Ali Murat CEYHAN ve Yrd. Doç. Dr. İjlal ERTURAN'a,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Dermatoalerji ve PUVA ünitesinde tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen hemşirelerimiz Hülya Akpınar ve Emel Sayın Yönet'e,

Tezimin yapımında destek olan BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon) Birimine,

Yaşamımın her anında yanımda olan canım aileme ve ilgi, sevgi ve desteğini hiç eksik etmeyen eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gonca Meriç Biçici

Isparta, 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR……...…… i

İÇİNDEKİLER……...……..... ii

SİMGELER VE KISALTMALAR…….... vi

TABLOLAR DİZİNİ……...……vii

ŞEKİLLER DİZİNİ ……...…… ix

1. GİRİŞ ……...…… 1

2. GENEL BİLGİLER ……...…… 3

2.1 Rozase ……...…… 3

2.1.1 Tanımlama- Tarihçe …… 3

2.1.2 Epidemiyoloji ……...……4

2.1.3 Patogenez ……...…… 5

2.1.3.1 Konjenital Immunite ve Antimikrobiyal Peptidlerin Rolü ……5

2.1.3.2 Toll-like Reseptörlerin Rolü …… 6

2.1.3.3 Mikroorganizmaların Rolü ……6

2.1.3.4 Nöroinflamasyon ve Vasküler Hipersensitivitenin Rolü …… 7

2.1.3.5 Diğer Faktörler ……...……. 8

2.1.4 Klinik Görünüm ……..…… 8

2.1.4.1 Tanısal Kriterler ……...…… 10

2.1.4.1.1 Primer Özellikler ……...…… 10

2.1.4.1.2 Sekonder Özellikler ……10

2.1.4.2 Hastalık Şiddet ve Sınıflaması …… 11

2.1.4.2.1 Prekürsör Form- Rozase Diyatezi …… 11

2.1.4.2.2 Evre 1 Rozase Eritematöz Telenjiektatik Tip …… 12

2.1.4.2.3 Evre 2: Papülopüstüler Rozase …… 12

2.1.4.2.4 Evre 3: Fimatöz Rozase …… 12

2.1.4.2.5 Okuler Rozase ……..…… 13

2.1.4.2.6 Rozase Konglobata ……..…… 14

2.1.4.2.7 Rozase Fulminans …… 14

2.1.4.2.8 Gram Negatif Rozase …… 14

2.1.4.2.9 Steroidle Tetiklenmiş Rozase …… 15

2.1.4.2.10 Granülomatöz (Lupoid) Rozase…… 15

2.1.4.2.11 Morbihan Hastalığı…… 15

2.1.4.3 Pediatrik Hastalarda Rozase……..…… 16

2.1.5 Histopatoloji……...…… 16

2.1.6 Ayırıcı Tanı……...…… 17

2.1.7 Tedavi……...…… 18

2.1.7.1 Genel Önlemler……...…….. 18

2.1.7.2 Topikal Tedavi……...…… 18

2.1.7.2.1 Metronidazol……...…… 19

2.1.7.2.2 Azeleik Asit……...…… 19

2.1.7.2.3 Diğer Topikal Ajanlar…… 19

2.1.7.3 Sistemik Tedavi……...…… 20

2.1.7.3.1 Tetrasiklinler……..…… 21

2.1.7.3.2 Makrolidler……...…… 22

2.1.7.3.3 Metronidazol……...…… 22

2.1.7.3.4 Diğer Antibiyotikler……...… 22

2.1.7.3.5 İzotretinoin……...…… 23

2.1.7.3.6 Kortikosteroidler ……..…… 23

2.1.7.4 Topikal ve Sistemik Tedavilerin Kombinasyonları…… 23

2.1.7.5 Alternatif Tedavi Seçenekleri…… 24

2.1.7.5.1 Fotodinamik Tedavi…… 24

2.1.7.5.2 Lazer ve İntense Pulsed Light Kaynakları…… 24

2.2. Güneşten Koruyucular……..…… 25

2.2.1 İçerik ve Etki mekanizması…… 26

2.2.2 Güneşten koruyucu Kullanırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar…… 28

2.2.3 Güneşten Koruyucu Ajanlara Bağlı İstenmeyen Etkiler…… 28

2.2.3.1 Alerjik ve Fotoalerjik Kontakt Dermatit…… 29

2.3 FotoYama Testi……...…… 31

2.3.1 Test Öncesi Dışlama Kriterleri…… 31

2.3.2 FotoYama Testi Uygulaması…… 32

2.3.3 Fotoyama Testi Okuma Zamanı……33

3.MATERYAL VE YÖNTEM……34

3.1İstatistiksel Analiz……....……39

4. BULGULAR……...…… 40

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Bulguları…… 40

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Yama ve Fotoyama Testi Sonuçları……..… 42

5.TARTIŞMA VE SONUÇ…… 62

6.ÖZET ……..……...……71

7.SUMMARY……...…… 72

8.KAYNAKLAR……...……73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

APC: Antijen sunan hücre

MMP: Matriks metalloproteinaz

nm: Nanometre

NSAII: Non steroid anti inflamatuvar ilaç

PABA: p- amino benzoik asit

UV: ultraviyole

UVA: ultraviyole A

UVB: ultraviyole B

UVR: ultraviyole ışık

TABLOLAR DİZİNİ

Çizelge: 2.1.1: Rozaseyi tetikleyici faktörler

Çizelge 2.1.2: Rozase hastalığı ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

Çizelge 2.2: Güneşten koruyucuların sınıflandırması

Çizelge 2.3: Önerilen fotoyama testi metodolojisi

Çizelge 3.1: Avrupa standart serisinde yer alan alerjen maddeler ve konsantrasyonları

Çizelge 3.2: Güneşten koruyucu serisinde yer alan alerjen maddeler ve konsantrasyonları

Çizelge 3.3: Yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi

Çizelge 4.1: Rozase hastalarında yaş ve cinsiyet bilgileri ile beraber Avrupa standart seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonlar

Çizelge 4.2: Rozase hastalarında yaş ve cinsiyet bilgileri ile beraber Güneşten koruyucu seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonlar

Çizelge 4.3: Avrupa standart seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında yama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

Çizelge 4.4: Avrupa standart seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında fotoyama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

Çizelge 4.5: Güneşten koruyucu seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında yama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

Çizelge 4.6: Güneşten koruyucu seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında fotoyama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri
Çizelge 4.7: Pozitif yama testi reaksiyonlarının şiddet değerlendirmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Hastaların şikayetlerini arttırdığını belirttiği tetikleyiciler

Şekil 4.2: Rozase hasta sayısının hastalık sürelerine göre dağılımları

Şekil 4.3: Avrupa Standart seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonların dağılımı

Şekil 4.4: Güneş koruyucu seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonların dağılımı

Şekil 4.5: Avrupa standart seri maddelerine karşı yama ve fotoyama testlerinin pozitif reaksiyonlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Şekil 4.6: Güneşten koruyucu seri maddelerine karşı yama ve fotoyama testlerinin pozitif reaksiyonlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

1.GİRİŞ

Rozase yüzün konveks alanlarını etkileyen sık flushing, kalıcı eritem ve telenjiektaziye ilaveten ödem, papül, püstül gibi inflamasyon belirtilerinin eklenebildiği kronik bir hastalıktır (1). Erişkin dönemde sık görülen bir hastalık olmakla beraber epidemiyolojik verilerde farklılıklar görülmektedir. Genetik, çevresel, vasküler ve mikrobiyal sebepler daha çok tetikleyici konumundadır ve tek başlarına patomekanizmayı açıklayamamaktadırlar. Topikal ve sistemik tedavilerde kullanılan ajanlar genel olarak antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılan ajanlar olup küratif tedavi sağlayamadıklarından relapsları önleyemezler. Bu kronik süreç hastaların emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonları bozarak yaşam kalitesini olumsuz etkiler (2).

Rozase hastalarında sıklıkla beklenmedik şekilde ve dönemler halinde kızarıklık, pullanma ve kaşıntıda alevlenmeler olabilir. Diğer tipik bir bulgu ise rozase hastalarındaki “hassas deri” olup yanma, batma şikayetleri deriye uygulanan ürünlerle yan etki gelişimi şüphesini gündeme getirmektedir. Bu yüzden de lokal tedavi ve bakım ürünlerinin seçimi oldukça zorlaşmaktadır. Kontakt duyarlanmaya yatkınlık ile rozasenin birlikteliğinin nadir olmadığı bilinmektedir ve rozasede inflamatuvar özelliklere hassasiyetin eşlik etmesi durumunda hastalığın tedavisi daha zor hale gelebilir (2). Ancak rozase hastalarında kontakt alerjinin değerlendirildiği oldukça az çalışma vardır ve pek çoğu vaka sunumlarından ibarettir. Jappe ve Ponyai’nin rozase hastalarında kontakt alerjiyi değerlendirdiği çalışmalarda bildirilen reaksiyonlar kozmetiklerde daha çok kullanılan aktif maddeler ya da bizzat hastaların kendi ürünleri ile ilişkili bulunmuştur (2, 3). Ancak bu çalışmalar kontrollü çalışmalar olmayıp çoğu verinin değerlendirilmesinde önceki çalışmalar ya da genel popülasyon verileri ile karşılaştırma yoluna gidilmiştir.

Güneşten koruyucular rozase hastalarında koruyucu tedavi açısından kullanımları neredeyse zorunlu olan ancak diğer taraftan da fotoalerjik kontakt dermatit geliştirme sıklıkları yüksek olan ürünlerdir (4). Bu çalışmada rozase

hastalarında hem standart seri hem de güneş koruyucu seri maddelerine karşı alerjik ve fotoalerjik kontakt dermatit gelişim sıklığının ortaya konması amaçlanmaktadır. Henüz literatürde rozase hastalarında güneşten koruyuculara ilişkin alerjinin araştırıldığı bir çalışma olmayıp, aynı zamanda çalışmamız prospektif ve kontrollü çalışma şeklinde alerjik ve fotoalerjik reaksiyon gelişim sıklığının değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Rozase

2.1.1 Tanımlama- Tarihçe

Rozase erişkinlerde sık görülen öncelikle yüzü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık, kronik epizodik bir süreçle karakterizedir. Hastalık şiddeti klinik ve morfolojik olarak değişkendir. Yüzdeki eritem, hastalık başlangıcında aralıklı görülürken sonrasında kalıcı hal alır. Telenjiektazilerin özellikle yanaklarda yerleşimi sık görülür. Hastalığın ikinci evresinde papül ve püstüller tipik bulgulardır. Yüz dışında boyun, göğüs, sırt ve saçlı deri de etkilenebilir. Diğer rozase tipi olan fima, bağ doku ve sebase bezleri etkileyerek diffuz hiperplazi ve lenfödemle karakterize deri kalınlaşmasına neden olur. Deri kalınlaşması diğer deri değişiklikleri ile ilişkili olabileceği gibi bağımsız olarak da gelişebilir. Rozase hastalarında göz tutulumu sıktır ve deri bulgularından bağımsız olarak da görülebilir. Papülopüstüler rozasenin klinik görünümü akneyi taklit edebilir, ancak bu tipte komedon yoktur ve rozase hastaları tipik akne hastalarına göre daha yaşlıdır. Halen rozasenin bir folikuler hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. Sinonimleri: akne rozase, kuperozistir (5).

Rozasenin değişik klinik görünümleri olup tutulum derecesi oldukça değişkendir. Oküler rozase dışındaki hastalık tipleri şekil bozukluğuna sebep olabilmekle birlikte hayati tehlike arz etmezler (1).

Rozase belirtileri ve semptomları yıllardır bilinmektedir. Kırmızı yüzlü, sarhoş ve rahatına düşkün zengin tiplemeleri Shakespeare ve Chaucer’den modern politik karikatürlere taşınan geleneksel görüntülerdir ve talihsiz bir şekilde bu durum rozase ile ilişkilendirilmiştir, ancak birçok rozase hastası ne alkolik ne de varlıklıdır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

Rozase epidemiyolojisi üzerine yapılmış az sayıda çalışmada bildirilen epidemiyolojik veriler oldukça farklılık göstermekte olup prevelanslar % 0,09 ile % 22 arasında değişmektedir (6-9). Büyük Britanyadaki bir çalışmada hastalık insidansı 1,65/1000 kişi/yıl ve bir yılda yeni tanı alan hasta sayısı 4000-5000 olarak bildirilmiştir (6). Hastalığın kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğüne dair çok sayıda bildirim olsa da her iki cinsiyette eşit oranların olduğuna ya da hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğüne dair yayınlar da mevcuttur. Ancak fimatöz tip rozase, erkeklerde daha sıktır (10-14). Kadınlarda hastalık 40-59 yaş aralığında pik yaparak erkeklere göre daha erken tanı alır. Rozase tanısı konmuş hastaların %80'i, 30 yaş ve üzerindedir (6). Almanya'da yapılan bir çalışmada 90880 kişilik işçi grubunda rozase prevelansı % 2,3 olarak bildirilmiştir (10). 809 kişinin katılımı ile hazırlanmış İsveç'ten bildirilmiş bir çalışmada ise prevelans % 10 olarak saptanmış ve en sık görülen tip diğer çalışmalardaki gibi % 81 oranla eritematotelenjiektatik tip olmuştur (15). Estonya'da 348 kişi ile yapılan bir çalışmada prevelans % 22 olarak bildirilmiştir. Ancak prevelanstaki bu yükseklik çalışmaya alınan popülasyonun 30 yaş üzerinde olmasına bağlanmıştır (12). Nadiren de olsa çocuklarda da rozase görülebilir. Bu durumda oküler tutuluma dikkat edilmelidir (16).

Rozase İskoç ırkı deri tipinde ve açık renklilerde (Fitzpatrick 1-2) Akdeniz tipi koyu tenli bireylere göre daha sık görülür. Ancak hastalık deri tipi 4-5 olan hastalarda da görülebilir (17). Göz tutulumu hastaların ortalama % 20'sinde (%3-58 çalışmalara bağlı değişen oranlarda) bildirilmiştir (5, 6, 18, 19). Hastaların % 20'sinde göz tutulumunu takiben deri bulguları görülmüştür. Göz tutulumu çocuklarda belirgin olarak daha fazladır, sıklıkla hastalığın tek bulgusu olabilir (16, 20). Rozasenin klinik alt formlarından Morbihan hastalığı ve rozase fulminans oldukça nadirdir. Morbihan hastalığı erkeklerde daha sıkken rozase fulminans sadece genç kadınlarda görülür (6).

2.1.3 Patogenez

Rozasenin patofizyoloji ve nedenleri tam olarak açıklanamamıştır. Hastalık muhtemelen multifaktöryel süreçle gelişir. Konjenital immun sistem defektleri, nöroinflamatuvar mekanizmalar, ultraviyole ışık, suçlu mikroorganizmalara lokal inflamatuvar yanıt, vasküler ve lenfatik damar regülasyon değişiklikleri tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilir (5, 21). Rozaseli hastalar aynı zamanda hiperirritabilite gösteren bir cilde sahip olabilirler. Örneğin hastalar sıklıkla kozmetikler ve topikal ilaçları uygulama sonrası kaşıntı ve yanmadan şikayetçidirler (1). Rozase hastalarında kontakt ve irritan deri reaksiyonlarının daha sık olduğuna dair bildirimler mevcuttur ve bu durumun deri bariyer fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olabileceğine ilişkin deri irritasyon testinde eritematotelenjiektatik rozaseli hastalarda % 100, papülopüstüler rozaseli hastalarda % 68 reaktiflik saptanmıştır. Bu çalışmanın kontrol grubunda ise %19 reaktiflik olması rozasede bariyer fonksiyonunun bozulmuş olduğunun savunulmasını sağlamıştır (22). Transepidermal su kaybı değerlerinin, yanak ve burun gibi rozasenin klinik semptomlarının görüldüğü alanlarda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (23).

2.1.3.1 Konjenital Immunite ve Antimikrobiyal Peptidlerin Rolü

Konjenital immun sistem, vücut yüzeyindeki patojenlere karşı nonspesifik savunma için antimikrobiyal peptidler üretir. Katelisidinler deride üretilen antimikrobiyal peptidlerin bir ailesidir. İnsanlarda tek üretilen katelisidinlerden olan katelisidin peptid LL-37'nin, immunmodülatuvar ve anjiojenik özellikleri olduğu gibi antibiyotik etkisi de vardır. Rozasede, katelisidin peptidlerin üretim ve aktivasyonu bozulmuştur (21). Rozase hastalarında, katelisidin prekürsör moleküllerinin deride üretimi ve katelisidin üretimine katılan proteazlarda artış vardır (21, 24). Deride proteaz aktivitesi ve katelisidin üretiminin artması rozasede bulunan peptid paterninde aktif küçük katelisidin fragmanlarının değişimine neden olur. Normal deride bulunmayan bu peptidlerin fragmanları, keratinositlerden proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-8 salınımına neden olur (24). Fare çalışmalarında rozasede bulunan insan katelisidin peptidlerinin enjeksiyonuyla,

rozasede görülen eritem, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren semptom ve bulguların tetiklendiği gösterilmiştir (24). Katelisidin peptidlerinin diğer bir fonksiyonu da kan damarı gelişiminin aktivasyonudur (25). LL-37 aynı zamanda keratinositlerden vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) salınımına da neden olur (26).

2.1.3.2 Toll-like Reseptörlerin Rolü

Toll like reseptörler, spesifik patojen ya da hastalık ilişkili paternlerle aktive olmuş uyarı sinyalleri için sensörlerdir. Rozase hastalarının derisinde toll like reseptör ailesinden, toll like reseptör 2 (TLR2) ekspresyonunda artış vardır (27). TLR2 farklı ligandlarla ilişkilidir ve keratinositlerde serin proteaz kallikrein indüksiyonuna neden olur (27). Rozase hastalarının derisinde kallikrein 5 gibi serin proteazların aktivitesi artmıştır (24). Kallikrein 5, katelisidin peptid LL-37'yi bölen ya da proinflamatuvar fragmanlarını oluşturmak üzere parçalayan proteazlardan biridir (28). Rozaseli hastaların derilerinde TLR2 için muhtemel aktivasyon yapan ligandın, Demodex akarı gibi derideki akarlarca eksprese edilebileceği saptanmıştır (29).

2.1.3.3 Mikroorganizmaların Rolü

Demodex *folliculorum*, başın sebase folikülerinin lümeni içinde yaşayan bir akardır ve yıllarca rozasenin sebebi olarak suçlanmıştır fakat bulgular bu akarın büyük çapta ikinci derecede öneme sahip olduğunu göstermektedir (1). Demodeks akarları esas olarak yüzün merkezindeki geniş sebase foliküllerde yerleşmişlerdir. Rozase hastalarında normal bireylerden daha fazla Demodeks akarı görülür (30, 31). Ayrıca Demodeks akarlarının yerleştiği foliküllerin çevresinde inflamatuvar cevap olabilir (32). Ancak foliküler bileşik örneklerinin özenli bir şekilde toplanması zor olduğundan ve birçok rozase ilacının hastalığı iyileştirmesine rağmen ve akarları etkilememe nedeni açıklanamadığından Demodex akarlarının rozase hastalığı etyolojisindeki yeri tam olarak kanıtlanamamaktadır. Demodex akarı popülasyonunun artışı rozasenin nedeni olmaktan ziyade sonucu olabilir (1).

1990'larda rozase ile Helicobacter *pylori* arasındaki ilişki rapor edilmeye başlanmıştır. H. *pylori* infeksiyonu için tedavi edilen hastalarda inflamatuvar rozasede klinik iyileşme not edilmiştir (33) ve H. *pylor*i infeksiyonu ile rozasenin şiddeti arasındaki ilişki olasılığı yeniden canlanmıştır (34). Bununla birlikte sonraki çalışmalar bu ilişkinin sadece aynı ilaçlara yanıt veren iki yaygın hastalığın çakışması olduğunu göstermektedir (35, 36).

Bir diğer etyolojik faktör olabilecek mikroorganizma olan Propionibacterium *acnes*, yirmili yaşlarda yavaş yavaş rozaseye dönen şiddetli akne vulgaris hastalarında tetikleyici olarak suçlanmaktadır (1).

2.1.3.4 Nöroinflamasyon ve Vasküler Hipersensitivitenin Rolü

Pek çok rozase hastası, yüzde tekrarlayıcı, yanma benzeri kızarıklık tariflemektedir. Bu şikayetler baharatlı yiyecekler, alkol alımı ve ani ısı değişimleri ile ilişkili olarak alevlenebilir (5). Flushingle ilişkili deride dolaşımın arttığı da bildirilmiştir (37, 38). Wilkin, rozase hastalarında vazodilatasyonun normal gönüllülerde görülenden daha fazla ve daha kalıcı olduğunu göstermiştir. Ayrıca birçok hastada termal uyarının, gıdayla indüklenen kızarmanın sebebi olduğunu göstermiştir; yani kızarmaya neden olan kafeinden ziyade kahve ve çayın ısısıdır. (1)

Rozaseli hastalar fizyolojik uyaranlara hipersensitivite gösterirler (13, 37). Bu reaksiyonlarda muhtemel sebepler, nörojenik inflamatuvar reaksiyon ve mast hücrelerinin etkisi olabilir. Rozase hastalarının derisinde duyu sinirleri ve mast hücreleri çok yakın ilişkidedir ve mast hücre sayısında sayıca artış da bildirilmiştir (39). Rozasede kızarmanın nöral aracılı bir fonksiyon olduğu ve bu nedenle rozasenin nörolojik bir tabanı olduğu yaygın kabul görmektedir ve gerçekten yapılan ilk çalışmalarda parkinson hastalarında rozase insidansında artış gösterilmiştir (40).

2.1.3.5 Diğer Faktörler

Çeşitli faktörler bazı bireylerde rozaseyi daha kötü duruma sokabilir. Yan etki olarak vazodilatasyon yapan niasin hiperlipidemi tedavisinde kullanıldığında rozaseyi tetikleyebilir (1).

Rozase yüzde özellikle hafif veya orta kuvvette formulasyonlu topikal kortikosteroidlerin kullanımıyla indüklenebilir. Bu tür bir alevlenmenin altta yatan dermatoza cevapsızlıktan ayırt edilmesi gerekir. Rozaseli hastaların genellikle seboreik dermatiti de vardır ve bu beraberlik tedaviyi zorlaştırır. Tip 1 ve 2 deriye sahip bireylerde rozase insidansının yüksek olması, UV ışığa temas ve foto hasarın hastalık oluşumuna katkısı olduğuna dair spekülasyonlara neden olmuştur (8). Nadiren vazoaktif madde üreten tümörleri ve hastalıkları, özellikle karsinoid sendromu olan hastalar rozase belirtileri ve semptomları gösterir. Bu tür bir etyolojinin ipuçları ani başlangıçlı rozaseye eşlik eden taşikardi atakları, hipertansiyon, terleme, sıcak basması veya başta diyare olmak üzere gastrointestinal semptomların gelişmesidir (1).

2.1.4 Klinik Görünüm

Rozase hastalarının tipik görünümleri vardır: hastalık öncelikli olarak yüzün merkezine yani alın, burun, çene ve yanaklara yerleşir. Ekstrafasyal lezyonlu rozasede göğüs bölgesi, boyun ve saçlı deri de tutulabilir. Rozasenin ana semptomları, flushing, kalıcı eritem, papül, püstüller, lenfödem ve telenjiektazilerdir. Ek şikayetler, yanma, batma, lokalize veya diffuz ödem, deride kuruluk, deride kalınlaşma ve/veya göz tutulumudur (41).

