

ROZASEA HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERİN OFTALMOLOJİK PARAMETRELER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

✉ Aynur Dıraçoğlu¹, ✉ Sait Coşkun Özcan²

¹Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

ÖZET

Amaç: Rozasea toplumda sık görülen kronik seyirli, inflamatuvar bir dermatozdur. Bu hastalarda göz tutulumu sıkır ve genellikle yetersiz tanı konulur. Bu çalışmanın amacı, rozasea tanılı hastalarla sağlıklı bireyleri çeşitli göz bulguları açısından karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Rozasea tanılı 51 hastanın 102 gözü (rozasea grubu) ile rastgele seçilen 54 sağlıklı bireyin 108 gözü (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Her iki gruba da detaylı göz şikayet sorgusu, detaylı göz muayenesi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümü ve Schirmer testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların tariflediği göz şikayetleri arasında batma, yanma, kaşıntı, kızarıklık, sulanma, kuruma ve fotofobi yakınmaları rozasea grubunda kontrol grubuna

kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Muayene bulguları karşılaştırıldığında blefarit, meibomit ve hiperemi bulguları rozasea grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık bulundu ($p<0,05$). Shirmer ve GKZ değerleri rozasea grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha az bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Rozasea hastaları göz tutulumu açısından riskli hastalardır. Bu nedenle, tüm rozasea hastalarının oküler semptomlarla ilgili olarak sorgulanmasının ve gözyaşı eksikliğini değerlendiren Schirmer testi de dahil olmak üzere kapsamlı bir göz muayenesinin yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Rozasea, göz, göz kuruluğu sendromları.

C	İLETİŞİM İÇİN: Aynur Dıraçoğlu Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Kliniği draynurdiracoglu@yahoo.com		
ORCID	AD https://orcid.org/0000-0003-3515-9399	ORCID	SCÖ https://orcid.org/0000-0002-0608-9371
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 24 / 01 / 2023	•	KABUL TARİHİ: 27 / 02 / 2023

COMPARISON OF ROZASEA PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS IN TERMS OF OPHTHALMOLOGICAL PARAMETERS

ABSTRACT

Objective: Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis that is common in the population. Ocular involvement is common in these patients and is usually underdiagnosed. The aim of this study is to compare patients with rosacea and healthy individuals in terms of various ocular findings.

Material and Method: 102 eyes of 51 patients with rosacea (rosacea group) and 108 eyes of randomly selected 54 healthy individuals (control group) were included in the study. Detailed eye complaint query, detailed eye examination, tear break-up time (TBUT) measurement and Schirmer test were performed in both groups.

Results: Among the eye complaints described by the patients, stinging, burning, itching, redness, watering, drying and photophobia were statistically significantly higher in the rosacea group compared to the control group ($p<0.05$). When the examination findings were compared, blepharitis, meibomite and hyperemia findings were found to be statistically significantly more common in the rosacea group than in the control group ($p<0.05$). Schirmer and TBUT values were statistically significantly lower in the rosacea group than in the control group ($p<0.05$).

Conclusion: Rosacea patients are risky patients in terms of eye involvement. Therefore, we think that all rosacea patients should be questioned about ocular symptoms and a comprehensive eye examination should be performed, including the Schirmer test, which evaluates tear deficiency.

Keywords: Rosacea, eye, dry eye syndromes.

GİRİŞ

Rozasea toplumda sık görülen, karmaşık bir etiyolojiye sahip ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkisi olan, kronik seyirli inflamatuvar bir dermatozdur.¹ Genel sıklığı %10'lar düzeyindedir ve kadınlarda daha sık görülür.^{2,3} Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 30-60 yaşları arasında görülmektedir.^{2,4} Rozasea, ışığa duyarlı cilt tiplerine sahip Kafkasyahlılarda daha yaygın olarak görülürken, diğer ırk gruplarını ve farklı cilt tiplerine sahip olanları da etkiler.⁵

Cilt lezyonları genellikle simetrik ve belirgin olacak şekilde, burun, yanaklar, alın, çene ve glabellada dağılır. Bazen göğüs bölgesi, retroauriküler bölge, boyun, sırt, saçlı deri ve ekstremiteler de tutulabilir.⁶

