

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKNE VULGARİS VE ROZASE HASTALARINDA DERİ
SEBUM, pH VE NEM DEĞERLERİNİN DEMODEX
ENFESTASYONUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nergiz TURAN
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yelda KARINCAOĞLU

MALATYA-2010

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKNE VULGARİS VE ROZASE HASTALARINDA DERİ
SEBUM, PH VE NEM DEĞERLERİNİN DEMODEX
ENFESTASYONUNA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nergiz TURAN
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yelda KARINCAOĞLU

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazımım süresince benden yardımlarını, desteğini, sabır ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yelda Karıncaoğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan , değerli bilgi ve tecrübeleri ile yetişmeme katkıda bulunan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Őenol ile Doç. Dr. Hamdi Özcan'a, Yrd. Doç. Dr. Serpil Őener'e ve kliniğimizden emekli olan ya da ayrılan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Muammer Seyhan, Sayın Doç. Dr. Gürsoy Doęan ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Atilla Özcan'a teőekkürü bir borç bilirim.

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Saim Yoloęlu'na, tezim için yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Metin Atambay'a, Dr. Egemen Kızılay'a ve uzmanlık eğitimim boyunca her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm tüm asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm eğitim ve çalışma hayatımda maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim canım aileme sonsuz teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demodex follikulorum ve Demodex Brevis	3
2.2. Akne vulgaris	5
2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji	5
2.2.2. Etyoloji ve patogenez	5
2.2.3. Klinik görünüm ve ayırıcı tanı	8
2.3. Rozase	9
2.3.1. Tanım ve epidemiyoloji	9
2.3.2. Etyopatogenez	10
2.3.3. Klinik ve ayırıcı tanı	12
2.4. Deri sebum, pH ve nemi	14
2.4.1. Deri sebumu	14
2.4.2. Deri pH	17
2.4.3. Deri nemi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta grubu	22
3.2. Derinin sebum, nem, pH değerlerinin ölçümü	22
3.3. Demodex varlığının araştırılması	23
3.4. İstatistiksel analizler	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastalara ait bulgular	25
4.2. Gruplara göre sebum değerleri (μg sebum/ cm^2 deri) ölçüm sonuçları	25
4.3. Gruplara göre pH değerleri ölçüm sonuçları	28
4.4. Gruplara göre nem değerleri ölçüm sonuçları	30

5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	37
8. SUMMARY	39
9. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR DİZİNİ

SC	: Stratum korneum
TG	: Trigliserit
SYA	: Serbest yağ asidi
TEWL	: Transepidermal su kaybı
NMF	: Doğal nemlendirici faktör
IL	: İnterlökin
DF	: Demodex follikulorum
DB	: Demodex brevis
HP	: Helikobakter pylori
E/K	: Erkek/Kadın
PF	: Pitriyazis follikulorum
RBD	: Rozase benzeri demodikozis
SYDB	: Standart yüzeyel deri biyopsisi

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Rozasede tanısal kriterler	12
Tablo 2. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile sebum arasındaki ilişki	26
Tablo 3. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile sebum arasındaki ilişki	27
Tablo 4. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile pH değeri arasındaki ilişki	28
Tablo 5. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile pH arasındaki ilişki	29
Tablo 6. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile nem değeri arasındaki ilişki.	30
Tablo 7. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile nem arasındaki ilişki.	31

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. <i>Demodex folliculorum</i>	4
Grafik 1. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile sebum arasındaki ilişki	26
Grafik 2. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile sebum arasındaki ilişki	27
Grafik 3. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile pH değeri arasındaki ilişki	28
Grafik 4. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile pH arasındaki ilişki	29
Grafik 5. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile nem değeri arasındaki ilişki.	30
Grafik 6. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre <i>Demodex spp</i> mevcudiyeti ile nem arasındaki ilişki.	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demodex spp., kıl follikülleri ve sebace glandlar içerisinde yaşayan asemptomatik saprofitik ektoparazitlerdir (1,2). İnsanlarda *Demodex folliculorum* (DF) ve *Demodex brevis* (DB) olmak üzere sadece iki demodex türü saptanmıştır (1,3). DF, DB'den daha yaygındır ve çoğunlukla kıl foliküllerinin infundibular kısmına yerleşirken; DB daha derin olan sebace gland ve duktuslar içerisine yerleşir (1,4). Foliküler açıklıklarda tek veya gruplar halinde yaşamakta olan bu parazitlerin oluşturduğu enfestasyon, Demodikozis yada Demodisidozis olarak adlandırılmıştır (5). DF, insanlarda en yaygın bulunan ektoparazitdir (6,7). Deride sebace gland sayısının ve sebum yapımının belirgin olduğu yüzde en yüksek sayıda bulunur, diğer seboreik alanlarda nadir veya yoktur (8). Sağlıklı deride enfestasyon oranı yaşla beraber artar ve orta yaş üzerindeki erişkinlerde prevalansı yaklaşık %100 olarak görülür (2,3)

Akne vulgaris, ergenlik döneminde başlayan, foliküler kanalda tıkanmaya bağlı olarak gelişen, yüz başta olmak üzere seboreik bölgelerde; komedon, papül, püstül ve nodüller gibi inflamatuvar lezyonlar ile kendini gösteren bir hastalıktır. Kızlarda erken puberteden dolayı daha erken başlamakla birlikte nerdeyse tüm ergenlerde görülür. Etyopatogeneizde, foliküler epidermal hiperkeratinizasyon, sebum yapımında artış, inflamasyon ve *Propionibacterium (P) acnes* rol oynamaktadır (11).

Rozase; tekrarlayan flaşing atakları, daha sonrasında da sabit eritem, telenjektazi, papül ve püstüllerle karakterize, alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreden kronik inflamatuvar fasial bir dermatozdur. En sık kadınlarda görülmekle

birlikte, erkeklerde daha ciddi seyretmektedir. Etyopatogenezen primer olarak vasküler aşırı aktivite ve fasial duyarlılık sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanısıra, geçici eritemi tetikleyen emosyonel, hormonal, metabolik, nutrisyonel ve fiziksel faktörler de suçlanmaktadır. Ayrıca *Helicobakter pylori* (HP) enfeksiyonu gibi çeşitli sistemik hastalıkların kalıcı eritem ve telenjektazi oluşumuna; immün sistem anormalliği, artmış bozuk katelisinidin üretimi ve DF enfestasyonunun inflamatuvar lezyonların gelişimine katkıları üzerinde de durulmaktadır (12).

Deri, vücudun en büyük organ sistemidir. Vücut ağırlığının yaklaşık %16'sını oluşturur. Esas olarak üç tabakadan meydana gelmiştir. En dışta dış çevre ile temas halindeki epidermis, ortada elastikiyet ve direnci oluşturan dermis ve en altta da alttaki dokularla bağlantıyı sağlayan hipodermis vardır (13). Derinin fonksiyonu; çevreye olan su kaybını en aza indirmek, toksik maddeler ve mikroorganizmaların deriye penetrasyonunu önlemektir (14). Deri, yüzey pH değeri, stratum korneum (SC) hidrasyonu, sebum içeriği gibi biyofiziksel özellikleri yardımı ile bu görevlerini yerine getirir (15). SC'un nemi temel olarak doğal nemlendirici faktörler (NMF) tarafından sağlanır. Derideki nem miktarı azaldığında oluşan kuruluk ve anormal deskuamasyon, mekanik bariyerde bozulmaya neden olur (16). Deri yüzeyi asidik olmakla birlikte pH değeri, vücut bölgesi, cinsiyet ve türe göre 4,5-6 arasında değişmektedir (17). Bu asidik yapı epidermal mikrobiyal bariyer ve SC'un bağlantı ve bütünlüğünü kontrol ettiği için kritik bir öneme sahiptir (18). Sebum, yüzdeki lipid yapının esas komponentidir. Derideki miktarı, cinsiyet, yaş, deri bölgesi ve genetik özelliklerle değişir. Deri bütünlüğünün korunması ve nem seviyesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (19,20).

Bu çalışmada, akne vulgaris ve rozase hastalarında deri sebum, pH ve nem değerlerinin DF enfestasyonu üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis*

Yunanca'da demos; şişman, dex; ağaç kurdu anlamına gelmektedir. DF ilk kez 1841 yılında Henle tarafından bulunmuş, DB ise 1863 yılında Akbulutova tarafından DF'un alt türü olarak ayırt etmiştir. DF, cinsinin en büyük üyesidir ve DB'den daha bulunur. Erkekleri 280 µm uzunluğunda, dişileri ise genellikle aynı boyutlarda olmakla birlikte 280-440 µm olarak bildirilmektedir. Bu parazitlerin vücuduna idiosoma denir. Ağız epistosoma denilen kitüküler bir kılıfla çevrilidir. Gözleri yoktur. Bu iki tür genel olarak birbirine benzemekle birlikte morfolojik olarak bazı farklılıkları vardır. DF ortalama 0.3-0.4 mm uzunluğunda olup baş, göğüs ve karın olmak üzere 3 parçadan oluşur. Ağız bölgesi küçük, kısa kalın ve makas şeklindedir. Bacakları 4 çift, 3 boğumlu, kısa ve kalındır. Son parçalarında birer vantuz ve 2 pençe olup göğüs bölgelerinde yerleşim gösterirler. Karın bölgesi puro şeklinde ve uzun olup enine çizgiler gösterir. DB ise DF'a göre daha kısa ve şişman olup ortalama 0.16-2 mm uzunluğundadır. Her iki parazitin yumurta büyüklükleri ve şekilleri arasında da farklılıklar vardır. DF'un 100 µm ve ok başı şeklindeyken, DB'inki 60 µm ve ovaldir (23-24)

Demodex spp'nin yaşam döngüsü parazitin kıl folikül açıklığında döllenmesi ile başlar. Döllenen dişi, daha sonra kıl folikülüne doğru ilerleyerek yumurta bırakır. Yaklaşık 2-3 gün sonra yumurtadan çıkan larvalar önce 3-4 gün içinde protonimf, sonrada dötönimflere dönüşerek folikül açıklığına doğru ilerler ve 2-3 gün içinde erişkin hale dönerler. Toplam yaşam süreleri yaklaşık 15 gün kadardır (23).

Demodex spp enfekte bireylerin çoğunda klinik semptomu neden olmaz. Enfestasyon için tek başına parazitin varlığı anlamlı olmayıp, 1 cm² lik bir alanda 5 ve üzeri sayıda parazit bulunmalıdır (21). Enfestasyonun klinik görünümündeki değişiklikler; konağın yaşına, genel sağlık durumuna, parazitin kendisi veya ürünlerinin dermiste bulunmasına ve lezyonların gelişimsel aşamasına bağlıdır (5).

Demodex spp, pilosebace ünitelerde yaşayıp, beslenmek için sebumu kullanırlar. Özellikle inflame foliküllerdeki yağ ve proteinden zengin sıvı onlar için oldukça iyi bir besin kaynağıdır (25). Bu parazitler derinin herhangi bir yerinde bulunabilmekle birlikte; en sık yüz bölgesinde görülürler. Yüzün diğer alanlarına göre sebun üretiminin daha fazla olduğu alın, yanak, burun, nazolabial katlantı, çene ve gözkapağında daha fazla bulunurlar (9) Bununla birlikte saçlı deri, dış kulak, göğüs, meme başı, penis, mons veneris, kalça ve bukkal mukozada nadirde olsa rapor edilmişlerdir (26).



Resim 1- Kıl folikülü içerisinde demetler halinde alttan ve yandan iki tanesi daha net görülen *Demodex folliculorum*

2.2. Akne vulgaris

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Akne kelimesi Yunanca sivri uç veya sivri tepe anlamına gelen ‘acme’ sözcüğünden gelmektedir. Aknenin yazılı tarihi insanoğlunun yazılı tarihi kadar eskidir. Bazı eski Bizans yazmalarında ve Mısır yazılarında aknedenden bahsedilmiştir (27,28).

Akne vulgaris (A. vulgaris); özellikle ergenlik döneminde görülen esas olarak yüz ve gövdeyi tutan komedon, papül, püstül, nodül pitted yada hipertrofik skarlarla seyreden, kendi kendini sınırlayabilmekle birlikte genellikle kronik seyirli olan bir hastalıktır (27,28).

Akne vulgaris en sık görülen deri hastalıklarından biridir. Hemen hemen her birey puberte esnasında aknenin bir derecesini geçirmiştir. Erken yetişkinlik döneminde spontan gerileme olabilir. 4. dekata kadar kalıcı bir problem olarak kalabilir. Erken başlangıçlı olan aknelerde ve erkeklerde daha şiddetli seyreder. Her 2 cinsten eşit sıklıkta etkilenir (19). Sıklık ve şiddet açısından erkeklerde 16-19 kızlarda ise 14-17 yaş arasında en yüksek düzeye çıkar (31).