Çizelge 2.1.1: Rozaseyi tetikleyici faktörler (42)

Yiyecekler ve içecekler:

Et: karaciğer

Süt ürünleri: yoğurt, ekşi krema, peynirler

Sebzeler: patlıcan, domates, ıspanak, fasulye, bezelye

Meyveler: avokado, muz, kırmızı erik, kuru üzüm, narenciyeler

Çeşni ve tatlandırıcılar: çikolata ve vanilya, soya sosu ve sirke

Diğer: sıcak ve baharatlı yiyecekler, maya esktraktı

Alkol ve sıcak içecekler

Duygusal: stres ve anksiyete

Hava: güneş, şiddetli rüzgar, soğuk, nem

Sıcaklık: sıcak hava, sauna, sıcak banyo

Bakım ürünleri:

Özellikle alkol ve koku içeren kozmetik ve saç spreyleri

Hidroalkolik veya aseton maddeler

Kızarıklık veya batmaya neden olabilecek herhangi madde

Tedaviler: vazodilatörler ve topikal steroidler

Medikal durumlar: menapoz, fazla kafein kullanımı, kronik öksürük

Fiziksel işler: egzersiz, ağır kaldırma

2.1.4.1 Tanısal kriterler

2.1.4.1.1 Primer Özellikler:

Rozase tipik olarak yüz merkezinin konveks bölümlerini etkiler. Belirtilen bulgulardan bir ya da daha fazlasının olması ve merkezi yüz tutulumu rozaseyi işaret eder. Bu bulgular sıklıkla geçicidir ve her biri birbirinden bağımsız olarak bulunabilir. Pek çok hastada bu tanısal bulguların birden fazlası vardır.

a) Flushing (Geçici eritem): Eritem tipik olarak ataklar halinde en az üç ay devam eder, karakteristik olarak periorbital bölge tutulmaz

b) Geçici olmayan eritem: Yüz derisinde persistan kızarıklık, rozasenin en sık bulgusudur.

c) Papüller ve püstüller: Püstüllerin eşlik ettiği ya da etmediği kubbemsi kırmızı papüller ve nodüller gelişebilir. Eşlik eden aknesi olan hastalarda komedon bulunabilirse de komedonlar rozaseyle ilişkisizdir.

d) Telenjiektazi: Telenjiektaziler sıktır ancak rozase tanısı için şart değildir.

2.1.4.1.2 Sekonder Özellikler:

Bu bulgu ve semptomlar rozasenin bir veya daha fazla primer bulgusu ile sık görülür ama bazı hastalarda bağımsız olarak da gelişebilir.

a) Yanma veya batma: Kepeklenme veya dermatit ile yanma ve batma özellikle malar bölgede oluşabilir.

b) Plak: Epidermal değişiklikler olmaksızın eleve kırmızı plaklar oluşabilir

c) Kuru görünüm: Yüz merkezinde pürüzlü ve kepekli görünüm kuru deriyi ve ekzemayı andırabilir ve sıklıkla eşlik eden seboreik dermatit vardır. Deri kuruluğu yanma ve batma ile ilişkili semptomlarla seyreden irritasyona sebep olabilir.

d) Ödem: Uzamış fasyal eritem ya da flushinge eşlik edebilir. Bazen yumuşak ödem günlerce devam edip inflamatuvar değişikliklerle tetiklenebilir. Sert fasyal ödem sıklıkla papülopüstüler tip rozasenin bir sekeli olarak oluşur ve kızarıklık, papül, püstül ve fimatöz değişikliklerden bağımsızdır.

e) Göz bulguları: Göz bulguları sıktır ve yanma batma ya da kaşıntı gibi semptomlardan konjunktival hiperemi ve göz kapağı inflamasyonuna kadar geniş bir yelpazede bulunabilir. Arpacık, şalazyon ve korneal hasar deri bulgularına eşlik edebilir. Göz bulgularının ciddiyeti deri bulguları ile korele olmayabilir.

f) Periferal yerleşim: Yüz tutulumu olmaksızın göğüs bölgesi, boyun ve saçlı deri tutulumu nadiren görülebilir.

g) Fimatöz değişiklikler: Deri kalınlaşır ve kabalaşır. Burun (rinofima), çene (gnathofima), alın (metofima), kulak (otofima), göz kapağını (blefarofima) etkileyebilir (41, 43).

2.1.4.2 Hastalık Şiddet ve Sınıflaması

Sınıflandırma baskın lezyona göre yapılır (44).

2.1.4.2.1 Prekürsör Form- Rozase Diyatezi

Rozase daha çok yüz merkezinde daha az olarak da boyun ve göğüsteki V şeklindeki alanda geçici eritem atakları ile başlayabilir. Endojen ve ekzojen çeşitli uyaranlarla tetiklenebilir. Ekzojen faktörler sabun ve kozmetik ürünleri de içeren kimyasal irritanlar, sıcak ya da soğuk ve UV ışıktır. Endojen uyaranlar baharatlı yiyecekler, alkol, sıcak içecekler ve psikolojik strestir (14). Deri oldukça hassastır ve bu durum hasta için yoğun bir anksiyete oluşturur. (42) Kişisel şikayetlerde hasta sıklıkla psikolojik sıkıntısı olduğunu vurgular (45). Bu semptomlar, flushing ya da blushing olarak bilinip sıklık ve şiddeti rozase hastaları arasında değişkendir. Eritematöz yanıta katıldığı düşünülen medyatörler; P maddesi, histamin, serotonin ve prostaglandinlerdir (14).

2.1.4.2.2 Evre 1: Eritematöz telenjiektatik tip rozase

Bu evredeki hastalarda eritem saatler ve günlerce sürebilir, ancak birkaç dakikalık eritem atakları rozase ile ilişkili değildir. İnatçı ödemle beraber giderek artan şiddette telenjiektaziler burun, nazolabial oluk, yanak ve glabellar alanda gelişir. Pek çok hasta etkilenmiş deride aynı zamanda yanma, batma, kaşıntı ya da kuruma ve pullanma olduğunu da belirtir (14).

Ayırıcı tanıda; polisitemia vera, lupus eritematozus, dermatomyozit, mikst bağ doku hastalığı, karsinoid sendrom, mastositoz, alerjik kontakt dermatit, arteryal hipertansiyon, UV tetiklenmiş deri vasküler hasarı yer alır (5).

2.1.4.2.3 Evre 2: Papülopüstüler Rozase

İnflamatuvar papüller ve püstüller gelişip haftalarca kalıcı olabilirler. Beraberinde ince skuam ile sulantılı papüller de bulunabilir. Lenfödem oluşabilir ve hastalık ilerledikçe tüm yüzü etkileyebilir (5). Lezyonların çoğu, başta sebase foliküller olmak üzere foliküler orijinlidir ancak çok sayıdaki küçük lezyonlar kıl folikulunden de orijin alabilir. Derin inflamatuvar lezyonlar skar bırakabilse de bu skarlar oldukça küçük ve yüzeyeldir. Püstüllerin bakteriyolojik değerlendirilmesinde özellik görülmez (14). Nadiren göğüs, boyun, dekolte bölgesi ve saçlı deri de etkilenebilir. İkinci evredeki rozase akne vulgarisi taklit edebilmekle birlikte rozasede komedonlar bulunmaz.

Ayırıcı tanıda; papülopüstüler akne, perioral dermatit, alerjik veya irritan kontakt dermatit, gram negatif folikulit, eozinofilik folikulit, perifolikulitis kapitis yer alır (5).

2.1.4.2.4 Evre 3: Fimatöz Rozase

Hastaların küçük bir kısmında, geniş inflamatuvar nodül ve furonkul benzeri infiltrasyonlar, doku hiperplazisinin görüldüğü üçüncü evreye ilerleme gösterebilir (14). Bu evrede tutulan alanda bağ doku ve sebase bezlerin hiperplazisi

karakteristiktir. Nodüller veya diffuz kalınlaşma ortaya çıkabilir. Erkeklerde daha sık görülen bu tipte deri kalınlaşması (fima) diğer bulgularla beraber de olabilir. Lezyonlar hasta için çok rahatsızlık vericidir. En sık tutulan alanlar yanak ve burundur ancak daha nadir çene, alın ve kulaklar da tutulabilir. Yayılım sıklıkla burun ucundan kanatlara doğrudur (44). Yüz hatları kaba, kalın ve düzensizdir. 4 tipi bulunur: a) Glandüler tip: sebum sekresyonu artar b) Fibröz tip: Konnektif bağ dokusunda artış olur. c) Fibroanjiomatöz tip: Ödem ve venöz telenjiektazilerle karakterizedir. d) Aktinik tip: Elastik dokunun nodüler formasyonu olur (46-48).

2.1.4.2.5 Oküler Rozase

Rozasesi olan hastaların %30-50'sinde oküler tutulum gelişir. Primer oftalmik rozasesi olan bir hastada deri lezyonları göz ile ilgili şikayetlerle ilişkisiz olabileceğinden hastanın öyküsünün detaylı sorgulanması önemlidir. Oküler rozase, çocuklarda giderek daha yüksek oranda tanı almaktadır ve bu hastaların en sık şikayetleri kaşıntı, batma, kızarıklık, yanma ve fotofobidir. En sık saptanan bulgular ise meibomit, telenjiektazi, blefarit, tekrarlayan şalazyon, episklerit, iritis, yüzeyel noktasal keratopati, korneal vaskülarizasyon, keratit ve korneal skardır (49). Ödem sıklıkla göz kapağı ya da periorbital bölgeyi etkiler. Kuru göz, ağrılı kırmızı göz kapakları, kirpik kaybı, görme kaybı ve konjunktivit görülebilecek diğer semptomlardır. Korneal tutulum sonucu vaskülarizasyon, ülserasyon, stromal opasifikasyonlar, infiltrasyon, skar hatta perforasyon görülebilir (50). Korneal ülserasyon blefarokonjonktivitin bir sonucu olarak korneal neovaskülarizasyon ile beraber oluşabilir. Oküler rozasede nadir görülebilen bulgular ise sklerit ve anterior üveittir (19). Oküler rozase ilişkili konjonktivit, keratit, blefarit ve şalazyonun ayırıcı tanısında kuru göz sendromu, herpes simpleks keratiti, veneryal konjonktivit ve enfeksiyöz keratit göz önünde bulundurulmalıdır. Yanlış tanı konulması tedavi yaklaşımında hatalara ve gecikmelere neden olmakta ve görmeyi tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (50).

2.1.4.2.6 Rozase Konglobata

Hastaların sadece küçük bir kısmında akne konglobataya benzer şekilde hemorajik nodüler abseler ve endüre plakların görüldüğü rozase konglobata gelişir. Hastalık seyri ilerleyici ve kroniktir. Halojenli ürünlerin ağızdan alımı ile tetiklenebileneceği bildirilmiştir. Büyük inflamatuvar nodül ve infiltre plaklarla prezente olurlar. Akne konglobatadan farklı olarak sırt, göğüs, omuz ve ekstremite tutulumu olmayıp lezyonlar sadece yüze sınırlıdır (14).

2.1.4.2.7 Rozase Fulminans

Rozase fulminans aynı zamanda piyoderma fasyale olarak da bilinen rozasenin en alevli akut başlangıçlı varyantıdır. Sadece genç bayanları etkiler, gebelerde ve oral kontraseptif kullananlarda daha sık bildirilmiştir. Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve rekürren kolon kanseri ile ilişkili olabilmektedir. Çok sayıda papül, püstül, fluktuasyon veren plak, nodül ve birbiri ile bağlantılı sinüslerle karakterizedir (44, 46, 48, 51). Sebore, rozasenin bu formunda değişmeyen bir özelliktir. Duygusal etkilenim dışında, hastaların sistemik genel durumları etkilenmemiştir, ancak ateş ve kilo kaybı bazı raporlarda bildirilmiştir. Bakteriyolojik testler sorumlu organizmanın saptanmasında başarılı değildir. Ayırıcı tanıda yer alan akne konglobata daha sıklıkla erkeklerde görülüp hastalık süresi daha uzundur. Akne fulminans ise adolesan dönem hastalarını etkileyip, kırgınlık ve ateş gibi sistemik bulgulara da sebep olur. Bromoderma, iododerma, gram negatif follikulit ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklardır (5).

2.1.4.2.8 Gram Negatif Rozase

Nadir görülen bu rozase tipi, topikal ve sistemik antibiyotiklerle aylarca süren rozase tedavisi sonrası oluşur. Tedavi, gram negatif bakterilerin seçilerek gram negatif follikulite benzer inflamatuvar hastalığın gelişmesine neden olur. Klinik görünüm, eritemli zeminde püstüller ve derin nodüllerden oluşur. Tanı en sık Klebsiella, Proteus, E. *coli*, Acinetobacter ve Psodomonas türlerinin görüldüğü gram

negatif bakterilerin tespiti ile olur. Papülopüstüler rozaseaya benzerliği nedeniyle her zaman doğru tanı alamayabilir. Oral antibiyotikler ve metronidazol ile hastalık kontrol altına alınamaz. İkisinin ayrımı farklı tedavi yaklaşımları yüzünden önemlidir (5).

2.1.4.2.9 Steroidle Tetiklenmiş Rozase

Rozase tedavisi için uzun dönem topikal veya sistemik kortikosteroid kullanımı steroidle tetiklenmiş rozase gelişimine neden olur. Topikal kortikosteroid tedavisi süresince hastalıkta başlangıçta iyileşme olur. Bunu steroid atrofi gelişimi izler, telenjiektazilerin sayısı, folikuler papülopüstüller ve eritemli koyu renk yamalar artar. Hastalar deride gerginlik hisseder. Hastalığa Demodeks akarları ile ciddi enfestasyon eşlik eder. Kortikosteroid kullanımının kesilmesi ile neredeyse her zaman alevlenme gelişir ve sonraki iyileşme yavaştır (5).

2.1.4.2.10 Granülomatöz (Lupoid) Rozase

Granülomatöz rozasede üst ve alt göz kapağı, çene kemiği üzeri ve perioral bölge etrafında yaygın kırmızı kahve papül ve nodüller görülür ancak bu lezyonlara püstül eşlik etmez (44). Yüz derisinde kızarıklık kalıcıdır, tipik rozase bulguları da sıklıkla eşlik eder. Hastalığın tedavisi oldukça güçtür. Ayırıcı tanısında lupoid perioral dermatit, sarkoidoz (küçük nodüllerle), lupoid steroidal rozase yer alır (5). Face Sendromu (Facial – Afro-Caribbean-Childhood-Eruption) granülomatöz rozase ilişkili yeni bir varyanttır. Afrika ve Amerikalılarda sık görülmektedir. Perioral ve perinazal alanda grup yapmış papüllerle karakterizedir (46, 51).

2.1.4.2.11 Morbihan Hastalığı

Morbihan hastalığı adını hastalığın yaygın olduğu Britanya'da bir bölgeden almaktadır. Lenfatik damarların artmış tutulumu sert ödeme neden olur. Tutulum alanı genellikle yanak, burun ve alındır. Ayırıcı tanıda Melkersson- Rosenthal sendromu, akne vulgariste solid fasyal ödem, paranazal sinüs hastalıkları yer alır (5).

2.1.4.3 Pediatrik Hastalarda Rozase

Rozase çocuklarda çok nadir görülmekte olup, en sık göz tutulumu ile karakterizedir. Çocuklarda rozase görünümü erişkindekinden çok farklı değildir (52). Lezyonlar telenjiektatik, papülopüstüler ya da oküler olabilir. Erişkindeki rozasenin tersine, sebase bez hiperplazisi (fima) hiç raporlanmamıştır (5). Oküler semptomlar sıklıkla deri bulgularından önce başlar ve bu yüzden tanımak zor olabilir. Rekürren şalazyon, konjunktivit, generalize yüzeyel oküler irritasyon, meibom bezi hastalıkları çocuklarda daha sık görülmektedir (53). Pediatrik hasta grubunda rozase ile ayırıcı tanıda steroid rozase, perioral dermatit, granülomatöz perioral dermatit, sistemik lupus eritematozus, akne vulgaris, immunsuprese çocuklarda demodisidoz, Gianotti Crosti sendromu düşünülmesi gereken hastalıklardır (5).

2.1.5 Histopatoloji

Rozasede klinik görünüm sıklıkla tipik olduğundan histopatolojik inceleme nadiren gerekir. İlaveten, histopatoloji sonuçları nonspesifik olup, rozase tipine bağlıdır. Tüm tiplerde değişken derecelerde görülen histopatolojik özellikler; ektazik kan damarları ve lenfatik damarlar, superfisyel perivasküler ve perifolikuler lenfohistiyositik infiltrat, hafif ödem, ciddi elastik lif kalınlaşmasıdır. Evre 1 hastalığı olanlarda histopatolojik değişiklikler minimaldir (54). Evre 2 hastalıkta histolojik bulgular daha fazladır: ilaveten folikuler spongioz, intrafolikuler nötrofil akümülasyonu ve lenfohistiyositik infiltrat görülür. Dermal yapının daha alt kısımlarında da yıkım vardır. Histopatolojik olarak fimalar geniş sebase gland follikulleri, tek tük kistlerle dilate folikuler infundibula ve perifolikuler lenfohistiyositik infiltratla karakterizedir. Granulomlar ve fibroplazi sıktır (43). Granülomatöz rozasenin histopatolojik bulgularında yabancı cisim tipinde non kazeifiye multinükleer dev hücrelerin bulunduğu epiteloid granülomlar görülür. (14) Rozase fulminansta ise psödoepitelyomatöz hiperplazi, geniş nekroz alanları ve granülosit adacıklarının abseler oluşturması karakteristik bulgulardır (14).

2.1.6 Ayırıcı Tanı

Çizelge 2.1.2: Rozase hastalığı ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar (44)

Ayırıcı tanıya giren hastalık	Rozaseden ayırıcı ipuçları
Akne Vulgaris	Akne vulgariste komedon kist, skatris görülürken rozasede görülmez. Rozasede göz tutulumu varken akne vulgariste yoktur. Aknede inflamasyon sebase-kıl folikul komponentinde iken, rozasede folikul etrafındaki dermistedir. Aknede gövde ön yüz, sırt tipik yerleşim yeri iken, rozasede atipik yerleşim yeridir. Akne lezyonlarının vasküler komponenti olmadığından telenjiektazi ve eritem sıklıkla yoktur.
Demodisidoz	Demodeksler tarafından oluşturulur, tek taraflı tutulum, kaşıntı ve skuamla karakterizedir. Diffuz soluk eritem, kaşınma ve yanma şikayetine eşlik eden rende hissi veren folikuler tıkaçlar mevcut. Daha ileri yaşlarda görülür
Perioral dermatit	Kortikosteroid kullanım öyküsü sıklıkla bulunmaktadır. Lezyonlar perioral bölgeye yerleşiktir.
Karsinoid sendrom, polisitemia vera, mastositoz	Flushing olması nedeniyle rozase ile karışabilir. Eşlik eden sistemik bulgular ve laboratuar bulguları mevcuttur.
Sarkoidoz, lösemik infiltrasyon, kutanöz T hücreli lenfoma, tüberküloz	Deri biyopsisi ve tüberkülöz için kültürler şüpheli vakalarda başvurulabilecek tetkiklerdir.
Vena cava superior sendromu, Melkerson Rosenthal sendromu	Solid fasyal ödem yapabilmeleri açısından ayırıcı tanıya girerler. Melkerson Rosenthal sendromu tekrarlayan lenfödem, üst dudakta şişme ve biyopside granülomlarla karakterizedir.
Seboreik dermatit, kontakt dermatit, fotodermatit	Skuamların yapı ve yerleşimi, temas eden madde ve güneş maruziyeti ayırıcı tanıda önemlidir. Kontakt ve fotodermatitte histopatolojide spongioz ve parakeratoz, rozasede ise perivasküler lenfosit, plazma hücre, epiteloid histiyosit infiltrasyonu görülür. Ayrıca rozasede dermatoskopide ödem ve telenjiektaziler vardır.
Sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, miks bağ doku hastalıkları	ANA pozitifliği, Sedimentasyon ve CRP yüksekliği, anti Ro, anti ds DNA pozitifliği ile ayrım yapılabilir.

2.1.7 Tedavi

2.1.7.1 Genel önlemler

Hastalar hastalıklarının gidişatına göre fark ettikleri bireysel tetikleyici faktörlerden uzak durmalıdırlar. Kozmetik ürünler kullanılıyorsa, ürünler yağsız ve iyi tolere edilebilir nitelikte olmalıdır. Hastalar UVA ve UVB ışığından korunmalıdır. Tonik, mentol, nane ruhu, sodyum lauril sülfat ve astrinjenleri içeren ürünler kullanılmamalıdır (55). Otuz ikişer rozase ve kontrol hastasına ile %5 laktik asit uygulaması sonrası batma şikayetlerinin değerlendirildiği bir çalışmada tüm rozase hastalarında yanma şikayeti gelişmiştir (56). Mümkünse suya dirençli kozmetikler de kullanılmamalıdır. Deri hassasiyetine bağlı olarak yoğun temizleyicilerden uzak durulmalıdır. Sabunlar alkali olduklarından kullanılmamalıdırlar çünkü deri pH'sında artışa sebep olarak deri irritasyonuna neden olabilir. Rozase hastaları için özel bir diyet önerisi olmasa da, vazodilatasyon ya da flushingi tetikleyen alkol, baharatlı yiyecekler ve sıcak içeceklerden uzak durulmalıdır (57). Fondöten ya da makyaj rozaseyi alevlendirmez. Dahası etkilenmiş alanları kapatmak için kozmetik kullanımının rozaseli hastalarda yaşam kalitesini arttırılmasına olumlu etkisi olabilir (58).

2.1.7.2 Topikal Tedavi

Eritematotelenjiektatik ve papülopüstüler rozaseli hastalarda topikal tedavi sıklıkla yeterlidir. Ciddi hastalıkta sistemik tedavi ile kombine edilebilirler. Sadece aktif moleküller değil aynı zamanda farklı uygulama formları (jel, emülsiyon) olması da tolerabilite ve rozase hastasının hassas deri tedavisinin etkinliği açısından önemlidir (5). Hafif olgularda topikal tedavi kullanılır. Metronidazol, azeleik asit ve sodyum sülfasetamid- sülfür kombinasyonu FDA onaylıdır (44).

2.1.7.2.1 Metronidazol

Metronidazol, dünya çapında rozase tedavisinde en sık kullanılan topikal üründür. Etki mekanizması tam olarak açık değildir. Ancak etkisi muhtemelen antiinflamatuvar ve immunsupresif etkilerine bağlıdır. Etkinliği pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (59-61). Metronidazolün hem % 0,75'lik hem de %1'lik formülünün günde bir kullanımında bile eritem, papüller ve püstüller üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (62). Topikal azeleik asitle olan direkt karşılaştırmalarda metronidazolün aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Hasta ve doktorların etkinlik değerlendirmelerinde hafif farklılıklar olsa da klinik olarak anlamlı bir fark yoktur. (63) Dahl ve arkadaşları topikal metronidazol ürünleri ile başarılı idame tedavi sağlanabileceğini göstermişlerdir (62). Topikal metronidazolün gebelik kategorisi B'dir (55).

2.1.7.2.2 Azeleik asit

Azeleik asitin metronidazol gibi nötrofillerden salınan reaktif oksijen radikallerinin üretimini azalttığı düşünülmektedir. Azeleik asit jelin etkisi antiinflamatuvar etki ve keratinizasyonun normalizasyonuna bağlanmıştır. Bazı bulgulara göre, papül ve püstül tedavisinde metronidazole kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir (64, 65). 40 papülopüstüler rozaseli hastanın yüzlerinin bir tarafına %20 azeleik asit, diğer tarafına % 0,75 metronidazol uygulanan çalışmada papül ve püstül sayılarını azeleik asit, metronidazolden daha belirgin azaltmıştır (65). Gebelik kategorisi B'dir (55).