Rozaseanın oküler belirtileri son yıllarda daha fazla dikkat çekmiştir ancak dermatologlar, oftalmologlar ve alerji uzmanları için hala yeterince tanınmayan multidisipliner bir sorundur. Farklı çalışmalarda çok değişik oranlar bulunmakla birlikte, rozasea hastalarında göz tutulumu aslında şaşırtıcı derecede yaygındır. Ancak genellikle yetersiz tanı konulur ve buna bağlı olarak da ne yazık ki genellikle uygun olarak tedavi edilemez.⁷⁻¹⁰

Bu çalışmanın amacı, rozasea tanılı hastalarla rozasea tanısı olmayan sağlıklı bireyleri çeşitli göz bulguları açısından karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya göz kliniğine başvuran ya da konsültasyon istenen ve önceden rozasea tanısı konmuş 51 hastanın 102 gözü (rozasea grubu) ile herhangi bir dermatolojik şikayeti olmayan ve önceden rozasea tanısı almamış, rastgele seçilen 54 sağlıklı bireyin 108 gözü (kontrol grubu) dahil edildi.

Rozasea ve kontrol grubundaki kişilerin demografik bilgileri, varsa hastalık süreleri, sistemik hastalık varlığı, varsa aldıkları tedaviler sorgulandı. Ayrıca göz kuruluğu ile ilgili subjektif yakınmalar, görme bozukluğu, gözde yanma, batma, yabancı cisim hissi, kum hissi, kaşıntı, kuruma hissi, kızarıklık, sulanma, fotofobi ve sulu göz varlığı değerlendirildi.

Gruplar meibomit, blefarit, korneal skar, hordeolum, şalazyon, hipopyon, iritis, sklerit, episklerit, telekjektazi, kornea ve limbusta neovaskülarizasyon, kornea incilmesi, kornea infiltrasyonu, göz kapaklarında papiller reaksiyon varlığı açısından her göz için ayrı ayrı incelendi. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümü, Schirmer testi ve detaylı göz muayeneleri yapıldı.

GKZ ölçümü için hastaların konjonktivasına floresein stick sürüldü. Hastanın gözünü kırpmaması söylenerek floreseinin kornea yüzeyine dağılması sağlandı. Hastanın gözünü bir kez kırıp sonradan kırpmadan düz şekilde bakması istenildi. Biyomikroskopun kobalt filtresi ile muayenede kornea üzerindeki ilk siyah adacığın (kırılma) görülmesi için geçen süre ölçüldü.

Tablo 1. Gruplara göre göz semptomlarının dağılımı						
Semptom		Rozasea Grubu		Kontrol Grubu		Anlamlılık (X ² /Fisher's Exact Test)
		n	%	n	%	
Görme bozukluğu	yok	49	47,6	54	52,4	p=0,23
	var	2	100	0	0	
Yanma	yok	32	38,6	51	61,4	p<0,001*
	var	19	86,4	3	13,6	
Batma	yok	37	43	49	57	p=0,02*
	var	14	73,7	5	26,3	
Kaşıntı	yok	33	39,3	51	60,7	p<0,001*
	var	18	85,7	3	14,3	
Kızarıklık	yok	37	40,7	54	59,3	p<0,001*
	var	14	100	0	0	
Sulanma	yok	32	37,2	54	62,8	p<0,001*
	var	19	100	0	0	
Kuruma	yok	43	44,3	54	55,7	p<0,002*
	var	8	100	0	0	
Fotofobi	yok	39	41,9	54	58,1	p<0,001*
	var	12	100	0	0	
Görme bulanıklığı	yok	47	46,5	54	53,5	p=0,05
	var	4	100	0	0	

* İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. Gruplara göre göz muayene bulgularının dağılımı						
Muayene Bulgusu		Rozasea Grubu		Kontrol Grubu		Anlamlılık (X ² /Fisher's Exact Test)
		n	%	n	%	
Blefirit	yok	31	37,8	51	62,2	p<0,001*
	var	20	87	3	13	
Şalazyon	yok	50	48,5	53	51,5	p=0,99
	var	1	50	1	50	
Meibomit	yok	38	41,3	54	58,7	p<0,001*
	var	13	100	0	0	
Hiperemi	yok	41	43,2	54	56,8	p<0,001*
	var	10	100	0	0	
Sklerit	yok	51	48,6	54	51,4	Analiz edilmedi
	var	0	0	0	0	
İritis	yok	51	48,6	54	51,4	Analiz edilmedi
	var	0	0	0	0	
Hipopiyon	yok	51	48,6	54	51,4	Analiz edilmedi
	var	0	0	0	0	
Keratit	yok	48	47,1	54	52,9	p=0,10
	var	3	100	0	0	
Hordeolum	yok	50	48,1	54	51,9	p=0,48
	var	1	100	0	0	
Nvasküler	yok	50	48,1	54	51,9	p=0,48
	var	1	100	0	0	
Korskar	yok	50	48,1	54	51,9	p=0,48
	var	1	100	0	0	

