

# Rozase Etiyopatogenezi ve Yeni Sınıflaması

## The Etiopathogenesis and the New Classification System of Rosacea

Özgür Bakar, Zeynep Demirçay\*

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Hastanesi Dermatoloji Bölümü, İstanbul

\*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Rozase; süregen, yineleyici, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sıklıkla yüzün orta kısmında gözlenen geçici veya kalıcı eritem, telanjiektaziler, papül ve püstüllerle karakterizedir. Günümüzde, rozase etiyopatogenezi ile ilgili değişik varsayımlar ileri sürülmesine rağmen, hastalığın kesin nedeni hala bilinmemektedir. Psikojenik, ırksal, infeksiyöz, immünolojik ve vasküler pek çok neden üzerinde durulmuştur. Yakın zamanda, Amerikan Ulusal Rozase Topluluğu tarafından oluşturulan bir uzman komite, rozasede yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturmuştur. Komiteye göre; eritematotelenjiekstatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olmak üzere, 4 farklı rozase alt grubu tanımlanmıştır. Bu yayında, rozase etiyopatogenezi ile ilgili güncel varsayımlar ve bu yeni sınıflandırma sistemi sunulmuştur. (*Turkderm 2007; 41: 77-80*)

**Anahtar Kelimeler:** Rozase, patogenezi, alt tipler

### Summary

Rosacea is a chronic, recurrent and an inflammatory disorder of the skin. It is most often characterized by transient or persistent central facial erythema, telangiectases, and often papules and pustules. Although several hypotheses have been documented on the etiopathogenesis of rosacea, the exact cause still remains unknown. Psychogenic, racial, infectious, immunological and vascular theories have been proposed. Recently, a new classification system of rosacea is reported by an expert committee assembled by The National American Rosacea Society. According to this committee, 4 subtypes of rosacea including erythematotelangiectatic, papulopustular, phymatous, and ocular are defined. Current pathogenic theories on rosacea and this new classification system is reviewed in this manuscript. (*Turkderm 2007; 41: 77-80*)

**Key Words:** Rosacea, pathogenesis, subtypes

Rozase, yüzde oluşturduğu kozmetik sorun ile hastaların psikolojik ve sosyal hayatını etkileyebilen, özgüven kaybına neden olabilen süregen, yineleyici bir hastalıktır<sup>1</sup>. Literatürde rozase prevalansı, bir işveç çalışması verilerine göre %10 olarak bildirilmektedir<sup>2</sup>. Ancak Türkiye'ye ait bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Amerikan Ulusal Rozase Topluluğu'nun verilerine göre 2004 yılı için, Amerika Birleşik Devletleri'nde 14 milyon rozase hastası bulunmaktadır<sup>3</sup>. Sıklıkla açık tenli kişilerde gözlenmesine karşın tüm deri tiplerinde gözlenebilir. Kadınlarda, erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülür<sup>2</sup>. Yirmili yaşlardan sonra görülür, 30 ve 40'lı yaşlarda görülme sıklığı tepe noktasına ulaşır. Genellikle erkeklerde, kadınlara oranla daha şiddetli seyredir<sup>4</sup>. Nadir de olsa çocukluk çağında ortaya çıkabilir<sup>5</sup>. Rozasede ailesel yatkınlık bildirilmiştir. Hastaların aile bireylerinde rozase görülme sıklığı %30-40 arasındadır<sup>6</sup>.

### Etyoloji ve Patogenezi

Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Literatürde, değişik etmenler suçlanmıştır<sup>7</sup>:

1. Genetik yatkınlık
2. İnfeksiyöz etmenler
3. Kıl ünitesi bozuklukları
4. Çevresel etmenler
5. Güneş hasarı ve bağ dokusu hasarlanması
6. Psikojenik etmenler
7. Vazomotor sürersizlik
8. İmmünolojik mekanizmalar ve medyatörler

#### 1. Genetik predispozisyon

Hastalığın özellikle açık tenli, Kuzey Avrupa kökenli kişilerde saptanması ve aile yatkınlığının olması nedeniyle genetik etmenler üzerinde durulmuş, fakat henüz bu konuda herhangi bir HLA antijen eşikliliği bildirilme-

**Yazışma Adresi:** Dr. Özgür Bakar, Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, İnönü Cad. Okur Sok. No:20 34742 Kozyatağı-İstanbul, Türkiye  
Gsm: 0532 317 03 51 E-mail: obakar@asg.com.tr - ozgurtimurkaynak@hotmail.com **Alındığı tarih:** 19.10.2004 **Kabul tarihi:** 16.03.2005



miştir<sup>8</sup>. Rozasede moleküler hastalık belirteçleri ve gen ekspresyon profilleri üzerine çalışmalar yürütülmektedir<sup>3</sup>.