2.2.2. Etiyoloji ve patogenez

Akne vulgarisin oluşumunda birçok faktör etkilidir. Genetik predispozisyon nedeni ile şiddetli akneli hastaların çocuklarında da benzer problemler çoğu zaman görülür. Fakat fizyolojik anormallikler daha önemlidir (19). Patogenezde başlıca 4 ana unsur vardır:

1- Foliküler epidermal hiperproliferasyon: İnfundibulum epitelinde ve keratinositlerin yapışıklığında artış olması ile hiperkeratotik bir yapı oluşur. Hücrelerdeki bu artış ve kalınlaşma foliküler ostiumda tıka neden olur. Bu kitle nedeni ile üst kıl folikülü dilate olur. Bu yapı aknenin primer lezyonu olan mikrokomedon oluşumu ile sonuçlanır (32). Foliküler hiperkeratinizasyonun nedeni hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak interlökin (IL)-1'in in vitro ve in vivo olarak foliküler infundibulumda keratinizasyonu indüklediği rapor edilmiştir. Ayrıca artmış filagrin üretimi ile bağlantılı

olan infindibular keratinositlerin terminal farklılaşmasındaki bir bozukluk ile anormal infindibular keratinizasyonun birlikteliği görülmüştür. Dihidrotestesteron artışında infindibular keratinositlerde anormal hiperkeratinizasyona yol açtığı iddia edilmektedir. Bunun dışında sebumdaki peroksit ve linoleik asidin rölatif yetmezliği nedeni ilede foliküler keratinizasyon tetiklenebilir (33). Linoleik asit derideki esansiyel bir yağ asididir. Yeterli miktarda üretilmekte ancak artmış sebum üretimi nedeni ile dilüe edildiği öne sürülmüştür (32).

2- Artmış sebum yapımı: A. vulgariste lezyonların gelişimi ile sebum yapımının korelasyonu kesin değilse bile sebum artışı akneli hastaların bir karakteristiğidir. Ayrıca bu hastalardaki sebum, içerdiği lipoperoksidaz nedeni ile skualenlerin peroksidasyonunu ve antioksidan olan vitamin E seviyesini azaltır. Bazı vakalarda ise lipid metabolizmasındaki bozuklukla da A. vulgaris gelişebileceği görülmüştür (33).

Sebum miktarını kontrol eden mekanizmalardan biri hormonlardır. Bu hormonlardan en önemlisi olan testesteron, androjen reseptörleri yardımıyla etkisini gösterir. Bu reseptörler sebace bezin bazal membranı ve kıl kökü dış kılıf keratinositlerinde intraselüler alanda bulunur (34-36). Testesteron hedef dokuda daha etkili olabilmek için; bu reseptöre bağlandıktan sonra folikül epitelinin stoplazmasındaki 5 alfa redüktaz tip 1 enzimi yardımıyla 5-6 kat daha aktif olan DHT'na dönüşür (36). Yüz, göğüs ve sırt gibi akne eğilimli deri yüzeylerinde bu enzimim en yüksek aktivitesi izlenir (32). Androjen hormonların etkisi ile sebace glandlar büyür, sonrasında sebum salgısını artar ve indirek olarak hiperkeratinizasyona neden olur. Akne oluşumunda serum androjen düzeyinden ziyade derideki lokal androjen üretimi ve intraselüler enzim aktivitesi önemlidir (36). Östrojenin rolü tam tanımlanmamakla birlikte sebum azaltıcı etkisi vardır (32).

Sebore, aknenin gelişmesi için yeterli koşul olmamakla birlikte en son çalışmalarda doymamış sebace yağ asitlerinin akne gelişimini destekleyebildiği öne sürülmüştür. Doymuş /tekli doymamış yağ asidi oranındaki artış ile klinik iyileşme ve lezyon miktarlarının arasında bağlantı olduğu görülmüştür. (33).

Sebum komponentlerinden biri olan trigliserit (TG)'lerin de akne patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Pilosebace ünitenin normal florasında olan

Propionibacterium acnes (*P.acnes*) tarafından bu TG'ler serbest yağ asidi (SYA)'ne dönüştürülürler. Bu FFA'lar *P. acnes*in kolonizasyonuna, inflamasyona ve komedojenik etkiye neden olurlar (32).

3- İnflamasyon: Foliküler epidermal hiperproliferasyon sonucunda oluşan yoğun keratin, sebum ve bakteriler ile dolup genişlemeye devam eder. Bu gerginlik sonucunda folikül duvarı rüptüre olur. Böylece yoğun inflamatuvar bir cevap başlar. Bununla beraber yeni raporlarda oluşan dermal inflamasyonun komedon gelişiminden önce olduğu ifade edilmektedir (32). Bugün inflamasyonun tetiklenmesinde özellikle mikroorganizmalar üzerinde durulmaktadır (37).

4- Mikroorganizmalar: Akne vulgariste en önemli rolü oynayan mikroorganizma *P. acnes*'tir. Bu bakteri bir anaerobik difteroid olup, pilosebace ünitenin normal florasında yer alır (38). Mikrokomedonlardaki *P. acnes* zamanla kemotaktik ve proinflamatuvar olan biyolojik ürünler oluşturur (34,39,40). Bunlar arasında fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz ve lesitinaz gibi proteolitik enzimler vardır. Ayrıca histamin, porfirin, IL-1, tümör nekroz faktör-alfa gibi inflamatuvar mediatörlerde salgılar (34-36). Bununla birlikte *P. acnes* sebace foliküllerde monosit ve polimof nüveli lökositlerin çevresindeki toll like reseptör-2'ye bağlanır. Bu reseptör aktive olunca monositlerden IL-1, IL-8, IL-12 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Böylece pilosebace folikül çevresinde inflamatuvar bir infiltrasyon oluşur (32).

İnfundibulumda çoğalan *P. acnes* sebumdaki TG'leri lipaz enzimi yardımıyla SYA'lerine dönüştürür. Bu SYA'leri komedojenik olmanın yanı sıra keratinizasyon bozukluğu ve nötrofil kemotksiside yaparlar. Nötrofiller ve *P. acnes*'ten salınan enzimler ile komedon duvarında rüptür oluşur. (30,36,30,41). İçerik dermise dağılarak yabancı cisim reaksiyonunda başlatır. Böylece inflamasyon dahada şiddetlenir (42). Bunlar dışında *P. acnes*'in hücre zarfındaki karbonhidratlara karşı antikorlar oluşur. Böylece kompleman aracılıklı inflamasyon başlar (32,34,36). Bu bakteri akneli yetişkinlerde aknesizlerden daha fazla olmakla birlikte, akne şiddeti ile aralarında bir korelasyon saptanmamıştır (32).

A. vulgarisin patogenezinde bu 4 temel olay dışında da çeşitli nedenler olabileceği gösterilmiştir. Bunlar arasında genetik yapının rolü günümüzde tam olarak

bilinmemekle beraber aknenin seyrinin genetik olarak saptanabileceği görüşü vardır (43,35). Stres glukokortikoid düzeylerinde artışa neden olarak anabolizan etkiyle akneye neden olur. Ayrıca sebace bezlerdeki sebum vokuollerinin sayısını artırdığında gösterilmiştir (34). A vitamini normal foliküler fonksiyon için gereklidir. Ancak sıklıkla 13-18 yaş grubunda eksikliği vardır. Diyetteki yağ asitlerinin bazıları inflamatuvar, bazıları pro-inflamatuvar ve bazılarıysa anti-inflamatuvar olarak etki ederler. Optimal kontrol için dikkatli diet seçimine ihtiyaç vardır. İyot komedojenik değildir ancak inflamasyonu artırabilir (33).

2.2.3. Klinik görünüm ve ayırıcı tanı

Aknenin primer olarak etkilediği alan yüzdür. Daha az olarak sırt, göğüs ve omuzlarıda etkiler. Lezyonlar çok farklı şekillerde olmakla beraber bir tipi predominanttır (32). Non-inflamatuvar lezyonlara komedon denir. Komedonlar açık ve kapalı olarak 2 tiptir (35). Bunların dışında çapları 1 mm'den büyük olan makrokomedonlarda bulunabilir (43). İnflamatuvar lezyonları arasında ise papül, püstül ve nodüller vardır. Bu sıralama inflamasyonun giderek artan şiddetini de yansıtır (44).

Kapalı komedon, deri renginde, soluk, hafifçe yüksek, büyüklükleri genelde 1-2 mm arasındadır. Klinik olarak orifisleri görülmez. Zor görülmekle birlikte derinin çekilmesi lezyonların saptanmasına yardım eder (32). İçerisindeki keratin kompakt değildir. Folikül ağzı ya çok dar yada kapalıdır (36). Açık komedonlara göre daha sık inflamatuvar lezyonlara dönüşürler (45). Açık komedonlar ise foliküler kanalda mikroorganizma, lipid ve kompakt keratinin lameller tarzda birikmesi ile kapalı komedonlardan gelişir (19,36). Düz yada hafif yüksek, merkezi siyah renklidir (32). Siyah görünümünün nedeni kanalın distal ucundaki melanindir. Albinolu hastalarda bu renk izlenmez (30,35). Makrokomedon ise çapı 1 mm'den büyük açık yada kapalı tüm komedonları içermekle birlikte sıklıkla kapalı komedon olarak görülür. Oral isotretinoin tedavisine zayıf ve geç yanıtada neden olurlar (45)

Foliküler epitelin yıkılıp, komedon içeriğinin dermise yayılmasıyla oluşan yaygın inflamatuvar reaksiyonun ortaya çıkardığı lezyon papüldür. (19). Papüller foliküler orifis çevresine yerleşen, 1-5 mm çaplı, solid, eritemli bazen kaşıntılı yada ağrılı olabilirler (34,44). Püstül: İnflamatuvar reaksiyon papüle göre daha yüzeeldir. 1-5

mm çaplı, steril pü içeren lezyonlardır (35). Nodül: Şiddetli aknenin bir göstergesidir. Uzun süren derin dermis inflamasyonu ile oluşur. Ortalama 5-7 mm, inflame, indüre ve ağrılı lezyonlardır. Üzerinden abse ve fistül gelişebilir (30,34). Lezyonlar klinik olarak epidermoid kistlere benzerler. Ancak gerçek bir kistik yapıya sahip değildirler (19). Hem inflamatuvar hem de non-inflamatuvar akne de skar görülebilir. Bunlar buz deliği, dalgalı, yük vagonu şeklinde olanlar ve hipertrofik olmak üzere başlıca 4 tiptir (32).

A. vulgarisin ayırıcı tanısında birçok hastalık vardır. Mevcut lezyonlarına göre en sık düşünülmesi gerekenler arasında: Kapalı komedonal akne; milya ve sebase hiperplazi, açık komedonal akne; Winer'in dilate porları ve Favre Racouchot sendromu, inflamatuvar akne; rozasea ve perioral dermatit, neonatal akne ise milyarya rubra vardır. Aknenin; neonatal akne, infantil akne, akne fulminans, akne konglobata, solid fasial ödemli akne ve akne ekskorye olmak üzere çeşitli varyantları da bulunur. Ayrıca; ilaçların oluşturduğu akne, halojen aknesi, klorakne, akne mekanika, tropikal akne, radyasyon aknesi gibi öteki akneiform döküntülerde ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. (32).

2.3. Rozase

2.3.1. Tanım ve epidemiyoloji

Rozasenin ilk tıbbi tanımlanması 14. yüzyılda Dr. Guy de Chauliac tarafından yapılmıştır (46). Başlangıçta “acne rosace” terimiyle adlandırılan hastalık, akne vulgarisle karışıklığa yol açtığı için artık ‘rozase’ olarak adlandırılmaktadır (47). Özellikle Kelt veya Kuzey Avrupada yaşayan açık tenli insanlarda görülmesi nedeni ile ‘Keltlerin laneti’ teriminde kullanılmıştır (47,48,49). Wilkine göre rozase; burun, yanak, çene, alnın orta kısmı gibi yüzün merkezi kısımlarını tutan, çeşitli bulgu ve belirtilerden oluşan ve çeşitli tipleri olan bir hastalıktır (30). Argenziano ve arkadaşları ise rozaseyi vasküler, nörovejetatif ve gastrointestinal hastalıklarla olan birlikteliğinden dolayı ‘visero-kutanöz vazonöroz’ olarak tanımlamışlardır (50).

Toplumun %10'unu etkiler (51). Her yaşta görülebilmekle birlikte 3-4. dekatlarda daha yaygındır. Hastalık 30'lu yaşlarda başlar ve 40-50 yaş arasında pik yapar (47-49). Bununla beraber çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde de rozasea

gelişebilir (47). Erken evrelerde E/K oranı 1/3'dür. Erkeklerde rinofimaya, kadınlarda ise kronik seyri nedeni ile şiddetli emosyonel bozukluğa daha sık yol açar (47-49).

2.3.2. Etyopatogenez

Rozaseninin nedeni günümüzde kesin olarak bilinmemekte olup, muhtemelen yüzdeki damarsal duyarlılık ve/veya bozukluk zemininde multifaktöryel bir mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber rozaseanın çevresel etmenler ile tetiklendiği de bilinmektedir. Amerikan Ulusal Rozase Topluluğunun 1066 rozase hastasında yaptığı ankette tetikleyici etmenler arasında %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, %36 sıcak içecekler olarak bulmuştur (52). Ayrıca rozase hastalarının yaklaşık %30-40'ında aile hikayesi olmakla birlikte herhangi bir genetik belirteç saptanmamıştır (12).

Rozaseanın patogeneziyle de ilgili çok sayıda teori öne sürülmüştür. Bunlar arasında, birçok rozasea hastasında belirgin flaşing olması nedeniyle ensık iddia edilen teori derideki vasküler hemostazda görülen yapısal anormalliklerdir (54). Ayrıca rozasea hastalarında migren atakları daha sık gözlenmiş olup, vasküler etmenlerin patogenezdaki rolü migren ve rozasea ilişkisine dayanılarak da göstermişlerdir (52). Vasküler reaksiyona yol açarak flaşing ve telenjektazi oluşumunu kolaylaştıran etkenlerden birinde potent topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı olduğu saptanmıştır (54,55). Bunlar dışında yapılan çalışmalarda, rozasea hastalarının yüz damarlarının yapısını göstermek için ultrasonografi kullanılmış olup, kızarmanın olduğu bölgelerde yüzeysel damar ağının ve kan hacminin diğer bölgelere oranla daha fazla olduğu bulunmuştur (22).

