

**T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**FOTOTERAPİNİN DEMODİSIDOZİS
OLUŞUMUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. IŞIL EZGİ URGANCI TATLI

TEZ DANIŞMANI

UZM. DR. D. İLGÜL BİLGİN

İZMİR

KASIM – 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde büyük emek ve katkıları olan, tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleğe ve hayata dair değerlerini her zaman örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Sayın Uzm. Dr. D. İlgül BİLGİN'e,

Eğitim sürecim boyunca desteklerini yakından hissettiğim, mesleki bilgilerini yorulmadan aktaran, kendime güvenli yetişmemi sağlayan, hasta menfaatini her zaman ilk sıraya koyan, her konuda örnek aldığım değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali KARAKUZU, Klinik İdari Sorumlusu Sayın Doç. Dr. F. Şule AFŞAR, Sayın Doç. Dr. K. Handan KELEKÇİ, Sayın Doç. Dr. Sıla ŞEREMET UYSAL ve kliniğimizin uzmanlarına,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve dostluklarını kazandığım için çok şanslı hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Beste GÖK, Dr. Merve VELİOĞLU, Dr. Erkan DAVARCI, Dr. Mert BARAN ve Dr. Fahri GÖKHAN'a,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız, her konuda yardımlarını eksik etmeyen değerli hemşire ve klinik personel çalışanlarına,

Eğitim basamaklarını beraber çıktığımız, birbirimize yaslandığımız ve bu sayede hiç düşmediğimiz canlarım Dr. Elif ERTÜRK, Dr. Roza UÇAR, Dr. Ceren CANTÜRK ve Dr. Aysu ŞEN'e,

Bana sevgi dolu bir yaşam veren, çalışmanın ve emeğin değerini öğreten, her zaman yanımda olan en büyük desteklerim sevgili annem Filiz URGANCI ve babam Tuncer URGANCI'ya,

Elimi tuttuğu günden bu yana, bir insanı sevmenin ve saymanın güzelliğini öğreten, beni her zaman mutlu eden sevgili eşim Dr. Sertaç TATLI ve ailesine,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Işıl Ezgi URGANCI TATLI

Kasım 2018

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
RESİMLER.....	V
TABLolar.....	VI
ŞEKİLLER.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Demodex folliculorum ve Demodex brevis.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Morfoloji.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Risk Faktörleri.....	10
2.1.6. Klinik Özellikleri.....	13
2.1.7. Histopatoloji.....	16
2.1.8. Tanı Yöntemleri.....	16
2.1.9. Tedavi.....	21
2.2. Fototerapi.....	23
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	23
2.2.2. Uygulama Şekilleri ve Kullanım Alanları.....	23
2.2.3. İmmünolojisi.....	26
2.2.4. Yan Etkileri.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. Hasta Seçimi.....	32

3.2. Çalışma Planı	32
3.2.1. Standart Yüzeysel Deri Biyopsi Yöntemi.....	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
3.4. Etik Kurul İzni	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların Demodeks Preparat Resimleri	34
4.2. Demografik Özellikler	35
4.3. Klinik Tanılar	36
4.4. Fototerapi Türü	37
4.5. Parazit Ölçümleri	37
4.5.1. Tedavi Öncesi Parazit Değerleri.....	37
4.5.2. Tedavinin 3. Ayındaki Parazit Değerleri.....	39
4.5.3. Parazit Değerlerinin Karşılaştırılması.....	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	50
ÖZET	51
ABSTRACT	53
KAYNAKLAR	55

RESİMLER

Sayfa

Resim 1: Demodeks paraziti yapısı.....	4
Resim 2: Parazitlerin rozase patogeneğine etkileri.....	9
Resim 3: Demodeks parazitlerinin ışık mikroskobu altındaki görünümü.....	18
Resim 4: Folikül içindeki parazit kuyruklarının RCM ile noktasal görünümü.....	20
Resim 5: Işık mikroskobunda 40x büyütme ile folikül içinde yerleşen Demodeks parazitleri.....	34
Resim 6: Işık mikroskobunda 10x büyütme ile folikül dışında serbest halde bulunan Demodeks parazitleri.....	34

TABLolar

Sayfa

Tablo 1: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları dağılımı.....	35
Tablo 2: Olguların tanı dağılımı.....	36
Tablo 3: Tedavi öncesi sağ yanakta saptanan ortalama parazit değeri.....	37
Tablo 4: Tedavi öncesi sol yanakta saptanan ortalama parazit değeri.....	37
Tablo 5: Tedavi öncesi alında saptanan ortalama parazit değeri.....	38
Tablo 6: Tedavi öncesi burunda saptanan ortalama parazit değeri.....	38
Tablo 7: Tedavi öncesi çenede saptanan ortalama parazit değeri.....	38
Tablo 8: Tedavi öncesi ortalama parazit değerleri.....	38
Tablo 9: Fototerapinin 3. ayında sağ yanakta saptanan ortalama parazit değeri.....	39
Tablo 10: Fototerapinin 3. ayında sol yanakta saptanan ortalama parazit değeri.....	39
Tablo 11: Fototerapinin 3. ayında alında saptanan ortalama parazit değeri.....	39
Tablo 12: Fototerapinin 3. ayında burunda saptanan ortalama parazit değeri.....	40
Tablo 13: Fototerapinin 3. ayında çenede saptanan ortalama parazit değeri.....	40
Tablo 14: Fototerapinin 3. ayında ortalama parazit değerleri.....	40
Tablo 15: Fototerapi başlangıcı ve 3. ay parazit ölçümlerinin ortalama dağılımı.....	41

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1: Olguların tanı dağılımı.....36

Şekil 2: Fototerapi başlangıcı ve 3. ay parazit ölçümlerinin ortalama dağılımı.....41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri yüzeyinde bir çok mikroorganizma yaşar. Bu mikroorganizmaların epidermal hücreler, dermal hücreler, deri ekleri ve immün hücreler ile etkileşimi homeostazın sağlanmasında ve devamında önemli bir rol oynar. Demodeks parazitleri de insan derisinde yaşayan büyük mikrobiyomun bir parçasıdır (1). İnsanda en çok bulunan ektoparazitlerdir (2,3). İnsan derisinde yaşayan Demodeks parazitleri iki türe ayrılır; Demodex folliculorum (D. folliculorum) ve Demodex brevis (D. brevis) (4).

D. folliculorum kıl foliküllerinde, D. brevis ise çoğunlukla sebace bezlerde yerleşir. En çok buldukları yerler yüzde yanaklar, alın, nazolabial bölge ve kirpikler olmakla birlikte, saçlı deri, gövde ve genital bölgede de bulunabilirler (4,5). Zorunlu parazitler olup, herhangi bir klinik bulgu vermeden de deride yaşayabilirler (4). Demodeks parazitlerinin sayıca artışının veya dermise penetrasyonlarının inflamasyonu başlatıcı etken oldukları kabul edilmiştir (5). Parazitlerin sayılarının değerlendirilmesi için pratikte en çok kullanılan yöntem “standart yüzeysel deri biyopsi (SSSB)” yöntemidir. Bu incelemede 1cm²’lik alanda 5 ve üzeri parazit saptanması anlamlı kabul edilir ve klinik tablo “demodisidozis” adını alır (6). Demodisidozis; kızarıklık, kaşıntı, foliküler skuamalar, papülopüstüller erüpsiyon, pürüzlü ve zımpara kağıdı benzeri his gibi spesifik olmayan klinik bulgular verir (7).

Fototerapi tedavisi dermatoloji alanında pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizmasının temeli immünsüpresyon oluşumuna dayanır. Demodeks parazitlerinin klinik bulgu vermesine neden olan etkenler kesin olarak ortaya konmamakla birlikte, immünsüpresyonun etkili olduğu konusunda bir çok çalışma mevcuttur (8,9).

İmmünsüpresyonun demodisidozis oluşumuna etkisine yönelik çalışmalar arasında, fototerapi tedavisinin yarattığı immünsüpresyonun demodisidozise etkisinin araştırıldığı literatürde iki çalışma mevcuttur. Biz de kliniğimizde fototerapi tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavilerinin üçüncü ayında, standart yüzeysel deri biyopsi yöntemiyle elde ettiğimiz Demodeks parazitlerinin sayılarını saptadık. Daha

nce yapılan çalışmalar seans, sayı ve süresine bakılmaksızın fototerapi tedavisi alan hastalardan oluşmakta olup, bizim çalışmamızda fototerapi öncesi ve  ay sonrasında yapılan değerlendirme ile fototerapinin etkisinin daha doğru ve detaylı bir şekilde ortaya konması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demodex folliculorum ve Demodex brevis

Deri, bir çok yaşam formunu barındırır. Deri yüzeyindeki ve deri eklerindeki hücreler, bir çok mikroorganizmayla etkileşim içinde olarak homeostazı sağlar. İnsan derisinde yaşayan büyük mikrobiyomun bir parçası olan Demodeks parazitleri insanda en çok bulunan ektoparazitlerdir (1-3).

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Demodeks türleri, Arachnida sınıfının Prostigmata takımının, Demodicidae ailesinden parazitlerdir (10). İki Yunan kökenli sözcükten oluşur: demos (deri) ve deks (solucan) (11). Demodeks ilk kez 1841 yılında anatomist Jakob Henle tarafından serümen içinde tespit edilmiş ve 1842 yılında dermatolog Gustav Simon tarafından tanımlanmıştır. 1963 yılında L.K. Akbulatova tarafından, insanda yaşayan Demodex folliculorum (D. folliculorum) ve Demodex brevis (D. brevis) olarak iki ayrı tür tanımlanmıştır. Yaklaşık 65 türü bulunmakla birlikte insanda yaşayan türleri iki tanedir (12). Parazit türleri arasında hakkında en çok şey bilineni köpeklerde yaşayan Demodex canis'tir. İnsanlarda yaşayan parazitler sistemik hastalığa neden olmazken, hayvanlarda yaşayanlar lenf nodlarına, karaciğere, dalağa ve diğer organlara penetre olup, sistemik bulgular verebilirler (11).

2.1.2. Morfoloji

Demodeks parazitlerini in vitro kültürlerde üretme gücü nedeniyle yapısal incelemeleri zordur (1, 13).

Üç segmentten oluşan parazitin sefalik kısmı Gnathosoma, 4 çift bacağı yer aldığı göğüs kısmı Podosoma, gövde ve kuyruk kısmı Opisthosoma adını alır. Dış çeperi kütikula tabakasıyla kaplıdır (1) (Resim 1).

Erkek ve dişi parazitlerin çiftleşmesi kıl folikülü ağızda gerçekleşir (1). Işığa duyarlı olan parazitlerin folikülden foliküle hareketi ve çiftleşmesi geceleri olur (14). Çiftleşmeden 12 saat sonra dişi parazit yumurtasını bırakır. Yumurtalar kıl folikülünün derin kısımlarında veya sebace bezlerde depolanır. Larva 3-4 gün sonra yumurtadan çıkar, 7 gün içinde erişkin forma ulaşır. Demodeks parazitleri keratinositleri perfor ederek pilosebace birime yerleşir ve salınan enzimlerin yardımıyla bu ünitenin artıklarıyla ve sebumla beslenirler. Yaşam döngüleri 14-18 gün arasındadır (1, 15). *D. folliculorum* 300-400 mikrometre, *D. brevis* 250-280 mikrometre boyunda olup her ikisi de 40-45 mikrometre enindedir (11).

Demodeks parazitlerinin en uzun yaşam sürelerinin 16-22 °C arasındaki sıcaklıkta, en kısa ise 36-37 °C sıcaklıkta olduğu gözlenmiştir (16). Sıfır derecenin altındaki sıcaklıklar ve 37 derecenin üzerindeki sıcaklıklar parazit için zararlı olup, 54 derecenin üzeri ise ölümcüldür (17). Kültürde üretildiklerinde yaşamları için en uygun ortam insan serumu ve 1640/serokültür solüsyonudur (16). Parazitlerin hareketliliği sıcaklık ile artar ve en uygun motilite 16-22 °C sıcaklıklar arasındadır (16, 18). Kuru ortamlarda yaşam süreleri azalır (11).



Resim 1: Demodeks paraziti yapısal olarak üç segmentten oluşur (1)

2.1.3. Epidemiyoloji

Demodeks parazitlerinin doğumdan sonra, diğer çocuk ve yetişkinlerle temas sonucu edinildiği kabul edilir (1). Çocuklarda sebum salgısı gelişmediğinden Demodeks yoğunluğu azdır (19). Puberte ile birlikte pilosebase birimin gelişimiyle sayıları artar (1). Demodeks yoğunluğu yaşamın iki döneminde çok artar. İlk dönem olan pubertede sebum artışıyla birlikte görülürken; ikinci dönem olan yaşlılıktaki artış immünsüpresyon nedeni olabilmekle birlikte nedeni net olarak ortaya konamamıştır (12). Orta yaş popülasyonda kolonizasyon oranı %20-80 arasında iken, 70 yaş üstü hastalarda parazit varlığı %100'lere ulaşmaktadır (6, 19-21).

Demodeks sıklığının cinsiyetle olan ilgisi üzerine pek çok çalışmada çelişkili sonuçlar mevcuttur. Cinsiyetler arası fark net olarak ortaya konamamıştır (22, 23).

Otopsi örneklerinden yapılan bir çalışmada rastlantısal Demodeks sıklığı %10 olarak bulunmuştur (24).

Klinik tanıya bakılmaksızın histopatolojik örneklerde yapılan çalışmalarda da rastlantısal Demodeks bulunma sıklığı %10 olarak bulunmuştur. Parazitler, zemini boyalı preparatlarda boya tutmadığı için yumurta ve larva formları dahil net olarak seçilebilir (25-27).

Sağlık çalışanları arasında yapılan bir araştırmada katılımcıların %74,7'sinde Demodeks parazitleri saptanmıştır (28).

2.1.4. Patogenez

Demodeks türleri zorunlu parazitler olduğu için, herhangi bir klinik bulgu vermeden de insan derisinde yaşayabilirler (4, 29, 30). Klinik bulgu oluşturmadığında Demodeks parazitleri kommensal yaşam sürer; etken veya konaktan biri yarar görür, diğeri etkilenmez. Fakat demodisidozis söz konusu olduğunda yaşam şekli parazitizm olur; biri yarar görürken, diğeri zarar görür (31).

Bir patojenin hastalıkla olan ilişkisini göstermek için çeşitli kriterler mevcuttur. Bunların en çok kullanılanı Henle-Koch postülatı'dır. Henle-Koch postülatının mikroorganizmaları hastalığın etkeni olarak değerlendirmek için üç kriteri vardır:

- 1- Etken, hastalıklı bireylerin hepsinde bulunmalı, sağlıklı bireylerde bulunmamalıdır
- 2- Etken, kültürde üretilmelidir
- 3- Üretilen etken tekrar hastaya verildiğinde, aynı hastalığın klinik bulgularını göstermeli ve tekrar aynı etken hastadan izole edilebilmelidir (18, 31-33).

Sağlıklı bireylerde de klinik bulgu vermeden bulunması, kültürde üretim güçlüğü nedeniyle Demodeks parazitlerinin hastalık oluşturmadaki etkileri bu postülatla açıklanamamaktadır (31). Normal ve hastalıklı derideki rolleri net olmayan ve önceden non-patojenik olarak kabul edilen parazitlerin esas incelenmeye başlanması, rozase tanılı hastalarda ivermektin etken maddeli anti-paraziter tedavinin etkinliğinin gözlenmesiyle başlamıştır (1). Patojenitenin en iyi kanıtı tedaviye verilen cevaptır (26). Demodisidozis tanısı için üç kriter belirlenmiştir:

- 1- Klinik yakınma olmalıdır
- 2- Parazitin sayı artışı gösterilmelidir
- 3- Anti-paraziter tedaviye yanıt alınmalıdır (34).