## 2.İnfeksiyöz etkenler

İnfeksiyöz etkenlerden özellikle üzerinde durulanlar, Helikobakter pilori (H.pylori), Demodeks follikulorum (D. folliculorum) ve Demodeks brevis' tir (D. brevis)<sup>9-20</sup>.

**DEMODEKS:** Sağlıklı kişilerde de sık olarak görülen demodeksin rozase etyopatogeneziindeki rolü tartışmalıdır. Çalışmalarda farklı örnekleme yöntemleri kullanıldığı için değişik sonuçlar elde edilmiştir. Demodeks akarlarının, kültürlerde üretilmemesi, histopatolojik kesitlerde zor saptanması patogeneziindeki rollerini açıklamada kısıtlayıcı diğer etmenlerdir. Bazı çalışmalarda, rozase hastalarının kıl folliküllerinde, sağlıklı kontrollere oranla daha fazla sayıda D. follikulorum türleri saptanmıştır<sup>11</sup>. Demodeks infestasyonunun, kıl follikül duvarını parçalayarak, hücre aracılıklı immün yanıtın uyarılmasına ve inflamatuvar lezyonların ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmüştür<sup>9-16</sup>. Rozase tedavisinde kullanılmakta olan metronidazol, tetrasiklin, sülfür gibi ilaçların derideki demodeks akarlarının miktarını azaltarak etkili oldukları düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda, tüm bu tedavilerin akarların sayısını azaltmadan da etkili olabilecekleri gösterilmiştir<sup>17</sup>. Yakın zamanda, demodeksin kendisinden çok üzerinde taşıdığı simbiyotik bakterilerin rozase gelişiminde sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür<sup>18</sup>.

**HELİKOBAKTER:** H.pilori ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır<sup>19-30</sup>. Kontrol grubunun bulunmadığı bir çalışmada, rozase hastalarının gastrik mukozalarında H.pilori pozitifliği %84 ve dolaşan anti-H.pilori antikör pozitifliği %80 olarak saptanmıştır. Bu oranlar genel popülasyondaki prevelanstan yüksek bulunmuştur<sup>19</sup>. Bu araştırmacılar, H.pilori'nin rozasedeki rolünün, gastrin gibi vazoaaktif gastrointestinal peptidlerin, histamin, prostaglandin ve lökotrien gibi sitokinlerin salınımına neden olarak veya direkt vazodilatasyon yapan bakteriyel toksinler salarak olduğunu ileri sürmektedir<sup>19-20</sup>. Ancak farklı çalışmalarda, rozase hastalarında H.pilori seropozitifliğinin, genel toplumdaki yüksek olmadığı, hatta endoskopik biyopsilerde H.pilori prevelansının rozase dışı hastalara göre fark göstermediği bildirilmiştir<sup>21</sup>. Sonuç olarak H.pilori, hem rozase hastalarında hem de toplumda sık görülebilen bir mikroorganizmadır. Bu bakterinin tedavisinde kullanılan ilaçlar, her ne kadar rozasede de etkili olsa da, H. pilori'nin rozase patogeneziindeki rolünü tam olarak kanıtlanamamaktadır.