2.1.7.2.3 Diğer topikal ajanlar

Sodyum sülfasetamid %10 ve sülfür kombinasyonu hem akne hem rozase tedavilerinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorileri C olup, bu kombinasyon sülfonamid hipersensitivitesi ve böbrek hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Benzoil peroksit ise bazı rozase hastalarında batma ve eritemi tetikleyerek hassas deri oluşumuna neden olabilir. Ancak benzoil peroksit hassasiyet göstermeyen

hastalarda papül ve püstüllerin hızla gerilemesinde başarılıdır. Fimatöz ve glandüler rozasede benzoil peroksitin tek başına ya da klindamisinle kombinasyonunun faydalı olabileceği düşünülmektedir (55). Diğer bir ajan olan %5 permetrin kremin % 0,75 metronidazol jel ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki ilacın papül ve püstül azaltılmasında benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (66).Topikal klindamisinin (%1) papül, püstül ve nodülleri azalttığı gösterilmiştir (5, 67). Klindamisinin, direnç ve duyarlanma açısından eritromisin ve tetrasiklin gibi sistemik antibiyotiklerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Diğer bir grup ilaç ise topikal retinoidler olup özellikle adapalen sık olarak kullanılmaktadır. Metronidazole kıyasla adapalenin inflamatuvar lezyonlara daha etkili olduğu ancak eritemi azaltma açısından daha az etkili olduğu gösterilmiştir ve etkisi daha geç başlayabilir (68). Tretinoinin eritem ve telenjiektazilerde azalma yaptığı gösterilmiştir (69-71), ancak yeterli çalışma bulunmamaktadır. % 0,03 veya % 0,1 takrolimus ve %1 pimekrolimus krem gibi topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, steroidle tetiklenmiş rozase tedavisinde etkilidir (72-75). Papülopüstüler rozasenin takrolimusla tedavisinde eritemin gerilediği ancak papülopüstüler lezyonlar üzerine bir etki sağlanamadığı gösterilmiştir (76).

Yeni kullanıma girmiş olan brimonidine % 0,5 jel yüksek selektif alfa 2 adrenoreseptör agonistidir. Günde bir kez kullanımı uzun dönem vazokonstrüksiyon sağlamaktadır (77).

2.1.7.3 Sistemik Tedavi

Tedavinin zor olduğu dirençli rozase formlarında sistemik tedavi uygundur. Sistemik tedavide en sık kullanılan ilaçlar; tetrasiklin grubu antibiyotikler, makrolidler, metronidazol ve izotretinoindir. Sadece doksisiklin, tetrasiklin ve minosiklin FDA onaylıdır (44).

2.1.7.3.1 Tetrasiklinler

Birinci jenerasyon tetrasiklinlerden tetrasiklin on yıllardır rozase tedavisinde kullanılmaktadır. Tetrasiklinler papül ve püstüllere oldukça etkiliyken, eritem ve telenjiektazilere etkileri minimaldir. Tetrasiklin dozu günlük 250-1000 mg olarak uygulanabilir.

Bugüne kadarki görüşler tetrasiklinin etkisinin nonantibiyotik mekanizmalarla oluştuğunu desteklemektedir. Tetrasiklin türevleri; rozase ve otoimmun hastalıklarda anjiogenez, nötrofil kemotaksisi, proinflamatuvar sitokinler ve metalloproteinazları inhibe ederek olumlu etkiler oluşturur (78). Etkinin moleküler mekanizmasına göre doksisiklin, rozase gelişiminde önemli olan kallikrein ilişkili peptidlerin proteolitik aktivasyonunu azaltmakta ve antiinflamatuvar etkinin kaynağı olabilecek katelisidin aktivasyonunu inhibe etmektedir (79).

Tetrasiklinlerin ikinci jenerasyonunun (minosiklin, doksisiklin) da benzer etkileri vardır. Birinci kuşak tetrasiklinlere kıyasla, biyoyararlanımlılık açısından daha üstün olup daha uzun yarı ömürlüdürler. Gastrointestinal yan etkileri azaltacak şekilde yemeklerle alınmaları da mümkündür. Doksisiklin ve minosiklin rozase tedavisinde 100-200 mg/gün dozunda kullanılabilir (80).

Düşük doz doksisiklin tedavisi için, papülopüstüler rozase tedavisinde uygun sistemik preparat 40 mg modifiye salınımlı doksisiklindir (81, 82) ve düşük doz doksisiklin tedavisi etkinlik ve tolerans açısından başarılı bulunmuştur (82). Tetrasiklinler arasında doksisiklin, minosikline göre daha iyi yan etki profiline sahiptir. Aynı zamanda doksisiklinin fayda risk oranı da minosiklinden daha iyidir. Minosiklin bu sebeplerden ilk basamakta seçilecek tedaviler arasında artık yer almamaktadır (83).

2.1.7.3.2 Makrolidler

Özellikle tetrasiklin intoleransı ya da direnci olan ya da gebelik gibi kontrendikasyonları olan hastalar için eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolidler uygun alternatiflerdir. Oral eritromisinin günlük 250- 1000 mg dozları papülopüstüler rozase için uygundur ancak eritromisinin gastrointestinal yan etkileri olduğundan sık kullanımı önerilmez (80). Klaritromisinin 250 mg/gün dört haftalık tedavisini takiben, 4 hafta 250 mg günaşırı kullanımı eritem ve papüllerin gerilemesini sağlar ve etkisi doksisiklinden daha çabuk başlar (84). 12 haftalık azitromisinin azalan dozlarda kullanımına ilişkin bir çalışma sonucunda; klinik görünümde %75 düzelme ve başlangıca göre inflamatuvar lezyonlarda %89 gerileme sağlanmıştır (85).

2.1.7.3.3 Metronidazol

Günde 2 kere 200 mg metronidazol ile %1 hidrokortizon kremin 6 haftadan fazla kullanımıyla 14 hastanın 10'unda rozase şiddeti azalmıştır (86). 12 hafta boyunca 200 mg metronidazolün günde iki kez kullanımı 250 mg/gün oksitetrasiklin kullanımı ile eşit etkinlikte bulunmuştur (87). Disulfram benzeri etki sonucu metronidazol tedavisi alkolle tetiklenmiş baş ağrısına neden olabilir. Hastaların tedavi boyunca alkol kullanımından uzak durmaları önerilir. Nadiren nöbet ve nöropati ile ilişkili olabilir. Gebelik kategorisi B'dir ve tetrasiklinlere alternatif olarak kullanılabilir (87, 88).

2.1.7.3.4 Diğer Antibiyotikler

Çalışmalarda kotrimoksazol, klindamisin, kloramfenikol ve ampisilinin rozasede etkili olabileceğine dair bulgular olsa da bu ilaçların etkinliği sınırlıdır ve bu yüzden sadece özel durumlarda tercih edilmelidir (5).

2.1.7.3.5 İzotretinoin

Pek çok çalışmada rozase hastalarında bir A vitamini asidi derivesi olan izotretinoinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (89-92). İlacın etkisinin ortaya çıkması antibiyotiklere oranla daha uzun sürebilir (71). İzotretinoin belirgin olarak papül, püstül, eritem ve telenjiektazileri azaltır (93).

Eritemin gerilemesi izotretinoin tedavisine bağlı gelişen dermatit ve kserozisle maskelenebilir (55). İzotretinoinin rinofimada bile etkili olduğu gösterilmiştir (90). Sık kullanılan 0,5-1.0 mg/kg/gün dozundan ziyade 10-20 mglık daha düşük günlük dozlar daha az yan etki profiliyle başarılı şekilde kullanılabilir. Gollnick ve arkadaşları 573 rozase hastasına 12 haftalık tedavi boyunca 0,1 mg, 0,3 mg ve 0,5 mg/kg şeklinde üç farklı dozda izotretinoin, 2 hafta 100 mg/gün sonrasında 50 mg/gün doksisiklin ve plasebo vermişler ve izotretinoinin 0,3 mg/kg dozunda en etkili tedavi olarak plaseboya göre belirgin üstün olduğunu bildirmişlerdir. İzotretinoin 0,5 mg/kg dozunda 0,3 mg/kg dozuna göre daha fazla yüz dermatitine sebep olmuştur (94). Düşük doz izotretinoinin (10-20 mg/gün) ekstrafasyal lezyonlarda yüksek derecede etkili olduğu gösterilmiştir (95).

2.1.7.3.6 Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin rozasede endikasyonu yoktur; hatta hastalığın daha da kötüleşmesine sebep olabilirler. Kullanımları bırakıldığında alevlenme görülebilir. Tek kullanım alanı rozase fulminansta kısa sürelidir. Fulminan rozasede prednizolon 0,5-1 mg/kg /gün dozunda 1-3 hafta verilerek akut tablo geçtikten sonra sistemik antibiyotik veya retinoik asit kullanımına geçilir (44).

2.1.7.4 Topikal ve Sistemik Tedavilerin Kombinasyonları

Orta ve şiddetli rozasede ilk basamak topikal ürünlere (örneğin metronidazol, azeleik asit) sistemik rozase ürünleri (antiinflamatuvar doz doksisiklin) eklenmesi önerilir (5). Ancak kombinasyon tedavileri ile yapılmış çalışma sayısı azdır.

Antiinflamatuvar dozda 40 mg doksisiklinin, %1 metronidazol jel ile kombinasyonunun topikal %1 metronidazol jelin monoterapi etkinliği ile karşılaştırıldığı 12 haftalık çalışmada kombinasyon tedavisinin daha etkin ve hasta toleransının daja kolay olduğu bildirilmiştir (96). 2005'te doksisiklin ve metronidazol kombinasyonu üzerine yapılmış diğer bir çalışmada ise % 0,75 metronidazol losyon 20 mg doksisiklinle kombine edilirken, diğer gruba % 0,75 metronidazole losyon ile plasebo tabletler verilmiştir. Doksisiklinin subantimikrobiyal dozlarda kullanımı ile rozase kliniğinde sadece metronidazol kullanan hastalara göre daha iyi düzelme sağlanmıştır (97). Topikal tretinoin, düşük doz oral tretinoin ve topikal tretinoin ile düşük doz oral tretinoinin kombine kullanımlarının 16 hafta izlendiği çalışmada ise her iki tedavinin de etkin olduğu saptanmasına rağmen kombinasyon tedavisinin ek fayda sağlamadığı bildirilmiştir (71).

2.1.7.5 Alternatif Tedavi Seçenekleri

2.1.7.5.1 Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi prekanseröz lezyonlarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Rozase tedavisinde iki ile dört seans arasında iyi sonuçlar görülen küçük vaka serileri ve çalışmalar bildirilmiştir (98, 99).

2.1.7.5.2 Lazer ve intense pulsed light kaynakları

Lazer tedavisi telenjiektazi ve eritemi azaltmak için ya da fima ablasyonu için rozase hastalarında kullanılabilir (100, 101). Telenjiektazi tedavisinde oldukça etkili olmalarına karşı eritem tedavisinde daha az sonuç alınır. Yüz lezyonlarında yan etki oldukça az görülür: hipopigmentasyon, skarlaşma, bül gelişimi ve ağrı nadir olarak raporlanmıştır (102, 103). Fima tedavisinde kullanılan lazer ablasyon için CO_2 lazer ve Erbiyum- YAG lazer ayrı ayrı ya da beraber kullanılabilir (104). Yine bu durumda dermabrazyon gibi cerrahi metodlar bir seçenek olabilir (105).

Daha dar ışık dalga boyu kullanılan İntense Pulsed Light (IPL) tedavisi de özellikle telenjiektaziler için tedavi alternatifidir. Bu yöntemle daha geniş yüzeyler tedavi edilebilir (103).

2.2. Güneşten Koruyucular

Ultraviyole ışığa (UV) maruz kalmanın fotoyaşlanmadan deri kanserlerine kadar değişen birçok zararlı etkileri vardır. Güneşten korunma ultraviyole radyasyonun zararlı etkilerini önlemede etkin bir yöntemdir. Güneş yanıkları ve alerjik reaksiyonlar güneş ışınlarının başlıca akut etkileri iken deride lekelenme, çillenme, kalınlaşma, esneklik kaybı, telanjiektazi, ince ve derin kırışıklılar gibi bulgularla kendini gösteren fotoyaşlanma ve deri kanserlerinin oluşumu güneşin deri üzerindeki kronik zararlı etkileridir (106). Güneşten koruyucular ultraviyole ışıklarının (UVR); güneş yanığı, deri pigmentasyonu, deri kanseri oluşumu, fotoyaşlanma gibi güneşin akut ve kronik hasarına karşı koruma sağlayan UV filtrelerdir (4). Deri kanserlerinin insidansının ve UVR'nin fotohasarlandırıcı etkilerinin artmasıyla güneşten koruyucu ajanların semptomları azaltıcı ve problemlerin tekrarlamalarını önleyici etkileri gösterilmiş ve kullanımları artmıştır. Günümüzde pek çok güneşten koruyucu ürün mevcuttur, ancak halen güvenilirlik ve etkinlikleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (107).

UV ışık 40'tan 400 nm'e kadar geniş bir aralığı kapsar. Medikal olarak önemli olan UVB (290-320nm) ve UVA (320-400 nm) dır. UVA da iki kısma ayrılır: kısa dalga UVA (320-340 nm) ve uzun dalga UVA (340-400 nm). UVA maruziyeti sıklıkla değişmezken, UVB maruziyeti yaz aylarında daha fazladır (107). UVB, eritem ve pirimidin dimer oluşumu ile direkt DNA hasarına neden olurken; UVA bronzlaşma ve fotoyaşlanma ile ilişkilidir. UVA aynı zamanda reaktif oksijen radikallerini arttırıp dolaylı olarak DNA hasarına neden olur. UVA maruziyeti dermal inflamatuvar hücre sayısını arttırırken, epidermal antijen sunan hücre (APC) aktivitesini ve Langerhans hücre sayısını azaltmaktadır (108-110). Güneşten koruyucuların yüksek UVA ile bozulmuş epidermal APC aktivitesine karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir (108). UV'nin tetiklediği bu immunsupresyon dolaylı

olarak fotokarsinogenezde ve uzun süre maruziyette non melanom deri kanseri oluşumunda direkt bir rol oynamaktadır (111).

UVA'nın etkisi düşük dozlarda olsa bile, uzun süre maruziyet sonrası ortaya çıkar. UVA, matriks proteinlerinin elastin ve kollajenini yıkan bir enzim olan matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumunu upregüle eder. Bu yüzden de UVA'dan korunulmadığında deri elastikiyetinde belirgin azalma ve artmış kırışıklıklar oluşur (107).

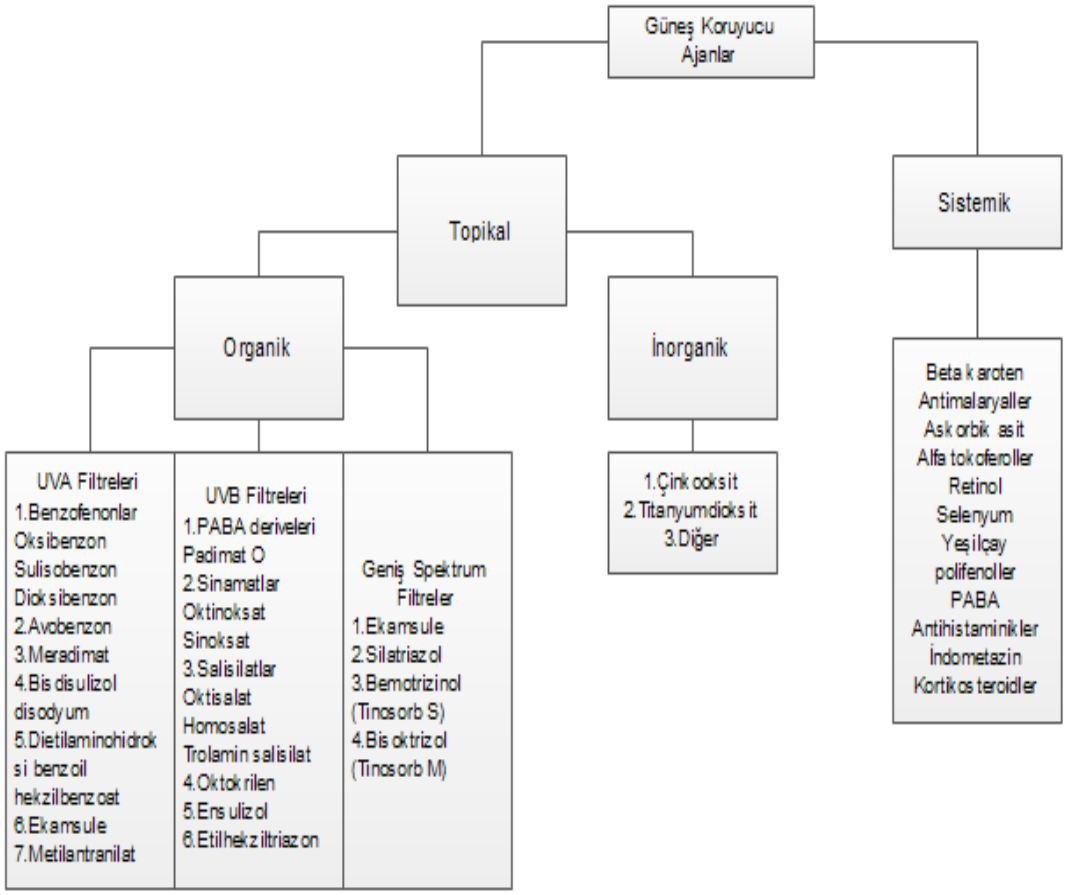
2.2.1 İçerik ve Etki mekanizması

Güneşten koruyucular deriye ulaşan UV ışınlarının absorbe edilmesine, yansımasına veya dağıtılmasına yol açarak, penetrasyonunu engelleyen krem, losyon, jel veya sprey formundaki organik veya inorganik maddelerdir. Kimyasal güneşten koruyucular organik maddelerdir ve yüksek enerjili UV ışıklarını emerken, fiziksel koruyucular inorganik maddeler olup ışığı yansıtır ya da dağıtırlar. Derisi Hassas olanların, çocukların ve çok yoğun güneş altında çalışanların fiziksel koruyucu kullanımları uygundur. Bununla birlikte elbiseleri boyayabilmeleri, komedojenik etki gösterebilmeleri ve opak görünümleri nedeniyle kozmetik açıdan iyi görüntü vermemeleri önemli dezavantajlarıdır. Titanyum dioksit, magnezyum oksit, demir oksit ve çinko oksit en çok kullanılan fiziksel koruyucu ajanlardır (106). Fiziksel koruyucular kozmetik açıdan daha kabul edilebilir seviyeye getirilebilmeleri için çok ince parçacıklar haline getirilmişler ve daha saydam, kolloidal süspansiyonlar şeklinde piyasaya sürülmüşlerdir (112). Son yıllarda nanoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak çinko oksit ve titanyum dioksit partiküllerini içeren güneş koruyucu ürünlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Nanopartiküller görünür ışığı geçirdiklerinden deriye diğer fiziksel koruyucular gibi opak bir görüntü vermez, dahası daha fazla UV koruyuculuğu sağlarlar (113).

Kimyasal güneşten koruyucular ise genellikle bir karbonil grubuyla birleşen aromatik bileşiklerdir. Organik koruyucuların deriden emilimleri konusunda çelişkiler olsa da genelde kabul edilen emilimin çok minimal olduğu ve pratik olarak

sorun yaratmayacağı şeklindedir. Bazılarına dolaşımda çok küçük miktarlarda da olsa rastlanabilir, bu yüzden iki yaşın altında önerilmezler. Bilinen hiçbir sistemik yan etkileri yoktur. Alerjik, irritan, fotoalerjik ve fotoirritan etkiler görülebilir. Bu yan etkilere en çok neden olanlar başta PABA olmak üzere PABA türevleri, benzofenon, sinnamatlar ve metoksidibenzoilmetandır (114).

Çizelge 2.2: Güneşten koruyucuların sınıflandırması (107)



İdeal bir güneşten koruyucu;

- Hem UVA'ya hem UVB'ye karşı koruyucu olmalı
- Suya, terlemeye ve ısıya yüksek dirençli olmalı
- Yüksek koruma faktörlü olmalı

- Stratum korneuma sıkı yapışmalı, uçucu olmamalı
- Alerjik ve irritan olmamalı
- Renksiz, kokusuz, saydam özellikleriyle uygun kozmetik yapıda olmalı, deri ve elbiseleri boyamamalı
- Deri pH'sı ve UV etkisiyle bozulmamalı
- Uygun bazda yeterli oranda çözünebilmeli
- Maliyeti uygun olmalıdır (106, 114).

2.2.2 Güneşten Koruyucu Kullanırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar:

Güneşten koruyucu önerilirken kişinin deri rengi ve deri tipi dikkate alınmalı, özellikle polimorf ışık erupsiyonu, solar ürtiker gibi hastalıkları olanlarda UVA koruyuculuğu da olan geniş spektrumlu ve yüksek SPF'li koruyucular seçilmeli, mesleki aktiviteler ve açık hava aktiviteleri dikkate alınarak çevredeki ışık yoğunluğu düşünülmeli ve koruyucunun içeriğindeki maddelere alerjik reaksiyon hikayesi ya da ihtimaline karşı dikkatli olunmalıdır.

UVB koruyuculuğu en az SPF 15 olan geniş spektrumlu koruyucular kullanılmalıdır. Ürünün absorbe olabilmesi ve film örtü oluşturabilmesi için dışarı çıkmadan 15-20 dakika önce kuru deriye uygulanması gerekir. Ürünün baştan ayak parmağına kadar açıkta kalan ve tüm güneş ışığı alan bölgelerde kullanılması gerekir. Her iki saatte bir, yüzme ve aşırı efordan sonra tekrarlanmalıdır (106).

2.2.3 Güneşten Koruyucu Ajanlara Bağlı İstenmeyen Etkiler

Fiziksel UV filtreleri kimyasal ve biyolojik olarak inerttirler yani irritasyon ve deri duyarlanması oluşturma riskleri yoktur. Bu fiziksel ajanlar deri üzerinde opak bir görünüm oluştururken, kimyasal UV filtreleri kozmetik olarak daha uygun olduklarından kişisel bakım ürünlerinde daha çok tercih edilirler ancak alerjik ve

fotoallerjik kontakt dermatit oluşturma potansiyelleri daha yüksektir (4). Bir çalışmada güneşten koruyuculara bağlı dermatit gelişimi hastaların % 19'unda saptanmış olup bu yan etkilerin büyük kısmının irritan tipte olduğu ve bu hastaların %50'sinin atopik bireyler olduğu saptanmıştır (115). Atopik dermatit, seboreik dermatit, rozase gibi dermatozlarda alevlenme ve kontakt ürtiker ile komedojenite görülebilecek diğer yan etkilerdir (106).

Güneşten koruyucu kullanımının vitamin D eksikliğine yol açması tartışmalıdır. SPF 15 güneş koruyucunun düzenli kullanımı vitamin D sentezini % 98 azaltabildiğinden bu durumun vitamin D yetmezliğine yol açabileceği öne sürülse de bu etkinin çok az ya da hiç olmadığı belirlenmiştir (116).

2.2.3.1 Alerjik ve Fotoalerjik Kontakt Dermatit

Allerjik kontakt dermatit allerjen maruziyetinden sonra gelişen tip dört hipersensitivite reaksiyonudur. Fotoalerjik kontakt dermatitte ise alerjen UV maruziyeti sonrası oluşur. Başlangıç evresinde güneşe maruz kalmış alanlar tutulurken sonrasında dolaşan aktif T hücrelerinin kapalı alanlara ulaşmasıyla lezyonlar yayılabilir (4).