Demodeks parazitlerinin sayı artışı ve dermise penetrasyonları, inflamasyonu başlatıcı özellik gösterir (5). Parazitlerin dermise göçü direk invazyonla veya hasarlı pilosebase birimden pasif olarak geçişle olur (8, 35).

Katelisidin (LL37) gibi antimikrobiyal peptitler Demodeks parazitlerine karşı doğal immün yanıtta rol oynarlar (36). İmmünohistokimyasal incelemelerde parazitin kütikula tabakasına karşı IgD, proteaz inhibitörleri olan alfa-1 antitripsin ve alfa-1 antikimotripsin belirteçleri pozitif olarak bulunmuştur. Bu belirteçler parazitin ürettiği proteaz enzimlerine karşı konağın savunmasını gösterir (37). Demodeks parazitlerinin inflamasyon oluşturan faza geçişi konağın immün yanıtıyla ilişkilidir (13).

Parazitlerin, konağın doğal immün yanıtını baskılayarak immün sistemden kaçtıkları düşünülmektedir (1, 18). Salınan enzimler, T lenfositler üzerine selektif bir baskılanma yapar (30). Dermal infiltratlarda parazit çevresinde yoğun olarak T hücreleri gösterilmiştir (38). T hücre defekti parazit invazyonu için en önemli etkidir (8). Parazitler tarafından salınan proteaz inhibitörleriyle kompleman sistemi inhibe olur, konağın immün mediatörleri parçalanır, inflamatuvar mediatörler artar (13, 18). Demodeks saptanan hastalarda kontrol grubuna göre CD3, CD4, CD8, CD16, CD 95 sayılarında, lökosit aktivitesinde ve CD3/CD20 oranında azalma saptanırken, CD4/CD8 oranında, CD20, kompleman sayıları ve dolaşan immün komplekslerde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Azalan CD belirteçleri apoptoza giden lenfositleri, yani parazitin proliferasyon için yarattığı lokal immünsüpresyonu gösterirler (8, 39). Ayrıca Demodeks parazitlerinin, kanser hücreleri ve parazitleri immün sistemden koruduğu bilinen Tn antijeni eksprese ettikleri bildirilmiştir (1, 40). Yarattıkları lokal immünsüpresyonla veya doğal immün yanıtı kaçarak sayılarını artıran parazitler, pilosebase birimdeki hücrelerle etkileşerek inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarır (1).

Parazitlerin yaşam süresi bittikten sonra ölü parazitler kütikula tabakası ve içerdikleri enzimler ile immün sistemi uyarmaya devam ederler (1).

Lokal immünsüpresyon yaratarak parazit sayılarının artması inflamasyon için başlatıcı özellik olarak görünmektedir. Fakat parazit yoğunluğu inflamatuvar yanıt için tek faktör değildir. Pityriasis folliculorum adı verilen, deride zımpara kağıdı benzeri pürüzlü his ile karakterize klinik tabloda çok sayıda Demodeks paraziti olup, inflamatuvar yanıt belirgin değildir. Aynı zamanda Demodeks yoğunluğu bir çok çalışmada eritematelenjiyektatik rozasede, papülopüstüler rozaseden daha çok bulunmuştur, oysa papülopüstüler rozasede inflamatuvar yanıt daha fazladır (1, 5).

Demodeks ile en çok ilişkili görülen ve üzerine en çok araştırma yapılan klinik tablo rozasedir. Demodeks parazitlerinin rozase patogenezinin katkıları:

- 1- Pilosebase ünitenin çok sayıda parazit ile mekanik blokajı
- 2- Parazitin kitin iskeletine karşı toll benzeri reseptör (TLR) ekspresyon artışı

3- Ölü parazitlerin barsak içeriklerindeki feçes, enzimler ve bakterilere karşı Tip-4 hipersensitivite reaksiyonu (1).

Çok sayıda parazit kıl folikülü ve sebace bezleri mekanik olarak tıkayarak deri bariyerini bozar ve hem bu blokaj, hem de parazitlerin kitin iskeleti ve salınan enzimler inflamatuvar yanıtı uyarır. Aynı zamanda ölü parazitlerin içeriklerinin de bu yanıtı kuvvetlendirdiği kabul edilir (1).

TLR-2 aracılı immün yanıt rozase patogeneğinde önemlidir. Demodeks parazitleri TLR-2'yi aktive ederek rozasede inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurlar (7, 18, 41).

Rozase tanılı hastalarda bulunan Demodeks parazitleri patojenik bakteri veya başka mikroorganizmaları barındırarak vektör görevi görebilir (1). Elektron mikroskopuyla yapılan incelemede parazitin gövdesinde bakteri varlığı görülmüş ve mekanik vektör olarak görev aldığı gösterilmiştir (42). Demodeks kültürlerinden elde edilen PCR incelemelerinde de çok sayıda bakteriye ilişkin bulgular bulunmuştur. Demodeks mikrobiyotası konağa göre de değişmekle birlikte çok çeşitlidir (43, 44). Vektörlük yaptığı bakteriler parazitin ya vücut yüzeyinde ya da barsağında bulunurlar (45).

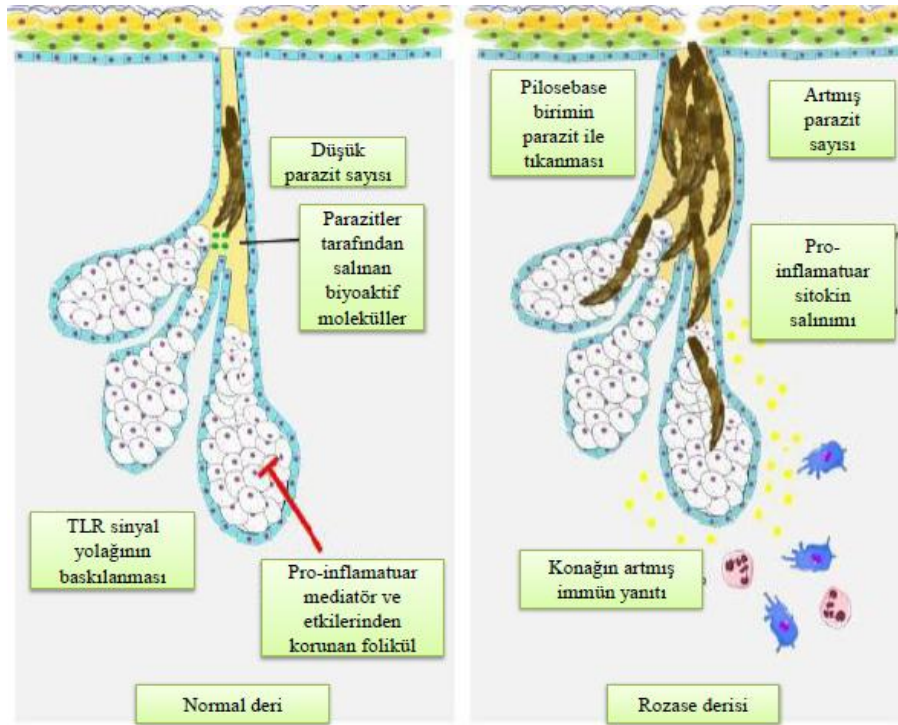
Bir çok çalışmada Demodeks parazitlerinden *Bacillus oleronius* (*B. oleronius*) bakterisi izole edilmiş olup, rozaseli hastaların antibiyoterapiye yanıt vermeleri, parazitlerin vektör göreviyle de rozase patogeneğine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (1, 46, 47).

Rozase tanılı hastalarda 83 ve 62 kDa olan *B. oleronius* proteinlerine karşı serum reaktivitesi gösterilmiştir (48, 49). *B. oleronius*'ta bulunan bu ısı şok proteinleri immün sistemi aktive edebilir (33). *Bacillus* antijenlerinin nötrofilleri aktive ettiği, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), katelisidin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Demodeks parazitleri ölünce barsaklarındaki *Bacillus* proteinleri, sindirim enzimleri ve sindirim için gerekli olan diğer bakteriler açığa çıkar (50).

Demodeks'lerin içerdiği *B. oleronius* yoluyla flushing oluşumuna katkısıyla ilgili medikal bir hipotez de üretilmiştir. GroEl şaperon proteini, aldehit dehidrogenaz-2 (ALDH-2) enziminin normal katlanmasında rol oynar. *B. oleronius*'tan da GroEl proteini izole edilmiştir. Bakterinin bu proteini, insanda bulunan GroEl proteini ile çapraz reaksiyona girer ve ALDH-2 normal katlanamayıp, asetaldehit metabolize olamaz. Çok miktarda asetaldehit vazodilatasyona ve flushing oluşumuna neden olur. Kronik dönemde de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınarak anjiyogenezise ve telenjektazilere yol açar (51).

En çok izole edilen bakteri *B. oleronius* olmasına karşın, Demodeks'lerin *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) taşıyıcılığı olabileceği, *S. epidermidis*'in proliferasyonu için uygun ortam yaratabileceği bildirilmiştir (20, 52).

Rozasede görülen vasküler dilatasyon da Demodeks artışına ortam yaratır. Tüm bu patogenezi mekanizmaları göz önüne alındığında parazitlerin mi rozaseye neden olduğu, yoksa rozasenin mi parazit gelişimi için uygun ortamı yarattığı net olarak ortaya konamamıştır (35, 53).



Resim 2: Parazitlerin rozase patogeneziine etkileri (41)

2.1.5. Risk Faktörleri

Demodeks türlerinin bir çok insanda bulunmasına rağmen klinik bulgular vermemesi bireyin demodisidozise yatkınlığına neden olabilecek faktörlerin incelenmesine neden olmuştur (30). Bu faktörler:

1-Yaş ve cinsiyet:

Çocuklarda Demodeks yoğunluğu azdır. Puberte ile birlikte sayıları artan parazitlerin, 70 yaş üzeri bireylerde bulunma sıklığı %100'lere ulaşmaktadır (1, 6, 12, 19-21). Cinsiyet ile parazit yoğunluğu arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konamamıştır (22, 23).

2-Genetik faktörler:

Demodisidozis oluşumuna yatkınlık sağlayan genetik faktörler incelendiğinde, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) doku gruplarından Cw2 fenotipine sahip bireylerin beş kat, Cw4 fenotipine sahip bireylerin üç kat daha fazla hastalık oluşturma riskine sahip olduğu belirtilmiş olup, HLA-A2 fenotipi ise demodisidozis için koruyucu bulunmuştur (3, 19, 26, 30, 54). HLA-Cw2 ve Cw4 fenotipi taşıyan hastaların CD8 lenfositleri ve Natural Killer (NK) sayıları azdır ve enfeksiyona daha fazla humoral yanıt ve IgA artışı ile cevap verirler. Bu nedenle hastalarda daha derin papülopüstüler lezyonlar gelişir. HLA-A2 fenotipi taşıyan bireylerin ise parazite karşı koruyucu olan CD8 yanıtları yüksektir (30, 32, 55).

3-İmmünsüpresyon:

Sayılarını artırmak için lokal immünsüpresyon yaratan parazitler, aynı zamanda sistemik ve lokal immünsüpresif koşullarda daha rahat ürerler, parazit yoğunluğu ve semptomları daha fazla olur (1, 4, 5, 56-58). Uzun süreli topikal steroid ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının parazit çoğalmasına katkı sağladığı ve daha yaygın lezyonlara neden olduğunu bildiren olgu sunumları mevcuttur (9, 21, 47, 59, 60).

4-Sebum artışı:

Parazitler sebum ve epitel artıklarıyla beslendiği için, sebum artışının parazit çoğalmasına katkı sağladığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (8). Bir çok çalışmada yağlı derinin rozase tanısı olsun veya olmasın demodisidozis için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (3, 5,10, 23, 31, 46, 61). Bir çalışmada ise deri yüzeyi lipit düzeyi düşük olan hastalarda Demodeks daha sık bulunmuştur (21). Demodisidozis nedeniyle sebace bezler tıkanıp, deri klinik olarak kuru hissedilebilir, bu klinik gözlemlerle kuru deride parazitlerin daha yoğun olduğu sonucuna varılmamalıdır (23).

5-Ultraviyole (UV) maruziyeti:

Hayvan deneylerinde UV ile sebace hücrelerin ve lipit salgılarının arttığı gösterilmiştir (8). Sebace bezlerde görülen hiperplazi parazitlerin çoğalması için uygun ortam hazırlar. Fototerapinin immün modülatör etkisi ve sebace bez hiperplazisiyle Demodeks parazitlerinin yoğunluğunu artırabileceği belirtilmiştir (9). Aynı zamanda; solar etki ile damarlarda vazodilatasyon olur ve bu vazodilatasyon da çoğalmaya katkıda bulunur (8).

6-Deri pH düzeyi:

Sebumun içeriğinde bulunan yağ asitleri derinin asidik ortamına katkı sağlar. Parazitlerin yaşam alanı sebum salgısının fazla olduğu alanlar olduğu için uygun olarak buldukları yerler asidik özelliktedir (3). Fakat yapılan bir çalışmada alkali ortamda parazitlerin daha sık buldukları gösterilmiş olup, bu konuda net bir kanıya varılamamıştır (62).

7-Nem düzeyi:

Derideki nem düzeyinin azalmasıyla birlikte görülen kuruluk ve çatlama deri bariyerinin bozulmasına ve parazit enfestasyonuna zemin hazırlar (3).

8-Hijyen:

Sık yüz yıkamanın sebumun uzaklaştırılmasına neden olduğu, bu nedenle parazitlere daha az rastlandığı belirtilmiş olmakla birlikte etkisi net olarak ortaya konamamıştır (61, 62). Sık makyaj yapımının parazit sıklığını arttırabileceği

belirtilmiş olsa da kanıtlanamamıştır. Malzemelerin toksik etkisi, makyajın çıkarılması için kullanan temizleyicilerin etkisiyle parazitlerin de temizlenebileceği düşünülmüştür (15, 18, 61). Sabun veya başka temizleyiciler kullanmak ile parazit yoğunluğu arasında ilişki saptanamamıştır (23).

9-Sosyoekonomik düzey:

Düşük sosyoekonomik düzeylerin neden olabileceği düşük hijyen koşullarında riskin artabileceği belirtilmiştir (63). Direkt temas ile bulaşabilecek olan parazitlerin toplu yaşam koşulları, havlu, giysi gibi ortak eşya kullanımı ile sıklığının artabileceği düşünülmüş ancak, kanıtlanamamıştır (15, 23, 28, 62). Malnütrisyonlu bir grup çocukta yapılan çalışmada, Demodeks sıklığının fazla bulunması malnütrisyonun hücrel immüniteyi etkilediğini düşündürmüştür. Malnütrisyon düzeldikten sonra parazit sayılarının da azaldığı görülmüştür (63).

10-Vücut kitle indeksi:

Vücut kitle indeksi gözetilerek yapılan bir çalışmada, obez hastalarda Demodeks parazitlerinin bulunma oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Obezitenin lenfoid sistem, sebace bezler, ter bezleri gibi derinin koruyucu işlevini sağlayan yapılar üzerinde fonksiyonel değişikliklere neden olabileceği, parazit sayısında artışın da bu durumdan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Demodeks yoğunluğunun hem obez grupta, hem de normal kilonun altında olan grupta fazla olduğu saptanmıştır. İnterlökin-6 (IL-6) ve leptin gibi adipokinler yağ dokudan salınır ve obez bireylerde salınımları artar. IL-6 artışı ve insülin direnci, kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını uyarır. ACTH de kortikosteroid salınımını uyararak immünsüpresif etkilere neden olur. Obezitenin parazit çoğalması üzerine etkisi sitokinler ve hormonlar üzerine olan bu etkileriyle açıklanmıştır. Aynı zamanda obezitede görülen sebace hiperplazi de parazit proliferasyonuna katkı sağlar (4).

11-Alkol kullanımı:

Alkol kullanımı immün sistemi baskılar ve kronik kullanımda öz bakım azaldığı için parazit yoğunluğunda artış olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (54, 64).