## 3. Kıl ünitesi bozuklukları

Rozasenin, yüzde özellikle kıl-yağ bezi ünitesinin yoğun olduğu alanlar olan yüzün orta kısmını ve göz kapaklarını tutması, fimatöz değişikliklerle seyredebilmesi, histopatolojik özellikleri ve kıl ünitesinde yerleşim gösteren demodeks akarlarının varlığı, rozase etyopatogeneziinde kıl-yağ bezi ünitesinin önemine dikkat çekmektedir<sup>31,32</sup>. Bu konudaki veriler şu şekilde özetlenebilir:

Özellikle papülopüstüller rozase yüzde ve daha nadiren de gövdede yağ bezlerinin yoğun olduğu alanları etkilemektedir<sup>32</sup>. Alınan biyopsilerde farklı histopatolojik özellikler gözlenebilse de, inflamasyonun perifolliküler ağırlıklı olduğu görülmektedir<sup>32</sup>. Diğer farklı bir rozase alt tipi olan fimatöz rozasede de yine kıl-yağ ünitesi elemanı olan yağ bezlerinde hiperplazi gözlenmektedir. Oküler rozase ise, sıklıkla göz yaşı anomalileri ile seyretmektedir ki, bu da genellikle göz kapaklarındaki, yüzdeki yağ bezlerinin eşdeğeri olan zeis ve meibomian bezlerinin etkilenmesi sonucu oluşmaktadır<sup>32</sup>. Uzun yıllardır üzerinde durulan demodeks akarları yine kıl ünitesine yerleşim gösteren mikroorganizmalardır<sup>32</sup>.

## 4.Çevresel etmenler

Rozase hastalığının çevresel etmenler ile tetiklendiği bilinmektedir. Amerikan Ulusal Rozase Topluluğu'nun 1066 rozase hastası üzerinde yaptığı anket sonuçlarına göre hastalığı tetiklediği düşünülen etmenler sıklık sırasına göre: %81 güneş, %79 stres, %75 sıcak hava, %57 rüzgar, %56 egzersiz, %52 alkol, %51 sıcak banyo, %46 soğuk hava, %45 baharatlı yiyecekler, %44 nem, %41 kozmetik ürünler ve %36 sıcak içecekler olarak bulunmuştur<sup>33</sup>.

## 5.Güneş hasarı ve bağ dokusu hasarlanması

Hastalığın daha çok açık tenli ve açık renk gözlü kişilerde gözlenmesi ve hastalık ataklarının sıklıkla ilkbahar aylarında olması, solar radyasyonun patogeneziinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Güneş hasara bağlı olan elastin dejenerasyonunun rozasedeki lenfatik damarlardaki destek yapısını bozduğu düşünülmektedir<sup>34</sup>. Böylelikle metabolik artıkların ve medyatörlerin deride göllenmesi söz konusudur. Rozaseli hastaların deri biyopsilerinde, papiller dermis ve bazal tabakada anti-DNA ve anti-kollagen tip 4 immünoglobülin birikimi gösterilmiştir<sup>34</sup>. Bu birikimin dermal bağ dokusu hasarının göstergesi olduğu ve bu nedenle rozase etyolojisinde güneş hasarının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Buna karşılık, bir epidemiyolojik çalışmada sadece %17-31 rozase hastasının güneş ışığı ile semptomlarında şiddetlenme bildirilmiştir<sup>35</sup>.

## 6.Psikojenik etmenler

Stres, rozase hastalığını tetikleyen etmenler arasında %79'luk bir oranla, ikinci en sık rozase tetikleyicisidir<sup>33</sup>. Rozase hastalarında aralıklı olarak gözlenen kızarıklık ataklarının, duygusal tetikleyici etmenlerden etkilendiği düşünülmektedir<sup>33</sup>.

## 7.Vazomotor süzersizlik

Günümüzde rozase patogeneziinde en yaygın kabul gören görüş, vazomotor süzersizliktir. Bazı araştırmacılar kızarma ataklarının (flushing) tek başına rozase patogeneziinde rol oynadığını düşünmektedir. Bu konudaki kanıtları Wilkin şöyle özetlemiştir<sup>35, 36</sup>:

- Kontrollere göre rozase hastalarında daha sık kızarma atakları gözlenir.
- Rozasede gözlenen tüm bulgular (rinofima dahil olmak üzere), karakteristik özellikleri kızarma atakları olan karsinoid sendrom ve bazı mastositoz formları tarafından taklit edilebilir.
- Rozase, kadınlarda postmenopozal kızarma ataklarının başlamasından sonra daha sık gözlenir.
- Kızarma ataklarının derecesi, göz tutulumu şiddeti ile ilişkilidir.
- Rozasenin seyriinde ilk gözlenen bozukluk, kızarma ataklarıdır. Başka çalışmacılar da, vasküler etmenlerin patogeneziindeki rollerini migren ve rozase ilişkisine dayandırarak göstermişlerdir<sup>37-39</sup>. Rozase hastalarında, daha sık migren atakları gözlenmektedir<sup>2,37</sup>. Ancak, migren tedavisinde kullanılan nadolol, klonidin gibi etkenlerin rozasedeki kızarıklık ataklarında etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır<sup>40,41</sup>.