Güneşten koruyucular için fotoalerjik kontakt dermatitin sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. % 1'den % 40'a kadar değişen farklı oranlarda bildirimler yapılmıştır (117-119). Fotoalerji insidansındaki bu farklılık hasta seçimindeki farklar, fotoyama testi metodundaki farklar, test için kullanılan maddelerin seçimi ve test sonuçlarının yorumlanmasındaki farklılıklara bağlı olabilir (4). Fotoalerjik kontakt dermatitin zaman içinde raporlanma sebepleri de değişmiştir. 1960'larda en sık sebep tetraklorosalisilanilidlerden üretilmiş antimikrobiyaller ve koku kimyasallarını (misk amberi ve 6-metilkumarin) içeriyorken, günümüzde fotoalerjik kontakt dermatitin en sık sebebi güneşten koruyucu kimyasallardır (119).

Yeni güneşten koruyucuların piyasaya çıkmasıyla beraber, fotoalerjik kontakt dermatitin sıklığı ve neden olan ajanlar da artmıştır (120). 1930 ve 1940'larda sulfonik asit ve para-aminobenzoik asit (PABA) UVB'nin yan etkilerine karşı yaygın

şekilde korunma amaçlı kullanılıyordu ama 1970 ve 1980'lerde UVA'nın etkileri ortaya çıktıkça benzofenonlar ve dibenzoilmetanlar kombine olarak UVA ve UVB korunmasını sağlamaları ile daha ön planda kullanılmaya başlandılar. 1980'lerde alerjik ve fotoalerjik yan etkileri yüzünden PABA'nın kullanımı azalmıştır, ancak halen bazı güneş koruyucularda bulunabilmektedir (4). 1990'larda, oksibenzon olarak da bilinen benzofenon-3 en sık fotoalerjik reaksiyon oluşturan güneşten koruyucu olarak bildirilmiş ve koku ve koruyucu gibi içeriklere alerjisi olanlarda daha fazla reaksiyon oluşturduğu raporlanmıştır (121).

Birleşik Krallık ve Hollanda'da gerçekleştirilmiş prospektif çok merkezli bir çalışmada 1155 hasta güneşten koruyuculara kontakt duyarlılık açısından değerlendirilmiş, yalnızca fotoalerjik kontakt dermatit % 4,4, alerjik kontakt dermatit % 5,5 hem fotoalerjik hem alerjik kontakt dermatit % 1,3 görülmüştür. Bazı bireylerde çoklu fotoalerjiler bir arada görülmüştür. Saptanan alerjenlerden en sık reaksiyon oluşturan benzofenon-3, sonrasında ise bütilmetoksidibenzoilmetandı (122). Daha yeni bir fotoalerjen olan oktokrilen olarak da bilinen oktil triazon çocuklarda alerjik kontakt dermatite, öyküsünde ketotifene fotoalerjisi olan erişkinlerde fotoalerjik kontakt dermatite neden olabilen güçlü bir duyarlandırıcı olarak bildirilmiştir (123).

İzopropildibenzoilmetanın 1980-1990'larda fotoalerjik kontakt dermatite sık sebep olduğu tespit edildiğinden bu ajan 1993'te kullanımdan çekilmiştir. Klinik olarak güneş duyarlılığı olan 402 Alman hastanın değerlendirildiği 15 yıllık retrospektif bir çalışmada hastaların % 20'sinde güneşten koruyuculara karşı alerjik ya da fotoalerjik kontakt dermatit saptanmıştır. En sık fotoduyarlılandırıcı olarak izopropildibenzoilmetan saptanmış, daha az oranlarda ise benzofenon 3 ve PABA'ya alerjik ve fotoalerjik reaksiyonlar saptanmıştır (124). Sonuç olarak 4 tert bütil-4'metoksidibenzoilmetan (avobenzon ya da bütilmetoksidibenzoil metan olarak da bilinir) daha fazla kullanılmaya başlanmıştır ancak son zamanlarda benziller ve arilglioksallara karşı ışık indirgeyici olduğu gösterilmiştir. Bu bileşikle de deride arilgloksalların oluşuma bağlı dibenzoilmetanlara fotokontakt alerji oluşturabilir (125).

ABD'den bildirilen 13 yıllık periyottaki bir retrospektif çalışmada ise fotosensitif bir hastalığı olan bireylerin % 11,2'sinde ilişkili fotoalerjik kontakt reaksiyon saptanmış ve ana fotoalerjenler güneşten koruyucu kimyasallar ve antimikrobiyal bir ajan olan fentiklor olarak raporlanmıştır. PABA (%5.8), oktil dimetil PABA (% 3), 4-tert-bütil-4′- metoksibenzoilmetan (%4.3), benzofenon 3 (%4.3) ve benzofenon 4 (%4.3) en sık güneşten koruyucu alerjisi görülen maddeler olmuştur (126).

Sinamatlar UVB emici olarak suda az çözünürler ve fotoalerjik reaksiyon gelişimi göreceli olarak daha nadir bildirilmiştir (4). Daha zayıf UV emici olan salisilatlar da çok nadiren alerjik ve fotoalerjik reaksiyonlarla ilişkilidirler ve güvenilir, çözünürlüğü ve stabilitesi yüksek ajanlar olduklarından oldukça sık kullanılırlar. Bir hastanın nemlendiricisindeki 2-etil-heksil-salisilat olarak da bilinen oktil salisilata alerjik kontakt dermatit gelişimi raporlanmıştır (127).

Metilen bis-benzotriazolil tetrametilbütilfenol giderek artan oranlarda kullanılan yeni jenerasyon geniş spektrumlu bir UV filtresi olup, sadece üç vakada alerjik kontakt dermatit bildirilmiştir (4, 128).

2.3 FotoYama testi

Yıllar içinde fotoyama testi yapımındaki metotta, test edilen allerjenlerde ve sonuçların yorumlanmasında değişimler gelişmiştir.

2.3.1 Test Öncesi Dışlama Kriterleri:

2012 yılında Avrupa'da yapılmış çok merkezli bir çalışmada fotoyama testi uygulanması öncesi dışlama kriterleri olarak şu maddeler belirlenmiştir:

i) Fotoyama testi uygulanacak olan sırt bölgesine 5 gün içinde potent topikal steroid uygulanmış olması

ii) Hastalığın fotoyama testi uygulamayı önleyecek ölçüde sırt bölgesinde aktif olması

iii) Sistemik immunsupresan tedavi (prednizolon, metotreksat, azatiopürin, siklosporin gibi) altında olmak

Rölatif kontrendikasyon: fotoaktif tedavi (tiazid, florokinolonlar, NSAII'ler, kinin) kullanıyor olmak (129).

2.3.2 Fotoyama Testi Uygulaması

Avrupa Konsensus grubu tarafından 2004'te fotoyama testi maddelerinin içeriği ve test değerlendirmesi düzenlenmiştir. Güneşten koruyucular ve non steroidal antiinflamatuvar ilaçların testte yer alması gerektiği belirtilerek, güneşten koruyucu alerjen konsantrasyonlarının %10 petrolatumda olması önerilmiştir (130). Organik güneşten koruyucu filtrelerde irritan reaksiyonun sıklığının değerlendirildiği bir araştırmada benzofenon-4 dışında tüm güneş koruyucu alerjenlerin %10 konsantrasyonda fotoyama testi için hazırlanması gerektiği belirtilmiştir. Benzofenon-4 irritan reaksiyona neden olabileceğinden %2 konsantrasyonu önerilmiştir (131). 2004 yılında yayınlanan konsensusta test uygulama alanı vertebral alandan 3-5 cm uzak kalınmak şartıyla sırt üst kısmı en iyi test uygulama alanı olarak belirlenmiştir. İkili şekilde uygulanacak olan setler 24 ya da 48 saat uygulanıp çıkarılmalıdır (129). Ancak test alerjenlerinin 48 saat boyunca uygulanmasının daha duyarlı olacağı ve sadece 1 günlük uygulama yapıldığında tüm fotoalerjik reaksiyonların % 47'sinin atlanabileceği de raporlanmıştır (132). Alerjenlerin çıkarılması sonrasında bir set UV opak bir madde ile kaplanırken diğer setin geniş spektrum Ultraviyole A (UVA) kaynağı ile ışınlanması önerilmektedir. Kullanılan lamba tipi testi etkileyebileceği için not edilmelidir.

Işınlamada Ultraviyole B (UVB)'den ziyade UVA tercih edilmektedir, çünkü fotoalerji oluşturan UVB dozu, güneş yanığı oluşumuna neden olandan daha fazla olabilmektedir. Şüpheli fotoalerjik kontakt dermatiti olan 118 hastanın katıldığı bir çalışmada 3 set halinde alerjenler uygulanmış ve bir set UVA (5 j/cm²), diğer set UVB (10 mJ/cm²) ile ışınlanırken, bir set de kontrol olarak ışınlanmamıştır. Sonuç

olarak UVA'ya yanıt vermeyen herhangibi bir pozitif reaksiyon saptanmadığından ışınlamanın UVA ile yapılması önerilmiştir (133).

Kullanılan UVA dozu fotoalerjik yanıtı tetikleyebilecek kadar yeterli ancak yanlış pozitif ya da fototoksik yanıt oluşturmayacak düzeyde olmalıdır. Tüm hastalar ve tüm alerjenler için genellenemeyecek olsa da prometazinle yapılmış olan çalışmada 5 J/cm² nin 10 J/cm² ye göre daha tercih edilebilir olduğu bildirilmiştir. Rutin fotoyama testi için 5 j/cm² daha fazla önerilmektedir (130).

2.3.3 Fotoyama Testi Okuma Zamanı

Okumalar, Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) skorlama sistemine göre ışınlama öncesi, ışınlamadan hemen sonra ve ışınlamadan 48 saat sonra kaydedilmelidir. Fotoyama testlerinin beş güne kadar takip edildiği bir çalışmada ışınlama sonrası 2 günden sonra okumanın uzatılmasının anlamlı olmadığı da bildirilmiştir (134). 72 ve 96. saatlerde ileri okumalar kreşendo ve dekreşendo skorlamaların yapılması gerekiyorsa önerilmektedir, böylece alerjik ve nonalerjik reaksiyonlar tespit edilebilmektedir (4).

Çizelge2.3: Önerilen fotoyama testi metodolojisi

İkili set halinde yama testi serisinin uygulanması	UVA ile ışınlama	Okumalar				
	24 ya da 48. saat	Işınlamadan sonra	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün
		x	x	x	±	±

X: temel okumalar

± : isteğe bağlı okumalar

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvurup klinik ve/veya histopatolojik bulgular eşliğinde rozase tanısı alan ve kontakt dermatit klinik bulguları olmayan, 18 yaşından büyük 42 hasta ile başvuru sırasında kontakt dermatit klinik bulguları olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri uyumlu, 41 kontrol olgusu alındı. Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri: Test uygulanmadan önceki 4 hafta içinde sırtı güneşe maruz kalanlar, sistemik kortikosteroid ya da immunsupresif tedavi kullanan ya da 5 gün içinde sırta topikal kortikosteroid kullanmış olanlar, bilinen fotodermatozu olanlar (solar ürtiker, porfiri, sistemik lupus eritematozus gibi), gebe ve emzirenler ve fotoaktif tedavi kullananlar olarak belirlendi. Çalışmaya katılan tüm olguların yaşı, cinsiyeti, kullandığı tedavileri, ek hastalıkları, kontakt dermatit öykülerinin olup olmadığı, hastalıklarını tetikleyen faktörlerin neler olduğu, hastalık süreleri, düzenli güneşten koruyucu kullanıp kullanmadıkları değerlendirilerek kaydedildi. Muayene ile rozase tipleri belirlenip, şikayet ve muayene bulgularına göre gerekli görülen hastalar göz tutulumu açısından konsülte edildi. Çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalara çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgi verilerek, yazılı onamları alındı.

Hasta ve kontrol grubundaki olgulara 28 alerjen içeren 'Avrupa standart seri' ve 20 alerjen içeren 'güneşten koruyucu seri' IQ-Chamber test materyali kullanıldı. Test maddeleri uygulama yapılana kadar buzdolabının kapak bölümünde +4°C'de saklandı. Allerjenler 2'li seriler halinde vertebral alandan 3-5 cm uzak kalınmak şartıyla aynı seriler vertebranın karşıt taraflarına gelmek suretiyle uygulandı. Vazelin bazlı maddeler 5 cc'lik enjektörlerde, su bazlı olanlar ise damlalıklı plastik kaplarda muhafaza edildi.

Çizelge 3.1: Avrupa Standart Serisinde Yer Alan Alerjen Maddeler ve Konsantrasyonları

1-) Potasyum dikromat	%0,5
2-) 4-fenilendiamin baz	%1,0
3-) Tiuram karışımı	%1,0
4-) Neomisin sülfat	%20,0
5-) Kobalt klorid	%1,0
6-) Benzokain	%5,0
7-) Nikel sülfat	%5,0
8-) Kliokuinol	%5,0
9-) Kolofoni	%20,0
10-) Paraben karışımı	%16,0
11-) N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	%0,1
12-) Yün alkolü	%30,0
13-) Merkapto karışımı	%2,0
14-) Epoksi reçine	%1,0
15-) Peru balsamı	%25,0
16-) 4-tert-bütilfenol formaldehid reçine	%1,0
17-) Merkaptobenzotiazol	%2,0
18-) Formaldehid (suda)	%1,0
19-) Koku karışımı	%8,0
20-) Seskuiterpen lakton karışımı	%0,1
21-) Kuaternium 15	%1,0
22-) Primin	%0,01
23-) Cl+Me-izotiazolinon (suda)	%0,01
24-) Budesonid	%0,01

25-) Tiksokortol-21-pivalat	%0,1
26-) Metil di bromo glutaronitril	%0,5
27-) Koku karışımı II	%14,0
28-) Liral	%5,0

Çizelge 3.2: Güneşten koruyucu Serisinde Yer Alan Alerjen Maddeler ve Konsantrasyonları

1-) 4-tert.Bütil-4'-metoksi-dibenzoilmetan (Avobenzon, bütilmetoksidibenzoil metan)	% 10
2-) 4-Aminobenzoik asit (PABA)	% 10
3-) Homosalat	% 5
4-) 3-(4-Metilbenziliden)kamfor	% 10
5-) Etil hekzil di metil PABA	% 10
6-) 2-hidroksi -4- metoksibenzofenon (Benzofenon 3, oksibenzon)	% 10
7-) Etil hekzil metoksisinamat	%10
8-) 2-Hidroksi metoksimetilbenzofenon	% 10
9-)2-Fenil benzimidazol-5-sulfonik asit	% 10
10-) 2-Hidroksi-4-metoksibenzofenon-5-sülfonikasit (Benzofenon 4)	% 2
11-) Drometrizol trisiloksan	% 10
12-) Oktokrilen	% 10
13-) Oktil salisilat	% 5
14-) Oktil triazon	% 10
15-) Isoamil-p-metoksisinamat	% 10
16-) Bis-etilhekziloksifenol Metoksifenil triazin	% 10
17-) Metilen bis-benzotriazoil tetrametilbütilfenol	% 10
18-) 2-(4-Dietilamino-2-hidroksibenzoil)-benzoik asit	% 10
19-) Dietilhekzil Butamido Triazon	% 10
20-) Disodyum fenil dibenzimidazol	% 10

Uygulamadan önce test maddelerinin numaraları testin dış kısmındaki flaster üzerine sırayla yazıldı ve maddeler test ünitelerine yaklaşık alanın yarısını dolduracak şekilde, sıvı olanlar ise filtre kağıdına 1-2 damla şeklinde yerleştirildi.

Test alanı olarak hastaları sırt bölgesi kullanıldı. Aynı seriler vertebranın karşıt taraflarına gelmek suretiyle karşılıklı ikişer set şeklinde uygulandı. Hazırlanan test üniteleri deri ile tüm alanın temas etmesine dikkat edilerek yapıştırıldı. Hastalara test süresince flasterlerin çıkmasına neden olacak aşırı hareketten ve terlemekten sakınmaları, banyo yapmamaları, test yerinde aşırı yanma, kaşıntı olursa kliniğimize başvurmaları önerildi. Alerjenlerin 48. Saatte çıkarılması sonrasında bir set UV opak madde ile kaplanırken diğer sete UVA uygulandı. Bunun için hastalara koruyucu gözlük ve kıyafet giydirilerek UVA kabininde 5 j/ cm^2 dozunda UVA uygulandı. Hastanın sırt bölgesi dışında diğer yüz ve vücut bölgeleri UVA'ya maruz bırakılmadı. Hastalar sırt bölgesinin lambaya olan uzaklığı 25 cm olacak şekilde pozisyonlandırıldı. UVA uygulamasından 24 saat (test başlangıcından 72 saat) ve 48 saat (test başlangıcından 96 saat) sonra hastalar kontrole çağırılarak reaksiyonlar tekrar değerlendirildi.

Reaksiyonların değerlendirilmesi Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu tarafından önerilen şekilde yapıldı. (Çizelge 3.3)

UV opak madde ile kaplı alan ile kaplı olmayan alanlardaki reaksiyonlar karşılıklı olarak değerlendirildi. Her iki alanda eşit reaksiyonlar alerjik reaksiyon, UVA alan bölgede daha yoğun reaksiyonlar fotoalerjik reaksiyon lehine yorumlandı. 72. ve 96. saatlerde yapılan değerlendirmelerde UVA almış bölgede reaksiyonların şiddetinin azalmasına göre kreşendo, kombine, plato ve dekreşendo paternler belirlendi. Kreşendo ve kombine paternler fotoyama testlerinde pozitif reaksiyon olarak kaydedildi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda pozitif reaksiyon veren alerjenleri içeren maddelerin listesi hastaya verilerek bu maddelerden mümkün olduğunca sakınması önerildi.

Çizelge 3.3: Yama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

-	: Negatif
+?	: Şüpheli reaksiyon (sadece eritem)
+	: Eritem ve ödem
++	: Eritem, ödem ve birleşmeye eğilimli olmayan veziküller
+++	: Eritem, ödem, birleşmeye eğilimli veziküller veya büller
IR	: İrritan reaksiyon

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen 42 hasta ve 41 kontrol olmak üzere toplam 83 kişiye ait veriler SPSS 16.0 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistik, ki-kare testi, bağımsız iki grup T testi ile ve Minitab 15 programı kullanılarak oran testleri ile analiz edildi. Anlamlılık açısından p değeri < 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Bulguları

Çalışmaya alınan 42 rozaseli hastanın altısı (% 14,3) erkek, 36'sı (% 85,7) kadındı. Hastaların yaşları 24-78 arasında değişmekte olup tüm hastaların yaş ortalaması 46,0476 ± 11,395 olarak bulundu. Kontrol grubundaki 41 kişinin ise altısı erkek, 35'i kadındı. Kontrol grubunun yaşları 23- 73 arasında değişmekteydi ve kontrollerin yaş ortalaması 45,0976 ± 10,265 idi, yaş ortalaması açısından hasta ve kontrol grupları arasında bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizinde fark yoktu (p=0,691) Yine yaş dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yoktu. (p= 0,677)

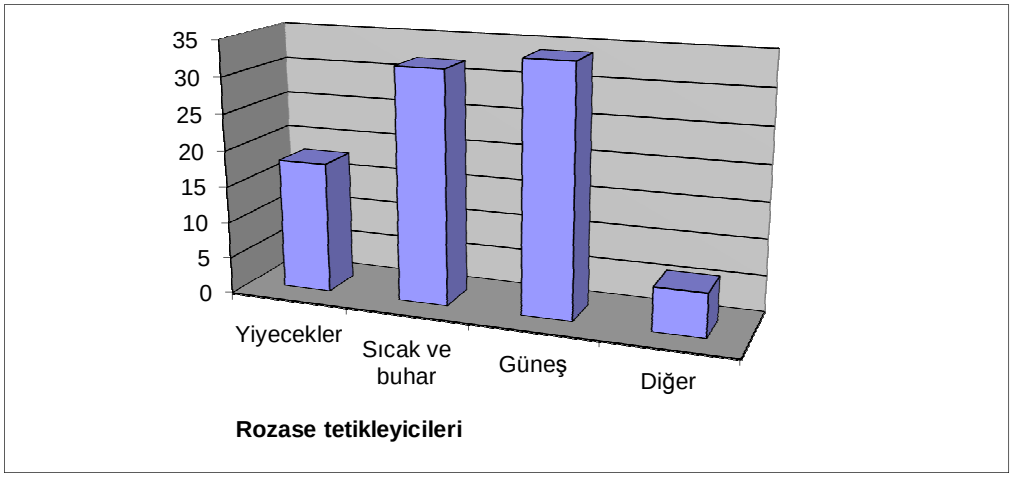
Hastalar ek hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde 42 hastanın 16'sında (% 38,1) eşlik eden bir hastalık varken bu oran kontrol grubunda 41 kişide üç kişi (% 7,3) ile sınırlıydı. Eşlik eden hastalık varlığı açısından kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0,001) Hastalarda görülen ek hastalıklar: tiroid nodülü, hepatit B virusu taşıyıcılığı, gastroözefajial reflü hastalığı, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, multinodüler guatr, vertigo, astım, depresyon, benign meme kisti, koroner arter hastalığı, hipertiroidi ve aritmi olarak listelendi. En sık görülen ek hastalıklar üçer hastada görülme oranıyla diyabetes mellitus, hipertansiyon, astım ve tiroid ilişkili hastalıklardı. Kontrol grubundaki hastalarda ise 2 hastada tiroid ilişkili patoloji ve bir hastada osteoporoz bulunmaktaydı.

Kontrol grubu seçiminde hiçbir hastada kontakt dermatit bulgu ve öyküsü olmamasına dikkat edilirken, hasta grubunda da kontakt dermatit bulgusu hiçbir hastada olmasa da öyküsünde kontakt dermatit tarifleyen 4 hasta mevcuttu. (% 9,5)

Hastalar klinik olarak gruplandırıldığında 26 hastada eritematotelenjiektatik tip (% 61,9) 16 hastada papülopüstüler tip (% 38,1) rozase klinik tipi saptandı.

Fimatöz tip rozase saptanmadı. Hastalar anamnez ve muayene bulguları sonucu göz tutulumu açısından şüphelenilen durumlarda göz hastalıkları ile konsülte edildi ve konjunktivit, kuru göz başta olmak üzere 14 hastada (% 33,3) göz tutulumu saptandı.