* İstatistiksel olarak anlamlı

Floresin boyamadan en az 15 dakika sonra Schirmer testi uygulandı. Filtre kağıdı 5 mm ucundan kırıldıktan sonra gözün alt fornix dış kısmına bulber konjonktivaya yerleştirildi. 5 dakika sonra çıkarılarak ıslaklık mm cinsinden ölçüldü.

Her hastadan çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onam alındı. Çalışma için SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı (etik kurul karar no: 66-2022).

İstatistiksel analizlerde oransal ölçüm düzeyindeki veriler Ortalama+SS, sınıflayıcı ölçüm düzeyindeki veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. İki grup arasındaki ortalamalara ilişkin değerlendirmelerde Bağımsız gruplarda t-test, sınıflayıcı verilere ilişkin değerlendirmelerde Ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare analizleri kullanılmış. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü ve p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada rozasea grubunda 51 kişi ve kontrol grubunda 54 kişi olmak üzere toplamda 105 kişi bulunmaktaydı. Rozasea grubunda yaş ortalaması 51,35±13,56 yıl, kontrol grubunda 41,41±13,04 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) Rozasea grubunda 33 kadın, 18 erkek bulunurken, kontrol grubunda 32 kadın, 22 erkek bulunmaktaydı (p>0,05).

Rozasea grubunda ortalama hastalık süresi 53,45 ay idi. Dermatolojik olarak hastalık tiplerine bakıldığında papülopüstüler grupta 28, granülomatöz grupta 14, fimatöz grupta 7, eritema-telenjektatik grupta 2 kişi bulunmaktaydı. Bu hastaların 10'u topikal, 8'i sistemik ve topikal, 3'ü sadece sistemik tedavi almaktaydı.

Hastaların tarif ettiği göz şikayetleri açısından batma, yanma, kaşıntı, kızarıklık, sulanma, kuruma, fotofobi yakınları açısından kontrol grubu ile rozasea grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı (Tablo 1) (p<0,05). Görme bozukluğu ve görme bulanıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Muayene bulguları karşılaştırıldığında, blefarit, meibomit ve hiperemi bulguları rozasea grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık bulundu (Tablo 2) (p<0,05).

Rozasea grubundaki hastaların her iki gözü Schirmer değerlerine göre 1. derece: 0-5 mm, 2. derece 5-10 ve 3.

derece: 10 mm ve üstü olarak ayrıldı ve değerlendirme buna göre yapıldı. Dermatolojik klinik tiplendirme ve Shirmer değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Rozasea grubundaki hastaların her iki gözü GKZ değerlerine göre 1. derece: 0-5 mm, 2. derece: 5-10 mm ve 3. derece: 10 mm ve üstü olarak 3 dereceye ayrıldı. Dermatolojik klinik tiplendirme ve GKZ değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 105 bireyin Shirmer testleri ve GKZ değerleri karşılaştırıldığında; hem Shirmer hem de GKZ değerlerinin Rozasea grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde az olduğu saptandı (Tablo 5) ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Rozasea erişkin popülasyonda sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir.¹⁰ Kronik inflamatuvar bir hastalık olarak alevlenme ve remisyonlarla seyreder. Lezyonlar yüzde genellikle papül, püstül, telenjektazi, sebace hiperplazi şeklinde görülür. Önceleri akne rozasea şeklinde isimlendirilmesine karşın foliküler tutulumun görülmemesi nedeniyle günümüzde sadece rozasea terimi kullanılmaktadır.