Rozase hastalarının yüz damarlarının yapısı ultrasonografik olarak incelendiğinde ise, bu bölgeyi direne eden damarlarda tıkaçıcı bir anatomik bozukluk olmadığı görülmüştür<sup>9</sup>. Ancak, kızarma ataklarının gözlendiği yüz alanlarında, yüzeysel damar ağının kan hacminin ve damar yoğunluğunun diğer bölgelere oranla fazla olduğu saptanmıştır<sup>9</sup>.

Farklı bir çalışmada rozase hastalarında, santral sinir sisteminin hipertermiye verdiği fizyolojik yanıtın bozuk olduğu görülmüş ve kızarıklık ataklarından bu bozukluk sorumlu tutulmuştur<sup>42</sup>. Hastalığın başlangıcında gözlenen bu kızarma ataklarının, damar dışına sıvı ve protein kaçışına, bunun da dermal ödeme ve düşük dereceli bir dermal inflamasyona neden olduğu ileri sürülmüştür<sup>36</sup>.



### 8. İmmün mekanizmalar ve medyatörler

Rozase patogenezi, hem hümmoral hem de hümmresel immüni- te ile ilgili bozukluklar tanımlanmıştır. Rozase hastalarının deri biyopsilerinde gözlenen lenfositik infiltrasyonun %90'dan fazlasını CD4+ yardımcı T hümmreleri oluşturmaktadır<sup>6,16</sup>. Ayrıca, rozase hastalarında gözlenen dinitroklorobenzen ile sensitizasyon güc- lüğü hümmresel immüniitedeki bozukluğun bir başka işaretidir<sup>34,43</sup>. Çalışmalarda, farklı medyatörlerin rozase etyopatogeneziindeki rolleri üzerinde durulmaktadır. Endorfin, enkefalin, substans P ve anjiogenez ile ilgili vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve endogelin, bu medyatörler arasında sayılabilir<sup>44-46</sup>.

Rozasede gözlenen kalıcı ödemde, inflamatuvar dokuda gözle- nen proteaz ve nötrofil elastazların rolü olduğu düşünölmekte- dir. Bu enzimler yoluyla lenfatik damarlara destek sağölayan elas- tin ve kollajen tip 4 gibi yapılar hasarlanabilmektedir<sup>47</sup>.

Yakın zamanda, reaktif oksijen metabolitlerinin rozase patoge- nezinde rollerini araştıran bir çalışma raporlanmıştır<sup>48</sup>. Özataş ve ark. tarafından yayınlanan bu çalışmada, şiddetli rozase hastala- rında, lipid peroksidasyonunun yani oksidatif hasarın bir göster- gesi olan MDA (malondialdehit) düzeylerinde yükseklik ve bir antioksidan olan SOD (Süperoksit dismutaz) düzeylerinde bir düşöklük göstermişlerdir<sup>48</sup>. Yakın zamanda tarafımızdan yürütö- len başka bir çalışmada da, 17 papölopüstöler rozase hastasının tedavi öncesinde alınan deri biyopsilerinde, sağlıklı kontrollere göre reaktif oksijen metabolitleri olan süperoksit, hidroksil, hid- rojen peroksit, hipoklorit ve hidroperoksil radikallerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanırken, tedavi sonrası bu de- ğerlerin tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı bir düşöş göster- diği görölmüştür<sup>49</sup>. Ayrıca farklı çalışmalarda rozase tedavisinde kullanılmakta olan metronidazolün ve retinoik asitin etkinliği- nin antioksidan özelliği üzerinden olduğu belirtilmiştir<sup>50-54</sup>. Bu çalışmaların sonuçları rozasede antioksidan savunma sisteminde bir bozukluk olduğunu düşöndürmektedir. Ancak elde edilen bu verilerin rozasede gözlenen inflamatuvar sürecin bir başlan- gıcı mı? Yoksa sonucu mu olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Fakat rozase patogeneziinde inflamasyonun belirgin bir rol oy- nadığı çoğu araştırmacı tarafından ortak kabul edilen bir görüştür. Bu inflamasyonun etkileriyle reaktif oksijen metabolitlerinin salınımının gözlendiği ve bunun da rozase patogeneziinde belir- gin bir rol üstlenebileceği düşönlümlenmektedir<sup>55</sup>.