Rozase hastalarının şikayetlerini agreve eden tetikleyici değerlendirmesinde ise baharat, acı, ekşi gibi yiyeceklerle şikayetlerinin arttığını ifade eden 18 (% 42,9) hasta bulunurken, 32 hasta (% 76,2) sıcak ve buharın arttırıcı faktör olduğunu belirttiler. Otuz dört hasta (% 81) şikayetlerinin güneşle arttığını ve derilerinin ışığa duyarlı olduğunu tarif ediyordu. Bunlar dışında hastaların dile getirdiği tetikleyiciler: toz, soğuk, kuruluk, tonikler, rüzgar ve stres olarak saptandı. (Şekil 4.1)

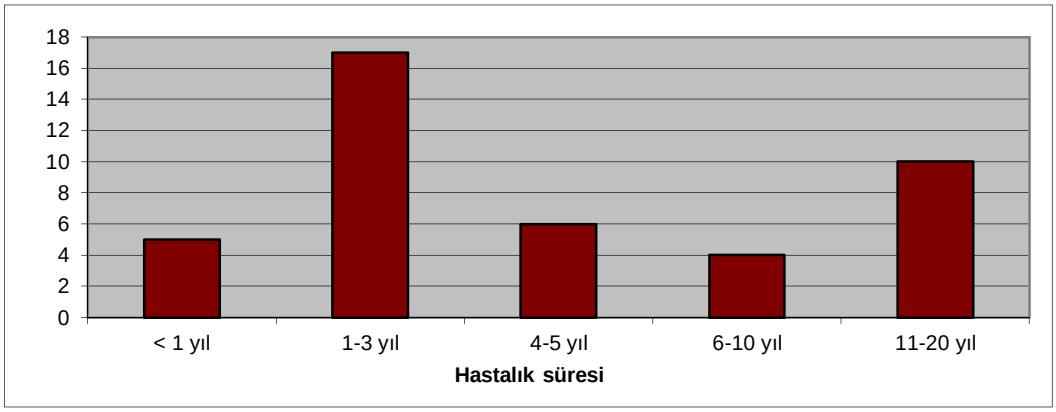


Şekil 4.1: Hastaların şikayetlerini arttırdığını belirttiği tetikleyiciler

Hastalık süreleri açısından değerlendirildiğinde hastaların şikayetleri en az 3 ay devam etmekle beraber; 5 hastada (%11,9) şikayetler 1 yıldan kısa zamandır mevcuttu. On yedi hastanın (% 40,5) 1-3 yıldır, 6 hastanın (%14,3) 4-5 yıldır, 4 hastanın (% 9,5) 6-10 yıldır, 10 hastanın 11-20 yıldır şikayetleri süregelmekteydi. (Şekil 4.2)

Tedavi kullanımları sorgulandığında başvuruda 20 hasta tedavi almazken (%47,6); 11 hasta (%26,2) sadece topikal antibiyotik tedavisi, 2'si (%4,8) diğer topikal tedavileri, 3'ü (%7,1) sistemik antibiyotik tedavisi, 3'ü (%7,1) sistemik

izotretinoin tedavisi, 3'ü (%7,1) ise sistemik antibiyotik ve topikal tedavilerin kombinasyonu ile tedavi altındalardı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Rozase hasta sayısının hastalık sürelerine göre dağılımları

Güneşten koruyucu kullanımları değerlendirildiğinde ise sadece 14 hasta (% 33,3) düzenli güneş koruyucu kullanıyordu. Kontrol grubunda ise güneşten koruyucu kullanımı 41 kişinin 10'unda (% 24,3) kaydedildi. Kontrollere göre rozase hastaları güneşten koruyucuları daha sık kullansalar da aradaki fark anlamlı değildi. (p=0.366)

4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Yama ve Fotoyama Testi Sonuçları

Hasta ve kontrol grubunun test sonuçlarının istatistiksel analizinde test başlangıcından itibaren 96. saatlerde elde edilen reaksiyonların sonuçları değerlendirilmiştir. Rozase tanılı 42 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde Avrupa standart seri yama testi maddelerine karşı 29 hastada (% 69) en az bir maddeye reaksiyon görülürken, Avrupa stadandart seri maddelerine fotoyama testi değerlendirilmesinde 42 hastanın 12'sinde (%28) en az bir maddeye karşı reaksiyon görüldü. Güneşten koruyucu serisi maddelerin yama testi değerlendirilmesinde ise 42 hastanın 2'sinde (% 4,7) en az bir maddeye reaksiyon görülürken, güneşten koruyucu seri maddelerinin fotoyama testi ile yapılan değerlendirilmesinde 42 hastanın 8'inde (% 19) en az bir maddeye reaksiyon görüldü. Rozase hastalarında yama ve fotoyama testleri beraber değerlendirildiğinde güneşten koruyucu maddelere reaksiyon verme

oranı 42 hastada 9 hasta olarak % 21,4 değerine ulaşıldı. Rozase hastalarının yaş ve cinsiyetleri ile hastalardaki tüm alerjik ve fotoalerjik reaksiyonlar Avrupa Standart Seri maddelerine reaksiyon şiddetleri ile beraber çizelge 4.1'de ve Güneşten koruyucu maddelere reaksiyon şiddeti ve fotoalerjik reaksiyon paternleri ile beraber çizelge 4.2'de sunulmuştur.

Kontrol grubundaki 41 kişinin değerlendirmesinde ise Avrupa Standart seri maddelerine karşı yama testinde 22 hastada (%53,6) en az bir maddeye karşı reaksiyon görülürken aynı maddelere fotoyama testi değerlendirilmesinde 41 kişinin sadece 3'ünde (% 7,3) en az bir maddeye karşı reaksiyon görüldü. Kontrol grubunda güneşten koruyucu seri maddelerin hem yama hem fotoyama testi değerlendirilmesinde 41 kişinin hiçbirinde (% 0) reaksiyon izlenmedi.

Hasta ve kontrol gruplarında Avrupa yama testi maddelerinden en az birine reaksiyon verme oranları arasında fark anlamlı değildi (p=0,145) Avrupa standart seri maddelerinin fotoyama testi ile alerjenliklerinin değerlendirilmesinde ise hasta grubundaki en az bir maddeye reaksiyon verme oranı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. (p=0,008)

Hasta grubunda kontrol grubuna göre güneşten koruyucu maddelerden en az birine reaksiyon verme oranı yama testinde anlamlı değilken (p= 0,147) fotoyama testlerinde en az bir maddeye hastaların reaksiyon verme oranı hasta grubunda daha yüksek görülme oranları ile anlamlıydı. (p= 0,002)

Hastalar cinsiyetler açısından incelendiğinde 6 erkek hastanın 3'ünde (% 50) her iki seri için yama ya da fotoyama testine reaksiyon saptanmadı ve 2'sinde Avrupa standart seri maddelerine, 1'inde güneşten koruyucu maddeye reaksiyon gözlendi. Fotoyama testine hiçbir erkek hastada alerjik yanıt alınmadı. Kontrol grubunda ise 6 erkek hastanın 2'sinde (%33,3) herhangi reaksiyon görülmedi, 3 hastada yama testi, 1 hastada hem yama hem fotoyama testlerinde pozitiflikler saptandı. Hastalarda hiç alerjik ya da fotoalerjik reaksiyon vermeme oranları değerlendirildiğinde 36 kadın hastanın 6'sında herhangi maddeye reaksiyon saptanmadı ve bu oranın kadın erkek arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı. (p=0,118) Hiç alerjik ve fotoalerjik reaksiyon vermeme oranları erkek hasta ve erkek kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında ise yine fark anlamlı değildi. (p=0,552)

Hastaları 40 yaş altı ve 40 yaş ve üzeri olarak iki gruba ayırıp 40 yaş altındaki genç hastaların reaksiyonları değerlendirildiğinde; bu yaş grubunda 9 hasta vardı ve tüm hastaların en az bir maddeye yama ya da fotoyama testinde alerjik yanıtı olduğu görüldü. Nikele 4 yama 1 fotoyama testi, koku karışımına 3 yama testi; metil di bromoglutaronitrile 1 yama 2 fotoyama testi, potasyum dikromata 2 yama 1 fotoyama testi, yün alkolüne 2 yama testi, fenilendiamine 3 yama testi, pirimine 2 yama 1 fotoyama testi, koku karışımı-2 ye 1 yama 1 fotoyama testi, peru balsamına 2 yama testi pozitifliği ile daha sık pozitiflik oluşturan maddeleri oluşturuyorlardı. Burada hasta grubuna ait fenilendiamin baz ile ilişkili tüm pozitif reaksiyonlar bu yaş grubuna aitti ve 40 yaş altı ve üzeri hastalar arasında fenilendiamin baza alerjik reaksiyon gelişimi açısından genç gruptaki pozitiflik istatistiksel olarak anlamlıydı. (p= 0,034) Hastalar nikel sülfata da 40 yaş altı grupta 40 yaş ve üzeri gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla alerjik ve fotoalerjik reaksiyon vermişlerdir. (p= 0,007) Bahsedilen diğer maddeler için ise 40 yaş altı ve üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalık sürelerine göre reaksiyon verme oranları değerlendirildiğinde ise; şikayetleri 1 yıldan az süredir olan 5 hastanın 3'ünde herhangi yama ya da fotoyama testi pozitifliği görülmezken 1 kişide yama testi, 1 kişide hem yama hem fotoyama testlerinde pozitiflikler saptandı. Reaksiyonların tamamı Avrupa standart seri maddeleri ile ilişkiliydi. Şikayetleri 1-3 yıldır süren grupta 17 hastanın 3'ünde herhangi yama ya da fotoyama testi pozitifliği görülmezken 1 hastanın sadece fotoyama testinde güneş koruyucu seri alerjenlerine reaksiyon tespit edildi. 8 hastada sadece yama testi, 5 hastada ise hem yama hem fotoyama testinde reaksiyonlar saptandı. Yama testi reaksiyonlarının tamamı Avrupa standart seri maddeleri ile ilişkiliydi. Şikayetleri 4-5 yıldır süren 6 hastanın hepsinde en az bir reaksiyon görüldü, bunlardan 3'ünde yama testi, 1'inde fotoyama testi ve 2'sinde ise hem yama hem fotoyama testlerinde reaksiyonlar vardı. 6-10 yıldır şikayetleri olan 4 hastanın

1’inde herhangi bir reaksiyon izlenmezken, 2 hastada hem yama hem fotoyama 1 hastada yama testi reaksiyonları izlendi. Şikayetleri 11-20 yıldır olan 10 hastada ise reaksiyon izlenmeyen sadece 1 hasta vardı, diğer hastaların 4’ünde yama, 1’inde fotoyama, 3’ünde yama ve fotoyama testleri beraber pozitiflik göstermişlerdi. Burada dikkati çeken rozase ile ilişkili şikayet süresi arttıkça yama ya da fotoyama testinde reaksiyon vermeme oranlarının azalmasıydı. 3 yıldan daha kısa zamandır şikayetleri olan 22 hastanın 6’sında alerjen saptanmamışken (%27,2), şikayetleri 3 yıldan fazla süren 20 kişilik hasta grubunda ise 2 kişide (% 10) hiç alerjen saptanmamıştı, ancak fark anlamlı değildi. (p= 0,137)

Rozase hastalarında kontakt dermatit öyküsü olan 4 hastadan sadece 2 ‘sinde Avrupa standart seri maddelerine karşı yama testi reaksiyonu görülmüştür, Güneşten koruyucu seri ya da fotoyama testlerine reaksiyon saptanmamıştır.

Şikayetlerinin güneş ile arttığını söyleyen 34 hastanın 16’sında Avrupa standart serisi ya da güneşten koruyucu seri maddelerine fotoyama testinde en az bir maddeye pozitif reaksiyon görüldü. (% 47)

Rozase hastalarında Avrupa Standart seri ve güneşten koruyucu seri maddelere karşı fotoyama testinde 42 hastanın 17’sinde (% 40,4) en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon görüldü. Ancak kontrol grubunda tüm maddelere fotoyama testlerinin en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon verme oranı 3/41 olup, rozase hastalarında fotoyama testinin en az bir maddeye reaksiyon verme oranı istatistik olarak anlamlıydı. (p= 0,001)

Güneşten koruyucu kullandığını belirten 14 hastanın güneşten koruyucu seri maddelerine yama ya da fotoyama testleri değerlendirildiğinde sadece 1 hastada (% 7,1) fotoalerjik reaksiyon saptandı. Bu hastanın reaksiyonunda 6 güneşten koruyucu maddeye birden reaksiyon görüldü. Güneşten koruyucu maddelere yama ya da fotoyama testinde reaksiyon görülme oranı hasta grubunda 9/42 (% 21,4) olup güneşten koruyucu kullanan hastaların kullanmayan diğer rozase hastalarından güneşten koruyucu madde alerjisi açısından pozitiflik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p= 0,127)

Hasta ve kontrol grubunun Avrupa standart seride yer alan alerjenlere karşı saptanan pozitifliklerin dağılımı şekil 4.3'te görülmektedir. Hasta grubunda en sık saptanan alerjen potasyum dikromat iken (% 21,4), kontrol grubunda en saptanan alerjen nikel sülfattı. Hastalarda Avrupa standart seride ikinci ve üçüncü en sık reaksiyon saptanan alerjenler sırasıyla koku karışımı (% 19,1) ve nikel sülfattı (% 16,6). Kontrol grubunda ise ikinci ve üçüncü sırada sık saptanan alerjenler sırasıyla kobalt klorid (% 29,3) ve potasyum dikromattı. (% 24,4) Kobalt kloride reaksiyon görülme sıklığı kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. (p= 0,046) Peru balsamı (p=0,017), koku karışımı 1 (p=0,002) ve 2 (p=0,035) ise rozase hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık görülen alerjen maddeler olarak saptandı. (Çizelge 4.3)

Avrupa standart seri maddelerinin fotoalerjik potansiyellerinin değerlendirildiği fotoyama testinde ise hasta grubunda en sık fotoalerjenler potasyum dikromat, kobalt klorid, epoksi reçine, peru balsamı, merkaptobenzotiazol ve metil di bromo glutaronitril (%2,4) iken kontrol grubundaki en sık fotoalerjen seskuiterpen lakton karışımı (% 4,8) idi. (Çizelge 4.4 ve şekil 4.3)

Hasta ve kontrol grubunun güneşten koruyucu seride yer alan alerjenlere karşı saptanan pozitifliklerin dağılımı şekil 4.4'te görülmektedir. Güneşten koruyucu seri maddelerinin alerjenlikleri değerlendirildiğinde ise hasta grubunda metil benziliden kamphor ve dietil amino hidroksibenzoil benzoikaside karşı yama testinde birer adet bir pozitif reaksiyon tespit edildi. (% 2,4) (Çizelge 4.5) Hastalarda güneşten koruyucu seri alerjenlerinden en sık fotoalerjik reaksiyon oluşturan ise oktokrilen (% 9,6) idi, bunu oktilsalisilat ve isoamil p metoksisinamat %7,2 pozitif reaksiyon görülme oranı ile izledi. (Çizelge 4.6) Kontrol grubunda güneşten koruyucu serideki hiçbir maddeye karşı alerjik ya da fotoalerjik reaksiyon izlenmedi. Hastalarda oktokrilene karşı fotoalerjik reaksiyon görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. (p= 0,035)

Çizelge 4.1: Rozase hastalarında yaş ve cinsiyet bilgileri ile beraber Avrupa standart seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonlar

Hasta no	yaş	cinsiyet	Avrupa standart seri yama testi alerjenleri	Avrupa standart seri fotoyama testi alerjenleri
1	42	K	• Potasyum dikromat+ • Nikel sülfat+ • Yün alkolü+ • Formaldehid++ • Koku karışımı + • Primin+ • Cl+Me-izotiazolinon +	
2	36	K	• Nikel sülfat+ • Koku karışımı + • Metil di bromo glutaronitril+	• Potasyum dikromat kreşendo patern +
3	46	K	• Kliokuinol+ • Koku karışımı+	
4	50	K		
5	46	K	• Potasyum dikromat+ • Kobalt klorid+ • Benzokain+ • Kolofoni+ • Paraben karışımı+ Formaldehid++ • Metil di bromo glutaronitril+ • Koku karışımı II+	
6	46	K	• Nikel sülfat+	
7	40	E		
8	43	K		
9	51	E	• Peru balsamı+ • Formaldehid+ • Primin++ • Cl+Me-izotiazolinon + • Tiksokortol-21-pivalat+ • Liral+	
10	48	E	• Potasyum dikromat+ • Metil di bromo glutaronitril+	
11	40	E		
12	56	E		
13	74	E		
14	55	K	• Potasyum dikromat+ • Metil di bromo glutaronitril+	• Koku karışımı II+ kombine patern
15	39	K	• Nikel sülfat+++ • Yün alkolü+	
16	26	K	• Potasyum dikromat+ • 4-fenilendiamin baz+ • Primin+	• Nikel sülfat+ • Merkapto karışımı+ • Kuaternium 15+ kombine paternlerde

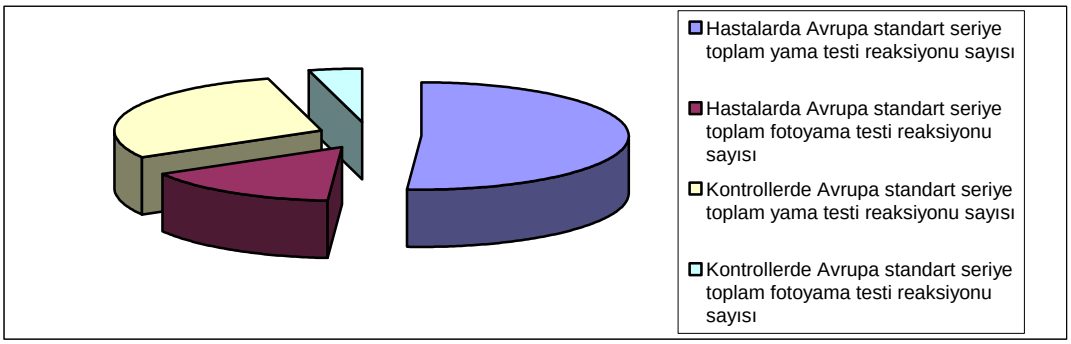
17	39	K	• 4-fenilendiamin baz+ • Budesonid+	
18	35	K	• Potasyum dikromat+	
19	40	K	• Potasyum dikromat+ • Koku karışımı II+	
20	44	K	• Potasyum dikromat+	
21	44	K	• Cl+Me-izotiazolinon +	
22	29	K	• Kobalt klorid+ • Nikel sülfat+++ • Yün alkolü+ • 4-tert-bütilfenol formaldehid reçine+	• N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin+ • Merkaptobenzotiazol+ • Primin+ • Metil di bromo glutaronitril+ kombine paternlerde
23	73	K	• Kobalt klorid+	
24	48	K	• Neomisin sülfat+	• Merkaptobenzotiazol+ kreşendo patern
25	46	K	• Neomisin sülfat+	• Budesonid+ kombine patern
26	40	K		• Kobalt klorid+ • Liral+ kombine paternlerde
27	57	K		
28	60	K	• Kobalt klorid+ • Nikel sülfat+ • Peru balsamı+	• Potasyum dikromat+ kombine patern
29	24	K	• Peru balsamı+ • Koku karışımı ++ • Koku karışımı II+	• Metil di bromo glutaronitril ++ kreşendo patern
30	48	K	• Tiksokortol-21-pivalat+ • Metil di bromo glutaronitril+	• Epoksi reçine+ • Peru balsamı+ • Koku karışımı + • Seskuiterpen lakton karışımı+ kreşendo paternlerde
31	53	K	• Koku karışımı +	
32	40	K		
33	41	K	• Koku karışımı II+	
34	78	K	• Potasyum dikromat+ • N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin+ • Yün alkolü+ • 4-tert-bütilfenol formaldehid reçine+ • Kuaternium 15+ • Primin+	• Epoksi reçine+ • Peru balsamı+ • Koku karışımı II+ kombine paternlerde
35	32	K	• 4-fenilendiamin baz+ • Peru balsamı+ • Koku karışımı + • Primin+	
36	45	K		
37	42	K		
38	43	K		

39	59	K		• Kobalt klorid+ • Cl+Me-izotiazolinon + kreşendo paternlerde
40	47	K	• Kobalt klorid+ • Koku karışımı +	
41	39	K	• Nikel sülfat+++	
42	50	K	• Peru balsamı+ • Koku karışımı +	

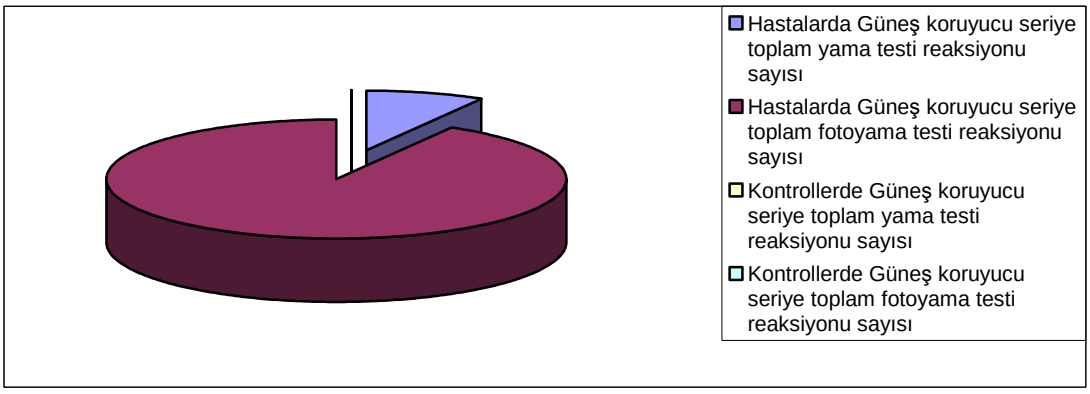
Çizelge 4.2: Rozase hastalarında yaş ve cinsiyet bilgileri ile beraber Güneşten koruyucu seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonlar

Hasta no	yaş	cinsiyet	Güneşten koruyucu seri yama testi alerjenleri	Güneşten koruyucu seri fotoyama testi alerjenleri
1	42	K		• Metilen bis-benzotriazoil tetrametil bütilfenol kombine patern +
6	46	K		• Isoamil-p-metoksisinamat kombine patern +
11	40	E	• 3-(4 Metilbenziliden)kamfor	
28	60	K		• Dietilhekzil Butamido Triazon kreşendo patern ++
32	40	K		• 3-(4-Metilbenziliden)kamfor ++ • Oktokrilen ++ • Oktil salisilat ++ kreşendo paternlerde
33	41	K		• Metilen bis-benzotriazoil tetrametilbütilfenol ++ kreşendo patern
34	78	K	• 2-(4-Dietilamino-2-hidroksibenzoil)-benzoik asit+	• Oktokrilen + • Oktil salisilat + • Oktil triazon • Isoamil-p-metoksisinamat + • Dietilhekzil Butamido Triazon + kombine paternlerde
35	32	K		• 4-Aminobenzoik asit (PABA) + • Octokrilen+ • Disodyum fenil dibenzimidazol+ kreşendo paternlerde
41	39	K		• 2-hidroksi -4-metoksibenzofenon ++ • Etil hekzil metoksisinamat + + • Drometrizol trisiloksan++ • Oktokrilen++ • Oktil salisilat++ • Isoamil-p-metoksisinamat++ kreşendo paternlerde

Hastalarda Avrupa standart seri maddelerine karşı yama testinde toplam 75 adet pozitif reaksiyon tespit edilirken bu sayı fotoyama testinde 23 idi. Hastalarda güneşten koruyucu seri maddelerine yama testinde toplam iki pozitif reaksiyon saptanırken bu sayı fotoyama testinde 22 idi. Kontrol grubunda Avrupa standart seri maddelerine karşı yama testinde saptanan pozitif toplam reaksiyon sayısı 43 idi, aynı seriye fotoyama testinde toplam 6 pozitif reaksiyon görüldü. Güneşten koruyucu seri maddelerine yama ve fotoyama testlerinde hiç reaksiyon görülmedi.



Şekil 4.3: Avrupa Standart seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonların dağılımı



Şekil 4.4: Güneş koruyucu seri maddelerine karşı gelişen reaksiyonların dağılımı

Alerjenlerin yama testinde reaksiyon verme şiddetleri değerlendirildiğinde ise nikel sülfat hasta grubunda % 7,1; kontrol grubunda % 7,3 oranlarında üç pozitif (+++) reaksiyon oluşturdu. Kontrol grubundaki % 4,8 sıklıkta nikel sülfata iki pozitif (++) reaksiyon görüldü. Hasta grubunda %4,8 sıklıkta formaldehite, % 2,4 sıklıkta koku karışımı ve pirimine iki pozitif (++) reaksiyon görüldü. (Çizelge 4.7)

Avrupa standart serisindeki maddelerden hem yama hem fotoyama testlerinde her iki grupta da hiç reaksiyon oluşturmayan madde tiuram karışımı olarak kaydedildi. Güneşten koruyucu seride ise 4-tert.Bütil-4'-metoksi-dibenzoilmetan, Homosalate, Etil hekzil di metil PABA, 2-Hidroksi metoksimetilbenzofenon, 2-Fenil benzimidazol-5-sulfonik asit, 2-Hidroksi-4-metoksibenzofenon-5-sülfonikasit, Bis-etilhekziloksifenol metoksifenil triazin'e karşı yama ya da fotoyama testlerinde reaksiyon görülmedi.