Etiyoloji hala tam olarak aydınlatılmamakla birlikte genetik ve endokrin faktörler, immünolojik ve infeksiyöz nedenler, psikolojik sorunlar, ilaçlar ve diyetel etkilerden şüphelenilmektedir.^{11,12} Laser Doppler flowmetri ile yapılan ölçümlerde hastalarda fasyal kan akımında artış ve dermal papiller damarlarda dilatasyon olduğu gösterilmiştir.¹³

Rozaseanın sık görülen tipleri eritema-telenjektatik rozasea (vasküler), papülopüstüler rozasea (inflamatuvar) ve fimatöz rozaseadır (sebaceöz hiperplazi).¹⁰ Bizim serimizde en sık dermatolojik tip papülopüstüler rozasea idi.

Rozasea hastalarında ciddi oranda göz tutulumunun varlığı, bu hastaların oftalmolojik açıdan zamanında değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.^{8,12,14} Rozaseada göz tutulumuna %58'e varan sıklıkta rastlanmaktadır.¹⁵ Göz tutulumu kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür ve ileri yaşlarda görülme sıklığı daha fazladır.¹⁶ Bunun yanı sıra juvenil oküler rozasea vakaları da bildirilmiştir.¹⁷ Yapılan çalışmalarda hastalığın cilt tutulumunun şiddeti ile göz tutulumunun bir bağlantısı olmadığı gösterilmiştir.¹⁰ Oküler rozasea sıklıkla deri bulguları ile birlikte ya da deri bulgularından

	Shirmer Derece			Toplam
	1	2	3	
Papülopüstüler	7	25	24	56
Granulomatöz	1	18	9	28
Fimatöz	1	10	3	14
Eritema-Telenjektatik	1	0	3	4
Toplam	10	53	39	102

	GKZ Derecesi			Toplam
	1,00	2,00	3,00	
Papülopüstüler	23	33	0	56
Granulomatöz	14	12	2	28
Fimatöz	7	4	3	14
Eritema-Telenjektatik	2	2	0	4
Toplam	46	51	5	102

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı

	Rozasea Grubu	Kontrol Grubu	Anlamlılık
Schirmer Testi			
Ortalama±SS (min - maks)	10,20±4,21 (4-20)	17,91±5,07 (4-30)	$p<0,001^*$
GKZ			
Ortalama±SS (min - maks)	6,14±2,42 (1-14)	9,22±3,19 (4-16)	$p<0,001^*$

* İstatistiksel olarak anlamlı
GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, **SS:** standart sapma

önce görülebilir.¹⁸ Oküler belirtiler genellikle hafif olmakla birlikte, vakaların %41'i kornea tutulumu ile ilişkilidir.¹⁹ Müftüoğlu ve ark. kendi serilerinde gözlerin tamamında meibomit, %83'ünde ön blefarit, %67'sinde punktat keratopati, %50'sinde şalazyon, %50'sinde kornea neovaskülarizasyonu ve %17'sinde periferik kornea infiltrasyonları tesbit etmişlerdir.²⁰ Literatüre göre muhtemel göz bulguları, göz kuruluğu, kaşınma, yabancı cisim hissi, konjunktival hiperemi, iritis, iridosiklit, blefarit, yüzeysel noktasal keratit, korneal infiltrat ya da ülserler, ışık duyarlılığı, bulanık görme, konjunktiva da telenjektaziler, şalazyon, melbomianitis ve mikropamustur.^{10,16,21,22} De Marchi ve ark. özellikle geriatric popülasyonda tekrarlayan konjonktivit ve blefarit atakları olan kişilerde alta yatan nedenin oküler rozasea olabileceğini bildirmişlerdir.²³

Erdur ve ark. yaptıkları çalışmada göz tutulumlu rozasealı hastalarında, göz tutulumu olmayan rozasea ve sağlıklı kontrollere göre gözyaşı ozmolaritesinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.²⁴ Bizim çalışmamızda rozasea hastalarında göz yaşı fonksiyonlarını gösteren göz yaşı kırılma zamanı ve Shirmer testlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. Buna göre oküler rozaseanın gözyaşı hiperozmolaritesi ve gözyaşı filmi disfonksiyonu ile bağlantılı olabileceği yorumu yapılabilir.