Bu faktörler dışında açık tenli kişilerde Demodeks sıklığının arttığını gösteren bir çalışma da vardır ama kanıt düzeyi düşüktür (24). Metabolik sendromlu kadın hastalarla yapılan bir çalışmada parazit sıklığında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Aynı çalışmada diyastolik basınç artışı ve yağlı besinler parazit sıklığını artıran faktörler olarak değerlendirilmiştir. Irklar arası fark gözlenmemiştir (28).

2.1.6. Klinik Özellikleri

D. folliculorum ve D. brevis parazitlerinin tek konağı insandır (61). D. folliculorum kıl foliküllerinde, D. brevis sebase bezlerde yerleşir (1, 4). Deride sebase bezlerin ve sebum yapımının belirgin olduğu yüzde en çok sayıda bulunurlar. Parazitler sebum ve epitel artıklarıyla beslenirler (3, 4, 8). D. folliculorum, D. brevis'e göre daha sıktır, fakat D. brevis'in dağılımı daha geniş olup, gövdede D. folliculorum'a göre daha çok rastlanır (10, 26). Yüzde özellikle alın, yanaklar, nazolabial bölgeler, burun ve kirpiklerde bulunurlar. Bu bölgeler yüzde sebase bezlerin yoğun olarak bulunduğu yerlerdir (5, 26). Nadir olmakla birlikte saçlı deride, dış kulak yolunda, gövdede, dış genital bölgede, nazal vestibüldeki sebase bezlerde, memede Montgomery bezlerinde, bukkal mukozadaki ektoptik sebase bezlerde de parazite rastlanabilmektedir (2, 14, 65, 66). Klinik bulgusu olmayan sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada perine ve skrotumda Demodeks parazitlerine rastlanmamıştır. Bu durum bölgedeki yoğun apokrin bezlerin salgılarının parazitler üzerine toksik olabileceğini düşündürmüştür. Yine de çalışmada, genital bölgenin kaşıntılı, tedaviye dirençli lezyonlarında Demodeks taraması önerilmiştir (67).

Demodisidozis; primer ve sekonder olarak iki tablo oluşturur: Primer demodisidozis demek için daha önce akne, perioral dermatit, rozase gibi bir dermatoz tanısı olmaması, parazit sayısının artışının gösterilmesi ve klinik yakınmaların

parazite yönelik tedavilerle gerilemesi gerekir. Genellikle 40 yaş üstü hastalar olup yüz yerleşimli, asimetrik, grube lezyonlarla bulgu verir. Sekonder demodisidozis ise deri veya sistemik bir hastalığı olup, parazit sayısının arttığı hastaları tanımlar. Daha erken yaşta, yüzde ve üst gövdede diffüz şekilde görülür. Eşlik eden dermatozun belirtileri de gözlenir (13). *D. folliculorum*'un daha çok alın ve burun çevresinde yerleştiği ve primer lezyonlar yaptığı; *D. brevis*'in ise daha çok malar bölgede yerleştiği ve altta yatan bir dermatozun klinik bulgularının görülebileceği sekonder lezyonlar yaptığı belirtilmiştir (26).

Demodisidozis kızarıklık, kaşıntı, foliküler skuamlar, deri hassasiyeti, makülopapüler erüpsiyon, atipik ekzematizasyon, pürtüklü ve zımpara kağıdı benzeri his ile spesifik olmayan, bir çok inflamatuvar dermatoz ile karışabilen klinik bulgular verir (7, 13).

1-Pityriasis folliculorum (*P. folliculorum*):

Parazit yoğunluğu en çok *P. folliculorum* klinik tipinde bulunur (5). Beyaz, hafif skuamlı, foliküler tıkaçlar, hiperkeratotik spiküller şeklindedir. Bu bulguları grube parazitlerin kuyrukları oluşturur. İnflamasyon ya azdır, ya da yoktur (13, 68, 69). Yüzde veya gövdede görülebilir. *P. folliculorum* demodisidozisin ilk basamağı olarak kabul edilir. Folikül rüptüre olmadan önce folikül içindeki parazit artışını temsil eder (18, 70).

2-Papülopüstüler lezyonlar (rozase benzeri demodisidozis):

Tedaviye dirençli her türlü papülopüstüler lezyonda *Demodex* paraziti değerlendirilmelidir (71). Yüz, saçlı deri ve üst gövdede papüler lezyonlar, süpüratif folikülit benzeri püstüller görülebilir (13, 72). Saçlı deri tutulumunda alopesiye neden olabilir (26). Saçlı deride klinik bulguları favus ile karışan bir demodisidozis olgusu sunulmuştur (2, 65). Saçlı deri biyopsilerinde rastlantısal olarak tespit edilmiştir, atipik klinik özellikleri olan saçlı deri bulgularına papülopüstüler lezyonlar, saç kaybı, eritem ve skuam eşlik ediyorsa anti-paraziter tedavi verilmesinin hastalarda klinik iyileşme sağladığı belirtilmiştir (73, 74). Yüzde yerleşen tek taraflı, atipik papülopüstüler lezyonlarda mutlaka akla gelmelidir (52, 75). Bir çalışmada papülopüstüler rozase ve rozase benzeri demodisidozisin ayrı

birer antite olmadığı ve aynı hastalığın farklı fenotipleri olduğu öne sürülmüştür, fakat bu konuda birbiriyle çelişen yayınlar mevcuttur (53, 76).

3-Göz bulguları:

Demodeks parazitleri göz hekimlerini ilgilendiren bir çok hastalık etkeni olabilmektedirler (77). Blefarit, şalazyon, hordeolum, kuru göz, keratit, Meibomian bez disfonksiyonu, kaşıntı, yabancı cisim hissi, kirpiklerde trikiyazis ve kaşlarda madarozis Demodeks'in gözde yapabileceği klinik tablolarıdır (13, 20, 22, 66). Kirpik diplerinde, Meibomian ve Zeis bezlerinde yerleşerek göz yaşının lipit tabakasını azaltır, göz yaşı sitokinlerini değiştirir, özellikle IL-17 artışıyla kuru göz semptomlarına, şalazyona, Meibomian bezinde granülomatöz inflamasyona neden olurlar (35, 78). D. folliculorum ön blefaritte daha sık izole edilmiş olup, arka blefarit, Meibomian bez disfonksiyonu, keratokonjonktivit daha çok D. brevis ile ilgilidir. Bunun nedeni D. folliculorum'un kirpiklerde, D.brevis'in sebace bezlerde yerleşmesidir (26). Meibomian bezlerinde bulunan D. brevis'in neden olduğu inflamasyonun kornea ve konjonktivaya ulaşımı daha kolaydır, bu yüzden korneal lezyonları olan hastalarda D.brevis daha sık izole edilir (20, 26, 79). Demodisidozis kirpiklerde epitel artıklarına ve keratinizasyona bağlı skuamlar oluşturur, inceleme için skuamlı kirpikleri seçmek parazitin görülme şansını artırır (38).

4-Aurikuler demodisidozis:

Dış kulak yolu sebace salgı yönünden zengindir. Demodisidozise bağlı kaşıntı, eksternal otit, timpanik membran inflamasyonu görülebilir (2, 13).

Bu klinik bulguların dışında demodisidozis bir çok şekilde klinik bulgu verebilir. Atipik hiperpigmente plaklar, anuler ekzematize lezyonlar, tümöral lezyonlarla karışan nodüller gibi bir çok klinik görünüm sunulmuştur (35, 80, 81). Yüz ve gövdede tedaviye dirençli non-spesifik kaşıntı, eritem, skuamlar, akneiform lezyonlarda Demodeks incelemesi yapılmasında yarar vardır (67, 76).

2.1.7. Histopatoloji

Epitelial hiperplazi, foliküler tıkaçlar, reaktif hiperkeratinizasyon, perifoliküler lenfositik infiltrasyon ve parazit çevresinde granümatöz reaksiyon, epiteloid hücrelerle birlikte dev hücre formasyonu histopatolojik bulgulardır (32, 35, 82). Epiteloid granülomlar Demodeks'in kitin iskeletine karşı gelişir (21, 60).

2.1.8. Tanı Yöntemleri

Demodeks parazitlerini göstermek için kullanılan bir çok yöntem vardır. Klinik pratikte en çok kullanılan yöntem, "standart yüzeyel deri biyopsisi (SSSB)" yöntemidir (6).

1-Standart yüzeyel deri biyopsisi (SSSB):

Klinikte en çok kullanılan tanı yöntemidir. Tanı yöntemlerini karşılaştıran bir çok çalışma mevcut olup, parazit yoğunluğunu göstermede en iyi yöntem konusunda değişik sonuçlar vardır. SSSB yöntemi Marks ve Dawber tarafından tanımlanmıştır. Yarı invaziv bir metottur. Kılız veya terminal kıl içermeyen bölgelere uygulanır (4-6, 83).

Lam üzerinde 1 cm^2 'lik alan işaretlenir ve bu alan üzerine bir damla siyanoakrilat yapıştırıcı damlatılır. Örnek alınacak alan alkolle temizlenir. Alkol ile silinmiş lezyon bölgesine lamın yapıştırıcı damlatılmış yüzeyi yapıştırılır. Yaklaşık bir dakika sonra, yapıştırıcı kuruyunca lam yavaş bir şekilde çekilerek deri yüzeyinden ayrılması sağlanır. Böylece foliküler komponent toplanmış olur. Alınan örneğin üzerine immersiyon yağı damlatılarak lamel ile kapatılır, ışık mikroskopunda önce $\times 10$, daha sonra $\times 40$ büyütmede incelenir. Bir cm^2 'lik alanda 5 ve üzeri parazit sayısı anlamlı kabul edilir. Alınan örnek bir saat içinde incelenmelidir (5, 83, 84).

SSSB yöntemi ile toplanan kısım folikülün yüzeyidir, derin folikül yapıları, sebace bezler incelenemez. Hiperkeratotik foliküllerde ve seboreik deride yapışma gücünün nedeniyle toplanan materyal azalmaktadır ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (5, 83, 85, 86). Bu gibi durumlarda aynı yerden ardışık örnekleme

önerilmektedir. Aynı yerden ardışık iki SSSB örneği alınması Demodeks yoğunluğunu göstermede daha doğru olup, parazit tespitinde sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır. Bu yöntemle ilk biyopside (SSSB1) anlamlı sonuç kriteri 5 ve üzeri, ikinci biyopside (SSSB2) 10 ve üzeri olarak kabul edilmiştir (7, 33, 87). SSSB1 daha yüzeysel, SSSB2 daha derin yerleşimli parazitleri saptamaya yardımcı olur (53). Yüzün T bölgesinde (alın ve burun) sebum sekresyonunun daha yoğun olması foliküler dilatasyona neden olduğu için SSSB ile daha iyi incelenebileceği belirtilmiştir (5).

SSSB yapılırken deri temizliği alkol yerine eterle yapılırsa daha çok sebumun temizlendiği ve yapışkanlığın arttığı belirtilmiş, fakat eter çok çabuk buharlaştığı için pratik bulunmamıştır. İmmersiyon yağı yerine zeytinyağı kullanıldığında ise parazitlerin daha uzun süre canlı kaldığı görülmüş olup, alınan örneğe geç bakılacaksa zeytinyağı kullanılması önerilmiştir (84, 86).

Modifiye SSSB: SSSB için örnek alınıp lam hazırlandıktan sonra parazitlerin kültür ekimi için toplanması işlemine verilen isimdir. Örnek alındıktan sonra parazit canlılığı ve hareketliliğini korumak için 28 °C ısıda transportu yapılır. Mikroskop altında parazitler forsepsle dikkatlice alınıp hücre kültürlerine ekilir. Bu in vitro yaşam ortamları sayesinde parazitlerin patogenetik etkilerine dair çalışmalar yapılabilir (14).

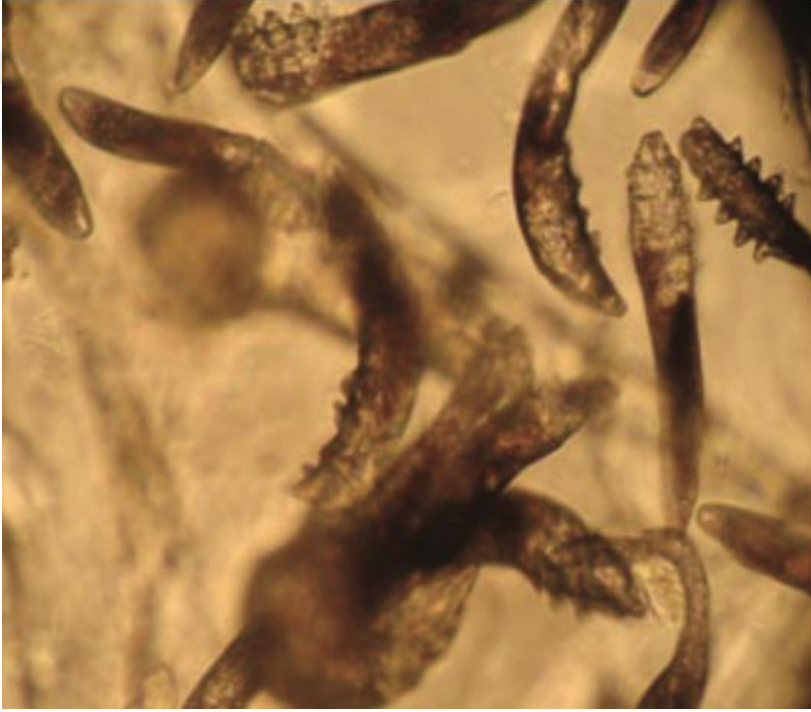
2- Direkt mikroskopik inceleme (DME):

Parazit yoğunluğunu tespit etmek istediğimiz 1 cm²'lik alan işaretlenir. Bu alan komedon ekstraktörleriyle veya baş ve işaret parmakları kullanılarak sıkılıp, bölgedeki sebase bezlerin, foliküler tıkaçların ve püstüllerin içeriğinin boşalması sağlanır. Steril bir bistüri ile bu içerik lamın üzerine alınır. Bir damla gliserin veya immersiyon yağı damlatılıp lamel ile kapatılarak ışık mikroskobu ile incelenir. DME'de de 5 ve üzeri parazit sayısı anlamlı kabul edilir (5, 83).

Bu yöntemde içeriği alınacak açık bir foliküler yapıya veya püstüle ihtiyaç vardır. SSSB'ye göre daha acıdır. Alıcının yeteneğine ve hasta uyumuna çok bağlıdır. Fakat sebase bez içeriği de alınacağı için D. brevis daha iyi gösterilebilir (5).

Parazitler ışık mikroskobunda incelenirken ışıktan kaçma eğilimindedir, mikroskop altında hareketleri gözlemlenebilir (20).

Terminal kıl (kaş, kirpik) incelemelerinde kıl epile edilerek kök kısmı incelenir. Klinikte en çok kirpik için inceleme yapılır. Üst ve alt göz kapağından ikişer veya üçer adet kirpik pensetle çekilip, üzerine gliserin, immersiyon yağı veya zeytinyağı damlatılarak ışık mikroskobunda incelenir. Özellikle üzerinde skuam olan kirpikler seçilirse parazitlerin görülme oranı artar (77).



Resim 3: Demodeks parazitlerinin ışık mikroskobu altındaki görünüşleri (83)

3- Biyopsi:

Lezyonel bölgeden insizyonel veya punch biyopsi alınıp Hematoksilen-Eozin boya ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelenir (6).

4- Deri kazıma yöntemi:

Lezyon bistüri yardımıyla kazınip, materyal lam üzerine alınır. Potasyum hidroksit solüsyonu damlatılıp lamel ile kapatılır, ışık mikroskobunda incelenir (4, 88).

5- Selofanlı bant yöntemi:

Yaklaşık 5 cm uzunluğunda kesilen selofan bant, örnek alınacak yere yapıştırılıp çıkarılır ve bir lam üzerine tekrar yapıştırılır. Üzerine immersiyon yağı damlatılıp lamelle kapatılır ve ışık mikroskobunda incelenir. Genellikle şeffaf koli bandı kullanılır. Selofanlı bant yönteminde bant geceden yapıştırılır ve sabah çıkarılırsa parazit hareketliliğinden dolayı daha çok parazit toplanacağı belirtilmiştir (6, 23, 89).