Çoklu pozitif reaksiyonların görüldüğü hastalarda en az iki metal grubu alerjene eş zamanlı pozitif reaksiyon veren 6 hasta tespit edilmiştir. Kontrol grubunda metallere çapraz alerjik reaksiyon verenlerin sayısı ise hastalardan daha yüksek olup 12 kişidir, ancak iki grup arasında metallerin çapraz reaksiyon verdiği kişi sayısı farkı anlamlı değildir (p= 0,093) 1 hastada kuaternium 15 ile formaldehit, 5 hastada ise peru balsamı ile koku karışımı çapraz reaksiyonu görülmüştür. Bu 5 hastanın 2 tanesinde reaksiyonlar fotoyama testinde tanımlanmıştır. Ayrıca bu 5 kişinin 3'ünde benzoik asit/benzofenon içeren güneşten koruyucu alerjenlere pozitif reaksiyonlar saptanmıştır. 1 hastamızda paraben karışımı ile benzokain çapraz reaksiyonu yama testinde saptanmıştır. Fenilendiamin baz ile yama testi pozitifliği ile PABA'nın fotoyama testinin beraber reaksiyon verdiği bir rozase hastası kaydedilmiştir. Kontrol grubunda metallerle ilişkili belirgin çapraz reaksiyonlar dışında belirtilen diğer grup alerjenlerin çapraz reaksiyonu saptanmamıştır.

Güneşten koruyucu alerjenlere reaksiyonlar sadece rozase hastalarında görülmüş olup çoklu alerjik reaksiyon gösteren hastalarda oktokrilen ve oktil salisilat 3 hastada birlikte reaksiyon oluşturmuştur. Bu 3 hastanın 2'sinde ayrıca isoamil-p-metoksisinamat da alerjik yanıta eşlik etmiştir. Güneşten koruyucu maddelere yama ya da fotoyama testlerinde reaksiyon veren hasta sayısı toplam 9 olup, bu 9 hastanın 3'ünde oktokrilen ve oktil salisilatın birlikte reaksiyon oluşturması çapraz reaksiyon açısından dikkat çekmiştir.

Çizelge 4.3: Avrupa standart seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında yama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

	hastalarda yama testi sonuçları	kontrollerde yama testi sonuçları		
	pozitif/ hasta sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	pozitif/kontrol sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	95% CI güven sınırı	Fark testleri p değeri
Avrupa Standart Seri Yama testi maddeleri				
1-)Potasyum dikromat	9/42 %21,4	10/41 %24,4	(-0.210387; 0.151154)	0.748
2-)4-fenilendiamin baz	3/42 %7,1	1/41 %2,4	(-0.0440437; 0.138120)	0.311
3-)Tiuram karışımı	0/42 %0	0/41 %0		
4-)Neomisin sülfat	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
***5-)Kobalt klorid**	5/42 %11,9	12/41 %29,3	(-0.343896; -0.00337444)	**0.046**
6-)Benzokain	1/42 %2,4	2/41 %4,9	(-0.105428; 0.0554861)	0.543
7-)Nikel sülfat	7/42 %16,6	13/41 %31,7	(-0.332042; 0.0312293)	0.105
8-)Kliokuinol	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
9-)Kolofoni	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
10-)Paraben karışımı	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
11-)N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
12-)Yün alkolü	4/42 %9,5	1/41 %2,4	(-0.0297040; 0.171400)	0.167
13-)Merkapto karışımı	0/42 %0	0/41 %0		
14-)Epoksi reçine	0/42 %0	0/41 %0		
***15-)Peru balsamı**	5/42 %11,9	0/41 %0	(0.0211076; 0.216988)	**0.017**
16-)4-tert-bütilfenol formaldehid reçine	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
17-)Merkaptobenzotiazol	0/42 %0	1/41 %2,4	(-0.0716077; 0.0228272)	0.311
18-)Formaldehid (suda)	3/42 %7,2	1/41 %2,4	(-0.0440437; 0.138120)	0.311
***19-)Koku karışımı**	8/42 %19,1	0/41 %0	(0.0717194; 0.309233)	**0.002**

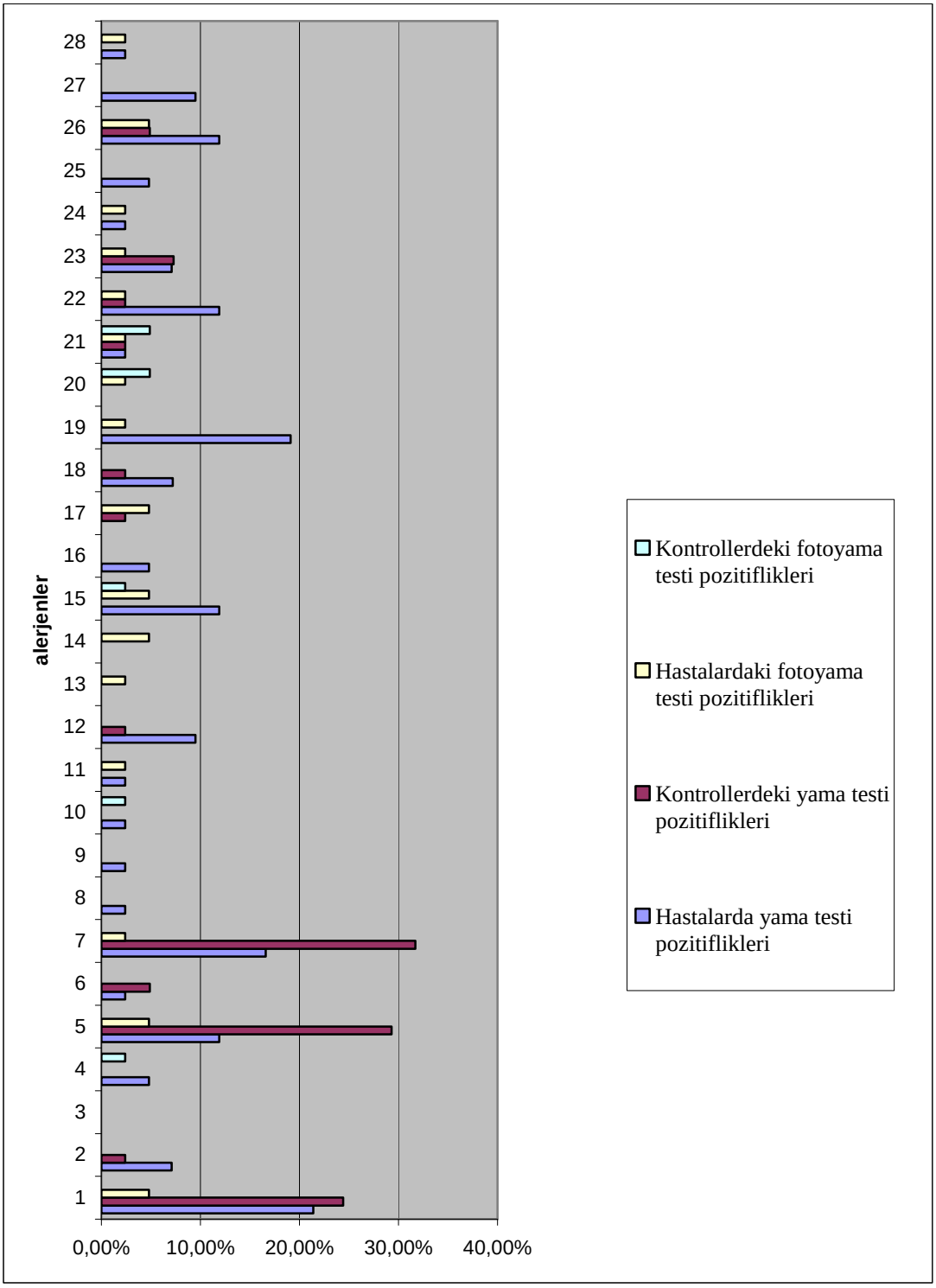
20-)Seskuiterpen lakton karışımı	0/42 %0	0/41 %0		
21-)Kuaternium 15	1/42 %2,4	1/41 %2,4	(-0.0665757; 0.0654142)	0.986
22-)Primin	5/42 %11,9	1/41 %2,4	(-0.0140704; 0.203385)	0.088
23-)Cl+Me-izotiazolinon (suda)	3/42 %7,1	3/41 %7,3	(-0,113189; 0,109705)	0,976
24-)Budesonid	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
25-)Tiksokortol-21-pivalat	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
26-)Metil di bromo glutaronitril	5/42 %11,9	2/41 %4,9	(-0.0477995; 0.188334)	0.243
***27-)Koku karışımı II**	4/42 % 9,5	0/41 %0	0,00646202; 0,184014	**0,035**
28-)Liral	1/42 % 2,4	0/41 %0	-0,0222974; 0,0699164	0,311

*** p < 0,05**

Çizelge 4.4: Avrupa standart seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında fotoyama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

	hastalarda fotoyama testi sonuçları	kontrollerde fotoyama testi sonuçları		
	pozitif/ hasta sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	pozitif/kontrol sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	95% CI güven sınırı	Fark testleri p değeri
Avrupa Standart Seri Yama testi maddeleri				
1-)Potasyum dikromat	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
2-)4-fenilendiamin baz	0/42 %0	0/41 %0		
3-)Tiuram karışımı	0/42 %0	0/41 %0		
4-)Neomisin sülfat	0/42 %0	1/41 %2,4	(-0.0716077; 0.0228272)	0.311
5-) Kobalt klorid	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147

6-)Benzokain	0/42 %0	0/41 %0		
7-)Nikel sülfat	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
8-)Kliokuinol	0/42 %0	0/41 %0		
9-)Kolofoni	0/42 %0	0/41 %0		
10-)Paraben karışımı	0/42 %0	1/41 %2,4	(-0.0716077; 0.0228272)	0.311
11-)N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
12-)Yün alkolü	0/42 %0	0/41 %0		
13-)Merkapto karışımı	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
14-)Epoksi reçine	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
15-)Peru balsamı	2/42 %4,8	1/41 %2,4	(-0,0566303; 0,103088)	0,569
16-)4-tert-bütilfenol formaldehid reçine	0/42 %0	0/41 %0		
17-) Merkaptobenzotiazol	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
18-)Formaldehid (suda)	0/42 %0	0/41 %0		
19-)Koku karışımı	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
20-)Seskuiterpen lakton karışımı	1/42 %2,4	2/41 %4,9	(-0.105428; 0.0554861)	0.543
21-)Kuaternium 15	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
22-)Primin	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
23-)Cl+Me-izotiazolinon (suda)	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
24-)Budesonid	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
25-)Tiksokortol-21-pivalat	0/42 %0	0/41 %0		
26-)Metil di bromo glutaronitril	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
27-)Koku karışımı II	0/42 %0	0/41 %0		
28-)Liral	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311



Şekil 4.5: Avrupa standart seri maddelerine karşı yama ve fotoyama testlerinin pozitif reaksiyonlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması. (Numaralar Çizege 4.3 ve 4.4'deki madde isimlerin önündeki numaralar şeklinde verilmiştir.)

Çizelge 4.5: Güneşten koruyucu seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında yama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

	hastalarda yama testi sonuçları	kontrollerde yama testi sonuçları		
	pozitif/hasta sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	pozitif/kontrol sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	95% CI güven sınırı	Fark testleri p değeri
Güneşten koruyucu seri maddeleri				
1-)4-tert.Bütil-4'-metoksi-dibenzoilmetan	0/42 %0	0/41 %0		
2-)4-Aminobenzoik asit (PABA)	0/42 %0	0/41 %0		
3-)Homosalat	0/42 %0	0/41 %0		
4-)3-(4-Metilbenziliden) kamfor	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
5-)Etil hekzil di metil PABA	0/42 %0	0/41 %0		
6-)2-hidroksi -4-metoksibenzofenon	0/42 0%	0/41 %0		
7-)Etil hekzil metoksisinamat	0/42 %0	0/41 %0		
8-)2-Hidroksi metoksimetilbenzofenon	0/42 %0	0/41 %0		
9-)2-Fenil benzimidazol-5-sulfonik asit	0/42 %0	0/41 %0		
10-)2-Hidroksi-4-metoksibenzofenon-5-sülfonikasit	0/42 %0	0/41 %0		
11-)Drometrizol trisiloksan	0/42 %0	0/41 %0		
12-)Oktokrilen	0/42 %0	0/41 %0		
13-)Oktil salisilat	0/42 %0	0/41 %0		
14-)Oktil triazon	0/42 %0	0/41 %0		
15-)Isoamil-p-metoksisinamat	0/42 %0	0/41 %0		
16-)Bis-etilhekziloksifenol Metoksifenil triazin	0/42 %0	0/41 %0		
17-)Metilen bis-benzotriazoil tetrametilbütilfenol	0/42 %0	0/41 %0		

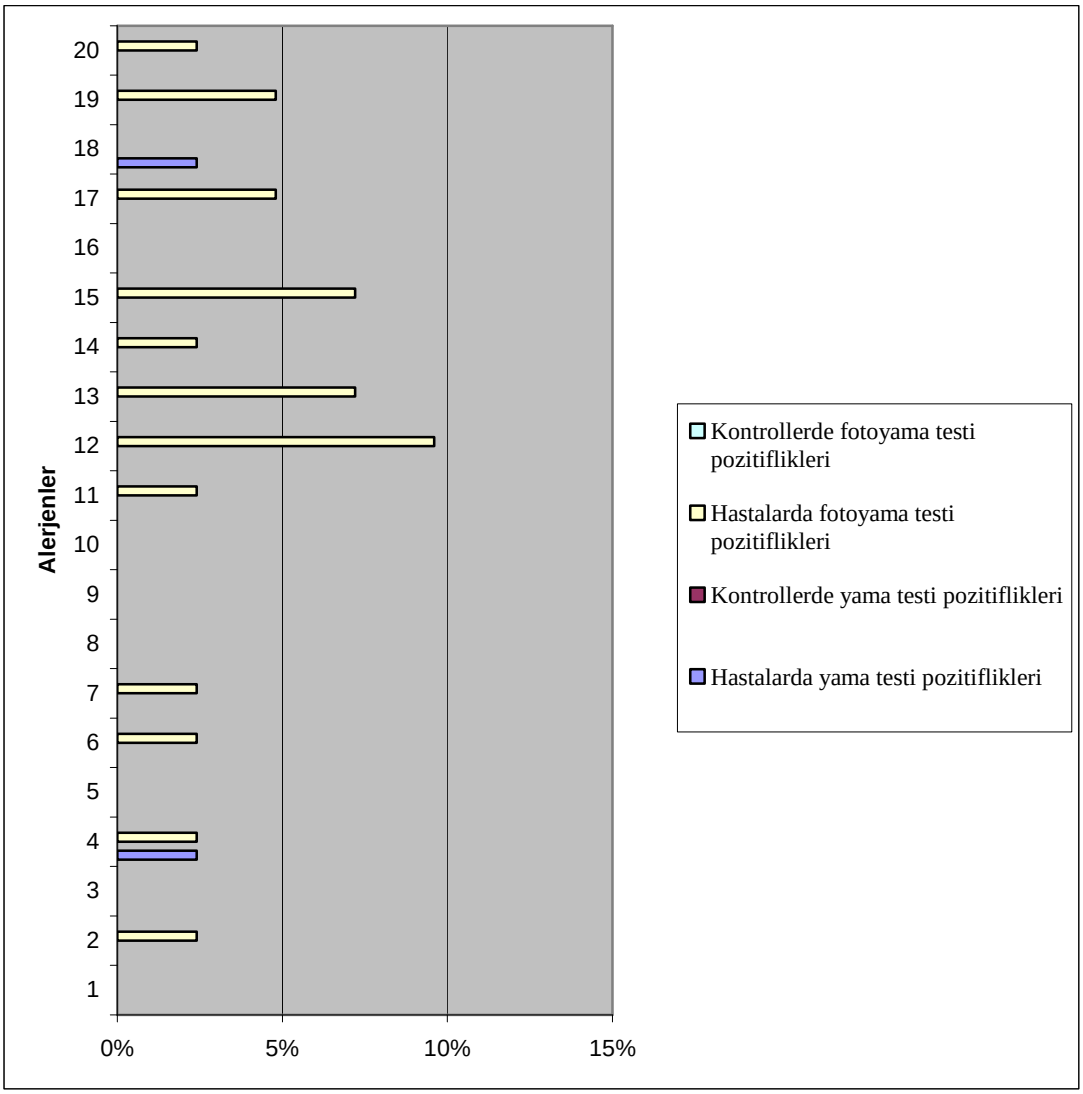
18-)2-(4-Dietilamino-2-hidroksibenzoil)-benzoik asit	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
19-)Dietilhekzil Butamido Triazon	0/42 %0	0/41 %0		
20-)Disodyum fenil dibenzimidazol	0/42 %0	0/41 %0		

Çizelge 4.6: Güneşten koruyucu seri maddelerinin hasta ve kontrol gruplarında fotoyama testlerinde reaksiyon oluşturma oranları, yüzdeleri ve iki grup arasındaki oran testlerinin (p) değerleri

	hastalarda fotoyama testi sonuçları	kontrollerde fotoyama testi sonuçları		
	pozitif/ hasta sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	pozitif/kontrol sayısı pozitif reaksiyon yüzdesi	95% CI güven sınırı	Fark testleri p değeri
Güneşten koruyucu seri maddeleri				
1-)4-tert.Bütil-4'-metoksi-dibenzoilmetan	0/42 %0	0/41 %0		
2-)4-Aminobenzoik asit (PABA)	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
3-)Homosalat	0/42 %0	0/41 %0		
4-)3-(4-Metilbenziliden) kamfor	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
5-)Etil hekzil di metil PABA	0/42 %0	0/41 %0		
6-)2-hidroksi -4-metoksibenzofenon	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
7-)Etil hekzil metoksisinamat	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
8-)2-Hidroksi metoksimetilbenzofenon	0/42 %0	0/41 %0		
9-)2-Fenil benzimidazol-5-sulfonik asit	0/42 %0	0/41 %0		
10-)2-Hidroksi-4-metoksibenzofenon-5-sülfonikasit	0/42 %0	0/41 %0		
11-)Drometrizol trisiloksan	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
***12-)Oktokrilen**	4/42 %9,6	0/41 %0	(0.00646202; 0.184014)	**0.035**
13-)Oktil salisilat	3/42 %7,2	0/41 %0	(-0.00645881; 0.149316)	0.072
14-)Oktil triazon	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311
15-)Isoamil-p-metoksisinamat	3/42 %7,2	0/41 %0	(-0.00645881; 0.149316)	0.072
16-)Bis-etilhekziloksifenol	0/42 %0	0/41 %0		

Metoksifenil triazin				
17-)Metilen bis-benzotriazoil tetrametilbütilfenol	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
18-)2-(4-Dietilamino-2-hidroksibenzoil)-benzoik asit	0/42 %0	0/41 %0		
19-)Dietilhekzil Butamido Triazon	2/42 %4,8	0/41 %0	(-0.0167859; 0.112024)	0.147
20-)Disodyum fenil dibenzimidazol	1/42 %2,4	0/41 %0	(-0.0222974; 0.0699164)	0.311

***p<0,05**



Şekil 4.6: Güneşten koruyucu seri maddelerine karşı yama ve fotoyama testlerinin pozitif reaksiyonlarının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması. (Numaralar Çizelge 4.5 ve 4.6'daki madde isimlerin önündeki numaralar şeklinde verilmiştir.)

Çizelge 4.7: Pozitif yama testi reaksiyonlarının şiddet değerlendirmesi

	hastalarda yama testi pozitiflikleri				kontrollerde yama testi pozitiflikleri			
Avrupa Standart Seri Yama testi maddeleri	(96. saat değerlendirmesi)							
	+	++	+++	pozitif reaksiyonlar	+	++	+++	pozitif reaksiyonlar
Potasyum dikromat	9	0	0	9	10	0	0	10
4-fenilendiamin baz	3	0	0	3	1	0	0	1
Neomisin sülfat	2	0	0	2	0	0	0	0
Kobalt klorid	5	0	0	5	12	0	0	12
Benzokain	1	0	0	1	2	0	0	2
Nikel sülfat	4	0	3	7	8	2	3	13
Kliokuinol	1	0	0	1	0	0	0	0
Kolofoni	1	0	0	1	0	0	0	0
Paraben karışımı	1	0	0	1	0	0	0	0
N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	1	0	0	1	0	0	0	0
Yün alkolü	4	0	0	4	1	0	0	1
Peru balsamı	5	0	0	5	0	0	0	0
4-tert-bütilfenol formaldehid reçine	2	0	0	2	0	0	0	0
Merkaptobenzotiazol	0	0	0	0	1	0	0	1
Formaldehid (suda)	1	2	0	3	1	0	0	1
Koku karışımı	7	1	0	8	0	0	0	0
Kuaternium 15	1	0	0	1	1	0	0	1
Primin	4	1	0	5	1	0	0	1
Cl+Me-izotiazolinon (suda)	3	0	0	3	3	0	0	3
Budesonid	1	0	0	1	0	0	0	0
Tiksokortol-21-pivalat	2	0	0	2	0	0	0	0

Metil di bromo glutaronitril	5	0	0	5	2	0	0	2
Koku karışımı II	5	0	0	5	0	0	0	0
Güneşten koruyucu seri maddeleri								
3-(4-Metilbenziliden) kamfor	1	0	0	1	0	0	0	0
2-(4-Dietilamino-2-hidroksibenzoil)-benzoik asit	1	0	0	1	0	0	0	0

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Rozase orta ve ileri yaş erişkinleri etkileyen sık görülen bir hastalıktır. Pek çok hasta erken rozaseyi normal deri yaşlanması varsaydığından, kalıcı deri değişikliklerine yol açacak ilerlemenin önüne geçilebilecek olan etkili tedavi ve önlemlerin farkına varmamaktadır. Rozase yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen yüzde belirgin kızarıklığa sebep olur ve hastanın kendine olan özsaygısını ve yaşam kalitesini bozar. Rozase yavaş yavaş gelişir ve pek çok hasta tedavi edilebilir bir deri hastalıkları olduğunun farkında değildir. Doğru tanı ve erken tedavi, hastalık tedavi edilmediğinde görünümde yol açabilecek kalıcı problemleri önlemesi açısından önemlidir. Rozase sıklıkla yanak, burun ve alnı tutar, erkeklerde burun bir predileksiyon bölgesidir (135).

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmese de literatürde suçlanan etkenler genetik yatkınlık, enfeksiyöz etkenler, kıl ünitesi bozuklukları, çevresel etkenler, güneş hasarı ve bağ dokusu hasarlanması, psikojenik etkenler, vazomotor bozukluk, immunolojik mekanizmalar ve medyatörler olarak özetlenebilir (136). Amerikan Ulusal Rozase Topluluğunun 1066 rozase hastası üzerinde yaptığı anket sonuçlarına göre hastalığı tetiklediği düşünülen etkenler sıklık sırasına göre : % 81 güneş, % 79 stres, % 75 sıcak hava, % 57 rüzgar, % 56 egzersiz, % 52 alkol, % 51 sıcak banyo, % 46 soğuk hava, % 45 baharatlı yiyecekler, % 44 nem, % 41 kozmetik ürünler ve % 36 sıcak içecekler olarak bulunmuştur (44, 136). Bizim çalışmamızdaki rozaseyi tetikleyici etkenlerin başında da güneş (%81) yer almaktaydı, sıcak hava (%76,2) ve yiyeceklerin (%42,9) etkisine ilişkin oranlarda benzer değerlerdeydi.