Rozaseninin ortaya çıkışını sağlayan nedenlerden birinde nöropeptitler olduğu düşünülmektedir. Özellikle histamin, serotonin, bradikinin, prostoglandin, substans P, opioid peptid ve gastrin gibi çeşitli maddelerin süperfisyal dermiste kan akımını artırarak rozasede eritemin gelişmesinde rol oynadığı belirtilmektedir (56,57). Sık ve yoğun eritemde vasküler tonusun kaybına, küçük dermal damarların ve lenfatiklerin dilatasyonuna yol açar. Bu durum klinik görüntüde hastalardaki eritem alanlarında bulunan kırmızımtrak mor bir renk ve telenjektaziler şeklinde kendini gösterir (49).

Rozase hastalarında, santral sinir sisteminin hipertermiye verdiği fizyolojik yanıtın da bozuk olduğu görülmüş ve bu sistemde patogeneze rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu bozukluk aynı zamanda kızarıklık ataklarından da sorumlu tutulmuştur (52).

Rozase hastalarında matrix yapısında da bozukluklar saptanmış olup yapılan cilt biopsilerinde hem endotelial yıkım hemde dermal dejenerasyon izlenmiştir (62). Bununla birlikte, hastalardaki kızarma atakları sırasında, damar dışına sıvı ve protein kaçımasına bağlı oluşan dermal ödem ve düşük dereceli dermal inflamasyon nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür. İnflamatuar dokuda bulunan proteaz ve nötrofil elastazların da bu dejenerasyonda rolü olduğu düşünülmüştür (52).

Rozasede oksidatif sistemde de çeşitli değişiklikler gösterilmiştir. Örneğin, şiddetli rozase hastalarında oksidatif hasarın bir göstergesi olan malondialdehit düzeylerinde yükseklik ile antioksidan olan süperoksit dismutaz seviyesinde düşüklük izlenmiştir. Farklı çalışmalarda da yine reaktif oksijen metabolitlerinin bu hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiş (52).

Demodex spp ve HP gibi etkenlerinde rozase etyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. *Demodex spp* enfestasyonunun, kıl folikül duvarını parçalayarak hücre aracılıklı immün yanıtın uyarılmasına ve inflamatuvar lezyonların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmüştür. Bunun dışında *Demodex* parazitinin kendisinden çok üzerinde taşıdığı simbiyotik bakterilerin rozase gelişiminde sorumlu olabileceği de öne sürülmüştür (52). Ayrıca rozase tedavisinde kullanılan metranidazolün, *demodex* paraziti öldürerek etki gösterdiği düşünülmüştür. Ancak akarların ilacın yüksek konsantrasyonunda dahi yaşayabildikleri de bir çelişki olarak bilinmektedir (58). Rozaseli hastalarda HP enfeksiyonunun prevalansı artar (59). Bu enfeksiyon histamin, prostoglandin ve lökotrienler gibi vazoaaktif maddelerin seviyelerini artırır (54). Ayrıca HP'nin ürettiği güçlü vazodilatatör etkili nitrik oksit ve gastrin etkisiyle flushing oluşumunda etkili olabilir (60). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bu enfestasyonun rozasede doğrudan etkili olmadığı, özellikle eritematöz tipte şiddetlendirici bir etken olduğu öne sürülmüştür (61).

2.3.3. Klinik ve ayırıcı tanı

Rozase en sık yüz bölgesini, nadiren de saçlı deri, kulak arkası, boyun, göğüs V bölgesi, sırt ve ekstremiteler gibi bölgeleri tutar. Hastalarda kızarıklık atakları ile birlikte, telenjektaziler, inflamatuvar lezyonlar ve nadiren fimatöz değişikliklerin biri veya birkaçı bulunur (52). Mayıs 2004'de Amerikan Ulusal Rozase Derneği Uzmanları Komitesi tarafından yayınlanan ortak görüş raporuna göre rozasenin primer ve sekonder özellikleri belirlenmiş (62). Buna göre rozasenin eritematotelanjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler olmak üzere 4 alt tipi kabul edilmiştir.

Tablo 1. Rozaseada tanısal kriterler (62)

Primer bulgular (En az biri gerekli)	Sekonder bulgular (En az biri gerekli)
1-Flaşing (Epizodik eritem)	1-Yanma/batma hissi
2-Kalıcı eritem (Eritema konjestivum)	2-Plak
3-Papül ve püstüller	3-Kaba ve kuru deri
4-Telenjektaziler	4-Ödem
	5-Oküler bulgular
	6-Periferik (Extrafasial) tutulum
	7-Fimatöz değişiklikler

Bu sınıflamada önceleri rozase varyantı olarak kabul edilen granülomatöz veya lupoid rozase, rozase konglobata ve fulminans, Gr (-) veya halojenlere bağlı rozase, steroide bağlı akneiform erüpsiyon (steroid dermatiti) ve perioral dermatit gibi çeşitli dermatozlar rozase konsepti dışında bırakılmıştır (62).

1-Eritematotelanjektatik Rozase (ETR): Bu tip emosyonel stres, sıcak içecekler, alkol, baharatlı yiyecekler, egzersiz, sıcak banyo veya soğuk, sıcak hava gibi çeşitli uyarılara 10 dakikadan fazla süren uzamış eritem reaksiyonu ile seyretmektedir. Beraberinde yanma ve karıncalanma hisside olmakla birlikte terleme, baş dönmesi ve çarpıntı olmaz (39). Karakteristik olarak perioküler alan korunmuştur (63). Yüzün merkezi bölgelerinde kabalaşma ve deskuamasyon olabilir. Zamanla morumsu bir kızarma ve belirgin telenjektazilerle sonlanabilir (39)

2-Papülopüstüler Rozase (PPR): Kalıcı ve giderek yayılan eritemin üzerinde simetrik yerleşmiş santrofasyal papüller, daha az sıklıkla normal yüz florası içeren steril püstüller izlenir (64). Perioküler alan korunmuştur. Yanma ve acıma hissi ETR'den daha azdır. Komedonlar olmadığından A. vulgaristen kolayca ayrılır (59). Solid fasial ödem şeklindeki plaklar daha çok alın ve glabellada oluşur (47). Buradaki inflamatuvar lezyonlar flaşingin bir sonucu olup histolojik olarak kronik steril dermal selülit bulguları gösterir (53).

3-Fimatöz Rozase (FR): Rozase ile ilişkili lokalize doku büyümesi fima olarak bilinir. Genişlemiş foliküler açıklıklar, kalınlaşmış deri, nodülarite, konveks alanlarda irregüler yüzey sınırları ile karakterizedir. En sık burunda olmakla birlikte çenede, alında, göz kapaklarında, kulaktada olabilir (47). Rinofimanın da glandüler, fibröz, fibroanjiomatöz ve aktinik olmak üzere 4 tipi tanımlanmıştır. Fimatöz tip sıklıkla ET veya PPR ile birlikte yada onları takiben görülür (65).

4-Oküler Rozase (OR): Blefarit ve konjunktivit en sık görülen bulgulardır (66). Bunlar dışında irit, sklerit, hipopiyon, keratit görülebilir. Hastaların %20'sinde kutanöz semptomlardan önce, yarısında sonra, az bir kısmında ise birlikte ortaya çıkar (47). Göz tutulumu kadın ve erkekte eşit oranda görülür ve ileri yaşlarda oküler tutulumun görülme sıklığı daha fazladır. Göz tutulumunun hastalığın derideki şiddeti ile de ilgisi yoktur (46). Hastaların şikayetleri genellikle yabancı cisim hissi, yanma, batma, kuruluk ve ışığa duyarlılıktır (59). Şiddetli vakalarda rozase keratitit görme kaybına yol açabilir (47).

Granülomatöz rozase ise tek gerçek rozase varyantı olarak kabul edilir. Sarı-kahverengi veya kırmızı renkli, uniform, kutanöz papül yada nodüller monomorfik olarak yanaklarda ve ağız çevresinde bulunur (47). Genellikle adolosan dönemde ağır aknesi olan, yüz derisi kalın ve yağlı erkeklerde izlenir (12).

RozasenİN ayırıcı tanısında; akut kutanöz lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, dermatomyozit, fotoallerjik kontak dermatit, feokromastoma, karsinoid sendrom, ilacın indüklediği eritem, damping sendromu gibi yüz bölgesinde eritem yapabilen nedenler, akne vulgaris, folikülit ve papüler sarkoidoz ve sarkoidoz düşünülmelidir (47,57).

2.4. Deri sebum, pH ve nemi

2.4.1. Deri sebumu

İnsan sebace glandları palma plantar bölge dışında derinin tüm alanlarında bulunan, halokrin sekresyon yapan, multiasinar özellikte yapılardır. Gelişimleri kıl folikülleri ve epidermisin farklılaşması ile yakından ilgilidir (67). Vücut yüzeyinde dermis içerisinde gömülü olarak bulunurlar. Vücudun çoğu kısmında cm^2 'de yaklaşık 100 kadar yağ bezi vardır (68). Bu bezlerin çoğu kıl folikülüne bağlı olmakla birlikte dudak, göz kapakları, glans penis, labium minör ve meme uçları gibi derinin vücut boşluklarına geçiş bölgelerinde kıl folikülünden bağımsızdırlar ve direk deri yüzeyine salgı yaparlar (69,70). Sebace foliküller en sık yüzde görülür. Kulak arkası, göğüs üst kısmı, sırt, kolların üst dış kısmında belirgin alanlardır. Klinik olarak bu kısımlar vücudun diğer kısımlarından daha yağlıdır (19).

Bir sebositin ömrü hücre bölünmesinden halokrin salgılamaya kadar yaklaşık 21-25 gün arasındadır (71). Sebositler asinusun üst bölgelerine doğru göç edip kanala yaklaştıklarında içlerindeki yağ damlacıkları büyümüş ve hücreler olgun duruma gelmiş olur. Bu aşamada tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile lizise uğrayarak içeriklerini kanal lümenine boşaltırlar (69). Bu sebum içerisinde skualen, kolestrol, kolestrol esterleri, mum esterleri ve trigliseridler vardır. Kıl kanalı boyunca sebumun transportu esnasında bakteriel enzimlerle TG'ler hidrolize uğrar. Digiserid, monogliserid ve serbest yağ asitleri de orijinal yapıya eklenerek deri yüzeyine ulaşır (71).

Sebum yapımı rölatif olarak doğumda yüksektir. Fakat çok geçmeden azalır ve puberteye kadar düşük olarak kalır. Pubertede tekrar artar. Menarştan 1 yıl önce sebum yapımı başlar. Sebace bez gelişimini ve sebum yapımını temel olarak etkileyen ana faktörün androjen yapımı olduğu görülmüştür. Yetişkinlik döneminde bazal seviyede olan sebum yapımı yetişkin hayat boyunca sabit kalır. Kişiler hatta ırklar arasındaki sebum miktarının farklılığına rağmen biyokimyasal yapı dikkat çekecek kadar sabittir. Hemen hemen hiçbir diet tarafından etkilenmez (19).

Deri yüzeyindeki lipidler yağ bezlerinden veya epidermisin stratum korneum hücrelerinden kaynaklanır (72). Yüz gibi sebace bezlerden zengin alanlarda derinin yüzey lipidleri predominant olarak sebumdan gelişir. Oysa kol bölgesi gibi az sayıda sebace bez içeren alanlarda epidermal lipidlerin desteği daha fazladır (19).

İnsanlarda sebumun fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle birlikte aknenin nedenleri arasında yer aldığı ileri sürülmektedir. A. vulgaris hastalarında pubertede androjenlerin etkisiyle sebum üretimi, sebace foliküllerin genişliği ve sebace bezlerdeki lobüllerin sayısı artıp, sebace foliküllerde tıkanmaya neden olur (29). Bununla birlikte akne hastalarında sebumdaki linoleik asitlerin seviyesindeki rölatif düşüklüğün komedon oluşumunu kolaylaştırdığıda gösterilmiştir Ayrıca sebum içerisindeki skualenin hafif komedojenik, skualen peroksitlerininse güçlü komedojenik etkileride vardır (73). SC'un neminin devamlılığı için, sebumdaki TG'lerin hidrolizi ile ortaya çıkan gliserolün kritik öneme sahip olduğuda görülmüştür. En fazla ekzokrin bezlerden sekrete edilen IgA nedeniyle de deriyi bakteri ve fungal enfeksiyonlardan koruduğu gösterilmiştir (71).

Sebum yapımı sürekli ve nöral mekanizmalar tarafından kontrol edilmez. İnsan sebum üretiminin altında yatan temel mekanizma henüz tanımlanmamıştır (71). Bununla birlikte sebace glandların regülesyonunda rol oynayan bazı faktörler saptanmıştır. Bunlar:

1- Androjenler: Sebumun önemli miktarının yapımında sebace glandlarda androjenik stümlasyona ihtiyaç olduğu kabul edilmiştir. Tam androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebum sekresyonu olmadığı ve akne gelişmediği saptanmıştır (71). En etkin androjenler; testesteron ve dihidrotestesteron gibi 17-hidroksi β grubuna sahip olanlardır (69). Etkilerini yağ bezi büyüklüğü, hücre bölünmesini ve lipogenezisi artırarak gösterirler (69,74).

2- Östrojenler: Sebum üretiminde azalma sağlarlar (75). Ayrıca yağ bezlerini ya hipofiz gonodotropinlerini, dolayısıyla androjen üretimini baskılayarak yada testesteronun testesteron bağlayan globuline bağlanmasını artırarak inhibe ederler (69).