### Klinik Bulgular ve Tanı

Rozase en sık yüz bölgesini, nadiren saçlı deri, kulak arkaları, boyun, göğüs v-bölgesi, sırt ve ekstremiteler gibi yüz dışı böl- geleri tutar. Kızarıklık atakları, telanjiektaziler, inflamatuvar lezyonlar ve nadiren fimatöz lezyonlarla karakterizedir<sup>56-57</sup>. Şubat 2002'de Amerikan Ulusal Rozase Topluluğu tarafından

oluşturulan bir komite, rozasede yeni bir standart sınıflandır- ma sistemi oluşturmuştur. Komite yeni tanı kriterleri, hastalı- ğın alt grupları ve farklı tipleri tanımlamıştır<sup>58</sup>. Komiteye gö- re, hastalık için tanımlanan birincil özelliklerden (kalıcı eri- tem, papöl ve püstöller, telanjiektazi) bir veya daha fazlası- nın, yüzün orta kısmında gözlenmesi, rozase için bir göster- gedir. Tanımlanan ikincil özellikler (yanma, batma hissi, kızarı- rık plaklar, kuruluk, ödem, göz bulguları, yüz dışı bölgelerin tutulması, fimatöz lezyonlar) rozasede tek başına bulunabile- ceği gibi birincil özelliklerin bir veya birkaç tanesine eşlik edebilir.

Rozasede dört farklı alt grup tanımlanmıştır (Tablo 1)<sup>58</sup>.

Bu yeni sınıflama sisteminde vurgulanmak istenen 2 önemli nok- ta vardır. Her bir alt grup kendi içörisinde farklı şiddette seyredile- bileceği gibi alt gruplar arasında birbirine geçiş görölebilmekle birlikte bu geçiş bir zorunluluk değildir.

Komitenin tanımladığı tek farklı tip, granöломatoöz rozasedir. Rozase fulminans (piyoderma fasiyale), steroid sonrası gözlenen akneiform döküntü ve perioral dermatit, rozase dışı hastalıklar olarak kabul edilmiştir<sup>58</sup>.

Yakın zamanda yayınlanmış bir başka derlemede de glandöler rozase teriminden bahsedilmiştir. Bahsedilen bu dört alt grup- tan farklı bir fenotip olarak gözlenen, sıklıkla kalın ve yağlı bir deri tipine sahip erkeklerde ödemli papöllerin büyük püstöl ve nodölokistik lezyonların görölebildiği ve öyküde sıklıkla adöle- san akne ve tipik skarların göröldüğü bir farklı tip olarak sunul- muştur. Papölopüstöller ve eritematotelanjiektatik rozasede gözlenen yanma ve batma hislerinin bu tipte genelde görölme- diği vurgulanmıştır<sup>59</sup>. Yine bu derlemede eritematotelanjiektatik rozasede yüz dışı alanlar olan kulaklar, göğüsün üst kısmı, saçlı deri gibi kronik güneş hasarına maruz bölgelerde de maköler bir kızarıklığın görölebileceği; ayrıca göğüs ortasında, saçlı deri- de, boyun ve nadiren de ekstremitelerde akneiform lezyonların görölebileceği vurgulanmıştır. Bu bulguların da rozasenin yüz dışı tutulum alanları olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir<sup>59</sup>.