Hastalarda eritem, pullanma, kaşıntıda sebebi açıklanamayan ani alevlenmeler görülebilmektedir. Kullanılan topikal ürünlere bağlı gelişmiş olabileceğinden şüphelenilen yanma ve batmalar, irritabl deri olarak da tanımlanan deri hassasiyetinin belirtisi olabilir (2). Hastalar bakım ürünleri ya da lokal tedavi kullanımı ve seçiminde zorluk yaşamaktadırlar. Rozase hastalarında kontakt duyarlanma ile ilgili vaka bildirimler mevcuttur. Madsen ve ark rozase tedavisi için

kullanılan metronidazol jel ile ilişkili fasyal dermatit gelişimleri bildirmiş ve yama testi sonuçları ile bu birlikteliğin alerjik kontakt dermatite bağlı olduğunu göstermiştir (137, 138). Soya proteini teması ile bir rozase hastasında alevlenme olmuştur (139). De Kort ve ark %1'lik klindamisin sülfat içeren solusyon kullanımı ile rozaseli hastada püstüler reaksiyon gelişimi raporlamışlardır (140). Bardazzi ve ark öncesinde rozasesi olan iki hastada tiomersal ve p- fenilendiamine bağlı klinik kötüleşme bildirmişlerdir (141).

Vaka bildirimleri dışında rozase hastalarında kontakt hipersensitivitenin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürde rozase hastalarında fotoyama test prosedürünün uygulandığı ya da güneşten koruyucu ürünlerin kontakt hipersensitivitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Corazza ve arkadaşları rozase hastalarına standart seri, koruyucu seri, emülsiyon serisi, parfüm serisi ve hastaların kendi ürünlerini içeren kozmetik ürün ve tedavi ürünleri ile yama testi uygulanmışlardır. Araştırmacılar alerjik reaksiyon sıklığını yüksek buldukları için, eğer rozaseli hastalar kozmetik ya da tedavi ürünleri ile alevlenme tarifliyorsa hastalarına yama testi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (142).

Ponyai ve arkadaşlarının 82 rozase hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında (3) en sık nikel, peru balsamı ve koku karışımı olmak üzere 29 hastada (%35,4) kontakt hipersensitivite saptanmıştır. Çalışmamızda ise standart seri yama testi maddelerine % 69 hastada pozitif reaksiyonlar görülüp, bu yüzde minitab 15 oran testi ile değerlendirildiğinde Ponyai ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p= 0,001). Ponyai ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da nikel ve koku karışımı sıklık açısından ilk üç madde arasında yer alıyordu ve peru balsamı ve koku karışımlarına alerjik yanıt oranlarını hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptadık.

Jappe ve arkadaşlarının 2005 yılında raporladığı çalışmalarında (143) retrospektif olarak 1995-2002 yılları arasında yama testi yapılmış olan 76697 hastadan 361 rozase hastasının kayıtları değerlendirilmiştir. Yama testinde standart

seri, kozmetik ve topikal tedavilerde kullanılan alerjenler uygulanmıştır. Çalışma çok merkezli olduğundan hastaların bir kısmına (243 hasta) iki günlük kalan kısmına bir günlük oklüzyonlarla alerjenler uygulanmış, hastaların sonuçları rozase olmayan diğer yama testi yapılmış olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Rozase hastalarında pozitif reaksiyonlar nikele % 9,3; koku karışımına % 8,8; tiomersale % 6,9; peru balsamına % 5,9; potasyum dikromata % 4,6 ve propolise % 2,8 oranlarında görülüp diğer hastalara göre daha fazla alerjik reaksiyon gösteren madde propolis olmuştur. Bu durum hastaların kişisel bakım ürünlerinde propolis içeren bitkisel ürünleri daha çok tercih etmiş olabileceğine bağlanmıştır. Ayrıca çalışmalarda peru balsamı ve koku karışımlarının yaş ile ilişkisinin daha önce tanımlandığı ve Liral ile çapraz reaksiyon verme ihtimallerinin olduğu da vurgulanmıştır (144). Bizim çalışmamızda da bir hastada liral ve peru balsamı yama testinde beraber pozitif reaksiyon oluşturmuştur. Jappe ve arkadaşlarının bu çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi nikele kontakt alerji rozase hastalarında daha az saptanmıştır (143). Ancak Jappe'nin çalışmasında rozase hastaları ile karşılaştırma yapılan grubun yama testi yapılma endikasyonu olan hastalardan oluşması rozase hastalarında alerjik reaksiyon saptanma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

Yine Jappe ve arkadaşlarının 2008'de bildirdiği başka bir çalışmada (2) 78 rozase hastasına standart seri, deri bakım ürünleri koruyucuları, kokular, topikal ilaçlar ve hastanın kendi ürünlerini içeren alerjenler ile yama testleri uygulanarak kontakt alerji açısından prospektif analiz yapılmıştır. Yetmiş sekiz hastanın 49'unda (% 62,8) en az bir test maddesine reaksiyon görülmüştür. Beş hastada koku karışımına, 1 hastada neomisin sülfata pozitif reaksiyon varken, hiçbirinde kloramfenikol, eritromisin, klindamisin ve metronidazole reaksiyon görülmemiştir. %8 gentamisin sülfata, %5,3 *framycetin sülfata* pozitif reaksiyon görülmüş, hiçbir rozase hastasında topikal glukokortikoidlere kontakt sensitizasyon görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise 2 hastada tiksokortol-21-pivalat, 1 hastada budesonide olmak üzere 3 hastada (%7,1) glukokortikoidlere kontakt sensitizasyon görüldü. Jappe ve arkadaşları, koku karışımı gibi sık kontakt alerjen olarak saptanan maddelerin farklı topikal ürünlerde yaygınca kullanıldığı için ve rozase hastaları, deri

bakım ürünü koruyucuları ve parfum içeren topikal ürünleri sıklıkla kullandıklarından hastaların yüz bölgesinde kontakt sensitizasyona daha yatkın olabileceklerini düşünmüşlerdir. Ancak koku karışımlarına alerjik reaksiyon oranlarının önceki çalışmalarla karşılaştırdıklarında daha düşük bulmuşlardır (2). Bizim çalışmamızda ise koku karışımlarının kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı fark oluşturan yüksek alerjen oranları oluşturması; Jappe ve arkadaşlarının öne sürdüğü ancak kanıtlayamadığı deri bakım ürünü koruyucusu ve parfümlerin rozase hastalarının yüzünde kontakt sensitizasyona neden olabileceğini hipotezini desteklemiştir. Jappe ve arkadaşlarının sonuçları ile bizim sonuçlarımızın benzer olduğu başka bir nokta ise peru balsamına kontakt alerji oranlarının rozase hastalarında daha yüksek bulunmuş olmasıdır. Jappe ve arkadaşlarının bu çalışmasında genel populasyona kıyasla neomisin sülfat, kobalt klorid, propolis ve paraben karışımının duyarlılık oranları benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu maddeler açısından görülen fark ise kobalt kloridin rozase hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha az pozitif reaksiyon oluşturmasıdır.

Güneşten koruyucular, rozase hastalarının güneşin olumsuz etkilerine karşı düzenli kullanmaları önerilen ve tedavide önemli yer tutan ürünlerdir (55). Kimyasal güneşten koruyucular sadece fotosensitif hastaların korunmasında değil aynı zamanda güneş ışınlarının karsinojenik etkilerinden korunma, kozmetik malzemelerinin raf ömrünün uzatılması gibi sebeplerle de kullanılmaktadır (124). Bazı rozase kremleri de güneşten koruyucular içerir, örneğin güneş koruyucu ile kombine %1 metronidazol yurtdışında kullanımdadır. Ne yazık ki bazı güneşten koruyucular deri irritasyonunu tetikleyebilir ve eritemi arttırabilir. Dimetikon ve siklometikon gibi koruyucu silikonlar güneşten koruyucu ürünlere eklendiğinde yanma ve batma şikayetlerini azaltırlar. Nichols ve arkadaşları rozase hastalarında farklı kimyasal güneşten koruyucu ajanların irritan potansiyelini değerlendirmişlerdir. Koruyucu silikon içeriğin olup olmasının PABA gibi güneşten koruyuculara bağlı gelişebilecek irritan kontakt dermatiti engellemede önemli olduğu vurgulanmıştır (55). Ancak bu çalışmada PABA'nın alerjik ve fotoalerjik potansiyelleri dikkate alınmamıştır. Güneşten koruyucuların irritan kontakt dermatite

bağlı oluşturduğu yan etkiler koruyucu silikon ilavesi ile kontrol altına alınabilir ancak hastanın güneşten koruyucuya alerjisi ya da fotoalerjisi varsa bu önlemler fayda sağlamayacağından mutlaka bu durumun yama ve fotoyama testleriyle ortaya konulması gereklidir.

Güneşten koruyucularla ilişkili alerji ve fotoalerji çalışmalarına göz atacak olursak; 32 fotosensitif hastanın güneşten koruyucularla fotoyama testi ile değerlendirildiği bir çalışmada 28 hastada (% 87,5) fotoalerjik reaksiyon saptanmıştır. Fotoalerjik reaksiyon oranının yüksek saptanması, çalışmanın kontakt dermatit kliniğinde yapılmış olması ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada güneşten koruyucular en sık kontakt fotoduyarlılandırıcılar olmuşlardır (118). Bizim çalışmamızda oranların daha az bulunması hastaların kontakt dermatit öykü ve bulguları taşımamaları ve tüm hastaların fotosensitif olmamaları ile açıklanabilir.

2001 yılında Darvay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (117) fotoyama testinde 2715 fotoalerjik hastanın 62'sinde (% 2,3) reaksiyon görülmüştür. Burada da en sık fotoalerjik reaksiyon oluşturan maddeler güneşten koruyucular olmuş ve toplam 80 reaksiyonun 52'sini oluşturmuşlardır. Güneşten koruyuculardan en sık fotoalerji oluşturan benzofenon-3 olarak saptanmıştır (117). Test metodolojisi açısından çalışmamıza benzerlik gösteren bu çalışmada seçilen hastalar fotoalerjik olmalarına rağmen güneşten koruyucu maddelere pozitif reaksiyon verme oranları bizim çalışmamızdaki oranlardan daha düşüktür. Bizim çalışmamızda en sık fotoalerjen olarak saptanan oktrokrilen, Darvay ve arkadaşlarının çalışmasındaki alerjen maddeler arasında yer almamıştır. Benzofenon-3'ün en sık fotoalerjen olarak saptandığı bir diğer çalışma ise Birleşik Krallık'tan bildirilmiş olup bu çalışma alerjenlerine de oktokrilen dahil edilmemiştir (126). Oktokrilenin fotoalerjik potansiyelinin araştırıldığı bir çalışmada ise güneşten koruyucuya bağlı yan etki tarifleyen 39 hastaya fotoyama testi uygulanmış, 11 çocuk hastanın 10'unda ve 28 erişkin hastanın 9'unda oktokrilene pozitif yama testi reaksiyonları görülmüştür. Çocuklarda 1 ve erişkin grupta 19 hastada, pozitif fotoyama testleri saptanmıştır. Bu sebeple oktokrilenin çocuklarda kontakt dermatit, erişkinlerde ise fotoalerjik kontakt dermatitin önemli bir sebebi olabileceği bildirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da

oktokrilenin fotoalerjik kontakt dermatit oluşumu açısından anlamlı düzeyde ön planda olması bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Almanya'dan Schauder ve arkadaşları tarafından 1997'de bildirilen 15 yıllık bir dönemi kapsayan klinik olarak fotosensitivite sebebiyle yama ve fotoyama testleri yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada (124) 402 hastanın 80'inde bir ya da daha fazla güneşten koruyucuya (% 20) pozitif reaksiyon sonuçları elde edilmiştir. Pozitif reaksiyon görülen 80 hastanın 47'sinde eşlik eden bir fotodermatoz veya ışıkla tetiklenen bir dermatozun mevcut olduğu kaydedilmiştir (124). Bizim çalışmamızda da güneşten koruyucu maddelere yama ve fotoyama testlerinde % 21,4'lük pozitif reaksiyon verme oranları ile benzer oranlar elde edilmiştir. Araştırmacılar çalışmanın farklı dönemlerinde farklı UVA dozları ve farklı alerjenler ile testi uygulamışlardır. Bu sebeple çalışmanın metodolojisinde standardizasyon sağlanamamıştır. İzopropildibenzoilmetan en sık fotoduyarlılandırıcı olarak 30 alerjik ve 32 fotoalerjik reaksiyona neden olmuştur. Sinamatlar ise giderek kullanımları artan bir organik güneşten koruyucu grubu olmalarına karşın 7 alerjik, 14 fotoalerjik reaksiyona sebep olup göreceli olarak zayıf ışık duyarlılandırıcılar olarak değerlendirilmişlerdir. Güneşten koruyuculara duyarlı hastalarda yapılan değerlendirme sonucunda; kokulara 47 hastada 178 alerjik ve 14 fotoalerjik reaksiyon; deri bakım ürünü koruyucularına 11 hastada alerjik reaksiyon saptanmıştır (124). Bizim çalışmamızda da kokular ve peru balsamı ile ilişkili saptanan anlamlı oranda yüksek yama testleri sonuçları ürün seçiminde koku ve deri bakım ürünü koruyucularının önemini pekiştirmemizi sağlamıştır.

Hughes ve arkadaşları tarafından 2007'de bildirilen (126) kozmetik serinin uygulandığı 553 hastanın yama testi değerlendirmesinde benzofenon 4 (2 Hidroksi-4 metoksibenzofenon-5 sülfonik asit) % 2,3 oranında pozitiflik oluşturmuş ve test edilen UV filtrelerden en sık alerjen olarak ve kozmetik serideki tüm test maddeleri arasında üçüncü en sık alerjen olarak bildirilmiştir. Ancak hastalara fotoyama testi uygulanmamıştır (126). Bizim çalışmamızda ise güneşten koruyucuların yama testi sonuçlarındaki yükseklikler fotoyama testindeki kadar yüksek değildir ve benzofenona herhangi yama testi reaksiyonu görülmemiştir.

2012 yılında bildirilen çok merkezli Avrupa fotoyama testi çalışmasında (129) 1031 kontakt ve fotokontakt dermatiti olan hastada güneşten koruyucu ve topikal nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların fotoalerjik potansiyelleri değerlendirilmiştir. Çalışmada organik güneş koruyuculara 95 hastada (% 9,2) toplam 148 fotoalerjik reaksiyon saptanmıştır (129). Çalışmamızda rozase hastalarında güneşten koruyuculara karşı saptanan % 19 oranında fotoalerjik reaksiyon verme oranları bu çalışma oranlarının üstündeydi. Oktokrilen 41 hastada fotoalerjik reaksiyon oluşturup, bizim çalışmamızdaki gibi en sık güneşten koruyucu fotoalerjen olarak tespit edilmiştir. Araştırmacıların ikinci sıklıkta fotoalerjik güneşten koruyucu olarak kaydettiği benzofenon-3, bizim çalışmamızda sadece 1 hastada reaksiyona neden olmuştur. Farklı olarak dietilhekzil butamido triazon bu geniş çalışma grubunda hiç reaksiyon oluşturmazken bizim çalışmamızda 42 hasta arasında 2 vakada fotoalerjik reaksiyon oluşturmuştur. (129)

Yama ve fotoyama testleri değerlendirilirken irritan reaksiyonların ayırt edilmesi önemlidir çünkü yanlış pozitif sonuçlar hastanın yanlış alerjenden uzak durmasının önerilmesinin yanında asıl sebep olan alerjenin gözden kaçmasına neden olabilir (131). Bu sebeple alerjen dilusyonları irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonlarda kullanılmış olup, test okuma zamanlarında değerlendirme sürecinde reaksiyon şiddetinin azaldığı görülen alerjen reaksiyonları ve dekreşendo patern gösteren reaksiyonlar değerlendirmeye alınmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız rozase hastalığının etyopatogenezini ve özellikle alevlenme dönemlerindeki tetikleyicileri açıklayabilmek açısından kontakt duyarlanmanın rolünün ortaya konabilmesi açısından yapılmış kontrollü ilk çalışmadır. Bu hastalığın tetikleyici listesinin ne kadar geniş olduğu düşünüldüğünde bu tetikleyicilerin gerçekten alevlenmeye neden olup olmadığı ve hangi mekanizma ile rozaseli yüzdeki kızarıklık, kaşıntı, yanma ve batma gibi şikayetleri tetiklediklerinin ortaya konması önemlidir. Pek çok hastanın kişisel bakım ürünleri ve hatta kullandığı tedavi edici topikal ürünlerin bile bu tetikleyici listesinde yer alabildiğini hastaların geri bildirimlerinde not alsak da hastaların farklı ürünleri tedavi ve kozmetik amaçlı birlikte kullanmaları, topikal ürünler dışında

yiyeceklerden fiziksel dış etmenlere ve emosyonel faktörlere kadar pek çok etkenin aynı anda ve birliktelik göstererek bu kliniği alevlendirebiliyor olması koruyucu önlemlerde ayırt edici bir yol izlenmesini zorlaştırmaktadır. Ancak hastaların özellikle güneşten koruyucular başta olmak üzere sık alerjik ve fotoalerjik reaksiyon verme riski olan temas ettikleri maddeler bilindiğinde; hem koruyucu amaçlı duyarlanmayı önleyecek şekilde hastalara öneriler vermemiz kolaylaşacak, hem de duyarlanmış hastalarda yama ve fotoyama testleri ile alerjik reaksiyon oluşturan maddeler ortaya konup hastalık alevlenmelerinin önüne geçilebilecektir. Bu noktada hastalara alerjen potansiyeli yüksek ürünler kullanmamaları için ikaz yapılıp, kimyasal içerikli güneşten koruyucular yerine fiziksel güneşten koruyucuların kullanımı önerilebilir. Kimyasal güneşten koruyucuların kozmetik olarak kullanımları daha yaygın kabul gördüğünden özellikle rozase hastalarında daha sık alerjen olduğu saptanan ajanları içermeyen özel formulasyonların oluşturulması ile hastaların daha güvenli kullanabileceği ürünlerin kullanıma sunulmasına katkı sağlanabilecektir. Güneşten koruyucular dermatologların koruyucu tedavi için rozase hastalarına önerdiği ürünlerin başında gelse de fotoalerjik potansiyelleri oldukça yüksek ürünlerdir. Hasta güneş koruyucusunu kullanıp güneşli ortamda bulunduğunda şikayetlerini daha çok güneşin alevlendirdiği kanısı oluşabilir ancak bu ayrımın şüpheli hastalarda fotoyama testi ile ayırt edilmesi önemlidir. Üstelik kimyasal UV filtreleri sadece güneş koruyucu kremlere değil, başta kozmetik ürünler olmak üzere pek çok topikal ajana ürünü koruma amaçlı ilave edilmektedir. Bu yüzden dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da her rozase hastasının kullandığı krem, tonik, yıkama jeli gibi ürünlerin iyi sorgulanmasıdır. Özellikle güneş koruyucu alerjisi saptanan hastalara bu ayrıntıyı hatırlatmakta fayda vardır. Güneşten koruyucular dışında çalışmamızda yama testi maddelerinden koku karışımları ve peru balsamına anlamlı derecede yüksek alerjik reaksiyonların çıkması kozmetik ürünlerin ne kadar dikkatli kullanılması gerektiğini pekiştirmektedir. Ayrıca standart seri maddelerinin toplamına görülen alerjik yanıt oranlarının da kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek oluşu bu hastalığa eşlik eden kontakt dermatit potansiyelinin yüksekliğine dikkat çekmek açısından önemlidir ve bu durumun derinin bariyer fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olabileceğine dair önceki yayın yorumlarına da

katılmamızı sağlamaktadır. Rozaseli hastalarda kontakt duyarlılığın değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma olup bu çalışmaların kontrol grubu olmadığı düşünüldüğünde ve tüm alerjenlerin yama testine ilaveten fotoyama testi ile değerlendirildiği göz önüne alındığında çalışmamız standart seri alerjenlerini değerlendirmek açısından da literatürde önemli yer tutacaktır. Rozaselileri hastalık alevlenmelerinden korumak için önerdiğimiz güneşten koruyucuların fotoalerjik yan etkilerinden hastaları korumak ve bu ilişkiye dikkat çekmek açısından anlamlı sonuçlar aldığımızı düşünmekteyiz. Bununla beraber bu yol gösterici sonuçların daha fazla hasta sayısının sağlandığı çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır. Böylece hastalara uzak durmaları gereken maddeler ile ilgili uyarıların daha kapsamlı yapılıp, rozase hastalarına özel formulasyonlu ürünlerin hazırlanmasında daha dayanaklı önerilerde bulunulması sağlanabilir.

6. ÖZET

Rozaseli Hastalarda Kontakt Duyarlılığın Standart ve Güneşten Koruyucu Deri Yama Testleri ile Araştırılması

Rozase yüzün konveks alanlarını etkileyen flushing, kalıcı eritem ve telenjiektaziye papül, püstül gibi inflamasyon belirtilerinin eklenebildiği kronik bir hastalıktır. Rozase hastalarındaki duyarlı deri, hastalarda lokal tedavi ve bakım ürünlerinin seçimini oldukça zorlaşmaktadır. Güneşten koruyucular rozase hastalarında koruyucu tedavi açısından kullanımları önemli olan ancak fotoalerjik kontakt dermatit geliştirme sıklıkları yüksek olan ürünlerdir. Amacımız rozase hastalarındaki standart ve güneşten koruyucu madde alerjisini araştırmaktır.

Çalışmamız kapsamında 42 rozase hastası ile yaş ve cinsiyet özellikleri uyumlu kontrol grubundaki 41 kişiye Avrupa standart ve güneşten koruyucu seri maddeleri ile yama ve fotoyama testleri uygulandı. Fotoyama testinde 48. saat sonunda 5 j/cm² dozunda UVA uygulaması yapıldı ve tüm testler 48, 72 ve 96. saatlerde değerlendirildi.

Rozase hastalarında Avrupa Standart seri maddelerine karşı yama testinde %69, fotoyama testinde %28 en az bir maddeye reaksiyon görüldü, fotoyama testi için oranlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. (p=0,008) Güneşten koruyucu seri maddelerinin fotoyama testi değerlendirilmesinde %19 en az bir maddeye reaksiyon görüldü ve bu oran da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,002)

Avrupa Standart seri maddelerinden peru balsamı (p= 0,017), koku karışımlarına (p=0,002 ve 0,035) hasta grubunda; potasyum dikromata (p= 0,046) kontrol grubunda diğer gruba göre anlamlı oranda daha fazla pozitiflik saptandı.

Hastalarda güneşten koruyuculardan oktokrilene karşı fotoalerjik reaksiyon görülme oranı (%9,6) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.(p=0.035)

Bu sonuçlarla rozase hastalarında alerjenlerin saptanması ile alevlenmeleri önlemenin yanında, güneşten koruyucu krem ve topikal ürünlerin içeriklerinin düzenlenmesine katkı sağlanabilecektir. Henüz literatürde rozase hastalarında güneşten koruyuculara kontakt sensitizasyonun araştırıldığı bir çalışma olmadığından araştırmamız bu konuda prospektif ve kontrollü ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: rozase, kontakt duyarlılık, güneşten koruyucu, yama testi, fotoyama testi

7. SUMMARY

Contact Sensitivity Research on the Patients with Rosacea Disease with Standart and Sunscreen Skin Patch Test

Rosacea is a chronic disease which affects convex areas of the face characterized by flushing, persistent erythema and telangiectases and can be followed by inflammation signs like flushing, papule and pustule. Irritable skin of the patients with rosacea makes the local treatment and care products' choices quite difficult. Sunscreens are important for protective treatment of patients with rosacea but they can often cause photoallergic contact dermatitis. The aim of the research is to investigate standard material and sunscreen allergy on patients with rosacea

Patch and photopatch tests with sunscreen products and European standard series allergens were performed on 42 patients with rosacea and control group of 41 people all matching by age and gender. After application of allergens for 48 hours, UVA was irradiated with a dose of 5 J/cm², and tests were evaluated in 48^{th}, 72^{nd} and 96^{th} hours.