3- Retinoidler: İsoetretinoin (13-cis retinoik asit) sebum sekresyonunun en güçlü

farmakolojik inhibitördür. 2 haftalık bir kullanım ile sebum yapımındaki belirgin azalma gözlenebilir. Yağ bezlerinin çapı belirgin olarak azalmış, sebositler farklılaşmamış görülür. Ayrıca sebace lipidlerin karakteristik stoplazmik birikiminde de azalma izlenir (71).

5-Diğer: Bunlar dışında troid hormonlarının yağ bezi aktivitesinin korunmasında rol aldığı gösterilmiştir (75). Ayrıca deri ısısındaki her bir derecelik artışta sebum sekresyon hızı %10 artar. Uyku sırasında bu hız en yüksek seviyededir (69). Aşırı açlıktada sebum sekresyonu azalır (19). Yaş ve cinsiyette yağ bezi aktivitesinde önemlidir (76,77)

Sebum sekresyonu gravimetrik ve fotometrik tekniklerle ölçülebilir (78). Miktarı azaldığında kserozis, arttığında ise sebore meydana gelir. Her ikisinde çeşitli dermatolojik hastalıklarla ilişkilidir. Dermatologlar klinikte en fazla kserozis ile karşılaşır. Kserozisin 2 tipi vardır. Bunlardan biri olan sebestozisde, sebum yapımında azalma izlenir. İkincisi olan asteostozis yada atopik kseroziste ise epidermal lipidlerde defekt vardır. Her iki durumda klinik olarak benzerdir. Pratikte ayrılmasına gerek olmaz (19).

Kserozis; kış boyunca özellikle düşük nemli yerlerde, yaşlılarda, hijyen konusunda aşırı titiz insanlarda daha fazla görülür. Klinik görünümünde pürüzlülük, kuru görünüm ve eritem, skuam ve ekskoriasyonlar vardır. En erken değişiklikler; normal deri izlerinin arttığı, grimsi-beyaz, soluk, örümcek ağı benzeri görüntü oluşur. İlerleyici kuruluk sonucunda ince çatlaklar gelişebilir. Foliküler orifislerdeki kapanma sonucunda saçlar kırılır (79).

Kuru görünümlü derinin ayırıcı tanısında; iktiyozis vulgaris yada egzema krakualenin başlangıcı, AIDS, Hoghkin hastalığı, hipotroidizm, sarkoidoz, kronik çinko eksikliği, internal karsinoma ve nikotinic asit, isotretinoin, etretinat, simetidin gibi belli ilaçlarla birlikteliği tanımlanmıştır (79).

Sebore yada yağlı deri sık görülen bir fenomendir. Nazolabial katlantı, alın, retroaurikular bölge gibi sebace glandlardan zengin olan alanlarda parıltılı bir görüntü ve dokunulduğunda deri yağlı ve kirli hissi verir. Seborenin düzeyini belirleyen en

önemli faktör genetik yatkınlıktır. Sekonder olarak hormonlar rol oynar. Emosyonel ve nörolojik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca sebore A. vulgaris, Gr (-) folikülit, seboreik dermatit ve rozase gibi dermatozların çoğunda predispoze roldedir (19).

2.4.2. Deri pH

Derinin yüzeyinin asidik özellik gösterdiği uzun süredir bilinmekle birlikte bu asit yüzeyinin fonksiyonu yada orjini hakkında bugün bile az şey bilinmektedir. Asit yüzeyle ilgili daha önceki çalışmalarda bu asit örtünün başlıca ekzojen kaynaklardan, mikrobiyal çevreden, sebace ve ekrin glandlardan kaynaklandığı düşünülüyor (80).

Stratum korneumun asidik pH değerinin oluşmasındaki endojen faktörlerden biri, fosfolipidlerin sekretuar fosfolipaz A2 tarafından hidrolizinden ortaya çıkan serbest yağ asitleridir. Bunun yanında Na/ H pompası da deri asidifikasyonda görev alan endojen bir yoldur. SC rölatif olarak yüksek nemli ortamında geçerli olmayan, ancak bu durumun dışında asidifikasyona katkısı olan başka bir endojen yolda histidinden histidinaz yoluyla cis-ürokanik asit elde edilmesidir (80). Ekzojen mekanizmalar içerisinde ise, bakteriel lipaz yardımı ile TG'lerden SYA'lerinin oluşması vardır. Ayrıca ekrin ter bezlerinden salgılanan laktik asitlerde ekzojen yolla asit manto oluşumunu destekler (81).

Derinin bu asidik yapısının farklı görevleri olduğu düşünülmektedir. Bunlardan en önemlisi antibakterial etkidir. Yüzey pH değeri ve bu değer normal mikroflora gelişmesindeki katkısıyla ve derideki patojenlerin gelişmesine inhibisyonuyla ilgili önceki yayınlarda az sayıda çalışma vardır. Bu konudaki en güzel örnek diaper dermatididir. Diaper bölgesinin kronik olarak gayta ve idrara maruz kalması ile deri yüzey pH değeri yükselir ve antimikrobiyal bariyer yıkılır. Ayrıca nötral pH'da büyüeyebilen patojenler diaper dermatidi kötüleştirir. Sonuçta nötral pH, artan patojen büyümesi ve inflamatuvar sitokinlerin salınması ile bir kısır döngü oluşur (81).

Asit mantonun diğer önemli fonksiyonu da stratum korneumdaki β glukoserebrosidaz, asit sfingomyelinaz ve sekrete fosfolipaz A2 gibi önemli enzimlerin optimal çalışabilmesi için gerekli asit ortamı oluşturmaktır. Bu şekilde seramid

moleküllerinin ve SYA'lerinin üretimine katkıda bulunurlar. Bu ürünler epidermal permeabilite bariyer hemostazı için gereklidir. Bu bariyerdeki akut bozukluk deri yüzey pH'sında artışla sonuçlanır. Bariyerdeki düzelme ile beraber asit manto tekrar görülür (82).

Deri yüzey pH'sı deskuamasyonda da etkilidir. SC'daki birçok protein buradaki proteazlar ve enzimler tarafından yıkılır. Her proteazın korneo-desmozom komponentindeki kendi substratına etki ettiği optimal bir pH'sı vardır. Bu pH değerindeki değişiklikler anormal deskuamasyonu indükler ve skuamli deriyle sonuçlanır. Bu durumda en tipik örneği sabunun indüklediği kserotik deride alkali pH ile anormal deskuamasyonunun artışıdır (83-85).

SC'un pH değerindeki artış deri fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Bu durumun akut egzema, atopik dermatit, seboreik dermatit gibi bir çok kutanöz bozuklukla ilişkisi saptanmıştır. Bunun dışında iktiyozis ve *A. vulgariste* de deri pH değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (86). SC'un bütünlük ve sağlamlığındaki azalma derinin çözücü, deterjan ve minör travmalara olan hassasiyetini artacaktır (80). Atopik egzemada deri pH'sında önemli derecede yükselme sonucunda *S. aerius* gibi bakterilerin büyümesi indüklenir (81).

A. vulgariste deri pH'sının asidik olması *P. acnesin* büyüme hızını, ekzoenzim ve antijen üretim hızını, ekzoenzim stabilitesini ve enzim aktivitesini etkiler. Greenman *P. acnes* tarafından üretilen propiyonik asit, asetik asit ve SYA'lerinin deri asiditesini artırdığını ancak üretilen amonyum iyonlarının ise asiditeyi azalttığını bildirmiştir. Ayrıca folikül duvarının hasarı nedeniyle oluşan fosfat ve bikarbonat ta tampon görevi görür (87).

Bunun dışında hemodiyaliz hastalarında ve lepradan iyileşen kişilerde deri yüzey pH'sında yükseklik ve SC'un hidrasyonunda azalma bulunur. Otozomal dominant ve X'e bağlı resesif iktiyozlarda normalden farklı bir gradient ve deri yüzey pH'sı vardır (35) Ayrıca deri pH'sı derideki peroksidaz-aktivated reseptör aktivasyonunda bağlıdır. Bu reseptör aktivatörleri topikal olarak uygulandığında bariyer iyileşmesinde yetersizlik ve intraselüler Ca konsantrasyonunda değişime yol açar. Bunlar dışında karaciğer X reseptör aktivatörleri ise sekretuar fosfolipaz A2'nin

artışını indükler. Bunun sonucunda SC'un asidifikasyonu ve korneosit diferansiyasyonu stümüle olur (81).

2.4.3. Deri nemi

SC epidermisin en dış tabakası olup kompleks yapısı nedeniyle dış çevreden korunmada ve su kaybının önlenmesinde majör bariyerdir (79). Burdaki nem içeriği deri sağlığının korunmasında anahtar faktörlerden biridir (89). Bu bölgedeki suyun birikimi iki majör faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden biri korneositlerde bulunan NMF, diğeri ise korneositler arasındaki lipidlerin epidermisten trans epidermal su kaybı (TEWL) için bir bariyer şeklinde düzenli yapılandırılmış olmasıdır (90)

SC'un total kuru ağırlığının %5-30 kadarı NMF'dir. NMF; serbest aminoasitler, üre, laktat, ürokonik asit ve en önemlisi 2 pyrolidone- 5 karboksilik asiti içerir (79,91,92). Epidermal proteinler ve filagrin metabolizması sonucu NMF'ler oluşur. Filagrin proteolizinin başlayabilmesi dış ortamdaki su aktivitesine bağlıdır. Yani SC çevresindeki atmosferde bulunan nem oranının %100 olması durumunda bu proteoliz gerçekleşmez. İnvitro izole SC'da, yalnızca rölatif nem oranı %80-95 arasındaysa filagrin proteolizinin olduğu izlenmiştir. Bundan daha düşük veya yüksek nem düzeylerinde proteoliz bloke olur. Böylece SC, dış ortamda oluşan nem değerlerindeki değişikliklere, filagrin ve onun ürünlerinden NMF haline dönüşerek cevap verebilir. Nemli ortamlarda su bağlayıcı komponentler sadece en yüzeysel SC'da yapılabilir veya hiç üretilmeyebilir (92). NMF deriden çıkarılırsa su bağlama azalır, SC'un gücü ve elastikiyeti zayıflar.

SC'un total kuru ağırlığının %10-25 kadarı interselüler lipidlerden oluşur. Bunlar içerisinde; %40 oranında seramidler, %10 serbest yağ asitleri, %25 kolestrol ve kolesterol sülfat ile trigliseritler vardır (91,93). Bunlar dışında sfingomyelin gibi intraselüler lipidlerin hidrofilik polar grubu ile beraber de az da olsa su bulunur (91).

SC'un kuru ağırlığının yaklaşık %15-20 kadarını su oluşturur. Fakat bu oran dış çevrenin nemiyle uygun olarak değişebilir (93). Daha önce yapılan çalışmalarda SC'un esnekliği için içeriğinin en az %10 kadarının su olması gerektiği bildirilmiştir (91).

Su, deri yüzeyine epidermisten difüzyonla ve ekrin ter bezleri yoluyla ulaşır. TEWL yetişkinlerde yaklaşık olarak 85-170 ml/gündür. Çalışmayan, görülebilir terlemesi olmayan bir kişide palmoplantar bölgedeki ekrin ter bezlerinden görülen sıvı kaybı miktarı miktarı 300-500 ml/gündür. Çok sıcak durumlar da 2 lt/saat ter kaybedilebilir. Ayrıca epidermisten difüzyon yoluyla olan TEWL vücudun farklı kısımlarında değişmekle birlikte 0,2-0,6 mg/cm²/saattir (79).

Deri fonksiyonlarının regülasyonunda SC'da suyun tutulması önemli rol oynar. NMF, su ve epidermal lipidler SC'un fiziksel ve mekanik özelliklerini etkiler. Aynı zamanda deri hidrasyonunun ilaç penetrasyonunuda etkilediği iyi bilinmektedir. SC'un hidrasyonu azaldığında ve permabilite fonksiyonu bozulduğunda atopik dermatit, psöriazis vulgaris ve iktiyoz gibi bazı deri hastalıkları görülebilir. Ayrıca malnütrisyon (esansiyel yağ asitleri yetmezliği) ve psikolojik stres epidermal permabilite bariyer homeostazını değiştirebilir. Post menopozal kadınlarda da SC hidrasyonunun azaldığı görülmüştür. Ancak östrojenin sistemik verilmesi bu durumda iyileşmeye, topikal uygulanmasında deri elastikiyeti ve sertliğinde düzelmeye neden olur (35).

Atopik kuru deride bariyer fonksiyonunda yıkım görülür. TEWL artar ve su bağlama kapasitesi azalır. SC'daki seramid miktarında önemli derecede azalma izlenmiştir. Özellikle de seramid-1'deki azalma atopik dermatitli deride rapor edilmiştir (81). Bu hastalarda deride seramid metabolizmasının değişmesiyle sfingozinde azalma indüklenir. Sfingozin SC'da seramiden yapılıdır.Yapısal lipidlerden olan interselüler aralıktaki seramid SC'un su tutma niteliğinde kritik rol oynar. Sfingozin ise fizyolojik seviyede *S. aeriusa* karşı güçlü antimikrobial aktiviteye sahiptir. Böylece atopik dermatitli hastaların *S. aeriua* kolonizasyonuna karşı savunma sistemi kırılmış olur (79,81)

Bunun dışında Resesif X-linked lameller iktiyoz da, steroid sülfataz enzim yetmezliği nedeni ile kolesterol sülfat birikir. Böylece ortamdaki kolesterol azalır. Oluşan kolesterol sülfat/ kolesterol oranı anormalliği lipid organizasyonunun değişmesine neden olur. Buda interkorneosit lipid lamellerin yapısal düzeninde bozuklukla sonuçlanır (81). Ayrıca kolesterol sülfatın SC'da proteaz aktivitesi gibi bazı biyolojik rolleri de olduğu bilinmektedir. Bu durumda resesif X-linked lameller iktiyozda anormal deskuamasyonla sonuçlanır.(94).