Rozaseada göz tutulumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Oküler ve kutanöz lezyonların karmaşık ilişkisine ilişkin birçok hipotez öne sürülmüştür, ancak çoğunluğu spekülattir. Lezyonlar tip 4 hipersensitivite reaksiyonunun ağırlıklı olduğu bir immünolojik mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Buna mekanizmaya göre bilinmeyen bir antijen (stafilokokus aureus, stafilokokus epidermidis, vb.) hastalıklı kapaklardan göz yaşı ile globa ulaşır, inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler vasıtasıyla meibomian bezlerinin sekresyonunu bozmaktadır.²⁵ Palamar ve ark. oküler rozasea hastalarında meibografi ile kuru göz-meibomian bez disfonksiyonu ilişkisini göstermişlerdir.²⁶ Zengin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada oküler rozasea hastalarında meibomian bezlerinin tutulumu ile göz yaşı fonksiyon testlerinde anlamlı azalış gösterilmiştir.²⁷ Buna göre oküler rozasealı hastalarda azalmış gözyaşı salgısı, meibomian bezi disfonksiyonuna sekonder yapısal değişikliklerin bir sonucu gibi görünebilir.²⁸ Meibomian bezinin yetersiz işlevi, gözyaşı filminin anormal lipid bileşimine yol açar, bu da kalınlaşmış sekresyonlara, daha düşük gözyaşı kırılma süresine ve sonuç olarak oküler yüzeyin kuruluşuna neden olur. Bizim çalışmamızda da rozasea grubunda meibomit bulgusu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulunmuştur.

Zierl ve ark. yaptıkları bir araştırmada rozasea vakalarının %50'sinde tip 1 hipersensitivite tespit etmişlerdir. Bu vakaların yaklaşık yarısında da göz tutulumu bulmuşlardır. Bu seride bildirilen en sık alerjinin çimen ve polene karşı olduğu tesbit edilmiştir.²⁶ Ancak dikkat çekici bir şekilde, alerjisi olmayan hastaların yaklaşık %40'ı tüm yıl boyunca oküler semptomlar göstermiştir.²⁹ Bu, Rosacea semptomlarının mutlaka alerjik uyarıların bir sonucu olmadığını açıkça göstermektedir. Bizim serimizde hastalar alerji açısından değerlendirilmedi.

Oküler rozaseada kuru göz bulguları çok sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda da hem Shirmer

hem de GKZ değerleri rozasea grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur. Hem Shirmer hem de GKZ sonuçlarının dermatolojik tiplere göre dağılımlarına bakıldığında, özellikle papülopüstüler tutulumunda derece 1 ve 2'nin daha sık olduğu görülmektedir. Yaptıkları bir çalışmada Yu ve ark. kuru göz tiplerini sınıflandırmışlardır.³⁰ Buna göre tip 1 Sjögren sendromuyla tip 5 rozasea ile ilişkili bulunmuştur. Öztürk ve ark.'nın yaptığı çalışmada rozasea ve sağlıklı kontroller arasında görme keskinliği, göz içi basıncı, merkezi kornea kalınlığı ve aksiyel uzunluk değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.³¹ Rozasea grubunda yabancı cisim hissi, kaşıntı, kuruluk, hiperemi ve meibomit anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da görme keskinliği ve bulanık görme açısından fark yoktu, ancak göz kuruluşu ile ilişkili semptom ve bulgularda anlamlı fark vardı. Bu açılardan Öztürk ve ark.'nın çalışması ile bizim çalışmamız paralellik göstermektedir.