6- Dermoskopi:

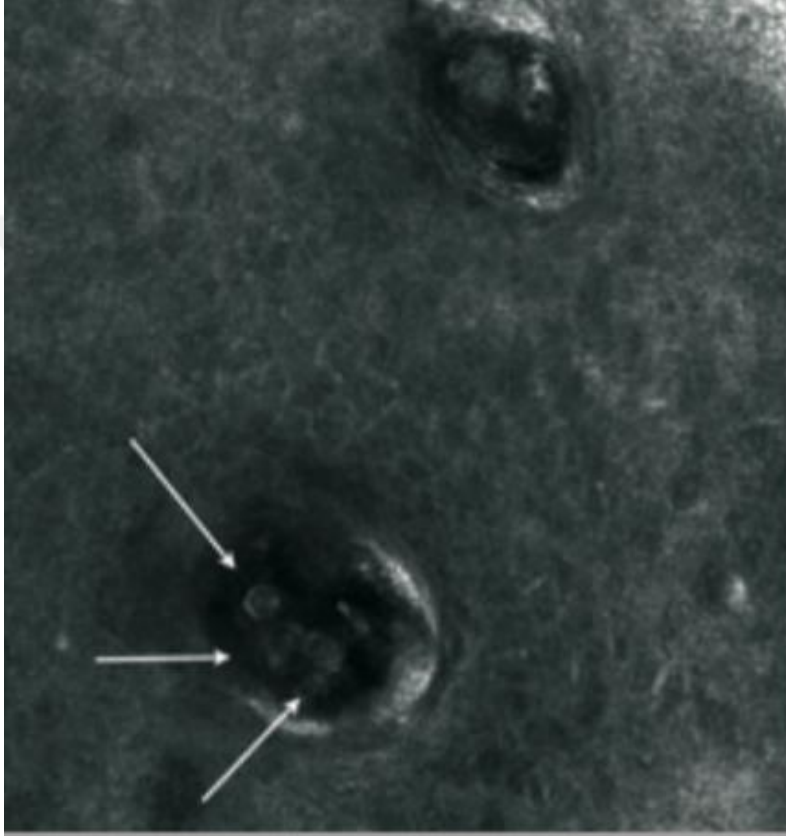
Polarize ışıklı dermoskopi Demodeks kuyruklarını, foliküler genişlemeyi, eritem ve skuamları gösterir. Non-invaziv, kolay, muayene ile eş zamanlı parazit tanımlamasında kullanılabilir, tedavi öncesi ve sonrası takipte yararlı bir araçtır (34).

7- Reflektans konfokal mikroskopi (RCM):

RCM epidermis ve yüzeysel dermisi gösteren non-invaziv bir yöntemdir. In vivo görüntülemeye olanak tanır ve parazitler doğal ortamında görüntülenir. Hızlı ve kolay olduğu için hasta uyumu problemi yaşanmaz. Dezavantajı ise penetrasyon derinliğinin sınırlı oluşu, parazit canlılığını ve yaşam döngü fazlarını net olarak gösteremeyişidir (69, 86, 91, 92). RCM incelemesinde 10 mm²'de folikül başına 0,17 parazit ve üzeri anlamlı olarak kabul edilmiştir (90).

Esas olarak melanositik lezyonlarda kullanılan yöntemin Demodeks saptanmasında da yararlı olduğu görülmüştür (86). Foliküler açıklık horizontal şekilde görülür. Yuvarlak açıklık içinde kıl folikülü ve parazit kuyrukları noktasal şekilde görülür. Parazit folikül içinde başı aşağıda, kuyrukları yukarıda olacak şekilde yerleşir (93) (Resim 4).

SSSB ile karşılaştırmalı çalışmalarda daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar mevcut olsa da cihaza ulaşma, eğitimli personel gerekliliği kullanımını kısıtlamaktadır (86).



Resim 4: Folikül içindeki parazit kuyruklarının RCM ile noktasal görünümü (93)

8- Konfokal lazer taramalı mikroskopi (CLSM):

Konfokal lazer taramalı mikroskopi de direkt görüntüleme sağlayan, hızlı ve kolay bir yöntemdir. Neredeyse histolojik düzeyde in vivo görüntüleme imkanı sağlar. Papiller dermis düzeyine kadar gösterir. Non-invaziv, ağrılı olmayan bir yöntemdir. Esas kullanım alanı pigment lezyonların incelenmesi olup, inflamatuvar deri hastalıkları, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda da kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda konfokal lazer taramalı mikroskopi için bir folikülde 4 veya daha fazla Demodeks paraziti olması veya toplam folikül başına 0,3 veya daha fazla parazit sayısı sensitivite ve spesifitesi yüksek sınır değerler olarak belirlenmiştir. Alan boyutu olarak 5x5 mm ile 8x8 mm taramak arasında fark gösterilememiş olup, 5x5 mm alan taramak önerilmiştir. Yüzün kemik çıkıntılarında, eleve papüllerde aletin temas zorluğu ve eğitilmiş eleman bulunma zorunluluğu kullanım kısıtlılıklarını oluşturur (94, 95).

9- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile inceleme:

Lezyondan alınan örnekler PCR ile incelenerek parazit DNA'ları tespit edilebilir (6). PCR yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada 18 yaşından büyük bütün katılımcılarda parazit tespit edilmiştir. Duyarlı bir yöntem olmakla birlikte pahalı ve zordur (96). Yapılan bir diğer PCR çalışmasında proinflatuar sitokinler ve inflamazom ilişkili gen ekspresyonları da gösterilmiş ve bu sitokinlerin miktarı Demodeks sayısı ile korele bulunmuştur (97).

10- Yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi (HD-OCT):

RCM ve CLSM gibi kolay, hızlı, parazitlerin kendi ortamında in vivo görüntülediği bir yöntemdir. Melanositik lezyonlarda, epidermal değişikliklerde kullanılmıştır. Eleve lezyonlarda temas gücü olabilir, derin yerleşimli parazitler gösterilemez. RCM ile HD-OCT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada RCM ile daha iyi kontrast ve yüksek çözünürlüğe sahip görüntülerin elde edilip, daha çok folikülün gösterilebildiği belirtilmiştir (98).

2.1.9. Tedavi

Parazitlerin in vivo ve in vitro kültürlerde üretilme gücü nedeniyle tedavi etkinliğini değerlendirmek zordur. Aynı zamanda bir çok ajanın anti-inflatuar ve anti-bakteriyel etkinlikleri bir arada olduğu için tedaviye katkıları net olarak ortaya konamaz (1, 13).

Sistemik veya topikal ivermektin ve metranidazol, topikal %5 permetrin, %10-25 benzil benzoat, %10 krotamiton, %1 lindan, %0,5 malation, sodyum sülfasetamid, topikal sülfürlü preparatlar anti-paraziter etkili ilaçlardır (13, 26, 47, 71, 72, 99). Metranidazol, anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri nedeniyle tedavide kullanılmaktadır (77). Anti-inflamatuar ilaçların, parazitin yarattığı inflamasyonu baskılayarak ve vektörlük yaptığı bakterileri azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (47). Tetrasiklin ve makrolid antibiyotikler, topikal azaleik asit de anti-inflamatuar etkileriyle anti-paraziter etkinlik gösterdiği düşünülen ilaçlardır (13).

Tedavide kullanılan ajanların etkinliğini karşılaştıran çalışmalar olsa da birbirlerine üstünlükleri kanıtlanamamıştır. Sistemik ivermektin ve metranidazol ile başarılı yanıtlar alınmıştır. Tedavide ivermektinin tek başına kullanımı değil, diğer ajanlarla kombinasyonu önerilir (77). Topikal anti-paraziter ilaçların etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada benzil benzoat ve krotamiton en etkili bulunmuştur (100). Permetrin %1 tedavide etkili bulunmamış olup, %5'lik formu kullanılmaktadır (76). Tedavilere ek olarak çay ağacı yağı (TTO) yıkama solüsyonlarının etkinliği kanıtlanmıştır. Özellikle göz bulgularında TTO ile yıkama yarar sağlar (26, 71). Anti-paraziter ilaçlara direnç ile ilgili yapılan çalışma yoktur (13).

Sık kullanılan bu tedavilerin dışında, dirençli bir saçlı deri demodisidozisinin fotodinamik tedaviyle iyileştiği bir olgu sunulmuştur. Fotodinamik tedavi lokal immünmodülasyon, endojen porfirin aktivasyonu ile etki eder. Bakteri, virüs, fungal enfeksiyonlara karşı da etkili olup, pilosebace birimin işlevini düzenler (101).

2.2. Fototerapi

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Fototerapi deri hastalıklarının tedavisinde Ultraviyole (UV) ışığının kullanılmasını ifade etmektedir. Fototerapide kullanılan UV uygulamaları geniş bant UVB (290-320 nm), dar bant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA1 (340-400 nm), PUVA (Psoralen+UVA) uygulamalarını kapsamaktadır (102).

Güneş ışığının insan sağlığı üzerine etkileri eski çağlardan beri bilinmektedir. İlk fotokemoterapiyi MÖ 1200-2000 yıllarında Mısırlılar ve Hintlilerin kullandığı bilinmektedir. Vitiligo tanılı hastalarda güneş duyarlılığını artıracak bir bitkiyi kaynatıp oral veya topikal yoldan uygulama sonucu hastayı güneş ışığına maruz bırakmışlardır (103). Modern anlamda fototerapi ise 1925 yılında Goeckerman rejimi adıyla ham kömür katranı ardından UV uygulaması ile, 1953 yılında ise Ingram rejimi adıyla katran ve antralin sonrası UV uygulaması ile psoriasis tedavisinde kullanılmıştır (102, 103). Geniş bant UVB tedavisinin 1970'li yıllarda tek başına psoriasis tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Dar bant UVB (dbUVB) dalga boyunun 1980'li yıllarda keşfi ile fototerapinin etkinliği büyük ölçüde artmıştır. Pinkus, 1951 yılında psoraleni ilk kez psoriasis tedavisinde kullanmış, oral 8-Metoksipsoralen (8-MOP) ile ilk Psoralen-UVA (PUVA) tedavisi 1974 yılında Parrish tarafından yapılmıştır. Günümüzde bir çok dermatozun tedavisinde fototerapi kullanılmaktadır (102).

2.2.2. Uygulama Şekilleri ve Kullanım Alanları

Fototerapi uygulamalarında UVB ve UVA ışığı kullanılır. Tedavi bu dalga boylarında ışık veren floresan lambaların bulunduğu kabinlerin içine girilerek uygulanır. Uygulamanın sadece kliniklerde uygulanabilmesi hasta uyumu açısından dezavantajdır. Sık kullanılan ve etkileri en fazla açıklanabilen UV ışını UVB'dir. Geniş bant UVB ve dar bant UVB olarak iki çeşittir. UVA ise UVA1 veya PUVA olarak uygulanır (102-104).

Fototerapi çeşitleri:

Geniş bant UVB: Geniş bant UVB 290-320 nm dalga boyunda UVB ışığıyla yapılan tedavidir. Yapılan çalışmalarda geniş bant UVB'nin, dar bant UVB veya PUVA'ya göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. UVB tedavisinde dbUVB tercih edilmektedir (102).

Dar bant UVB (dbUVB): Tedavide 311-313 nm dalga boyunda ışık kullanılır. UVA'nın kümülatif yan etkileri göz önüne alındığında fototerapide en çok tercih edilen yöntemdir. UVB tedavisi topikal ve sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılabilir. UVB alan hastalarda topikal steroidler, topikal kalsipotriol, sistemik asitretin, metotreksat ve biyolojik ajanlar kullanılabilirken, siklosporin önerilmez. Gebelerde ve emzirme döneminde güvenlidir. Çocuklarda da ilk seçenek tedavi olmasa da güvenlidir, toplam doz olabildiğince düşük tutulmalıdır (104).

Fototerapi her hasta için uygun değildir. UVB fototerapisinin mutlak kontrendikasyonları; kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıklardır. Göreceli kontrendikasyonlarını ise deri tipi 1 ve 2 olan hastalar, fotosensitif ilaç kullanımı, daha önce iyonize ışın tedavi öyküsü, arsenik alım hikayesi, klostrofobi, kişisel veya ailesel melanoma öyküsü oluşturur (104).

Psoralen-UVA (PUVA): UVA ışığı UVB'ye göre derinin daha derin tabakalarına etki etmektedir. PUVA fotokemoterapisinde Psoralen adı verilen fotosensitizatör ilaç kullanılır. Psoralen, oral veya topikal yoldan kullanılabilir. Psoralen alımından sonra hasta UVA ışık veren kabine alınır. Oral yoldan alınan ilaç gastrointestinal yan etkilere neden olabilir ve hastanın tedavi sonrası gözlerini korumak için güneş gözlüğü kullanımı gereklidir. Psoralenin topikal uygulamalarında ise gastrointestinal yan etkiler görülmez ve göz koruma gerekliliği olmaz (102-104).

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASİ)'nin yüksek olduğu, dbUVB'ye yanıtın az olduğu veya kutanöz T hücreli lenfoma ve morfea gibi dermal etki istenen hastalarda UVA tedavisi daha yararlıdır. PUVA ile topikal tedaviler ve asitretin kombine uygulanabilir, fakat metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajanların birlikte kullanımı immünsüpresyonu artıracığı için önerilmez. On iki yaşından büyük, geniş lezyonları olan ve dbUVB tedavisine yanıt vermeyen çocuklarda PUVA tedavisi uygulanabilir

fakat çocuklarda ilk seçenek UVB tedavisidir. Yaşlı popülasyonda çoklu ilaç kullanımını nedeniyle PUVA yerine UVB tedavisi tercih edilmelidir (104).

PUVA fotokemoterapisinin kesin kontrendikasyonları; kseroderma pigmentozum, herediter displastik nevüs sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, trikotiodistrofi, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, melanom öyküsü, gebelik ve laktasyondur. Göreceli kontrendikasyonları ise; on iki yaşından küçük çocuklar, önceki ya da mevcut non-melanom deri karsinomu öyküsü, arsenik veya iyonize radyasyon maruziyeti, premalign lezyonların varlığı, eşlik eden immünsüpresif tedavi, porfiria, katarakt, büllöz pemfigoid, önceki veya mevcut metotreksat tedavisi, hepatik disfonksiyon, klostrorobi, siklosporin kullanımı, displastik nevüs varlığı ve deri tipi 1 olan hastalardır (104).

Mikrofototerapi: Özel cihazlarla sadece lezyon bölgesine UV maruziyetini sağlar. Böylelikle sağlam deri alanları etkilenmeden tedavi sağlanır ve hasta UV'nin kümülatif yan etkilerinden korunmuş olur. Sınırlı lezyonu olan hastalarda tercih edilebilir (102).

Excimer Lazer: Excimer lazer 308 nm UVB ışınım sağlayan bir cihazdır. Lokalize lezyonlarda kullanımı pratiktir. Sadece lezyon bölgesine UV maruziyeti olacağından hasta için daha az risklidir. Yaygın lezyonlarda kullanılamaz. Maliyeti yüksektir ve dbUVB'ye üstünlüğü kanıtlanamamıştır (102, 104).

Balneofototerapi: Basit olarak tuzlu su banyosunu takiben 311 nm UVB uygulanmasıdır. Tuzlu suda bulunan magnezyum iyonlarının derinin antijen sunumunu azalttığı düşünülmektedir (102).