Derinin su içeriğinin değerlendirilmesinde farklı metodlar kullanılabilir. Bunlar arasında su akımının analizi, ayrıca rezistans, kapasitans ve impedans gibi elektriksel ölçümler, ısı geçirgenliği, fotoakustik spektroskopi, viskoelastik özellikler, mikrodalga yayılımı, elektron-prob analizleri, nükleer manyetik rezonans inceleme vardır. Daha önce manyetik rezonans inceleme metoduyla yapılan bir çalışmada; topuk derisinde 2 farklı alandan yapılan görüntüleme sonucunda dış tabakadaki su içeriğinde external mekanizmalar ile değişiklik olabileceği, iç tabakalarda ise bu manüplasyonlarla değiştirilemediği görülmüş. SC'un orta tabakasının ise en yüksek su tutma kapasitesine sahip olduğu izlenmiş (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta grubu

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Polikliniğine Mayıs 2009 ile Eylül 2009 tarihleri arasında başvuran 12 yaş ve üzeri 30 akne vulgaris, 30 rozase hastası alındı. Kontrol grubu ise dermatolojik muayenesinde akne vulgaris ve rozase lezyonları saptanmayan , yaş ve cinsiyetleri hasta grupları ile uyumlu 60 bireyden oluştu.

Çalışmaya katılanların son 24 saat içerisinde yüzüne nemlendirici kullanmamış olması, ölçüm yapıldığı gün yüzünü sadece bir kez su ile yıkamış olması ve temizleyici ürün kullanmamış olması çalışmaya dahil olma kriterleri olarak belirlendi. Son 1 aydır akne vulgaris ve rozase için topikal ve sistemik tedavi alanlar, herhangi bir nedenle sistemik ilaç kullananlar, yüzde başka bir dermatolojik hastalığı olanlar (herpes enfeksiyonu, impetigo, perioral dermatit, seboreik dermatit, lupus eritematosus gibi), gebe ve laktasyon döneminde olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri, demodex spp sayısı, sebum-pH-nem değerleri kaydedildi.

3.2 Derinin sebum, nem, pH değerlerinin ölçümü

Derinin sebum, pH, nem değerlerinin ölçümünde Sebumeter SM 810, Corneometer CM 825, Skin-pH-meter pH 900 (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) kombine ünitesi ve bununla bağlantılı bir bilgisayar kullanıldı. Ölçüm bu kombine üniteye bağlı üç farklı probun sırasıyla alın, sağ yanak, burun ve

çene bölgelerine sebum için 30 saniye, pH için 3 saniye ve nem için 1-2 saniye teması sağlanarak yapıldı.

Bu kombine ünite, deri tipini belirleyen referans değerler yüzün bölgelerine ve cinsiyete göre farklılık göstermesi nedeni ile Sebumeter SM 810 kullanımında elde edilen μg sebum/ cm^2 deri değeri; alın, burun ve çene bölgesinde 100'den küçük ise deri tipi kuru, 100-220 arasında ise normal, 220 ve üstünde ise yağlı olarak belirtilmiştir. Yanaklarda ise deri tipi, sebum değeri 70'den küçük ise kuru, 70-180 arasında ise normal, 180'den büyük ise yağlı olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde Corneometer CM 825'de ölçülen değerler; bakılan tüm bölgeler için 50'nin altında ise çok kuru, 50-60 arasında ise kuru ve 60'ın üzerinde ise yeterli nem olarak değerlendirilmiştir. Skin-pH-meter pH 900'de ölçülen değerlerde ise kadınlar için; 3.5-4.3 arası asidik, 4.5-5.5 arası normal ve 5.7-6.5 arası alkali olarak belirtilmiştir. Erkeklerde ise 3.5-4.0 arası asidik, 4.3-5.5 arası normal ve 5.7-6.5 arasında alkali olarak değerlendirilmiştir.

Olguların yüz derisinin sebum, pH ve nemi; alın, sağ yanak, burun ve çene olmak üzere 4 farklı alanda tariflenen kombine ünite ile oda ısısında değerlendirildi.

3.3. Demodex varlığının araştırılması

DF yoğunluğu, yüzey alanı başına düşen parazit sayısı olarak kabul edildi. Buna göre 1 cm^2 alanda $\text{DF} \geq 5$ saptanması enfestasyon olarak değerlendirildi. Alın, sağ yanak, burun, çene olmak üzere toplam 4 standart bölge seçildi. Tüm hastalar ve kontrollerde DF yoğunluğuna bakıldı. DF, Parazitoloji Ünitesinde, standart yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) olarak adlandırılan noninvaziv yöntem kullanılarak arandı. SYDB, siyanoakrilat yapıştırıcı bulunan bir mikroskop lamının lezyon üzerine bastırılması ve yapışkan uygulanmış lamın deride 1 dakika tutulup kaldırılmasından ibarettir. Böylece pilosebace ünitlerin tepe kısımları, yüzey keratin tabaka ve bunların içeriklerinin kaldırılması sağlanır. Alınan örnekler bir lamelle kapatılmadan önce immersiyon yağı damlatılır. Canlı ve hareketli paraziti, kolayca ve doğru adlandırmak için; alınan örnekler ışık mikroskopunda X4, X10 ve X40 büyütmede incelenir. Mikroskopik olarak bakıldığında; yaklaşık 0.3-0.4 milimetre uzunluktaki parazitlerin, gövde ön yüzünde dört çift kısa ve kalın bacakları vardır. DF'un posterior segmenti uzun ve geniş, DB'in ise daha kısa ve oval şekillidir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma Verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13.0 version (SPSS Inc.,Chicago, USA) paket programı kullanılmıştır. Ölçülebilir değişkenlerin tanımlanmasında Aritmetik Ortalama(\bar{X}) \pm standart sapma (SD), kategorik verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde kullanıldı. Ölçülebilir değişkenlerin bazılarında normal dağılım göstermediği ($p < 0.05$), bazılarında ise normal dağılım gösterdiği ($p > 0.05$) Shapiro Wilk normallik testi ile saptandı Bu nedenle, grupların karşılaştırılmasında unpaired t testi ve Mann – Whitney U testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir tüm olgular çalışmaya alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalara ait bulgular

Çalışmamıza; 30 akne vulgaris, 30 rozasealı hasta, ayrıca yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 60 kişilik kontrol grubu alındı. Akne vulgaris hastaları, 15 erkek, 15 kadın, yaşları 15-28 arasında olup, yaş ortalaması 20.4 ± 4.0 olarak saptandı. Kontrol grubunun ise; 15 erkek, 15 kadın olup yaş ortalaması 23.6 ± 4.1 idi. Rozaseli hasta grubunun; 15 erkek, 15 kadın, yaşları 25-72 arasında olup, yaş ortalaması 46.5 ± 13.0 olarak saptandı. Kontrol grubunu, yaşları 27-75 arasında değişen 15 erkek, 15 kadın oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 47.6 ± 11.3 idi.

Akne vulgarisli hastalarda 5, kontrol grubunda ise 2 kişide $DF \geq 5$ saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.423$). Ayrıca rozase hastalarında 10, kontrol grubunda 3 kişide $DF \geq 5$ bulundu. Burda ise gruplar arasında fark vardı ($p=0.028$).

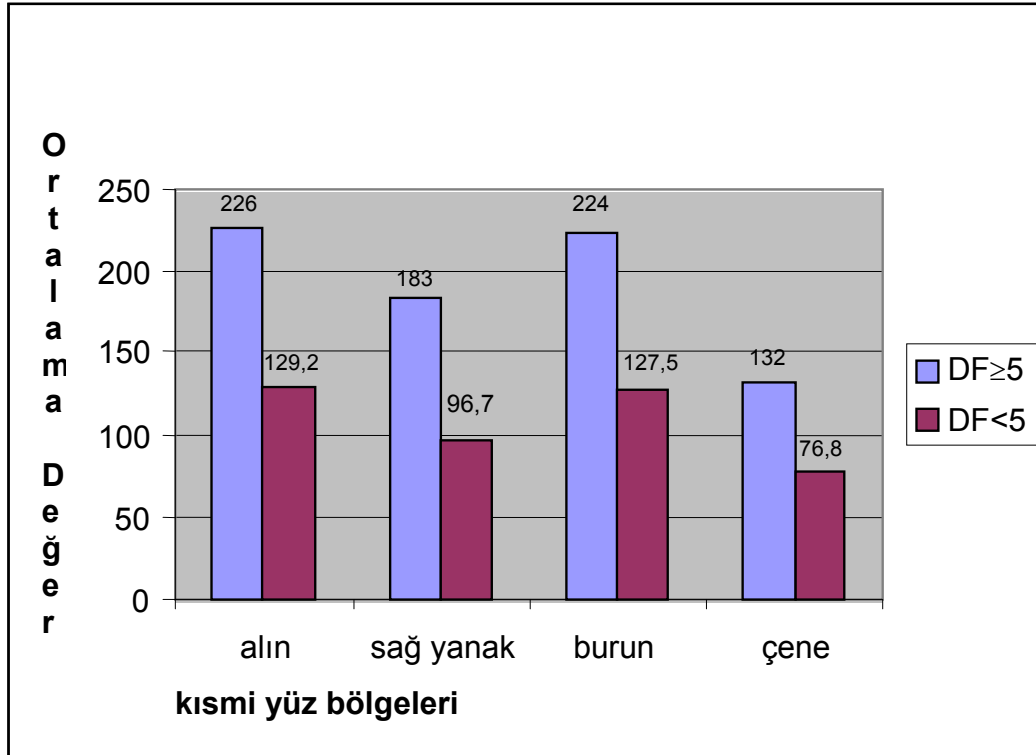
4.2. Gruplara göre sebum değerleri ($\mu\text{g sebum/cm}^2$ deri) ölçüm sonuçları

Akne vulgaris grubunda sırasıyla sebum değerinin ortalaması; alın bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 226.0 ± 3.1 , $DF < 5$ olanlarda 129.2 ± 63.9 bulunup ark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Sağ yanak bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 183.0 ± 2.3 , $DF < 5$ olanlarda 96.7 ± 45.9 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). Burun bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 224.2 ± 3.5 , $DF < 5$ olanlarda 127.5 ± 49.4 bulunup fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). Çene bölgesinde ise, $DF \geq 5$ olanlarda 132.3 ± 1.1 , $DF < 5$ olanlarda 76.8 ± 32.9 bulunup burda da fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$). (Tablo 2)

Tablo 2. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyetinin sebum değeri (μg sebum/ cm^2 deri) yönünden karşılaştırılması

Alanlar	$DF \geq 5$ olanlarda sebum değeri $\bar{X} \pm SD$	$DF < 5$ olanlarda sebum değeri $\bar{X} \pm SD$	p değeri	Deri tipi
Alın	226.0 ± 3.1	129.2 ± 63.9	$p=0.001$	yağlı
Sağ yanak	183.0 ± 2.3	96.7 ± 45.9	$p=0.003$	yağlı
Burun	224.2 ± 3.5	127.5 ± 49.4	$p=0.003$	yağlı
Çene	132.3 ± 1.1	76.8 ± 32.9	$p=0.02$	yağlı

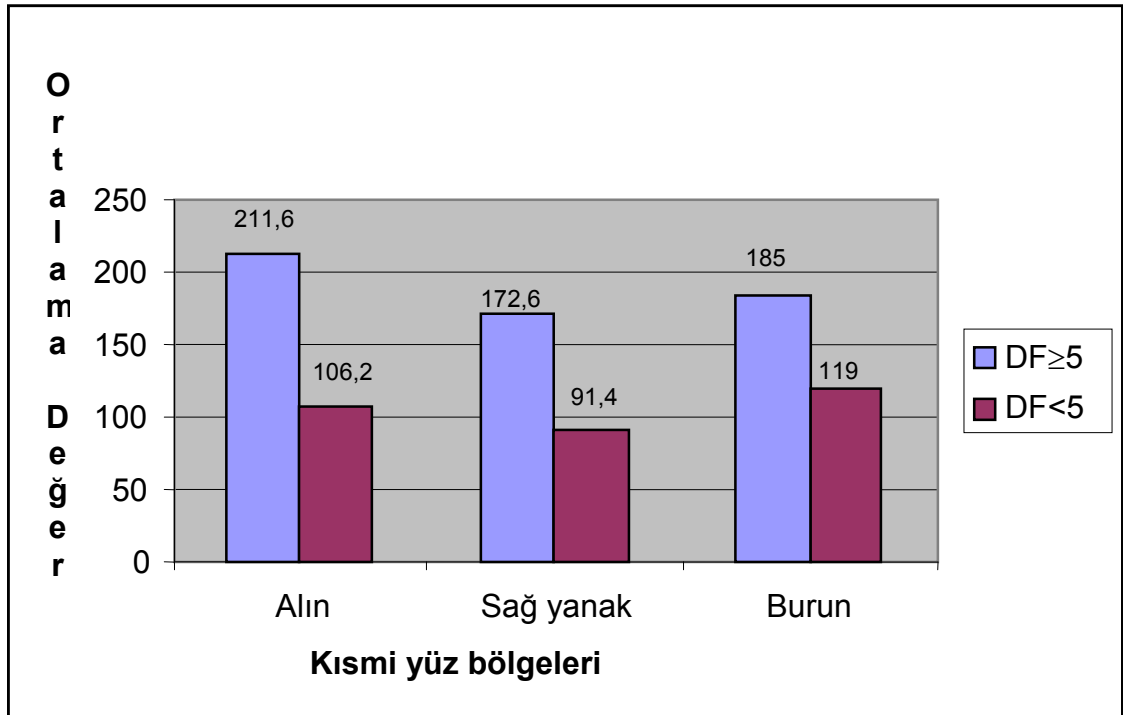


Şekil 1. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgelerine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile sebum değeri (μg sebum/ cm^2 deri) arasındaki ilişki