In the patients with rosacea, reaction to at least one allergen of European standard series patch test was observed as 69% and to photopatch test as 28%. Photopatch test results were significantly high, compared to the test results of the control group. (p=0,008) In evaluation of photopatch test of sunscreen allergens, reaction to at least one allergen was observed as 19% and that was also significantly high, compared to control group. (p=0,002)

Among the reaction to the European standard series allergens, fragrance mixes (p=0,002 and 0,035) and balsam of Peru (p=0,017), was observed significantly more in patient group, while the reaction to potassium dichromate(p=0,046) was significantly more in control group, compared to the other group.

The percentage of photoallergic reaction of patients against octocrylene, one of the sunscreens, (9,6%) was significantly high, compared to control group. (p=0.035)

With the results of this study, a contribution will be made for detecting allergens of patients with rosacea and preventing breakouts as well as controlling the contents of sunscreen creams and topical products. There is no study in the literature about a research on contact sensitivity of patients with rosacea to sunscreens yet, so our study is essential with its prospective and controlled method, as it is the first study in this theme.

Keywords: rosacea, contact sensitivity, sunscreen, patch test, photopatch test

8. KAYNAKLAR

1. Webster FG. Rosacea and related disorders Bolognia JL JJ, Rapini RP, et al, editor. USA: mosby; 2003. 545-52 p.

2. Jappe U, Schafer T, Schnuch A, Uter W. Contact allergy in patients with rosacea: a clinic-based, prospective epidemiological study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2008 Nov;22(10):1208-14. PubMed PMID: 18452530.

3. Ponyai G, Kiss D, Nemeth I, Temesvari E. Contact hypersensitivity in rosacea--a study in 82 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012 Sep;26(9):1171-2. PubMed PMID: 21929553.

4. Wong T, Orton D. Sunscreen allergy and its investigation. Clinics in dermatology. 2011 May-Jun;29(3):306-10. PubMed PMID: 21496739.

5. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M, Schofer H, Lehmann P, et al. Rosacea - S1 Guideline. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2013 May 6. PubMed PMID: 23647643.

6. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. The British journal of dermatology. 2012 Sep;167(3):598-605. PubMed PMID: 22564022.

7. Bamford JT, Gessert CE, Renier CM, Jackson MM, Laabs SB, Dahl MV, et al. Childhood stye and adult rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006 Dec;55(6):951-5. PubMed PMID: 17097390.

8. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010 Jul;63(1):33-9. PubMed PMID: 20462665.

9. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology. 2008;217(2):169-72. PubMed PMID: 18525204.

10. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schafer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. The British journal of dermatology. 2011 Oct;165(4):865-73. PubMed PMID: 21623753.

11. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanuelides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 Nov;53(5):918-9. PubMed PMID: 16243167.

12. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta dermato-venereologica. 2010 May;90(3):269-73. PubMed PMID: 20526544.

13. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004 Sep;51(3):327-41; quiz 42-4. PubMed PMID: 15337973.

14. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. Journal of the Royal Society of Medicine. 1997 Mar;90(3):144-50. PubMed PMID: 9135612. Pubmed Central PMCID: 1296179.

15. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta dermato-venereologica. 1989;69(5):419-23. PubMed PMID: 2572109.

16. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C, Aitali F, Taieb A, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. Archives of dermatology. 2008 Feb;144(2):167-71. PubMed PMID: 18283173.

17. Alexis AF. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare. Cutis; cutaneous medicine for the practitioner. 2010 Aug;86(2):60-2. PubMed PMID: 20919596.

18. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. Ophthalmology. 1997 Nov;104(11):1863-7. PubMed PMID: 9373118.

19. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. Cornea. 2003 Apr;22(3):230-3. PubMed PMID: 12658088.

20. Nazir SA, Murphy S, Siatkowski RM, Chodosh J, Siatkowski RL. Ocular rosacea in childhood. American journal of ophthalmology. 2004 Jan;137(1):138-44. PubMed PMID: 14700657.

21. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. Journal of dermatological science. 2009 Aug;55(2):77-81. PubMed PMID: 19481425. Pubmed Central PMCID: 2745268.

22. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. Acta dermato-venereologica. 1999 Nov;79(6):460-1. PubMed PMID: 10598761.

23. Dirschka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. The British journal of dermatology. 2004 Jun;150(6):1136-41. PubMed PMID: 15214900.

24. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nature medicine. 2007 Aug;13(8):975-80. PubMed PMID: 17676051.

25. Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. The Journal of clinical investigation. 2003 Jun;111(11):1665-72. PubMed PMID: 12782669. Pubmed Central PMCID: 156109.

26. Rodriguez-Martinez S, Cancino-Diaz JC, Vargas-Zuniga LM, Cancino-Diaz ME. LL-37 regulates the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and c-IAP-2 in human keratinocytes. International journal of dermatology. 2008 May;47(5):457-62. PubMed PMID: 18412861.

27. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji T, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. The Journal of investigative dermatology. 2011 Mar;131(3):688-97. PubMed PMID: 21107351. Pubmed Central PMCID: 3085277.

28. Yamasaki K, Schauber J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2006 Oct;20(12):2068-80. PubMed PMID: 17012259.

29. Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. PloS one. 2011;6(2):e16594. PubMed PMID: 21383982. Pubmed Central PMCID: 3044707.

30. Erbagci Z, Ozgoztasi O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. International journal of dermatology. 1998 Jun;37(6):421-5. PubMed PMID: 9646125.

31. Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 Jan;52(1):74-87. PubMed PMID: 15627084.

32. Roihu T, Kariniemi AL. Demodex mites in acne rosacea. Journal of cutaneous pathology. 1998 Nov;25(10):550-2. PubMed PMID: 9870674.

33. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999 Mar;40(3):433-5. PubMed PMID: 10071314.

34. Diaz C, O'Callaghan CJ, Khan A, Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of Helicobacter pylori infection? Results of a pilot study. Acta dermato-venereologica. 2003;83(4):282-6. PubMed PMID: 12926800.

35. Wedi B, Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. American journal of clinical dermatology. 2002;3(4):273-82. PubMed PMID: 12010072.

36. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. The American journal of gastroenterology. 1998 Feb;93(2):220-2. PubMed PMID: 9468246.

37. Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007 Nov;57(5):800-5. PubMed PMID: 17658664.

38. Sibenge S, Gawkrodger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992 Apr;26(4):590-3. PubMed PMID: 1534568.

39. Aroni K, Tsagroni E, Kavantzas N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. Archives of dermatological research. 2008 Mar;300(3):125-31. PubMed PMID: 18071725.

40. Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. Journal of neural transmission. 2001;108(2):205-13. PubMed PMID: 11314773.

41. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002 Apr;46(4):584-7. PubMed PMID: 11907512.

42. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2005 May;19(3):273-85. PubMed PMID: 15857452.

43. Aloi F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000 Mar;42(3):468-72. PubMed PMID: 10688718.

44. Erdem T, Metin N, Rozasea. Dermatoz. 2012;3(1):19-26.

45. Gieler U, Kupfer J, Niemeier V, Brosig B. Psyche and skin: what's new? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2003 Mar;17(2):128-30. PubMed PMID: 12705740.

46. Braun Falco O BW, Wolft HH, Landthaler N. Dermatology. 3 ed. Verlag: Springer; 2009. 1009-17 p.

47. Korting HC, Schollmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2009 Aug;23(8):876-82. PubMed PMID: 19508315.

48. Özarmağan G, Yüzün Kronik Eritemli Hastalıkları. 5. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu 2005: 80-8

49. Kligman A, Ocular rosacea. Arch Ophthalmol. 1993 (111):228-30

50. Özcan A, Cindarik D, Tandoğan A, Ersöz T. Bir Juvenil Oküler Rozasea Olgusu. T Oft Gaz. 2008 (38):443- 5.

51. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2009 Jan;34(1):38-45. PubMed PMID: 19562004. Pubmed Central PMCID: 2700634.

52. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. Dermatologic therapy. 2006 Jul-Aug;19(4):196-201. PubMed PMID: 17004995.

53. Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. Cornea. 2007 Jan;26(1):42-6. PubMed PMID: 17198012.

54. Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: a clinicopathological approach. Dermatology. 2004;209(3):177-82. PubMed PMID: 15459529.

55. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004 Oct;51(4):499-512; quiz 3-4. PubMed PMID: 15389184.

56. Issachar N, Gall Y, Borell MT, Poelman MC. pH measurements during lactic acid stinging test in normal and sensitive skin. Contact dermatitis. 1997 Mar;36(3):152-5. PubMed PMID: 9145266.

57. Borelli C, Korting HC. [Non-pharmacologic management of rosacea]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2011 Nov;62(11):828-33. PubMed PMID: 22015850. Nichtmedikamentoses Management der Rosazea.

58. Draelos ZD, Colon LE, Preston N, Johnson LA, Gottschalk RW. The appearance of facial foundation cosmetics applied after metronidazole gel 1%. Cutis;

cutaneous medicine for the practitioner. 2011 May;87(5):251-9. PubMed PMID: 21699130.

59. van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. The British journal of dermatology. 2011 Oct;165(4):760-81. PubMed PMID: 21692773.

60. 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. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001 Nov;45(5):723-30. PubMed PMID: 11606923.

61. Jorizzo JL, Lebwohl M, Tobey RE. The efficacy of metronidazole 1% cream once daily compared with metronidazole 1% cream twice daily and their vehicles in rosacea: a double-blind clinical trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998 Sep;39(3):502-4. PubMed PMID: 9738794.

62. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, Millikan LE, Odom RB, Parker F, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Archives of dermatology. 1998 Jun;134(6):679-83. PubMed PMID: 9645635.

63. Elewski BE, Fleischer AB, Jr., Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Archives of dermatology. 2003 Nov;139(11):1444-50. PubMed PMID: 14623704.

64. Del Rosso JQ, Bhatia N. Azelaic acid gel 15% in the management of papulopustular rosacea: a status report on available efficacy data and clinical application. Cutis; cutaneous medicine for the practitioner. 2011 Aug;88(2):67-72. PubMed PMID: 21916272.

65. Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999 Jun;40(6 Pt 1):961-5. PubMed PMID: 10365928.

66. Kocak M, Yagli S, Vahapoglu G, Eksioglu M. 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):265-70. PubMed PMID: 12399675.

67. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. International journal of dermatology. 1993 Jan;32(1):65-7. PubMed PMID: 8425809.

68. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, Esturk E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. International journal of dermatology. 2005 Mar;44(3):252-5. PubMed PMID: 15807740.

69. Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde alleviates rosacea. Dermatology. 1999;199 Suppl 1:53-6. PubMed PMID: 10473962.

70. Kligman AM, Dogadkina D, Lavker RM. Effects of topical tretinoin on non-sun-exposed protected skin of the elderly. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993 Jul;29(1):25-33. PubMed PMID: 7686187.

71. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. Archives of dermatology. 1994 Mar;130(3):319-24. PubMed PMID: 8129410.

72. Cunha PR, Rossi AB. Pimecrolimus cream 1% is effective in a case of granulomatous rosacea. Acta dermato-venereologica. 2006;86(1):71-2. PubMed PMID: 16585999.

73. Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, Muhtar S, Tekin NS, Cinar S. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. Clinical and experimental dermatology. 2010 Apr;35(3):251-6. PubMed PMID: 19594764.

74. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. The British journal of dermatology. 2005 Feb;152(2):396-9. PubMed PMID: 15727676.

75. Kim MB, Kim GW, Park HJ, Kim HS, Chin HW, Kim SH, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. The Journal of dermatology. 2011 Dec;38(12):1135-9. PubMed PMID: 21954922.

76. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004 Jan;50(1):107-8. PubMed PMID: 14699377.

77. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. 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. The British journal of dermatology. 2012 Mar;166(3):633-41. PubMed PMID: 22050040.

78. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006 Feb;54(2):258-65. PubMed PMID: 16443056.

79. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. The Journal of investigative dermatology. 2012 May;132(5):1435-42. PubMed PMID: 22336948.

80. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. Skin therapy letter. 2007 Mar;12(2):1-5, 9. PubMed PMID: 17393050.

81. McKeage K, Deeks ED. Doxycycline 40 mg capsules (30 mg immediate-release/10 mg delayed-release beads): anti-inflammatory dose in rosacea. American journal of clinical dermatology. 2010;11(3):217-22. PubMed PMID: 20369903.

82. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, Rendon M, Rich P, Torok H, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007 May;56(5):791-802. PubMed PMID: 17367893.

83. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O, French Network of Regional Centers of P. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. The British journal of dermatology. 2012 Jun;166(6):1333-41. PubMed PMID: 22283782.

84. Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. International journal of dermatology. 1997 Dec;36(12):942-6. PubMed PMID: 9466207.

85. Bakar O, Demircay Z, Gurbuz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. International journal of dermatology. 2004 Feb;43(2):151-4. PubMed PMID: 15125511.

86. Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. Lancet. 1976 Jun 5;1(7971):1211-2. PubMed PMID: 58258.

87. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. The British journal of dermatology. 1980 Apr;102(4):443-5. PubMed PMID: 6446314.

88. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodriguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. British journal of clinical pharmacology. 1997 Aug;44(2):179-82. PubMed PMID: 9278206. Pubmed Central PMCID: 2042833.

89. Nikolowski J, Plewig G. [Oral treatment of rosacea with 13-cis-retinoic acid]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.

1981 Nov;32(11):575-84. PubMed PMID: 6458582. Orale Behandlung der Rosazea mit 13-cis-Retinsaure.

90. Schmidt JB, Gebhart W, Raff M, Spona J. 13-cis-Retinoic acid in rosacea. Clinical and laboratory findings. Acta dermato-venereologica. 1984;64(1):15-21. PubMed PMID: 6203275.

91. Plewig G, Nikolowski J, Wolff HH. Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1982 Apr;6(4 Pt 2 Suppl):766-85. PubMed PMID: 6461680.

92. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. International journal of dermatology. 1986 Dec;25(10):660-3. PubMed PMID: 2948928.

93. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. Archives of dermatology. 1998 Jul;134(7):884-5. PubMed PMID: 9681365.

94. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2010 Jul;8(7):505-15. PubMed PMID: 20337772.

95. Bostanci O, Borelli C, Schaller M. Treatment of extrafacial rosacea with low-dose isotretinoin. Acta dermato-venereologica. 2010 Jul;90(4):409-10. PubMed PMID: 20574608.

96. Fowler JF, Jr. Combined effect of anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, usp monohydrate controlled-release capsules) and metronidazole topical gel 1% in the treatment of rosacea. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2007 Jun;6(6):641-5. PubMed PMID: 17668530.

97. Sanchez J, Somolinos AL, Almodovar PI, Webster G, Bradshaw M, Powala C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20-mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 Nov;53(5):791-7. PubMed PMID: 16243127.

98. Nybaek H, Jemec GB. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. Dermatology. 2005;211(2):135-8. PubMed PMID: 16088160.

99. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2007 Oct;21(9):1199-202. PubMed PMID: 17894705.

100. Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythematotelangiectatic rosacea. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2009 Jun;35(6):920-8. PubMed PMID: 19397667.

101. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. The British journal of dermatology. 2008 Sep;159(3):628-32. PubMed PMID: 18565174.

102. Bahmer F, Drosner M, Hohenleutner U, Kaufmann R, Kautz G, Kimmig W, et al. Recommendation for laser and intense pulsed light (IPL) therapy in dermatology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2007 Nov;5(11):1036-42. PubMed PMID: 17877740.

103. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HA. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2005 Oct;31(10):1285-9. PubMed PMID: 16188180.

104. Goon PK, Dalal M, Peart FC. The gold standard for decortication of rhinophyma: combined erbium-YAG/CO2 laser. Aesthetic plastic surgery. 2004 Nov-Dec;28(6):456-60. PubMed PMID: 15625593.

105. Sadick H, Riedel F, Bran G. [Rhinophyma in rosacea. What does surgery achieve?]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2011 Nov;62(11):834-41. PubMed PMID: 22006169. Rhinophym bei Rosazea. Was leistet die operative Therapie?

106. Çayırlı M, Tunca M, Açıkgöz G. Güneşten Korunma ve Güneşten Koruyucular. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2013;12(2):193-198.

107. Latha MS, Martis J, Shobha V, Sham Shinde R, Bangera S, Krishnankutty B, et al. Sunscreening agents: a review. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2013 Jan;6(1):16-26. PubMed PMID: 23320122. Pubmed Central PMCID: 3543289.

108. Stoebner PE, Poosti R, Djoukelfit K, Martinez J, Meunier L. Decreased human epidermal antigen-presenting cell activity after ultraviolet A exposure: dose-response effects and protection by sunscreens. The British journal of dermatology. 2007 Jun;156(6):1315-20. PubMed PMID: 17535231.

109. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011 Apr;64(4):748-58. PubMed PMID: 21292345.

110. Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995 Jan;32(1):53-62. PubMed PMID: 7822517.

111. van Kranen HJ, Westerman A, Berg RJ, Kram N, van Kreijl CF, Wester PW, et al. Dose-dependent effects of UVB-induced skin carcinogenesis in hairless p53 knockout mice. Mutation research. 2005 Apr 1;571(1-2):81-90. PubMed PMID: 15748640.

112. Couteau C, Alami S, Guitton M, Paparis E, Coiffard LJ. Mineral filters in sunscreen products--comparison of the efficacy of zinc oxide and titanium dioxide by in vitro method. Die Pharmazie. 2008 Jan;63(1):58-60. PubMed PMID: 18271305.

113. Wang SQ, Tooley IR. Photoprotection in the era of nanotechnology. Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2011 Dec;30(4):210-3. PubMed PMID: 22123418.

114. Aydemir E. Güneşten Koruyucular. Türkderm. 2009;43 Özel Sayı(1):7-11.

115. Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S. The frequency of reactions to sunscreens: results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia. The British journal of dermatology. 1993 May;128(5):512-8. PubMed PMID: 8504041.

116. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? The British journal of dermatology. 2009 Oct;161(4):732-6. PubMed PMID: 19663879.

117. Darvay A, White IR, Rycroft RJ, Jones AB, Hawk JL, McFadden JP. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. The British journal of dermatology. 2001 Oct;145(4):597-601. PubMed PMID: 11703286.

118. Lee PA, Freeman S. Photosensitivity: the 9-year experience at a Sydney contact dermatitis clinic. The Australasian journal of dermatology. 2002 Nov;43(4):289-92. PubMed PMID: 12423437.

119. Bryden AM, Moseley H, Ibbotson SH, Chowdhury MM, Beck MH, Bourke J, et al. Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multicentre photopatch study group. The British journal of dermatology. 2006 Oct;155(4):737-47. PubMed PMID: 16965423.

120. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2010 Apr;26(2):56-65. PubMed PMID: 20415735.

121. Agin PP, Ruble K, Hermansky SJ, McCarthy TJ. Rates of allergic sensitization and irritation to oxybenzone-containing sunscreen products: a

quantitative meta-analysis of 64 exaggerated use studies. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2008 Aug;24(4):211-7. PubMed PMID: 18717962.

122. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A, Jeanmougin M, Comte C, Bernier C, et al. Octocrylene, an emerging photoallergen. Archives of dermatology. 2010 Jul;146(7):753-7. PubMed PMID: 20644036.

123. Sommer S, Wilkinson SM, English JS, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis from the sunscreen octyl triazone. Contact dermatitis. 2002 May;46(5):304-5. PubMed PMID: 12084089.

124. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. Contact dermatitis. 1997 Nov;37(5):221-32. PubMed PMID: 9412750.

125. Karlsson I, Hillerstrom L, Stenfeldt AL, Martensson J, Borje A. Photodegradation of dibenzoylmethanes: potential cause of photocontact allergy to sunscreens. Chemical research in toxicology. 2009 Nov;22(11):1881-92. PubMed PMID: 19856938.

126. Hughes TM, Stone NM. Benzophenone 4: an emerging allergen in cosmetics and toiletries? Contact dermatitis. 2007 Mar;56(3):153-6. PubMed PMID: 17295691.

127. Singh M, Beck MH. Octyl salicylate: a new contact sensitivity. Contact dermatitis. 2007 Jan;56(1):48. PubMed PMID: 17177714.

128. Gonzalez-Perez R, Trebol I, Garcia-Rio I, Arregui MA, Soloeta R. Allergic contact dermatitis from methylene-bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (Tinosorb M). Contact dermatitis. 2007 Feb;56(2):121. PubMed PMID: 17244092.

129. European Multicentre Photopatch Test Study T. A European multicentre photopatch test study. The British journal of dermatology. 2012 May;166(5):1002-9. PubMed PMID: 22283432.

130. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Goncalo M, English J, Goossens A, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2004 Nov;18(6):679-82. PubMed PMID: 15482294.

131. Kerr AC, Niklasson B, Dawe RS, Escoffier AM, Krasteva M, Sanderson B, et al. A double-blind, randomized assessment of the irritant potential of sunscreen chemical dilutions used in photopatch testing. Contact dermatitis. 2009 Apr;60(4):203-9. PubMed PMID: 19338588.

132. Batchelor RJ, Wilkinson SM. Photopatch testing-- a retrospective review using the 1 day and 2 day irradiation protocols. Contact dermatitis. 2006 Feb;54(2):75-8. PubMed PMID: 16487278.

133. Pollock B, Wilkinson SM. Photopatch test method: influence of type of irradiation and value of day-7 reading. Contact dermatitis. 2001 May;44(5):270-2. PubMed PMID: 11298690.

134. Wahie S, Lloyd JJ, Farr PM. Positive photocontact responses are not elicited to sunscreen ingredients exposed to UVA prior to application onto the skin. Contact dermatitis. 2007 Oct;57(4):273-5. PubMed PMID: 17868222.

135. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice. 2002 May-Jun;15(3):214-7. PubMed PMID: 12038728.

136. Bakar Ö DZ. Rozase Etyopatogenezi ve Yeni Sınıflaması. Türkderm. 2007 (41):77-80.

137. Madsen JT, Thormann J, Kerre S, Andersen KE, Goossens A. Allergic contact dermatitis to topical metronidazole - 3 cases. Contact dermatitis. 2007 Jun;56(6):364-6. PubMed PMID: 17577385.

138. Madsen JT, Lorentzen HF, Paulsen E. Contact sensitization to metronidazole from possible occupational exposure. Contact dermatitis. 2009 Feb;60(2):117-8. PubMed PMID: 19207390.

139. Guin JD, Hoskyn J. Aggravation of rosacea by protein contact dermatitis to soy. Contact dermatitis. 2005 Oct;53(4):235-6. PubMed PMID: 16191023.

140. de Kort WJ, de Groot AC. Clindamycin allergy presenting as rosacea. Contact dermatitis. 1989 Jan;20(1):72-3. PubMed PMID: 2521597.

141. Bardazzi F, Manuzzi P, Riguzzi G, Veronesi S. Contact dermatitis with rosacea. Contact dermatitis. 1987 May;16(5):298. PubMed PMID: 2957164.

142. Çakmak SK, Gönül M, Kılıç A, Gül Ü. The Role of Contact Allergy in Rosacea. J Turk Acad Dermatol. 2007;1(2).

143. Jappe U, Schnuch A, Uter W. Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments--retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995-2002. Contact dermatitis. 2005 Feb;52(2):96-101. PubMed PMID: 15725288.

144. Aberer W, Komericki P, Uter W, Hausen BM, Lessmann H, Kranke B, et al. [Epidemiologic surveillance of contact allergens. The "monitoring series" of IVDK (Information Network ofDermatologic Clinics for Detection and Scientific Evaluation of Contact Allergy]. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2003 Aug;54(8):741-9. PubMed PMID: 12942188. Epidemiologische Uberwachung von Kontaktallergenen. Der "Monitorblock" des IVDK.