UV tedavi dozu başlangıçta minimal eritem dozuna göre ayarlanır veya deri tipine göre başlangıç dozlarından başlanır. Haftada üç gün şeklinde düzenlenen tedavilerin en iyi yararı sağladığı görülmüştür. Doz artışları ve maksimum doz konusunda net bir görüş birliği olmasa da çeşitli protokoller mevcuttur. Alınan UV tedavisine bağlı olarak sabit bir şekilde veya artan dozlarda artış yapılır, maksimum doza ulaşıldığında bu dozla devam edilir (102). Fototerapi tedavisine başlamadan önce hastaların yaşı, deri tipleri, daha önceki fototerapi seansları, alınan yanıt,

kümülatif doz, kullanılan ilaçlar, kabinde durup duramayacakları mutlaka değerlendirilmelidir (104).

Psoriasis, atopik dermatit, mikozis fungoides, vitiligo, morfea, polimorf ışık erüpsiyonu, alopesi areata, pitiriazis likenoides, liken planus, kronik ürtiker, semptomatik dermografizm, üremik pruritus, edinsel perforan dermatoz, subakut prurigo, ürtikerya pigmentoza, mastositoz, pitiriazis rubra pilaris, kronik ekzemalar, liken simpleks kronikus gibi bir çok hastalıkta fototerapi tedavisi kullanılmaktadır (105).

2.2.3. İmmünolojisi

Fototerapinin etki mekanizmaları halen aydınlanmış değildir. UV ışınlarının deri kanseri gelişimindeki rolü araştırılırken immün sistem üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Fototerapinin temel hedefi var olan lezyonların engellenmesinin yanında, dermatozları oluşturan patogenetik süreçlerin de durdurulması ve hastalık tekrarlarının önlenmesidir. Tüm fototerapi uygulamaları UV ışınlarını absorbe eden deride bir dizi fotokimyasal reaksiyon başlatır. Farklı dalga boyundaki UV ışınları farklı derinliklerdeki dokulara ulaşarak etki gösterir. Kimyasal reaksiyonlar deride protein sentezi, çeşitli enzimlerin aktivasyonu gibi olaylara neden olur. Bu olayların sonucunda hücrelerde mitoz, diferansiyasyon, transformasyon ve apoptoz gibi değişiklikler olur (103).

UVB fototerapisinin etki mekanizmaları:

1- Antiproliferatif etki: İnsan derisinin UV maruziyeti sonucu DNA, RNA ve protein sentezinde geçici bir azalma olduğu gösterilmiştir. Daha uzun süreli bir maruziyette ise rebound bir artışla proliferasyon hızı artar. Bu bilgi ile psoriasis tedavisinde fototerapi etkisinin sadece antiproliferatif etkiyle açıklanamayacağı açıktır, fakat yine de hızlı döngülü keratinositler üzerine normal keratinositlerden farklı olarak antiproliferatif etki yarattığı fikri öne sürülmektedir (103, 104).

2- Apoptoz: UV ışınları keratinosit apoptozuna neden olur. Apoptozu üç farklı mekanizma ile uyarır: Pirimidin dimerleri ile DNA hasarı, ölüm reseptörlerinin uyarılması ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu (103).

3- İmmün sistemin baskılanması: UV'nin doğal ve edinsel immün yanıt üzerine baskılayıcı etkisi mevcuttur.

Mast hücreleri: UV ile immün baskılanmada önemli rol oynarlar. Mast hücre aktivasyonu ile immün baskılayıcı bir çok sitokin salgılanmaktadır.

Kompleman sistemi: UV maruziyeti ile kompleman aktivasyonu ile immünsüpresif sitokinlerin salınımının arttığı gösterilmiştir.

Sitokinler: UVB, güneş yanığı sırasında proinflamatuar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin sayısını artırırken, en önemli immünsüpresif sitokinler IL-4 ve IL-10'un salınımını da artırır.

T lenfositler: Edinsel immün yanıtın baskılanması genel bir bağışıklık eksikliği değil, belli antijenlere karşı gelişen özgül bir immünsüpresyondur. Deri dışındaki organlarda immün yanıtta bir değişiklik görülmemektedir, bu durum fototerapinin diğer sistemik tedavilere göre önemli bir avantajıdır. Fototerapinin sağladığı bu özgül immünsüpresyondan düzenleyici T lenfositlerin sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Uyarıldıklarında immünsüpresif sitokin salınımı yaparlar.

Langerhans hücreleri: UV ile Langerhans hücrelerinde apoptoz meydana gelir. Langerhans hücrelerinin hem sayılarının azalması hem de başka mekanizmalarla T lenfositlerini uyarıcı etkinlikleri azalır.

B lenfositler: UV maruziyeti ile B lenfositlerinden IL-10 salınımının arttığı gösterilmiştir (103, 104).

UVA fototerapisinin etki mekanizmaları:

UVA1 ışınlarının derinin daha derin tabakalarına erişebildiği ve immün modulatuar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Dermisteki T lenfositler üzerine apoptotik etkisi vardır. Bu etkiyle atopik dermatit ve kutanöz T hücreli lenfoma tedavilerinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda dermisteki fibroblastlarda kollajenaz

enzim aktivasyonu, fibrotik aktiviteyi artıran sitokinlerin salınımının baskılanması yoluyla morfea ve graft versus host hastalığı gibi skleroz ile seyreden dermatozların tedavisinde de etkilidir. UVA1 etkisiyle dermiste mast hücre sayısında da azalma gösterilmiş olup, mastositozlu hastaların tedavisinde de kullanılabileceği belirtilmiştir (103).

2.2.4. Yan Etkileri

Fotokemoterapinin yan etkileri akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut yan etkileri UV dozları ve ilaç intoleransı ile, kronik yan etkileri ise kümülatif UV dozu ile ilişkilidir (106).

Akut yan etkileri:

Bulantı: Sıklıkla 8-metoksipsoralene bağlıdır. İlacın 5-metoksipsoralen ile değiştirilmesi ya da yemeklerle birlikte alınması ile önlenir (104, 106).

Kaşınma: Deri kuruluğuna bağlı olup, nemlendirme ve tedaviye alışma ile geriler (104, 106).

PUVA ağrısı: Nadir görülür ve mekanizması bilinmemektedir, ışık duyarlılığıyla ilgili değildir. Birkaç hafta sonra kendiliğinden geriler (106).

Eritem ve yanma: Eritem en sık gözlenen yan etkidir. Yüksek dozlarda UV hasarı ile geniş deri alanları etkilenebilir. Ateş ve genel kırıklık, ödem ve büller görülebilir. Bu durumlarda tedaviye ara vermek ve non-steroid anti-inflamatuarlar, topikal steroidler, soğuk kompresyon, nemlendiriciler ve hidrasyon gerekebilir. Doz artışlarında bu yan etkiler açısından hasta takip edilmelidir (104, 106).

Psödoporfiriya ve fototoksik deri bülleri: Tedavi sırasında özellikle akril bölgelerde minör travmayı takiben büller gelişebilir. Doz ayarı ve tedavi sürecinde kendiliğinden geriler (106).

Makülopapüler erüpsiyon: Psoralen ile tedavinin erken dönemlerinde özellikle intertriginöz bölgelerde asemptomatik erüpsiyon gelişebilir (104, 106).

Fotodermatozların tetiklenmesi: Polimorf ışık erüpsiyonu, sistemik lupus eritematozus gibi dermatozlar tedavi sırasında alevlenebilir veya ilk kez ortaya çıkabilir (104, 106).

Fototerapi ile likenoid erüpsiyon, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, herediter hemorajik telenjiektazi gelişen olgu sunuları mevcuttur. Sinirlilik, baş ağrısı, anksiyete, depresyon nadir görülen yan etkilerdir. PUVA ile geçici tırnak pigmentasyonları, subungual hemoraji, onikoliz, yüzde hipertrikoz gelişebilmektedir. Tedavi sırasında herpes simpleks enfeksiyonu, bazen de folikülitler gelişebilir. Psoralenler aşırı dozda hepatotoksiktir. PUVA tedavisi ile ANA pozitifliği gelişebileceği iddia edilse de netlik kazanmamıştır (104, 106).

Tedavi öncesi hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Işığa duyarlandırıcı fenotiyazinler, florokinolonlar, amiodoron, antifungaller, tetrasiklin gibi ilaç veya topikaller konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Psoralenler antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (106).

Geç yan etkiler:

Kronik aktinik hasar: Uzun süreli UV tedavisi deride yaşlanma, incelmeye neden olur. UVB epidermal, UVA ise daha derine penetre olması nedeniyle dermal değişikliklere yol açar. Fotoyaşlanma deride kabalaşma, gerginliğinde azalma, kırışıklık, komedonların artışı şeklinde bulgular verir. Deri yapısında histopatolojik düzeyde ise epidermiste hiperkeratoz, melanozis, keratinosit ve melanositlerin sayı ve boyutunda değişiklikler, dermiste elastik liflerde parçalanma, kollajen dejenerasyonu ve atrofi tedavi ile oluşan değişiklikler arasındadır (104, 106).

PUVA lentijinleri: Melanositlerin lentijinöz proliferasyonu ile oluşur. Solar lentigolardan daha düzensiz görünümüldür. Melanositlerde atipi görülebilir, fakat bu lezyonlarda melanoma riskinde artış yoktur. Kozmetik açıdan rahatsız edici olup tedavi sayısı ve kümülatif dozla ilişkilidir (106).

Hipopigmente ve depigmente değişiklikler: İmmünolojik değişikliklerle melanositlerde yıkım olabileceği ve yer yer pigmentsiz alanlar olabileceği belirtilmiştir (106).

PUVA keratozları: Daha çok güneş görmeyen yerlerde yerleşen hiperkeratotik papüller oluşabilir. Prekanseroz olup olmadıkları netlik kazanmamıştır (106).

Katarakt gelişimi: Hayvan çalışmalarında PUVA'nın katarakt oluşumuna yol açtığı gösterilmiş olup, insanlarda risk artışı kanıtlanamamıştır. Fakat PUVA tedavisi alan hastaların tedavi öncesi oftalmolojik muayene olması ve gündüz güneş koruyucu gözlük kullanması önerilmektedir (104, 106).

Karsinogenez: PUVA'nın deri kanseri riski, yaptığı immünsüpresyon ve DNA hasarı ile ilgilidir. Bu riskin oluşumunda tedavi sayısı ve kümülatif UVA dozu etkindir. Daha önce immünsüpresif tedavi öyküsü, deri tipi, genetik yatkınlık da bu riskin belirleyicilerindedir. Yapılan çalışmalarda 200 tedaviden fazla ve yüksek doz UVA alan hastalarda skuamöz hücreli karsinom (SCC) riskinin önemli derecede arttığı ve bu riskin kalıcı olduğu belirtilmiştir. Bazal hücreli karsinom (BCC) ise çok yüksek tedavi sayılarında artmaktadır. Genital tümör riskindeki artış da doza bağımlı ve kalıcıdır, bu bölgenin tedavi sırasında kapatılması riski azaltır. PUVA tedavisi alan hastalarda malign melanom gelişme riski SCC kadar kesinleşmiş değildir. Çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasına karşın yapılan bir çalışmada, tedavi sayısı 250'den fazla olan hastaların uzun süreli takibinde malign melanom gelişim riskinde artış saptanmıştır. Bu riskin geçen süre ile arttığı, deri tipi 1 ve 2 olanlarda daha çok olduğu ve tedavi sayısı ile orantılı olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda UVB tedavisi ile deri kanseri riskinde artış gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada tek bir PUVA tedavisinin, tek bir UVB tedavisine göre 7 kat daha karsinojenik olduğu, yüksek düzeyde UVB tedavisi ile riskin PUVA tedavisine göre çok daha az olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada daha önce PUVA tedavisi alan hastalarda dbUVB ile BCC riskinde minimal bir artış gözlemlendiği belirtilmiştir. Geçmişte PUVA tedavisi alan hastaların daha sonra immünsüpresif tedavi almaları da SCC riskini önemli ölçüde artırır, bu risk siklosporin kullanımında en fazladır (104, 106).

Deri kanserleri dışında PUVA tedavisi ile birlikte uzun süreli metotreksat kullanımının lenfoma riskini artırdığı belirtilmiştir. PUVA ve internal maligniteler arasında ilişki gösterilememiştir (106).

Karsinogenez riski kümülatif doz ile ilgili olduğundan düşük doz rejimleri tercih edilmelidir. PUVA ile birlikte retinoidlerin kullanımı ihtiyaç duyulan dozu azaltır ve kümülatif yan etkilerden korur. PUVA'ya yaşam boyu kümülatif maruziyetin 1000-1500 j/cm² veya 150-200 tedaviyi aşmaması gereklidir. Tedavi sayısı 150'den fazla olan hastaların yaşam boyu düzenli dermatolojik muayeneden geçmesi, premalign lezyonların erken tanısı için çok önemlidir. Tedavi dbUVB ile yapılıyorsa toplam tedavi sayısının 350'yi aşmaması önerilmektedir (104, 106).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 29.03.2018- 29.06.2018 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'nde fototerapi tedavisi başlanan 35 hasta alındı.

Hastalara cinsiyet ve klinik tanı sınırlandırılması getirilmedi. Yüzün UV almadığı lokal PUVA tedavisi başlanan hastalar, yüzlerinde lezyon bulunan, yüzlerine topikal immünsüpresif tedavi kullanan hastalar ve 18 yaşından küçükler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hiçbiri sistemik immünsüpresif bir ilaç kullanmıyordu.

Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

3.2. Çalışma Planı

Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri ve klinik tanıları kaydedildi. İlk tedavilerini almadan önce ve tedavilerinin 3. ayında parazit bakıları yapıldı. Bütün hastaların sağ yanak, sol yanak, alın, burun ve çene bölgesinden standart yüzeyel deri biyopsi yöntemiyle örnekler alındı. Her bir bölge için parazit sayıları kaydedildi.

3.2.1. Standart Yüzeyel Deri Biyopsi Yöntemi

Demodeks bakısında klinikte en çok tercih edilen yarı invaziv bir yöntem olup, hasta uyumunu gerektirir. Uygulama öncesi hastaya işlem hakkında bilgi verilmelidir. SSSB uygulaması şu basamaklardan oluşur.

- 1- Örnek alınacak bölge alkolle silinir.
- 2- Lam üzerine 1 cm²'lik alan işaretlenir.
- 3- İşaretlenen alana 1 damla siyanoakrilat yapıştırıcı damlatılır.
- 4- Lamın yapışkan tarafı örnek alınacak deri bölgesine yapıştırılır ve yaklaşık 1 dakika tutulur.

5- Daha sonra lam yavaşça kaldırılır.

6- Alınan materyal üzerine 1 damla immersiyon yağı damlatılarak lamel ile kapatılır.

7- Işık mikroskobu ile önce 10x, daha sonra 40x büyütmede parazitler sayılır (Resim 5, 6).

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 programında yapıldı. Tüm veriler n(%), ortalama±standart sapma, median (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Erkek ve kadın olguların yaşlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U, başlangıç ile 3. ay ölçümlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks analizi kullanıldı. $P < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul İzni

“Fototerapinin Demodisidozis Oluşumuna Etkisi” başlıklı tez çalışması İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu’nun 29.03.2018 tarih ve 34 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demodeks Preparat Resimleri

Hastalardan SSSB yöntemiyle hazırlanan preparatlardan saptanan Demodeks parazitlerinden örnekler Resim 5 ve Resim 6’da görülmektedir.