Rozase grubunda sırasıyla sebum değerinin ortalaması; alın bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 211.6 ± 40.6 , $DF < 5$ olanlarda 106.2 ± 34.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Sağ yanak bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 172.6 ± 33.7 , $DF < 5$ olanlarda 91.4 ± 28.8 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Burun bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 185.0 ± 63.6 , $DF < 5$ olanlarda 119.0 ± 37.0 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.027$). Çene bölgesinde demodex sayısı 5 ve üzerinde olan olgu olmadığından karşılaştırma yapılamadı. (Tablo3)

Tablo 3. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile sebum değeri (μg sebum/ cm^2 deri) yönünden karşılaştırılması

Alanlar	$DF \geq 5$ olanlarda sebum değeri $X \pm SD$	$DF < 5$ olanlarda sebum değeri $X \pm SD$	p değeri	Deri tipi
Alın	211.6 ± 40.6	106.2 ± 34.5	$p=0.0001$	normal
Sağ yanak	172.6 ± 33.7	91.4 ± 28.8	$p=0.0001$	normal
Burun	185.0 ± 63.6	119.0 ± 37.0	$p=0.027$	normal



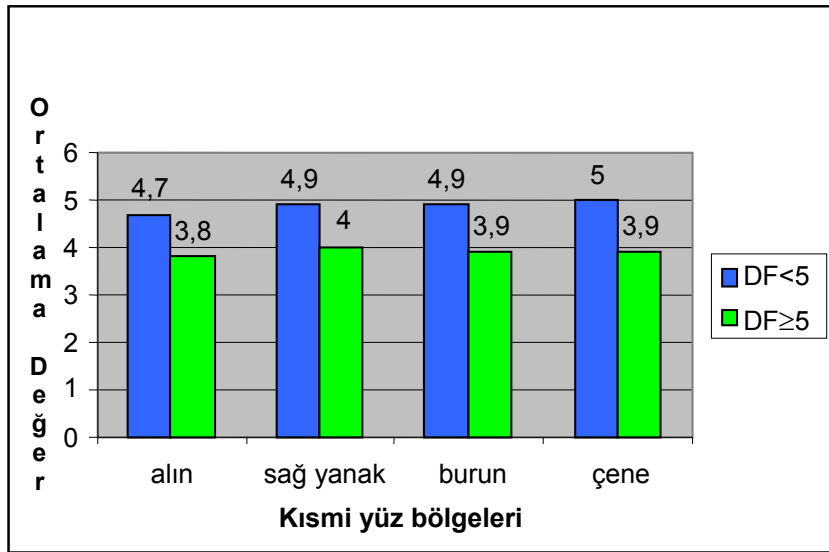
Grafik 2. Rozasea hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile sebum değeri (μg sebum/ cm^2 deri) yönünden karşılaştırılması

4.3. Gruplara göre pH değerleri ölçüm sonuçları

Akne vulgaris grubunda sırasıyla pH değerinin ortalaması; alın bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 3.8 ± 0.2 , $DF < 5$ olanlarda 4.7 ± 0.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Sağ yanak bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 4.0 ± 0.3 , $DF < 5$ olanlarda 4.9 ± 0.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.006$). Burun bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 3.9 ± 0.2 , $DF < 5$ olanlarda 4.9 ± 0.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Çene bölgesinde ise, $DF \geq 5$ olanlarda 3.9 ± 0.1 , $DF < 5$ olanlarda 5.0 ± 0.7 bulunup burda da fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$). (Tablo4)

Tablo 4. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile pH arasındaki ilişki

Alan	$DF \geq 5$ olanlarda pH değeri X + SD	$DF < 5$ olanlarda pH değeri X + SD	p değeri	Deri tipi
Alın	3.8 ± 0.2	4.7 ± 0.5	$p=0.001$	asidik
Sağ yanak	4.0 ± 0.3	4.9 ± 0.5	$p=0.006$	asidik
Burun	3.9 ± 0.2	4.9 ± 0.5	$p=0.001$	asidik
Çene	3.9 ± 0.1	5.0 ± 0.7	$p=0.02$	asidik

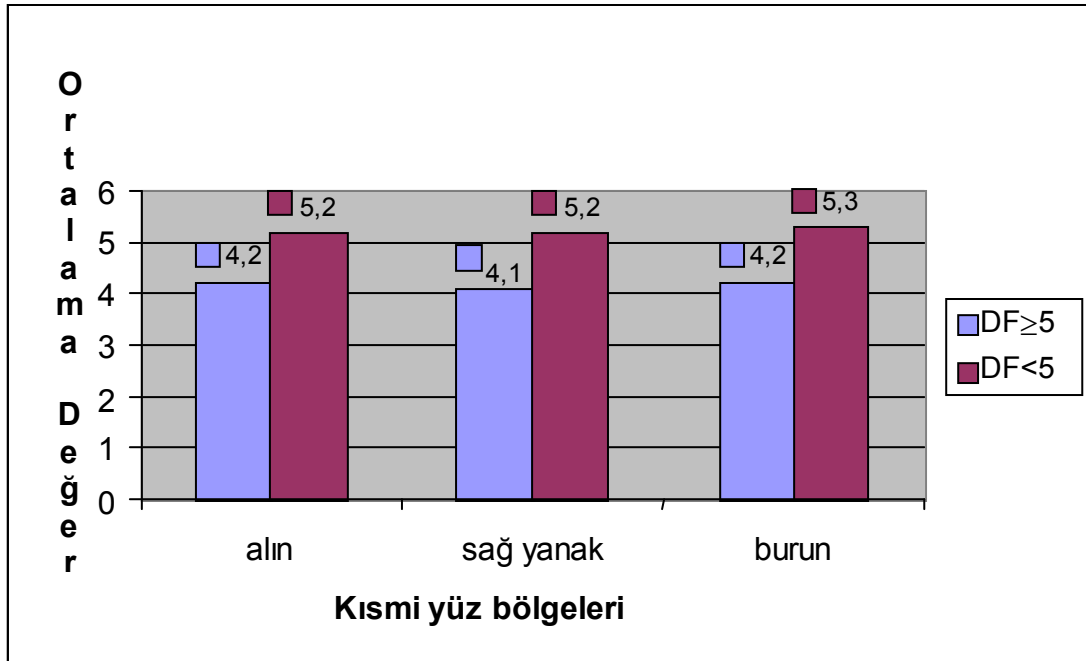


Grafik 3. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile pH arasındaki ilişki

Rozase grubunda sırasıyla pH değerinin ortalaması; alın bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 4.2 ± 0.6 , $DF < 5$ olanlarda 5.2 ± 0.7 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Sağ yanak bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 4.1 ± 0.5 , $DF < 5$ olanlarda 5.2 ± 0.6 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Burun bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 4.2 ± 0.8 , $DF < 5$ olanlarda 5.3 ± 0.7 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$). Çene bölgesinde demodex sayısı 5 ve üzerinde olan olgu olmadığından karşılaştırma yapılamadı.(Tablo5)

Tablo 5. Rozase hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile pH arasındaki ilişki

Alan	$DF \geq 5$ olanlarda pH değeri $X \pm SD$	$DF < 5$ olanlarda pH değeri $X \pm SD$	p değeri	Deri tipi
Alın	4.2 ± 0.6	5.2 ± 0.7	$p=0.001$	Asidik
Sağ yanak	4.1 ± 0.5	5.2 ± 0.6	$p=0.0001$	Asidik
Burun	4.2 ± 0.8	5.3 ± 0.7	$p=0.009$	Asidik



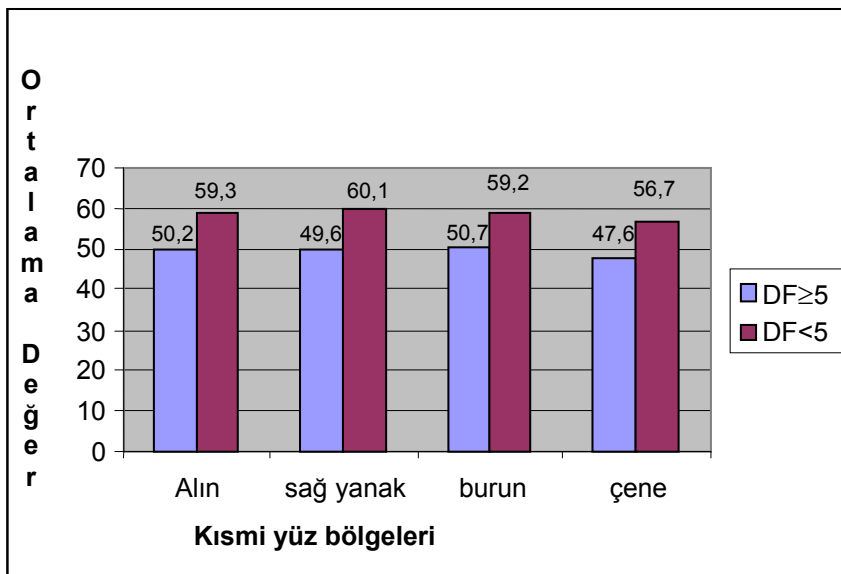
Grafik 4. Rozase hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile pH arasındaki ilişki

4.4. Gruplara göre nem değerleri ölçüm sonuçları

Akne vulgaris grubunda sırasıyla nem değerinin ortalaması; alın bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 50.2 ± 10.0 , $DF < 5$ olanlarda 59.3 ± 7.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.08$). Sağ yanak bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 49.6 ± 9.7 , $DF < 5$ olanlarda 60.1 ± 7.2 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Burun bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 50.7 ± 4.1 , $DF < 5$ olanlarda 59.2 ± 5.2 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). Çene bölgesinde ise, $DF \geq 5$ olanlarda 47.6 ± 0.5 , $DF < 5$ olanlarda 56.7 ± 6.3 bulunup burda da fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$).

Tablo 6. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile nem arasındaki ilişki

Alan	$DF \geq 5$ olanlarda nem değeri $X \pm SD$	$DF < 5$ olanlarda nem değeri $X \pm SD$	p değeri	Deri tipi
Alın	50.2 ± 10.0	59.3 ± 7.5	$p=0.08$	Anlamlı değil
Sağ yanak	49.6 ± 9.7	60.1 ± 7.2	$p=0.04$	Çok kuru
Burun	50.7 ± 4.1	59.2 ± 5.2	$p=0.01$	Kuru
Çene	47.6 ± 0.5	56.7 ± 6.3	$p=0.01$	Çok kuru

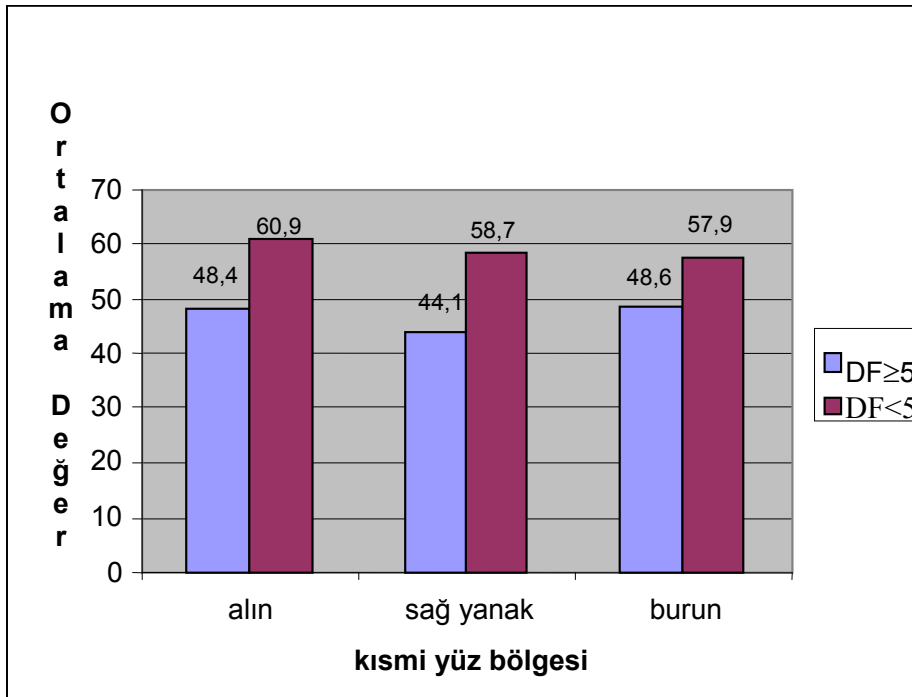


Grafik 5. Akne vulgaris hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile nem arasındaki ilişki

Rozase grubunda sırasıyla nem değerinin ortalaması; alın bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 48.4 ± 6.7 , $DF < 5$ olanlarda 60.9 ± 7.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$). Sağ yanak bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 44.1 ± 2.7 , $DF < 5$ olanlarda 58.7 ± 8.8 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Burun bölgesinde, $DF \geq 5$ olanlarda 48.6 ± 8.6 , $DF < 5$ olanlarda 57.9 ± 6.5 bulunup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.017$). Çene bölgesinde demodex sayısı 5 ve üzerinde olan olgu olmadığından karşılaştırma yapılamadı.(Tablo7)

Tablo 7. Rozase hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile nem arasındaki ilişki

Alan	$DF \geq 5$ olanlarda nem değeri $X \pm SD$	$DF < 5$ olanlarda nem değeri $X \pm SD$	p değeri	Deri tipi
Alın	48.4 ± 6.7	60.9 ± 7.5	$p=0.0001$	Çok kuru
Sağ yanak	44.1 ± 2.7	58.7 ± 8.8	$p=0.0001$	Çok kuru
Burun	48.6 ± 8.6	57.9 ± 6.5	$p=0.017$	Çok kuru



Grafik 6. Rozase hastalarında yüz bölgesine göre *Demodex spp* mevcudiyeti ile nem arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Demodex spp esas olarak yüzü etkileyen, sağlıklı bireylerin derisinde de bulunan saprofitik bir parazittir. Yaşlıların yaklaşık %100'ünde kıl foliküllerinde yada sebace bezlerde bulunan bu parazit cm^2 'de $DF \geq 5$ bulunduğunda veya dermise invaze olduğunda patojen kabul edilir (9). Yüzün sebace gland sayısı ve sebum yapımının belirgin olduğu yerlerde en yüksek konsantrasyonda bulunurlar (22).