### Sonuç

Rozase patofizyolojisi günümüzde hala aydınlanmış değildir. Hastalığın papöl ve püstöllerden oluşması, folliköler bir patoloji olması yönünde ip uçları vermektedir. Bu konuda ileri araştırmala- ra ihtiyaç vardır. Bu açıdan yeni araştırmalarda, P. aknes üzerin- de yoğunlaşılabilir. Yeni genetik çalışmalarda, hangi genetik fak- törlerin ne nedenle rozase gelişimine katkıda bulunduğunu açıklığa kavuşturacaktır. Vasköler homeostaz ve bağ dokusu hasarı arasındaki ilişkinin aydınlanması yine ileri çalışmalarda ile ola- caktır. Çalışmaya açık diğer bir başlıklar da, inflamatuvar sitokin- lerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin rozasedeki rolleridir.

Tablo 1. Rozase alt grupları<sup>58</sup>

Alt grup	Özellikler
Birinci alt grup: (Eritematotelanjiektatik)	Kızarıklık atakları, yüzün orta kısmında eritem. Telanjiektazi, yanma, batma, kuruluk, deskuamasyon gözlenebilir.
İkinci alt grup: (Papölopüstöller)	Yüzün orta kısmında kalıcı ödem, papöl ve püstöller. Telanjiektazi eşlik edebilir.
Üçüncü alt grup: (Fimatöz)	Deride kalınlaşma, kabalaşma, doku hiperplazisi, nodöller.
Dördüncü alt grup: (Oköler)	Gözde yanma, batma, kuruluk, yabancı cisim hissi, fotosensitivite. Konjunktivada telanjiektazi olabilir.

Rozase tanısında günümüzde herhangi bir laboratuvar testi olmadığından, Amerikan Ulusal Rozase Topluluğu tarafından oluşturulan bu yeni rozase sınıflamasının, tanıda yardımcı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca böyle bir sınıflama, rozase çalışmalarında ortak bir dil oluşturacağından, çalışmaların yorumlanmasını kolaylaştıracaktır. Bu doğrultuda, rozase tedavisinin bu farklı alt tipler göz önüne alınarak yapılması yine önerilen yeni bir noktadır.