Resim 5: Işık mikroskopunda 40x büyütme ile folikül içinde yerleşen parazitler



Resim 6: Işık mikroskopunda 10x büyütme ile folikül dışında serbest halde bulunan parazitler

4.2. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 24'ü (%69) kadın, 11'i (%31) erkekti. Hastaların yaş aralığı 18- 87 yaş arasında değişmekteydi. Kadınların yaş ortalaması $45,17\pm 19,52$, erkeklerin yaş ortalaması $38,73\pm 17,92$ bulundu. İncelemeye alınan kadın ve erkek hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Cinsiyet	n	%	Yaş		Z	p
			Ort. \pm SS	Median (Min.-Maks.)		
Erkek	11	31,4	$38,73\pm 17,92$	36 (19-67)	-0,782	0,434
Kadın	24	68,6	$45,17\pm 19,52$	47 (18-87)		
Total	35	100,0	$43,14\pm 19,01$	45 (18-87)		

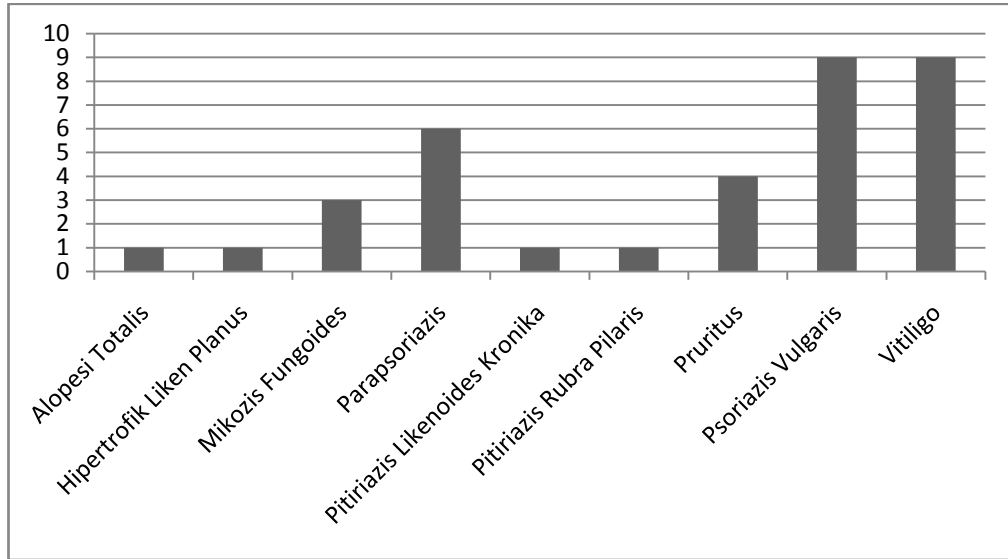
Tablo 1: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları dağılımı

4.3. Klinik Tanılar

Çalışmaya alınan hastaların tanıları Tablo 2’de görülmektedir. Dokuz hastada (%25,7) psoriasis vulgaris, dokuz hastada (%25,7) vitiligo, altı hastada (%17,1) parapsoriasis, dört hastada (%11,4) pruritus, üç hastada (%8,6) mikozis fungoides, bir hastada (%2,9) alopesi totalis, bir hastada (%2,9) hipertrofik liken planus, bir hastada (%2,9) pitiriazis rubra pilaris, bir hastada (%2,9) pitiriazis likenoides kronika mevcuttu (Tablo 2, Şekil 1).

Tanı	n	%
Alopesi Totalis	1	2,9
Hipertrofik Liken Planus	1	2,9
Mikozis Fungoides	3	8,6
Parapsoriasis	6	17,1
Pitiriazis Likenoides Kronika	1	2,9
Pitiriazis Rubra Pilaris	1	2,9
Pruritus	4	11,4
Psoriasis Vulgaris	9	25,7
Vitiligo	9	25,7
Total	35	100,0

Tablo 2: Olguların tanı dağılımı



Şekil 1: Olguların tanı dağılımı

4.4. Fototerapi Türü

Çalışmaya alınan 35 hastanın tamamı haftada üç gün dbUVB tedavisi almaktaydı ve üç aylık tedavi süresince hastalar tedaviye ara vermedi. Her hastanın maruz kaldığı toplam joule miktarı: 35,223 joule/cm² olarak hesaplandı.

4.5. Parazit Ölçümleri

4.5.1. Tedavi Öncesi Parazit Değerleri

Çalışmaya alınan 35 hastanın fototerapi tedavilerinin ilk seansından önce sağ yanak, sol yanak, alın, burun ve çene bölgelerinden SSSB yöntemiyle Demodeks paraziti sayıları değerlendirildi ve kaydedildi.

Hastaların başlangıç ölçümlerinde sağ yanakta parazit sayılarının ortalama değeri 11,23±23,24 olarak saptandı (Tablo 3).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Sağ yanak	Başlangıç	11,23±23,24	2 (0-113)

Tablo 3: Tedavi öncesi sağ yanakta saptanan ortalama parazit değeri

Sol yanakta parazit sayılarının ortalama değeri 13,8±29,37 olarak saptandı (Tablo 4).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Sol yanak	Başlangıç	13,8±29,37	3 (0-152)

Tablo 4: Tedavi öncesi sol yanakta saptanan ortalama parazit değeri

Alında parazit sayılarının ortalama değeri 6,66±14,78 olarak saptandı (Tablo 5).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Alın	Başlangıç	6,66±14,78	0 (0-71)

Tablo 5: Tedavi öncesi alında saptanan ortalama parazit değeri

Burunda parazit sayılarının ortalama değeri 0,6±1,12 olarak saptandı (Tablo 6).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Burun	Başlangıç	0,6±1,12	0 (0-5)

Tablo 6: Tedavi öncesi burunda saptanan ortalama parazit değeri

Çenede parazit sayılarının ortalama değeri 1,37±2,03 olarak saptandı (Tablo 7).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Çene	Başlangıç	1,37±2,03	0 (0-7)

Tablo 7: Tedavi öncesi çenede saptanan ortalama parazit değeri

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Sağ yanak	Başlangıç	11,23±23,24	2 (0-113)
Sol yanak	Başlangıç	13,8±29,37	3 (0-152)
Alın	Başlangıç	6,66±14,78	0 (0-71)
Burun	Başlangıç	0,6±1,12	0 (0-5)
Çene	Başlangıç	1,37±2,03	0 (0-7)

Tablo 8: Tedavi öncesi ortalama parazit değerleri

4.5.2. Tedavinin 3. Ayındaki Parazit Değerleri

Çalışmaya alınan 35 hastanın tedavilerinin 3. Ayında sağ yanak, sol yanak, alın, burun ve çene bölgelerinden SSSB yöntemiyle Demodeks paraziti sayıları değerlendirildi ve kaydedildi.

Hastaların fototerapinin 3. ayında sağ yanakta parazit sayılarının ortalama değeri $19,57\pm38,86$ olarak saptandı (Tablo 9).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Sağ yanak	3. Ay	19,57±38,86	4 (0-172)

Tablo 9: Fototerapinin 3. ayında sağ yanakta saptanan ortalama parazit değeri

Sol yanakta parazit sayılarının ortalama değeri $20,8\pm36,21$ olarak saptandı (Tablo 10).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Sol yanak	3. Ay	20,8±36,21	7 (0-160)

Tablo 10: Fototerapinin 3. ayında sol yanakta saptanan ortalama parazit değeri

Alında parazit sayılarının ortalama değeri $8,86\pm14,72$ olarak saptandı (Tablo 11).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Alın	3. Ay	8,86±14,72	2 (0-50)

Tablo 11: Fototerapinin 3. ayında alında saptanan ortalama parazit değeri

Burunda parazit sayılarının ortalama değeri $2,11\pm4,12$ olarak saptandı (Tablo 12).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Burun	3. Ay	2,11±4,12	0 (0-21)

Tablo 12: Fototerapinin 3. ayında burunda saptanan ortalama parazit değeri

Çenede parazit sayılarının ortalama değeri 5,94±14,86 olarak saptandı (Tablo 13).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Çene	3. Ay	5,94±14,86	2 (0-83)

Tablo 13: Fototerapinin 3. ayında çenede saptanan ortalama parazit değeri

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)
Sağ yanak	3. Ay	19,57±38,86	4 (0-172)
Sol yanak	3. Ay	20,8±36,21	7 (0-160)
Alın	3. Ay	8,86±14,72	2 (0-50)
Burun	3. Ay	2,11±4,12	0 (0-21)
Çene	3. Ay	5,94±14,86	2 (0-83)

Tablo 14: Fototerapinin 3. ayında ortalama parazit değerleri

4.5.3. Parazit Değerlerinin Karşılaştırılması

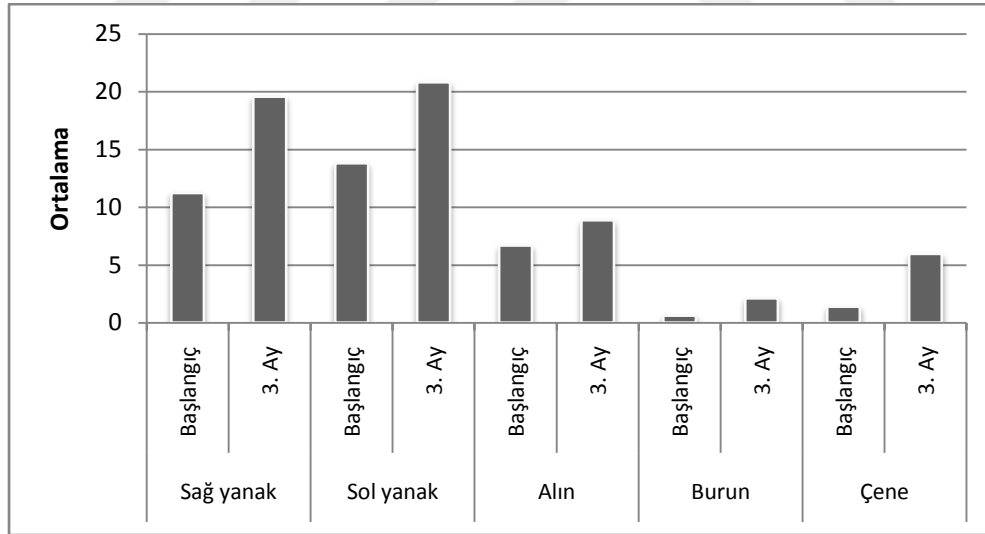
Hastaların tedavi başlangıcına göre sağ yanak, sol yanak, burun ve çenedeki ölçüm sonuçlarının 3. aydaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Alın bölgesindeki değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

		Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)	Z	p
Sağ yanak	Başlangıç	11,23±23,24	2 (0-113)	-3,332	0,001
	3. Ay	19,57±38,86	4 (0-172)		
Sol yanak	Başlangıç	13,8±29,37	3 (0-152)	-3,278	0,001
	3. Ay	20,8±36,21	7 (0-160)		
Alın	Başlangıç	6,66±14,78	0 (0-71)	-1,770	0,077
	3. Ay	8,86±14,72	2 (0-50)		
Burun	Başlangıç	0,6±1,12	0 (0-5)	-2,852	0,004
	3. Ay	2,11±4,12	0 (0-21)		
Çene	Başlangıç	1,37±2,03	0 (0-7)	-3,477	0,001
	3. Ay	5,94±14,86	2 (0-83)		

Wilcoxon Signed Ranks analizi

Tablo 15: Fototerapi başlangıcı ve 3. ay parazit ölçümlerinin ortalama dağılımı



Şekil 2: Fototerapi başlangıcı ve 3. ay parazit ölçümlerinin ortalama dağılımı

5. TARTIŞMA

Demodeks parazitleri insan derisinde en çok bulunan ektoparazitlerdir (2, 3, 23). Kıl foliküllerinde ve sebace bezlerde yerleşen parazitler hiçbir klinik bulgu vermeden yaşayabilirler (4, 5). Demodeks parazitlerinin sayıca artışının veya dermise penetrasyonlarının inflamasyonu başlattığı kabul edilmiştir (5). Yarattıkları inflamasyonun klinik etkileri; kızarıklık, kaşıntı, foliküler skuamalar, papülopüstüler lezyonlar, zımpara kağıdı benzeri pütürlü histir ve “ demodisidozis ” adını alır (6, 7).

Parazitlerin, konağın doğal immün yanıtını baskılayarak immün sistemden kaçtıkları düşünülmektedir. Parazitler tarafından salınan enzimler T lenfositler üzerine selektif bir baskılama yapar (1, 18, 30). Yarattıkları lokal immünsüpresyonla sayılarını artıran parazitler, pilosebace birimdeki hücrelerle etkileşerek inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarır. Parazitlerin yaşam süresi bittikten sonra da ölü parazitler, kütikula tabakası ve içerdikleri enzimlerle immün sistemi uyarmaya devam ederler (1, 107).

Çeşitli dermatolojik hastalıklarla Demodeks birlikteliği üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Demodeks ile en çok ilişkili görülen ve üzerine en çok araştırma yapılan klinik tablo rozasedir. Demodeks parazitlerinin rozase patogenezinde katkıları:

- 1- Pilosebace ünitenin çok sayıda parazit ile mekanik blokajı
- 2- Parazitin kitin iskeletine karşı toll benzeri reseptör (TLR) ekspresyon artışı
- 3- Ölü parazitlerin barsak içeriklerindeki feçes, enzimler ve bakterilere karşı Tip-4 hipersensitivite reaksiyonu (1).

TLR-2 aracılı immün yanıt rozase patogenezinde önemlidir. Demodeks parazitleri TLR-2'yi aktive ederek rozasede inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurlar (7, 18, 41). Rozase tanılı hastalarda bulunan Demodeks parazitlerinin vücut yüzeyinde veya barsağında bulunan bakteriler de inflamasyona katkıda bulunabilir (1, 42-45). Bir çok çalışmada Demodeks parazitlerinden B. Oleronius bakterisi izole edilmiş olup, rozase tanılı hastalarda da bu bakterinin proteinlerine karşı serum reaktivitesi gösterilmiştir. Rozaseli hastaların antibiyoterapiye yanıt vermeleri,

parazitlerin vektör göreviyle de patogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (1, 46-49).

Yapılan bir çok çalışmada eritematelenjiyektatik ve papülopüstüler rozasede parazit yoğunluğu kontrol gruplarına göre fazla bulunmuştur. Bu çalışmalarda demodisidozisin rozase oluşum patogenezine etkisinin net olmayıp, inflamatuvar yanıtı artırdığı öne sürülmüştür (6).

Casas ve ark.(97); Demodeks sayısı tespit yöntemlerinden olan PCR ile bir çalışma yürütmüş ve Demodeks yoğunluğunu rozaseli hastalarda kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır.

Erdemir ve ark.(90) çalışmalarında; klinik pratikte çok kullanılmayan RCM yöntemiyle, diğer tanı yöntemlerinde olduğu gibi rozaseli hastalarda parazit sayısını yüksek bulmuşlardır.

Deri biyopsi yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada da rozase tanılı hastalardan alınan biyopsilerde Demodeks'e daha çok rastlanmıştır (108).

Parazitlerin en çok yaşadığı yüz bölgelerinden yapılan çalışmalar çoğunlukta olsa da, kirpik incelemelerinin yapıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde yüzlerinde rozase bulguları olan hastaların kirpiklerinden yapılan incelemede Demodeks yoğunluğu fazla bulunmuştur (108).

Çelişkili sonuçlar mevcut olsa da bir çalışmada papülopüstüler rozase ve rozase benzeri demodisidozisin ayrı birer antite olmadığı ve aynı hastalığın farklı fenotipleri olduğu öne sürülmüştür (53).

Rozasede görülen vasküler dilatasyon da Demodeks artışına ortam yaratır. Papülopüstüler lezyonların yanında kalıcı eritemin eşlik ettiği hastalarda Demodeks yoğunluğu daha fazla bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında parazitlerin mi rozaseye neden olduğu, yoksa rozasenin mi parazit gelişimi için uygun ortamı yarattığı net olarak ortaya konamamıştır (35, 53, 109).

Tip-2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada yanak bölgesindeki Demodeks sıklığı ve ortalama parazit boyutlarının kontrol grubuna göre

daha fazla olduğu bulunmuştur (110, 111). DM hastalarında hücrel ve humoral immün sistem disfonksiyonu görülür. Hiperglisemik etkinin yarattığı bu immün değişikliğin parazit çoğalmasında etkili olabileceği düşünölmüştür (110, 112). Ayrıca diyabetik hastalarda görölen periferel vasköler yetmezlik nedeniyle de parazite karşı immün sistem hücrelerinin göçü yetersiz olmaktadır (20).