Litaratürü araştırdığımızda *A. vulgaris* hastalarında deri sebum, pH ve nem düzeyinin *Demodex spp* gelişimi üzerine etkisi ile ilgili sadece bir çalışmaya rastladık. Okyay ve arkadaşları akne vulgarisli hastalarda sebum-akne-DF ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında seboreik deride DF'yi, normal ve kserotik deriye göre daha fazla bulmuşlardır. Ancak hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.105$) (97). Bunun dışında Baysal ve arkadaşları (98) 101 *A. vulgaris*linin %11.8'inde, Polat ve arkadaşları (99) ise 78 *A. vulgaris*linin %15.38'inde DF saptamışlardır. Çalışmamızda *A. vulgaris*lilerde $DF \geq 5$ hasta sayısı kontrol grubuna göre yüksek olmamakla birlikte alın, sağ yanak, burun ve çene bölgelerinin herbirinde $DF \geq 5$ olanlarda, $DF < 5$ olanlara göre, sebum miktarını daha yüksek, pH'yı daha asidik ve nem düzeyini de kuru yada çok kuru olarak bulduk. Alın bölgesindeki nem değeri hariç bütün değerlerde fark istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Ancak bu durumda tek başına sebum miktarının *A. vulgaris*te DF gelişiminde yeterli olmadığını muhtemelen sebum konfigürasyonunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Biz bu durumu demodex parazitlerinin yaşam alanının pilosebase üniteye bulunmasına bağlamaktayız. Çünkü artmış sebum üretimi ve bozuk

keratinizasyon *Demodex spp* için uygun bir yaşam ortamı oluşturmakta olup, bu parazitler sebun ve epitel artıklarıyla beslenmektedir (1). Ayrıca insan sebununun %50-57.5 TG+SYA, %1.5-7 kolesterol, % 2-3 kolesterol esteri, %11-12 skualen ve %17-26 mum esterlerinden oluştuğu gösterilmiştir (95,96). Sebunun büyük kısmını oluşturan SYA'leri ve TG'lerin deri asiditesinin sağlanmasında önemli katkıları olduğuda bilinmektedir (81). *Demodex spp* parazitlerinin yaşam alanlarında sebunun bu özelliğinden dolayı asidik özellikte olduğunu düşünerek, normalde mikroorganizmalara karşı koruyucu olan bu asit ortamın, parazitlere etki etmediğini hatta varolabilmelerini kolaylaştırdığını düşünmekteyiz. Ayrıca derideki nem düzeyinin azalmasıyla klinikte görülen kuruluk, çatlamlar ve deskuamasyonun, deri hemostazının sürdürülmesinde kritik role sahip olan deri bariyer fonksiyonunda değişmeye neden olmakta ve bu durum derinin genel kalitesinin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır (79). Bariyer fonksiyonundaki bozukluğun sekonder bir sonuçtan ziyade farklı deri hastalıkları için kritik bir faktör olduğuda belirtilmektedir (81). Bundan dolayı deri bütünlüğündeki her türlü azalmanın, parazitlerin invazyonunu kolaylaştırıp enfestasyonu başlatabileceğini düşünmekteyiz.

Rozase etyolojisi tam olarak bilinmeyen bununla birlikte, multifaktöryel olarak değerlendirilen bir hastalıktır. Bu hastalığın patogenezinde temel olarak, damarsal aşırı veya bozuk aktivite suçlanmaktadır (52). Ayrıca hastalığın etyolojisinde *Demodex spp* önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Papiller dermal damarlardaki kan akımında artış, demodex ssp için favori bir yaşam alanı yada dermise invaze olma imkanı sağlar. Ayrıca bu parazitlerin foliküler açıklığı mekanik olarak tıkayarak yada mikroorganizmalara vektör görevi görerek de rozase lezyonlarının gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (22)

Litaratürde rozase hastalarında deri sebun, pH ve nem değerlerinin *Demodex spp* gelişimi üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Sadece rozaseli hastalarda yapılan çalışmalarda Sibenge (100) 25 hastanın 20'sinde, Basta (101) 50 rozaseli hastanın 43'ünde deri biyopsi örneklerinde DF'ye rastladıklarını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da sağlıklı kontroller ile papülopüstüler rozaseli hastalar karşılaştırılmış ve *Demodex spp* prevalans ve dansitesinin istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur (102). Bizde çalışmamızda rozaseli hastalarda DF \geq 5 hasta sayısını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık.

Ayrıca alın, sağ yanak ve burun bölgelerinin herbirinde $DF \geq 5$ olanlarda, $DF < 5$ olanlara göre, sebum miktarını normal, pH'yı daha asidik ve nem düzeyini de çok kuru olarak bulduk. Tüm değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. Sadece çene bölgesinde $DF \geq 5$ hasta olmadığından değerlendirme yapılamadık. Bu durum *Demodex spp* sayısının artmasında sebumun tek başına değilde pH ve nem düzeyi ile beraber etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bazı insan lökosit antijen (HLA) genlerini taşıyan kişilerin belli hastalıkları geliştirmeye daha yatkın olduğu bilinmektedir. Psoriasis vulgaris, alopesi areata ve atopik dermatit gibi hastalıklar ile HLA fenotipi arasında korelasyon saptanmıştır (53). Akilov ve Mumcuoğlu'nun, demodex enfestasyonu ile HLA fenotipleri arasında bir birliktelik olup olmadığını saptamak için yaptıkları çalışmada, HLA A2 fenotipsiz hastalarda; CD8 sayısında düşüklük, lökositlerin fonksiyonel aktivitesinde azalma, IgA konsantrasyonunda artış, derin papüler ve papülopüstüler formlarda daha fazla izlenme, büyük deri alanlarında daha fazla etkilenme görülmüş. Bu alelin koruyucu rol aldığı ileri sürülmüştür (88).

Bununla birlikte insan demodikozisi ile HLA CW2 haplotipi arasında 5 kat, CW4 haplotipi arasında ise 3.1 kat birliktelik saptanmış. Demodikozisli hastalarda CW2 ve CW4 genleri varsa doğal öldürücü hücre sayısında da azalma izlenmiştir. Ayrıca A3-CW4, A3-CW2, A3-B17, A3-B35 ve B35-CW4 haplotipleri ile demodikozis arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur (53).

Demodex spp parazitleri rozasenın patogenezinde etkili olurken, sebum değerlerinde değişikliğe yol açacak muhtemel bir neden oluşturmamaktadır. Dolayısıyla rozase etyolojisinde rol oynadığı düşünülen demodex parazitlerinin daha fazla (+)'liğinin olduğu bölgede sebumda bir değişiklik beklenmemektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde normal düzeydeki sebum miktarı ile düşük pH ve nem düzeylerinin DF için patojeniteyi kolaylaştırdığını düşünmekteyiz. Ancak *Demodex spp* enfestasyonu ile sebum, pH ve nem değerleri arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyabilmek için çok sayıda yeni çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR.

1. Akne vulgaris hastalarında deri sebumu bakımından alın ($p=0.0001$), sağ yanak ($p=0.0003$), burun ($p=0.003$) ve çenede ($p=0.02$) $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür.
2. Akne vulgaris hastalarında deri pH değeri bakımından alın ($p=0.001$), sağ yanak ($p=0.006$), burun ($p=0.001$) ve çenede ($p=0.002$) $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür.
3. Akne vulgaris hastalarında deri nem değeri bakımından sağ yanak ($p=0.04$), burun ($p=0.01$) ve çenede ($p=0.01$) $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür.
4. Akne vulgaris hastalarında deri nem değeri bakımından alında $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmemiştir ($p=0.08$)
5. Rozase hastalarında deri sebum değeri bakımından alın ($p=0.001$), sağ yanak ($p=0.0001$), burun ($p=0.027$) $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür.
6. Rozase hastalarında deri pH değeri bakımından alın ($p=0.001$), sağ yanak ($p=0.0001$), burun ($p=0.009$) $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür.

7. Rozase hastalarında deri nem değeri bakımından alın ($p=0.0001$), sağ yanak ($p=0.0001$), burun ($p=0.017$) $DF \geq 5$ olanlar ile $DF < 5$ olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür.

8. Akne vulgaris ile kontrol grubu arasında $DF \geq 5$ hasta sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmemiştir ($p=0.423$).

9. Rozase ile kontrol grubu arasında $DF \geq 5$ hasta sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmüştür ($p=0.028$).

7.ÖZET

Amaç: Demodex spp, insanlarda en sık görülüp pilosebase ünitlerde bulunan ektoparazitlerdir. Sayısı cm^2 'de 5'den fazla olursa veya dermise penetrasyon gösterirse patojen kabul edilmektedir. Akne vulgaris (A. vulgaris) de yine pilosebase ünitenin komedon, papül, püstül ve nodüllerle karakterize inflamatuvar bir hastalığıdır. Başlıca gençlik döneminde görülmekle beraber her her yaşta oluşabilir. Rozase ise özellikle yüzü etkileyen geçici ve sonrasında kalıcı eritem, telenjektazi, papüller ve püstüller ile karakterize kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekle birlikte erkeklerde şiddetli formlarına daha sık rastlanır. Deri vücudun en büyük organ sistemi olup sebum, pH ve nem düzeyi gibi biyofiziksel özellikleri ile immün yanıt, bariyer özelliği ve metabolizma gibi birçok farklı işlevi yerine getirir. Bu çalışmada demodikozis, A. vulgaris ve rozase hastalarında sebum, ph ve nem düzeylerinin Demodex spp gelişimine etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Mayıs 2009–Eylül 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran klinik olarak A. vulgaris ve rozase tanısı almış her gruptan 30 hasta (Her grupta 15 erkek, 15 kadın; ortalama yaş A. vulgariste 20.4 ± 4.0 , rozasede 46.5 ± 13.0) dahil edildi. Kontrol grubu olarak her iki grup hastalığı ve bunlarla ilişkili hastalıkları olmayan 60 kontrol (A. vulgaris için 15 erkek, 15 kadın; ortalama yaş 23.6 ± 4.1 , rozase içinse 15 erkek ,15 kadın; ortalama yaş 50.6 ± 11.7) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar ve kontrol grubunda deri sebum, ph ve nem

düzeyleyri Sebumeter SM 810, Corneometer CM 825, Skin-pH-meter pH 900 (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) kombine ünitesi ile ölçüldü.

Bulgular:A. Vulgarisli hastaların alın, sağ yanak, burun ve çene bölgelerinin herbirinde $DF \geq 5$ olanlarda deri yağlı, asidik, kuru veya çok kuru saptanırken alın bölgesindeki nem değeri hariç tüm değerlerde $DF < 5$ olanlara göre fark anlamlıydı. Rozase hastalarınınsa alın, sağ yanak ve burun bölgelerinin herbirinde $DF \geq 5$ olanlarda deri normal düzeyde yağlı, asidik, çok kuru saptanırken, tüm değerlerde $DF < 5$ olanlara göre fark anlamlıydı. Sadece çene bölgesinde $DF \geq 5$ hasta olmadığından karşılaştırma yapılamadı

Sonuç: A. vulgaris hastalarında derinin yağlı, asidik, ve kuru veya çok kuru olması, rozase hastalarında ise derinin normal yağ düzeyinde, asidik ve çok kuru olması Demodex spp gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör olduğu görüldü. Ancak bu ilişkinin daha fazla anlaşılabilmesi için çok sayıda hastadan oluşan geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Demodex folliculorum, A. vulgaris, rozase, sebum, pH, nem

ABSTRACT

Aim: Demodex spp, found in pilosebaceous unit, are ectoparasites which are mostly encountered among people. They are considered pathogen if the number is over 5 per cm² or they show dermis penetration. Acne vulgaris (A. vulgaris) is also an inflammatory disease of pilosebaceous unit characterized by blackheads, papules, pustules and nodules. They are usually seen in the youth; however, they can occur at all ages. Rosacea is a chronic inflammatory skin disease, which particularly affects the face, and characterized by temporary or permanent erythema, telangiectasia, papules and pustules. Although it is seen more among women, men experience more intense forms of the disease. The biggest organ system of the body; the skin has various functions such as immune response, barrier and metabolism thanks to its biophysiological features such as sebum, pH and moisture. The study aims to determine if the levels of sebum, pH and moisture affect the development of Demodex spp in the patients of demodicosis, A. vulgaris and rosacea.

Materyals and Methods: The study focuses on 30 patients from each group of A. vulgaris and rosacea patients, who applied to İnönü University Medical Faculty Dermatology Policlinic between the dates May 2009 and September 2009 and were diagnosed clinically. (Each group has 15 men and 15 women, average age is 20.4±4.0 for A. vulgaris, and 46.5±13.0 for rosacea) For control group, 60 control subjects were included among whom there are subjects with the disease of each group and subjects with no related disease. (For A. vulgaris, 15 men and 15 women, average age is 23.6±4.1; for rosacea 15 men and 15 women, average age is 50.6±11.7). For all patients and control group, the levels of skin sebum, ph and moisture has been measured by combined unit of Sebumeter SM 810, Corneometer CM 825, Skin-pH-meter pH 900 (Courage+Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany).