## Kaynaklar

- Cohen AF, Tiemstra JD: Diagnosis and treatment of rosacea. *J Am Board Fam Pract* 2002;5:214-217.
- Berg M, Liden S: An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-423.
- Drake L: Research grants awarded to study causes of little-known disorder. *Rosacea Review*, Winter 2004. ([http://www.rosacea.org/rr/2004/winter/article\\_1.html](http://www.rosacea.org/rr/2004/winter/article_1.html))
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 1071-1075.
- Drolet B, Paller AS: Childhood rosacea. *Pediatr Dermatol* 1992;9:22-26.
- Jansen T: Genetic factors in rosacea: 10th Congress of the EADV, Munich, Germany, October 10-14, 2001 (JEADV 2001;15 (Suppl.2):48).
- Katz AM: Rosacea: epidemiology and pathogenesis. *J Cutan Med Surg* 1998;2(Suppl. 4):4-8.
- Litt JA: Rosacea: how to recognize and treat an age-related skin disease. *Geriatrics* 1997;52:39-47.
- Erbagci Z, Ozgoztasi O: The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998;37:421-425.
- Silbenge S, Gawkrödger DJ: Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:590-593.
- Skrlin J, Richter B, Basta-Juzbaisic A, et al: Demodicidosis and rosacea. *Lancet* 1991;337:734.
- Forton F, Seys B: Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128: 650-659.
- Diaz-Perez JL: Demodex mites in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:813.
- Bonnar E, Eustace P, Powell FC: The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:443-448.
- Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD: Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol* 1995;133:294-299.
- Ruffli T, Büchner SA: T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica* 1984;169:1-5.
- Robinson TWE: Demodex folliculorum and rosacea: a clinical and histological study. *Arch Dermatol* 1965; 92: 542-544.
- Drake L: New research grants awarded to advance knowledge of rosacea. *Rosacea Review*, Winter 2003. ([http://www.rosacea.org/rr/2003/winter/article\\_1.html](http://www.rosacea.org/rr/2003/winter/article_1.html))
- Rebora A, Drago F, Parodi A: May Helicobacter pylori be important for dermatologists? *Dermatology* 1995;191:6-8.
- Rebora A, Drago F: Reply: acne rosacea and Helicobacter pylori betrothed. *Int J Dermatol* 1996;35:302-303.
- Schneider MA, Skinner RB, Rosenberg EW, et al: Serologic determination of Helicobacter pylori in rosacea patients and controls. *Clin Res* 1992;40:831.
- Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J, et al: Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996;132:1393.
- Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C: Helicobacter pylori eradication treatment reduces severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:433-4335.
- Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, et al: A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 220-222.
- Jones mp, Knable Al Jr, White MJ, et al: Helicobacter pylori in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol* 1998; 134: 511.
- Bamford JTM, Tilden RL, Blankush JL, et al: Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on rosacea. *Arch Dermatol* 1999; 135: 659-663.
- Bamford JTM, Tilden RL, Gangness DE: Does Helicobacter pylori eradication treatment reduce the severity of rosacea? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:535-536.
- Grilli R: Helicobacter pylori : related to rosacea? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 536-537.
- Hirschmann JV: Does Helicobacter pylori have a role in the pathogenesis of rosacea? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 537-539.
- Herr H, You CH: Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: it may be a myth. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 551-554.
- Pagnoni A, Kligman Am, el Gammal S, et al: Determination of density of follicles on various regions of the face by cyanoacrylate biopsy: correlation with sebum output. *Br J Dermatol* 1994; 131: 862-865.
- Powell FC: Rosacea and the pilosebaceous follicle. *Cutis* 2004; 74(Suppl. 3): 9-12.
- Drake L: Rosacea tripwires. *Rosacea Review*, Summer 2002. ([http://www.rosacea.org/rr/2002/summer/article\\_3.html](http://www.rosacea.org/rr/2002/summer/article_3.html))
- Manna V, Marks R, Holt P: Involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 1982;107:203-208.
- Wilkin JK: Vasodilator rosacea. *Arch Dermatol* 1980;116:598.
- Wilkin JK: Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol* 1981;76:15-18.
- Ramelet AA: Rosacea: a reaction pattern associated with ocular lesions and migraine? *Arch Dermatol* 1994;130:1448.
- Payne R, O'Doherty CJ: The vasoreactive skin type and rosacea. 10th Congress of the EADV, Munich, Germany, October 10-14, 2001 (JEADV 2001;15 (Suppl. 2):48-49).
- Ramelet AA: Rosacea: disease or reaction pattern? *Dermatologica* 1986;173:53-56.
- Wilkin JK: Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(2 Pt 1):202-205.
- Wilkin JK: Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reactions. *Arch Dermatol* 1983;119(3):211-214.
- Brinell H, Friedel J, Caputa M, et al: Rosacea: disturbed defense against overheating. *Arch Dermatol Res* 1989;281:66-72.
- Nunzi E, Rebora A, Hamerlinck F, et al: Immunopathological studies on rosacea. *Br J Dermatol* 1980;103:543-551.
- Bernstein JE: Rosacea flushing. *Int J Dermatol* 1982;21:24.
- Powell FC, Corbally N, Powell D: Substance P and rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(1):132-133.
- Lachgar S, Charveron M, Gall Y, et al: Inhibitory effects of retinoids on vascular endothelial growth factor production by cultured human skin keratinocytes. *Dermatology* 1999;199(Suppl. 1):25-27.
- Wilkin JK: Rosacea: pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-362.
- Öztaş MO, Balk M, Ögüş E, et al: The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(2):188-192.
- Bakar Ö, Demirçay Z, Yüksel H, et al: The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(2):197-200.
- Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, et al: The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res* 1990;282:449-454.
- Miyachi Y: Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. *Adv Ther* 2001;18(6):237-243.
- Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y: Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol* 1986; 114:231-234.
- Hoting E, Paul E, Plewig G: Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1986;25:660-663.
- Turjanmaa K, Reunala T: Isotretinoin treatment of rosacea. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;67:89-91.
- Jones D: Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis* 2004; 74 (Suppl. 3): 17-20.
- Plewig G, Jansen T: Rosacea. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, *Dermatology in General Medicine*. 5th Edition, pp. 785-794, McGraw-Hill, New York, USA, 1999.
- Webster GF: Rosacea and related disorders. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al, *Dermatology*. pp. 545-552, Mosby, London, UK, 2003.
- Wilkin JK, Dahl M, Detmar M, et al: Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 584-587.
- Crawford GH, Pelle MT, James WD: Rosacea: 1. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327-341.