HbA1c değerleriyle parazit yoğunluğu korele bulunmuş olup, kötü glukoz kontrolünün demodisidozise yatkınlığı artırdığı belirtilmiştir (110, 112).

Diyabetik retinopatili hastaların kirpik örneklerinden yapılan araştırmada da Demodeks sayıları fazla bulunmuştur (26).

En çok rozase ile ilişkisi araştırılan Demodeks'in diğer dermatozlarla ilişkisini konu alan bir çok çalışma vardır. Atopik dermatit ile Demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır. Seboreik dermatitle ilgili yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar mevcuttur (113).

Yapılan bir çalışmada seboreik dermatitli hastalarda demodisidozis sıklığı fazla bulunmuş olup, Mallesesia gibi inflamatuvar yanıtı uyarak patogeneze katkıda bulunabileceği öne sürölmüştür (114). Başka bir çalışmada ise Malessezia artışının Demodeks parazitlerini baskılayacağı, bu yüzden seboreik dermatitte Demodeks yoğunluğunda artış olmayacağı öne sürölmüştür (7).

Perioral dermatitli hastalarda yapılan bir çalışmada parazitlerin hastalık patogenezinde rol oynamadığı, fakat inflamasyonu ağreve edebileceği belirtilmiştir (1). Bir başka çalışmada ise perioral dermatitte tespit edilen Demodeks yoğunluğu daha önceki topikal steroid kullanımıyla ilişkilendirilmiş olup, topikal steroid kullanım süresi ne kadar uzunsa Demodeks yoğunluğu o kadar fazla bulunmuştur. Topikal takrolimus ve pimekrolimus gibi immünsüprese etkili ilaçlarla tedavi edilen hastalarda da Demodeks artışı görölmüştür (115).

Demodisidozis akneiform erüpsiyonlar şeklinde de klinik bulgular verebilir. Akne ve Demodeks ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada adolesan ve postadolesan aknede Demodeks sıklığı artmış olarak saptanmış, fakat bu artış yalnızca

postadolesan akne de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Akne şiddetiyle Demodeks yoğunluğunun korele olmadığı iddia edilmiştir (116).

Eser ve ark.'nın(10) çalışmasında; polikistik over sendromu (PCOS) tanılı, akneli bireylerde Demodeks yoğunluğu kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Akne tanılı olmayan PCOS hastalarında ise Demodeks artışı görülmemiştir.

İnsülin direnci olan akne tanılı hastalarda da Demodeks parazit yoğunluğu daha fazla bulunmuştur (116).

Bazal hücreli karsinom (BCC)'un Demodeks ile birlikteliği pek çok araştırmaya konu olmuştur. BCC'nin foliküler dış kök kılıfındaki kök hücrelerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Kıl foliküllerinde yaşayan Demodekslerin BCC patogenezindeki rolü ise araştırmacılar için merak uyandırıcı olmuştur (35).

Demodeksin sık bulunduğu burun, nazolabial bölge, alt göz kapağı, preaurikular bölge gibi yerlerde BCC sıklığı da fazladır. Aynı yerlerdeki benign lezyonlara göre BCC'lerde Demodeks sıklığı daha fazla bulunmuş, en çok da alt göz kapağı yerleşimli BCC'lerde bu artış gösterilmiştir (45). Yapılan bir çalışmada bu artışın immünsüpresyon ve UV hasarına bağlı olabileceği belirtilmiştir (8).

Demodeks'in yarattığı kronik perifoliküler inflamasyon, lokal immünsüpresyon, stromal değişiklikler ve vaskülarite artışının BCC'nin patogenezinde rol alabileceği öne sürülmekle birlikte görülen artışın rastlantısal olabileceği de belirtilmiştir (15, 45).

Sebase adenom tanılı bir olgunun histopatolojik incelemesinde çok sayıda Demodeks görülmüş olup, parazitin fazla oluşunun sebase bezlerde hiperplaziye neden olabileceği görüşü öne sürülse de birlikteliğin daha çok rastlantısal olduğu belirtilmiştir (35).

Kıl foliküllerinde Demodeks ile uzun süreli invazyon, folikülü anagen evreden telogen evreye geçirebilir. Demodeks'in yarattığı bu uzun süreli inflamasyonun androgenetik alopesi (AA)'ye neden olabileceği şeklinde görüşler vardır (66). Ayrıca parazitin sadece kronik inflamasyona değil, hormonal süreçlere de etkili olabileceği belirtilmiştir (117).

Saçlı deride Demodeks normalde çok sık görülmez, terminal kıl foliküllerinde yerleşme oranı azdır. AA'de terminal kılların yerini vellüslerin almasıyla Demodeks görülme oranı artabilir (14).

Setuksimab, solid tümörlerin tedavisinde kullanılan bir epidermal büyüme faktörü reseptör antagonisti (EGFRI)'dir. Akne benzeri papülopüstüler döküntü en sık yan etkisi olup, bu yan etki geliştiğinde ilacın etki gösterdiği kabul edilir (36). Bu akneiform lezyonlarda komedon bulunmaz. Papülopüstüler erüpsiyonlar genellikle seboreik bölgeleri tutar ve bu yerler Demodeks parazitlerinin sıkça yerleştiği yerlerdir (118, 119). Hem malignite, hem de ilacın immünsüpresif etkisi nedeniyle bu akneiform erüpsiyonlarda Demodeks sıklığının araştırıldığı çalışmaların bir kısmında sonuçlar anlamlı bulunmamış, bir kısmında ise Demodeks artışı saptanmış olup, döküntülerin parazit karşıtı tedavilere iyi yanıtlar verdiği gözlenmiştir (36, 120). EGFRI'lerin epidermal yüzeydeki LL37 gibi antimikrobiyal peptitlerin azalmasına neden olarak, epidermal immün yanıtları bozduğu kabul edilir. Parazit artış mekanizması bu şekilde açıklanabilir (120).

Gebelikte hücrel immünite baskılanır, sebace bezlerin salgısı artar, kıl folikülleri genişler. Bu bulgulardan yola çıkılarak parazit yoğunluğunda artış olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada anlamlı artış bulunmamış olup, parazit yoğunluğunda gebelik trimesterinin de etken olmadığı sonucuna varılmıştır (121). Gestasyonel diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada ise diyabeti regüle olmayan hastaların Demodeks yoğunluğu fazla bulunmuştur (122).

Özçelik ve ark.(123); kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda yaptıkları çalışmada Demodeks artışı saptamakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Behçet hastalığının etiyopatogenezinde hücrel ve humoral immün sistem defektleri, suçlanan faktörler arasındadır. Emre ve ark.'nın(38) araştırmasında; oküler tutulumu olan Behçet hastalarında kirpik epilasyon yöntemiyle parazit sayısında anlamlı artış olmakla birlikte, deriden yapılan incelemede anlamlı artış görülmemiştir.

İmmünesüpresif tedavi almayan romatoid artrit tanılı hastaların, kirpik incelemelerinde Demodeks yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmamıştır (124).

İmmünesüpresyonun parazit yoğunluğunu artırdığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Demodisidozis patogenezi göz önüne alındığında immünesüpresif hastalarda görülen artış akla yatkındır (1).

Hematolojik maligniteli, kemoterapi alan bir grup hastada yapılan çalışmada Demodeks parazit yoğunluğu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (19).

Kök hücre nakli sonrası yüz ve boyunda graft versus host hastalığını taklit eden Demodeks folikülitleri bildirilmiştir (125).

Dört hastadan oluşan bir olgu serisinde renal transplantlı hastalarda Demodeks parazitleri tespit edilmiş, anti-paraziter tedavi ile klinik iyileşme sağlanmıştır (126).

Akut lenfositik lösemi (ALL) tanılı çocuk olgu serisinde Demodeks artışı gösterilmiş ve lezyonların tedaviye dirençli olabileceği belirtilmiştir (99).

HIV pozitif bir hastada demodisidozis saptanan eozinofilik folikülit olgusu sunulmuş ve tedavide ivermektine yanıt alınmıştır (128).

HIV pozitif hastalarda tedavi ile CD4 sayıları artınca immün sistem çalışmaya başlar, enfeksiyon ve enfestasyonlara tepki verir. Bu hastalarda tedavi sonrasında demodisidozise ait klinik bulguların ortaya çıktığı görülmüş ve Demodeks'in kendisinin değil, ona karşı gelişen immün sistemin klinik bulgulara neden olduğu iddia edilmiştir (33). EGFRI tedavisinde de benzer patogenezin geçerli olabileceği savunulmaktadır (118).

Kosik-Bogacka ve ark.'nın(128) immünesüprese hastalarda Demodeks yoğunluğunu değerlendirdiği, kirpik epilasyonuyla yapılan çalışmasında ise anlamlı artış bulunmamıştır.

Yapılan tüm çalışmalar göz önüne alındığında, immünesüprese hastalarda görülen papülopüstüler döküntülerde kandida, bakteriyel folikülit, impetigo, ilaç erüpsiyonu

gibi nedenlerle birlikte demodisidozis de ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir (129).

Fototerapi tedavisi dermatoloji alanında pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizmasının temeli immünsüpresyon etkisine dayanır. Demodisidozis oluşumu için immünsüpresyonun etkisi bir çok hastalıkta, farklı çalışmalarla gösterilmiştir. İmmünsüpresyonun yanında, UV etkisiyle sebace bezlerde gelişen hiperplazinin de demodisidozis oluşumunda etkili olduğu belirtilmiştir. Fototerapinin yarattığı immünsüpresyon ve sebace hiperplazinin demodisidozise etkisiyle ilgili literatürde iki çalışma mevcuttur (8, 9).

Bir çalışmada 311 nm dalga boyunda UVB tedavisi gören hastaların yüz ve üst gövdesinde Demodeks'e bağı papülopüstüler lezyonlar tanımlanmıştır (9).

Kulaç ve ark.'nın(8) çalışması ise daha kapsamlı olup, PUVA ve dbUVB tedavisi alan hastalar seans sayısına bakılmaksızın seçilmiş ve kontrol grubu sağlıklı bireylerden oluşmuştur. Bu çalışmanın sonucunda fototerapi alan hastaların Demodeks yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır. PUVA alan hastalardaki artış, dbUVB alan hastalara oranla daha fazla bulunmuştur.

Biz, çalışmamızda fototerapi tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavilerinin üçüncü ayında; sağ yanak, sol yanak, alın, burun ve çeneden, standart yüzeysel deri biyopsi yöntemiyle elde ettiğimiz Demodeks parazitlerinin sayılarını karşılaştırdık. Daha önce yapılan iki çalışma, seans sayısı ve süresine bakılmaksızın fototerapi tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise fototerapi öncesi ve üç ay sonrasında yapılan değerlendirme ile fototerapinin demodisidozis oluşumuna etkisi daha gerçekçi bir biçimde ortaya konmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza alınan 35 hastanın tümü haftada üç gün dbUVB almaktaydı. Kulaç ve ark.(8) çalışmasında PUVA tedavisinin dbUVB tedavisine göre demodisidozis oluşumunda daha etkin bir neden olduğunu iddia etmiş olup, bizim çalışmamızda PUVA tedavisi alan hasta olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızdaki 35 hastanın tedavi başlangıcına göre sağ yanak, sol yanak, burun ve çenedeki ölçüm sonuçlarının 3. aydaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($p < 0,05$). Alın bölgesindeki değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Fototerapinin demodisidozis oluşumuna etkisinin, tedavide kullanılan dalga boylarının ve alınan toplam dozun etkilerinin net ortaya konabilmesi için daha geniş hasta serilerinde, daha uzun süreli çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızdan çıkardığımız sonuç ve önerimiz, fototerapi alan hastalarda, tedavi sırasında yüz ve gövdede bir erüpsiyon geliştiğinde ayırıcı tanıda demodisidozisin akılda tutulmasıdır.



6. SONUÇ

1. Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 24'ü (%69) kadın, 11'i (%31) erkekti. Kadın/erkek oranı 2,1:1 olarak bulundu.

2. Hastaların yaş aralığı 18- 87 yaş arasında değişmekteydi. Kadınların yaş ortalaması $45,17 \pm 19,52$, erkeklerin yaş ortalaması $38,73 \pm 17,92$ bulundu. İncelemeye alınan kadın ve erkek hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

3. Klinik tanıların dağılımı; dokuz hastada (%25,7) psoriasis vulgaris, dokuz hastada (%25,7) vitiligo, altı hastada (%17,1) parapsoriasis, dört hastada (%11,4) pruritus, üç hastada (%8,6) mikozis fungoides, bir hastada (%2,9) alopesi totalis, bir hastada (%2,9) hipertrofik liken planus, bir hastada (%2,9) pitiriazis rubra pilaris, bir hastada (%2,9) pitiriazis likenoides kronika şeklindeydi.

4. Çalışmaya alınan 35 hastanın hepsi haftada üç gün dbUVB almaktaydı. PUVA alan hastamız olmadığı için, demodisidozis oluşumunda iki dalga boyu arasındaki fark değerlendirilemedi.

5. Hastaların tedavi başlangıcına göre sağ yanak, sol yanak, burun ve çenedeki ölçüm sonuçlarının 3. aydaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

6. Hastaların tedavi başlangıcına göre alın bölgesindeki değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

FOTOTERAPİNİN DEMODİSIDOZİS OLUŞUMUNA ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Demodeks parazitleri insanda en çok bulunan ektoparazitler olup, sayılarının artması veya dermise penetrasyonları “demodisidozis” adı verilen klinik tablonun oluşmasına yol açar. Demodeks parazitlerinin klinik bulgu vermesine neden olan etkenler kesin olarak ortaya konmamakla birlikte, immünsüpresyonun etkili olduğu konusunda bir çok çalışma mevcuttur. Dermatolojide bir çok hastalığın tedavisinde kullanılan fototerapi de etkisini immünsüpresyon oluşturarak gösterir. Bu prospektif çalışmada fototerapinin demodisidozis oluşumuna olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çeşitli tanılarla fototerapi alan 35 hasta çalışmaya alındı. Hastaların fototerapi öncesi ve fototerapinin üçüncü ayında, standart yüzeyel deri biyopsisi yöntemiyle sağ yanak, sol yanak, alın, burun ve çeneden alınan örneklerdeki parazit sayıları kaydedildi.

Bulgular: Otuz beş hastanın 24’ü (%69) kadın, 11’i (%31) erkekti. Kadın/erkek oranı 2,1:1 olarak bulundu. Hastaların yaş aralığı 18- 87 yaş arasında idi. Kadınların yaş ortalaması 45,17±19,52, erkeklerin yaş ortalaması 38,73±17,92 bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Klinik tanıların dağılımı; dokuz hastada (%25,7) psoriasis vulgaris, dokuz hastada (%25,7) vitiligo, altı hastada (%17,1) parapsoriasis, dört hastada (%11,4) pruritus, üç hastada (%8,6) mikozis fungoides, bir hastada (%2,9) alopesi totalis, bir hastada (%2,9) hipertrofik liken planus, bir hastada (%2,9) pitiriazis rubra pilaris, bir hastada (%2,9) pitiriazis likenoides kronika şeklindeydi. Tüm hastalar haftada üç gün dbUVB almaktaydı. Hastaların tedavi başlangıcına göre sağ yanak, sol yanak, burun ve çenedeki ölçüm sonuçlarının 3. aydaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), alın bölgesindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucu; fototerapinin üçüncü ayındaki Demodeks sayısında artışın sağ yanak, sol yanak, burun ve çenede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, alındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını göstermiştir.

Fototerapi ile parazit sayılarındaki artış, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Çalışmamız; fototerapi başlangıcında ve üçüncü ay sonunda saptanan parazit sayılarını değerlendirdiği için diğer çalışmalardan farklı olarak, fototerapinin demodisidozise olan etkisini daha doğru bir şekilde ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Demodisidozis, fototerapi, immünsüpresyon.