Results: Among the patients of *A. vulgaris*, while the skin of forehead, right cheek, nose and chin regions have been found out to be oily, acidic, dry and very dry for the ones with $DF \geq 5$, the difference was significant in all regions except for the moisture in the forehead region compared to the ones having $DF < 5$. Among rosacea patients, while the skin of forehead, right cheek and nose was normal oily, acidic and very dry for the ones with $DF \geq 5$, the difference in all other values was significant compared to the ones with $DF < 5$. Since there have been no patients with $DF \geq 5$ on the chin region, no comparison could be carried out.

Conclusion: It has been observed that the oily, acidic, and dry and very dry skin for patients of *A. vulgaris*; normal level of oil, acidic and very dry skin for rosacea patients, are facilitating factors for the development of *Demodex* spp. However, since there is no pre-existing studies made on the effect of the level of sebum, pH and moisture on *Demodex* spp development in two diseases, extensive studies involving more patients are required to understand the relation better.

Keywords: *Demodex folliculorum*, *A. vulgaris*, rosacea, sebum, pH, moistur

KAYNAKLAR

1. Bama B, Sticherling M. Demodicidosis Revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 3-6.
2. Roihu T, Kariniemi A-L. Demodex mites in acne rosacea. *Journal of Cutaneous Pathology.* 1998; 25: 550-552.
3. Basta-Juzbasic A, Subic JS, Ljubojevic S. Demodex folliculorum in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clinics in Dermatology.* 2002; 20: 135-140.
4. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (case reports). *Br J Dermatol.* 2001; 144: 139-142.
5. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: A clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 453-462.
6. Stephen MP, Thomas JH, Steven LD. Pustular folliculitis associated with Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15: 1159-1162.
7. Forstinger C, Kitler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 775-777.
8. Emre S, Aycan OM, Atambay M, Bilak S, Daldal N, Karıncaoglu Y. What is the importance of Demodex folliculorum in Behçet's disease? *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2009; 33: 158-161.
9. Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O, Esrefoglu M. The Clinical Importance of Demodex folliculorum Presenting with Nonspecific Facial Signs and Symptoms. *J Dermatol.* 2004; 31: 618-626.
10. Farina MC, Requena L, Sarasa JL, Martin L, Escalonilla P, Soriano ML, Grilli R, Castro De A. Spinulosis of the face as a manifestation of demodicidosis. *Br J of Dermatol.* 1998; 138: 901-903.

11. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalılar. Dermatoloji'de. Edt. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı.1. Cilt. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
12. Erbağcı Z. Rozasea: Sınıflama ve Etyopatogeneizde Son Görüşler. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005; 15: 105-116.
13. Tüzün Y. Derinin yapısı ve gelişmesi. Dermatoloji'de. Edt. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı.1. Cilt. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
14. Markham T, Kennedy F, Collins P. Topical sucralfate for erosive irritant diaper dermatitis. Arch Dermatol 2000; 136: 1199-1200.
15. M.Q. Man, S.J. Xin, S.P. Song, S.Y. Cho, X.J. Zhang, C.X. Tu, K.R. Feingold, P.M. Elias. Variation of Skin Surface pH, Sebum Content and Stratum Corneum Hydration with Age and Gender in a Large Chinese Population. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22: 190-199.
16. B Mila, Sterke J, Caspers PJ, Puppels GJ. Depth profiling of Stratum corneum hydration in vivo: a comparison between conductance and confocal Raman spectroscopic measurements. Experimental Dermatology. 2009; 18: 870-876.
17. Hanson KM, Behne MJ, Barry NP, Mauro TM, Gratton E, Clegg RM. Two-photon fluorescence lifetime imaging of the skin stratum corneum pH gradient. Biophys J. 2002; 83: 1682-1690.
18. Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. J Invest Dermatol. 2001;117:44-51.
19. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Dermatology. 3. baskı. Berlin, Springer Verlag; 2009;993-1018.
20. Marrakchi S, Maibach HI. Biophysical parameters of skin: map of human face, regional and age-related differences. Contact Dermatitis 2007; 57: 28-34.
21. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis?. Clin Exp Dermatol. 2009; 34: 516-520.

22. Erbağci Z, Ozgöztaşı O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol.* 1998; 37: 421-425.
23. Yolsıgımaz A, Budak S. Demodicosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları'nda. Edt. Özcel MA, Özbel Y, Ak M. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:22 İzmir 2007.
24. <http://www.turkdermatoloji.org.tr/icerik.php?id=101>.
25. Vollmer RT. Demodex-Associated Folliculitis. *Am J Dermatopathol.* 1996; 18 : 589-591.
26. Hwang SM, Yoo MS, Ahn SK, Choi EH. Demodecidosis manifested on the external genitalia. *Int J Dermatol.* 1998; 37: 634-636.
27. <http://www.articlesbase.com/health-articles/the-history-of-acne-224131.html>.
28. <http://en.wikipedia.org/wiki/Acne-vulgaris>.
29. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004; 4: 220-229.
30. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. baskı. Berlin, Springer-Verlag; 2000; 1051-1081.
31. Goodman G. Acne-natural history, facts and myths. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 613-616.
32. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. 7. Baskı. 1. Cilt. New York, Mc Graw-Hill, 2008; 690-703.
33. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009; 18: 821-32.
34. Auffret N. What's new concerning the pathophysiology of acne?. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130: 5-10.

35. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini P Rapini. *Dermatology*. 2'inci baskı. Edinburgh, Mosby; 2003; 531-545.
36. Strauss JS, Thiboutot D.M. Diseases of the sebaceous glands. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Fitzpatrick TB. 5'inci baskı. New York, McGraw-Hill, 1999;769-784.
37. Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 380-384.
38. Habif PT. *A Color Guide to Diagnosis and Therapy Clinical Dermatology*. Edinburgh, Mosby 2004; 162-208.
39. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 10. baskı. Elsevier, 2005;231-251.
40. Tan HH. Antibacterial therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 307-314.
41. Swanson JK. Antibiotic resistance of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *Dermatol Nurs*. 2003; 15: 359-62.
42. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20-27.
43. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous gland. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Textbook of dermatology*, 7th ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2004: 43.1-43.75.
44. Shalita AR. Acne Clinical Presentations. *Clin Dermatol* 2004; 22: 385-386.
45. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 367-374.
46. Arıcan Ö. Rozaseada etyopatogenezi, tanı ve tedavisi. *Genel Tıp Derg* 2005; 15: 35-41.

47. Pele M.T. Rosacea. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. 7. Baskı. 1. Cilt. New York,Mc Graw-Hill, 2008; 703-709.
48. Tolman EL. Acne and acneiform dermatoses. In: Dermatology.Eds. Moschella SL, Hurley HJ. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1992; 1477-1493.
49. Buechner SA. Rosacea: An Update. Dermatology.2005; 210:100-108.
50. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, Arnese P, Baldassare MA, Baroni A. Incidence of anti-Helicobakter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. Int J Dermatol 2003; 42: 601-604.
51. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19: 273-285.
52. Bakar Ö, Demirçay Z. Rozase Etyopatogenezi ve Yeni Sınıflaması. 2007; 41: 77-80.
53. Eakilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class1. Clin EXP Dermatol. 2003;28:70-73.
54. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology,pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 327-341.
55. Millikan L. Recognizing rosacea. Postgrad Med 1999;105: 149-150,153-158.
56. Plewing G, Jansen T. Rozasea. İçinde: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (editörler). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Vol: 1, 6th ed. McGraw-Hill inc, USA, 2003, p:688-96.
57. Jones JB. Rozacea, Perioral Dermatitisand Similiar Dermatoses, Flushing and Flushing Syndromed. Rook's Textbook of Dermatology 'de. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2004; 44.1-44.19.
58. Persi A, Rebora A. Metronidazole and Demodex folliculorum. Acta Derm Venereol.1981; 61: 182-3.

59. Webster GF. Rosacea and Related Disorders. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Saurat JH, Mancini AJ, Salasche SJ, Stingl G. Edinburg, Elsevier-Science, 2003; 545-525
60. Rebora A, Drago F. Helicobacter pylori and rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 884..
61. Son SW, Kim IH, Oh CH, Kim JG. The response of rosacea to eradication of Helicobacter pylori. *Br J Dermatol* 1999; 140: 984-985.
62. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, et al. National Rosacea Society Expert Committee. Standard grading system for rosacea:report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 907-12.
63. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79: 460-461.
64. Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994; 130: 359-362.
65. Jansen T, Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg.* 1998; 14: 241-53.
66. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology.* 1997; 104: 1863-1867.
67. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-366.
68. Junquera LC, Kelly RD, *The Adipose Tissue in: Basic Histology*, 1992.
69. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiological Reviews.* 1989; 69: 383-416.
70. *Wheater's Functional Histology. Fourth Edition*, Barbara Young and John W. Heath, 2000. 162-172 Churchill Livingstone.

71. Nelson AM, Thiboutot DM. Biology of Sebaceous Glands. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. 7. Baskı. 1. Cilt. New York,Mc Graw-Hill, 2008; 687-690.
72. N. Nicolaides. Skin Lipids: Their Biochemical Uniqueness. Science 1974; 186: 19-26.
73. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc 2001; 34: 29-40.
74. Pappas A, Anthonavage M, Gordon JS. Metabolic fate and selective utilization of major fatty acids in human sebaceous gland. J Invest Dermatol 2002; 118: 164-71.
75. Shuster S, Thody AJ. The control of measurement of sebum secretion. J Invest Dermatol. 1974; 62: 172-90.
76. Strauss JS, Pochi PE, Downing DT. The sebaceous Glands: Twenty-five Years of Progress. Journal of Investigative Dermatology 1976; 67: 90-97.
77. Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. J Invest Dermatol.1979; 73: 108-11.
78. Cunliffe WJ, Kearney JN, Simpson NB. A modified photometric technique for measuring sebum excretion rate. J Invest Dermatol. 1980; 75: 394-398.
79. Rudikoff D. The effect of dryness on the skin. Clin Dermatol 1998; 16: 99-107.
80. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. J Invest Dermatol. 2003; 121: 345-353.
81. Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An update of the defensive barrier function of skin. Yonsei Med J. 2006; 47: 293-306.
82. Hachem JP, Behne M, Aronchik I, Demerjian M, Feingold KR, Elias PM, Mauro TM. Extracellular pH Controls NHE1 expression in epidermis and keratinocytes: implications for barrier repair. J Invest Dermatol. 2005; 125: 790-797.

83. Caubet C, Jonca N, Brattsand M, Guerrin M, Bernard D, Schmidt R, et al. Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol.* 2004 May; 122: 1235-1244.
84. Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, Haasum Y, Egelrud T. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2005; 124: 198-203.
85. Barel AO, Lambrecht R, Clarys P, Morrison BM Jr, Paye M. A comparative study of the effects on the skin of a classical bar soap and a syndet cleansing bar in normal use conditions and in the soap chamber test. *Skin Res Technol.* 2001; 7: 98-104.
86. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cos Science* 2006; 28: 359-370.
87. Kim MK, Choi SY, Byun HJ, Huh CH, Park KC, Patel RA, Shinn AH, Youn SW. Comparison of sebum secretion, skin type, Ph in humans with and without acne. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 113-119.
88. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology* 2005; 210: 109-114
89. B Mila, Sterke J, Caspers PJ, Puppels GJ. Depth profiling of Stratum corneum hydration in vivo: a comparison between conductance and confocal Raman spectroscopic measurements. *Experimental Dermatology.* 2009; 18: 870–876.
90. Chang MJ, Huang HC, Chang HC, Chang TM. Cosmetic formulations containing *Lithospermum erythrorhizon* root extract show moisturizing effects on human skin. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300: 317-323.
91. Yadav S, Wickett R, Pinto NG, Kasting GB, Thiel SW. Comparative thermodynamic and spectroscopic properties of water interaction with human stratum corneum. *Skin Res Technol.* 2009; 15: 172-179.
92. Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 672-688.
93. Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Effects of various vehicles on skin hydration in vivo. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; 22: 128-30.

94. Elias PM, Crumrine D, Rassner U, Hachem JP, Menon GK, Man W, et al. Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J Invest Dermatol.* 2004; 122: 314-319.
95. Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol.* 2001;117:44-51.
96. Layton AM, Hughes BR, Hull SM, Eady EA, Cunliffe WJ. Seborrhoea--an indicator for poor clinical response in acne patients treated with antibiotics. *Clin Exp Dermatol.*1992; 17: 173-175.
97. Okyay P, Ertabaklar H, Savk E, Ertuğ S. Prevalence of *Demodex folliculorum* in young adults: relation with sociodemographic/hygienic factors and acne vulgaris. *JEADV* 2006; 20: 474-476.
98. Baysal V, Aydemir M, Yorgancıgil B, Yıldırım M. Akne vulgaris patogenezinde DF'ların rolünün araştırılması. *T. Parazitol Derg.* 1997;21;265-268.
99. Polat E, Aygün G, Ergin R, Aslan M, Kutlıbay Z, Atlas K ve ark. Akne vulgaris patogenezinde DF ve *P. acnes*'in rolü. *T. Parazitol Derg.* 2003;27:148-151.
100. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rozasea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of DF. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26: 590-593.
101. Basta A, Skrlin J. DF in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clin Dermatol* 2002; 20: 135-140.
102. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K .Increased density of DF and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *JEADV* 2001; 15: 441-444.