Al-Amry ve ark.'nın serilerinde ise hastaların çoğunda görme keskinliğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.³² Bizim çalışmamızda da rozasealı hastalar pek çok farklı semptom göstermelerine karşılık görme bozukluğu tanımlamamaktaydılar. Ancak hastaların görme keskinliklerinde bir değişikliğin olmaması göz doktoruna başvurma sıklığını azaltabilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir. Kendisi tarafından bildirilen ve hekime göz semptomları ile başvuran hastalarda daha yüksek bir hastalık yükü olduğunu görülmektedir.²⁹ Rozasea hastaları genellikle başvurdukları doktorun uzmanlığına bağlı olarak kutanöz veya oküler rozasea yönünden tedavi edilmekte nadiren her ikisine birden odaklanıldığı görülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, bizim düşüncemize göre göz muayenesi yapılmamış bir rozasea hastasının muayenesi eksik kalmış sayılır. Yapılacak değerlendirmeye göre hastaların cilt lezyonlarının tedavisi yapılırken varsa göz tutulumunun da tedavisi ihmal edilmemelidir. Bu nedenle tüm rozasea hastalarının oküler semptomlarla ilgili olarak sorgulanmasını ve gözyaşı eksikliğini değerlendiren Schirmer testi dahil olmak üzere kapsamlı bir muayene için bir oftalmoloğa sevk edilmesinin doğru olacağı kanaatindeyiz.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sobolewska B, Schaller M, Zierhut M. Rosacea and Dry Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2022; 30: 570-579.
2. Zuber TJ. Rosacea. *Prim Care* 2000; 27: 309-318.
3. Litt JZ. Rosacea: how to recognize and treat an age-related skin disease. *Geriatrics* 1997; 52: 39-40.
4. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epi-demiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012; 167: 598-605.
5. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1722-1729.
6. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997; 90: 144-150.
7. Lerap MA. Diagnosis and treatment of tear deficiencies, IrrDuane TD, Jaeger EA (eds). *Clinical Ophthalmology*; vol 4, New York, Harper and Row, 1982.
8. Lemp MA, Mahmood MA, Weiler HH. Association of rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 556-557.
9. Lucero SF, Cremona F, Chiaradia P. Association Between Skin Findings and Ocular Signs in Rosacea. *Turk J Ophthalmol* 2021; 51: 338-343.
10. Webster GF. Rosacea and related disorders, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. (eds). *Dermatology* Vol 1, 1st Ed. Mosby 2003: 545-552.
11. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986; 31: 145-158.
12. Zug KA, Palay DA, Rock B. Dermatologic diagnosis and treatment of itchy red eyelids. *Surv Ophthalmol* 1996; 40: 293-306.
13. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 590-593.
14. Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 211-214.
15. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. *Clin Exp Ophthalmol* 2021; 49: 104-117.
16. Tanzi EL, Weinberg JM. The ocular manifestations of rosacea. *Cutis*. 2001; 68: 112-114.
17. Özcan AA, Cindarik D, Tandoğan A, Ersöz TR. Bir Juvenil Oküler Rozasea Olgusu. *T Oft Gaz* 2008; 38: 443-445.
18. Şanlı B, Aktan Ş, Yıldırım C, Özyurt C. Rozasealı hastalarda deri ve oküler bulgular arasındaki ilişkiler. *Türk Derm* 1999; 33: 86-89.
19. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997; 104: 1863-1867.
20. Müftüoğlu İK, Akova YA. Oküler Rozasea Olgularında Klinik Bulgular ve Takip-Tedavi Sonuçlarımız. *Turk J Ophthalmol* 2016; 46: 1-6.
21. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Diseases of Sebaceous Glands*. *Dermatology* 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000.
22. Thomas J, Plewing G. Rosacea classification and treatment. *J Royal Soc Med* 1997; 90: 144-150.
23. De Marchi SU, Cecchin E, De Marchi S. Ocular rosacea: an underdiagnosed cause of relapsing conjunctivitis-blepharitis in the elderly. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014205146.
24. Karaman Erdur S, Eliacik M, Kocabora MS, et al. Tear Osmolarity and tear film parameters in patients with ocular rosacea. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 347-349.
25. Xuan-Hoang T, Rodriguez A. Histologic and Immunopathologic Study. *Ophthalmology* 1990; 97: 1468-1475.
26. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, et al. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea* 2015; 34: 497-499.
27. Zengin N, Tol H, Gündüz K, et al. Meibomian Gland Dysfunction and Tear Film Abnormalities in Rosacea. *Cornaea* 1995; 14: 144-146.
28. Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, et al. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Curr Eye Res* 2016; 41: 1029-1034.
29. Zierl S, Hildebrand JA, Guertler A et al. Clinical clues to identify patients with ocular rosacea - a Germany-wide epidemiologic analysis. *Int J Dermatol* 2022; 61: 880-885.
30. Yu K, Asbell PA, Shtein RM, Ying GS. Dry Eye Subtypes in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study: A Latent Profile Analysis. *Transl Vis Sci Technol* 2022; 11: 13.
31. Ozturk T, Kayabasi M, Ozbacivan O, Ayhan Z, Asli Utine C. Common ocular findings in patients with acne rosacea. *Int Ophthalmol* 2022; 42: 1077-1084.
32. Al-Amry MA, Al-Ghadeer HA. Ocular acne rosacea in tertiary eye center in Saudi Arabia. *Int Ophthalmol* 2018; 38: 59-65.