EFFECT OF PHOTOTHERAPY ON DEMODICIDOSIS

ABSTRACT

Background: Demodex parasites are the most common ectoparasites in humans. When parasites are present in excessive numbers or penetrate into the dermis, a clinical picture called “demodicidosis” develops. One of the factors in the pathogenesis of demodicidosis is immunosuppression. It is well known that phototherapy, used in the treatment of many skin diseases, induces immunosuppression. In this prospective study, we aimed to evaluate the effect of phototherapy induced immunosuppression on demodicidosis.

Material and Methods: Thirty five patients receiving phototherapy with various diagnoses were included in the study. The number of parasites in the samples taken from the right cheek, left cheek, forehead, nose and chin of the patients, by standardized skin surface biopsy method, were recorded before phototherapy and in the third month of treatment.

Results: Of the 35 patients, 24 (69%) were female and 11 (31%) were male. The female-to-male ratio was found to be 2.1: 1. The age range of the patients was 18 to 87 years. The mean age of the women was 45.17 ± 19.52 and the mean age of the men was 38.73 ± 17.92 . There was no statistically significant difference between the ages of the male and female patients ($p > 0.05$). Distribution of diagnoses; nine patients (25.7%) had psoriasis vulgaris, nine patients (25.7%) had vitiligo, six patients (17.1%) had parapsoriasis, four patients (11.4%) had pruritus, three patients (8.6%) had mycosis fungoides, one patient (2.9%) had alopecia totalis, one patient (2.9%) had hypertrophic lichen planus, one patient (2.9%) had pityriasis rubra pilaris, and one patient (2.9%) had pityriasis lichenoides chronica. All patients received dbUVB, three days per week. The increase in the number of parasites in the right cheek, left cheek, nose and chin in the third month were statistically significant ($p < 0.05$); whereas the increase in the forehead were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The result of our study showed; the increase in the number of Demodex at the end of third month of phototherapy, was statistically significant in

the right cheek, left cheek, nose and chin; whereas the increase in the forehead was not statistically significant. The increase in the number of parasites by phototherapy is compatible with other studies in the literature. Since our study aims to evaluate the number of parasites at the beginning and at the end of third month of phototherapy, it differs from other studies by indicating the effect of phototherapy on demodicidosis more accurately.

Key words: Demodicidosis, phototherapy, immunosuppression.



KAYNAKLAR

1. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clinics in Dermatology* 2017; 35: 195-200.
2. Klemm E, Haroske G, Wollina U. Otitis externa and myringitis due to demodicidosis. *Acta Dermatoven APA* 2009; 18(2).
3. Turan N, Kapıcıoğlu Y, Saraç G. The effect of skin sebum, pH and moisture on Demodex infestation in acne vulgaris and rosacea patients. *Türkiye Parazit Derg* 2017; 41: 143-7.
4. Dokuyucu R, Kaya ÖA, Yula E, Üstün İ, Bayram F, Gökçe C. The presence of Demodex folliculorum in various obese groups according to BMI levels. *Arch Iran Med* 2016; 19(3): 210-214.
5. Yun CH, Yun JH, Beak JO, Roh JY, Lee JR. Demodex mite density determinations by standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination and their relations with clinical types and distribution patterns. *Ann Dermatol* 2017; 29(2): 137.
6. Chang YS, Huang YC. Role of demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(3): 441-7.
7. Forton FMN, De Maertelaer V. Two consecutive standardized skin surface biopsies: an improved sampling method to evaluate Demodex density as a diagnostic tool for rosacea and demodicosis. *Acta Derm Venerol* 2017; 97: 242-246.
8. Kulaç M, Çifçi İH, Karaca Ş, Çetinkaya Z. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008; 47: 72-77.
9. Aytekin S. Outbreak of demodex folliculitis on the face and upper trunk during 311-nm UVB therapy for psoriasis. *European Academy of Dermatology and Venerology JEADV* 2004; 18: 221-242.

10. Eser A, Kaygusuz İ, Kosus A, Erpolat S, Balcı H. Investigation of Demodex folliculorum frequency in patients with polycystic ovary syndrome. *An Bras Dermatol* 2017; 92(6): 810-13.
11. Rusiecka-Ziolkowska J, Nokiel M, Fleischer M. Demodex-an old pathogen or a new one? *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(2): 295-298.
12. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 712-716.
13. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1219-1225.
14. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of Demodex mites: challenges and solutions. *European Academy of Dermatology and Venerology* 2016; 30: 764-775.
15. Horvath A, Neubrandt DM, Ghidan A, Nagy K. Risk factors and prevalence of Demodex mites in young adults. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2011; 58(2): 145-155.
16. Zhao YE, Guo N, Wu LP. Influence of temperature and medium on viability of Demodex folliculorum and Demodex brevis (acari:demodicidae). *Exp Appl Acarol* 2011; 54: 421-425.
17. Zhao YE, Guo N, Wu LP. The effect of temperature on the viability of Demodex folliculorum and Demodex brevis. *Parasitol Res* 2009; 105: 1623-1628.
18. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *European Academy of Dermatology and Venerology* 2012; 26: 19-28.
19. Seyhan ME, Karıncalıoğlu Y, Bayram N, Aycan Ö, Kuku I. Density of Demodex folliculorum in haematological malignancies. *The Journal of International Medical Research* 2004; 32: 411-415.
20. Hom MM, Mastrotta KM, Schachter SE. Demodex: clinical cases and diagnostic protocol. *Optometry and Vision Science* 2013; 90(7): 198-205.
21. Basta-Juzbasic A, SkrlinSubic J, Ljubojevic S. Demodex folliculorum in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clinics in Dermatology* 2002; 20: 135-140.

22. Sedzikowska A, Oseka M, Skopinski P. The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on Demodex mite infection. *Arch Med Sci* 2018; 14(2): 353-356.
23. Zhao Y, Guo N, Xun M, Xu J, Wang M, Wang D. Sociodemographic characteristics and risk factor analysis of Demodex infestation (acari:demodicidae). *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011; 12(12): 998-1007.
24. Özdemir MH, Aksoy Ü, Akisu Ç, Sönmez E, Çakmak MA. Investigating demodex in forensic autopsy cases. *Forensic Science International* 2003; 135: 226-231.
25. Canti G. Demonstration of Demodex folliculorum. *Cytopathology* 2010; 21: 342-351.
26. Elston Carly A, Elston Dirk M. Demodex mites. *Clinics in Dermatology* 2014; 32(6): 739-43.
27. Alexeyev OA. Direct visualization of gravid Demodex mite in human skin biopsy. *Journal of the German Society of Dermatology* 2012; 10(5): 358.
28. Enginyurt Ö, Karaman Ü, Çetin F, Özer A. The prevalence of Demodex species and its relationship with the metabolic syndrome in women of Malatya province, Turkey. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8(10): 24322.
29. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. Demodex mite normal skin. *The Lancet* 1991; 337: 1168.
30. Akilov OE, Mumcuoğlu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clinical and Experimental Dermatology* 2003; 28: 70-73.
31. Chen W, Plewig G. Are Demodex mites principal, conspirator, accomplice, witnessor bystander in the cause of rosacea? *Am J Clin Dermatol* 2015; 16(2): 67-72.
32. Elston DM. Demodex mites: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 502-504.

33. Hay R. Demodex and skin infection: factor fiction. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(2): 103-105.
34. Friedman P, Cohen Sabban E, Cabo H. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicidosis. *Dermatol Pract Concept* 2017; 7(1): 6.
35. Dhingra KK, Saroha V, Gupta P, Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions- a coincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. *Pathology Research and Practice* 2009; 205: 423-426.
36. Aksu Arıca D, Öztürk Topçu T, Baykal Selçuk L, Yaylı S, Seyman Ü, Fidan E, Bahadır S, Kavgacı H. Assessment of demodex presence in acne-like rash associated with cetuximab. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2016.
37. Tsutsumi Y. Deposition of IgD, alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin on Demodex folliculorum and Demodex brevis infesting the pilosebaceous unit. *Pathology International* 2004; 54: 32-34.
38. Emre S, Aycan OM, Atambay M, Bilak Ş, Daldal N, Karıncalıoğlu Y. What is the importance of Demodex folliculorum in Behçet's disease? *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009; 33(2): 158-161.
39. Akilov OE, Mumcuoğlu KY. Immune response in demodicosis. *European Academy of Dermatology and Venerology JEADV* 2004; 18: 440-444.
40. Kanitakis J, Al-Rifati I, Faure M, Claudy A. Demodex mites of human skin express Tn but not T(Thomsen-Friedenreich) antigen immunoreactivity. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 454-455.
41. Lacey N, Russell-Hallinan A, Zouboulis CC, Powell FC. Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 2018.
42. English FP, Iwamoto T, Darrell RW, Devoe AG. The vector potential of Demodex folliculorum. *Arch Ophthal* 1970; 84(1): 83-5.

43. Murillo N, Aubert J, Raoult D. Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls. *Microb Pathog* 2014; 71-72: 37-40.
44. Murillo N, Mediannikov O, Aubert J, Raoult D. Bartonella quintana detection in Demodex from erythematotelangiectatic rosacea patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; 29: 176-177.
45. Erbağcı Z, Erbağcı İ, Erkıılış S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2003; 42: 567-571.
46. Porta Guardia C.A. Demodex folliculorum: its association with oily skin surface rather than rosacea lesions. *Int J Dermatol* 2015; 54(1): 14-7.
47. Guerrero-Gonzalez GA, Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Crusted demodicosis in an immunocompetent pediatric patient. *Case Rep Dermatol Med* 2014; 2014: 4548046.
48. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol* 2012; 167(5): 1032-6.
49. Li J, O'Reilly N, Sheha H, Katz R, Raju VK, Kavanagh K, Tseng SCG. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to Bacillus proteins in patients with facial rosacea. *Ophthalmology* 2010; 117(5): 870-877.
50. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol* 2012; 166(4): 753-60.
51. Robledo MA, Orduz M. Hypothesis of demodicidosis rosacea flushing etiopathogenesis. *Medical Hypotheses* 2015; 84: 408-412.
52. Shelley WB, Shelley ED, Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 915-7.

53. Forton FMN, De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(6): 1011-1016.
54. Ünal E, Güvendi Akçınar U, Başaran Y. Increased density of *Demodex folliculorum* may be related to additional risk factors. *Archives of Iranian Medicine* 2016; 19(7): 525-526.
55. Mumcuoğlu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology* 2005; 210: 109-114.
56. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 144: 139-142.
57. Yamaoka T, Murota H, Tani M, Katayama I. Severe rosacea with prominent *Demodex folliculorum* in a patient with HIV. *The Journal of Dermatology* 2014; 41(2): 195-196.
58. Ashack RJ, Frost ML, Norins AL. Papular pruritic eruption of *Demodex folliculitis* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 306-307.
59. Lübke J, Stucky L, Saurat JH. Rosaceiform dermatitis with follicular *Demodex* after treatment of facial atopic dermatitis with %1 pimecrolimus cream. *Dermatology* 2003; 207: 205-207.
60. Karıncalıoğlu Y, Tepe B, Kalaycı B, Seyhan M. Pseudozoster clinical presentation of *Demodex* infestation after prolonged topical steroid use. *Clinical and Experimental Dermatology* 2008; 33: 740-742.
61. Karaman Ü, Kolören Z, Enginyurt Ö, Özer A. The epidemiology of *Demodex* mites at the collage students living in dormitories in the city of Ordu. *Türkiye Parazit Derg* 2014; 38: 166-71.
62. Zeytun E, Tilki E, Doğan S, Mumcuoğlu KY. The effect of skin moisture, pH and temperature on the density of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*

(acari:demodicidae) in students and staff of the Erzincan University, Turkey. *Int J Dermatol* 2017; 56(7): 762-766.

63. Kaya S, Selimoğlu MA, Kaya ÖA, Özgen Ü. Prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in childhood malnutrition and malignancy. *Pediatrics International* 2013; 55: 85-89.

64. Okyay P, Ertabaklar H, Şavk E, Ertuğ E. Prevalence of *Demodex folliculorum* in young adults: relation with sociodemographic/hygienic factors and acne vulgaris. *European Academy of Dermatology and Venerology* 2006; 20: 461-488.

65. Garcia-Vargas A, Mayorga-Rodriguez JA, Sandoval-Tress BC. Scalp demodicidosis mimicking favus in a 6-year-old boy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 19-21.

66. Anwar Rather P, Hassan I. Human *Demodex* mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol* 2014; 59(1): 60-66.

67. Uğraş M, Miman Ö, Karıncaoğlu Y, Atambay M. The prevalence of *Demodex folliculorum* on the scrotum and male perineal skin. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009; 33(1): 28-31.

68. Farina MC, Requena L, Sarasa JL, Martin L, Escalonilla P, Soriano ML, Grilli R, De Castro A. Spinulosis of the face as a manifestation of demodicidosis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 901-903.

69. Pampin A, Floristan U, Gamo R, Ascanio ML, Lopez-Estebarez JL. Facial spinulosis caused by *Demodex folliculorum*: diagnostic assessment by means of reflectance confocal microscopy. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(3): 348-350.

70. Laurentiu Tatu A, Corina Cristea V. Pityriasis folliculorum of the back thoracic area: pityrosporum, keratin plugs or *Demodex* involved? *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2017; 21(5): 441.

71. Bachmeyer C., Moreno-Sabater A. *Demodex* folliculitis. *CMAJ* 2017; 189(25).

72. Aydoğan K, Olver O, Töre O, Karadoğan SK. Facial abscess-like conglomerates associated with Demodex mites. *European Academy of Dermatology and Venerology JEADV* 2006; 20: 999-1032.
73. Karaman Ü, Çelik T, Çalık S, Şener S, Aydın NE, Daldal ÜN. Saçlı deri biyopsi örneklerinde Demodex spp. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2008; 32(4): 343-345.
74. Helou W, Avitan-Hersh E, Bergman R. Demodex folliculitis of the scalp: clinicopathological study of an uncommon entity. *Am J Dermatopathol.* 2016; 0: 1-6.
75. Vashist D, Singh J, Baveja S, Tiwari R, Bhatnagar A. Unilateral demodicidosis of face mimicking Hansen disease. *Dermatology Reports* 2016; 8: 6891.
76. Karıncalıoğlu Y, Bayram N, Aycan Ö, Eşrefoğlu M. The clinical importance of Demodex folliculorum presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *The Journal of Dermatology* 2004; 31: 618-626.
77. Abdel-Badie Salem D, El-shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *International Journal of Infectious Diseases* 2013; 17: 343-347.
78. Mastrota KM. Method to identify Demodex in the eyelash follicle without epilation. *Optometry and Vision Science* 2013; 90(6): 172-174.
79. Liang L, Liu Y, Ding X, Ke H, Chen C, Tseng SCG. Significant correlation between meibomian gland dysfunction and keratitis in young patients with Demodex brevis infestation. *Br J Ophthalmol* 2017; 0: 1-5.
80. Martinez-Diaz GJ, Clark BS, Vasquez JG, English JC. Facial erythematous annular plaques: a case of annular Demodex facial dermatitis? *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(6): 268-9.
81. Defty C, Breitenfeldt N, Dhital SK, Juma A. Demodex folliculorum: a parasite infection mimicking skin cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(2): 289-90.

82. Hsu CK, Hsu MML, Lee JYY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(3): 453-462.
83. Aşkın Ü, Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of *Demodex folliculorum*: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1124-1126.
84. Aytekin S, Göktay F, Yaşar Ş, Gizlenti S. Tips and tricks on *Demodex* density examination by standardized skin surface biopsy. *European Academy of Dermatology and Venerology JEADV* 2016; 30(11): 126-128.
85. Forton F, Song M. Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of *demodex folliculorum*. A case report. *Br J Dermatol* 1998; 139: 697-700.
86. Turgut Erdemir A, Gürel MS, Koku Aksu EA, Bilgin Karahalli F, Incel P, Kutlu Hatoğlu NS, Falay T. Reflectance confocal microscopy vs. standardized skin surface biopsy for measuring the density of *Demodex* mites. *Skin Research and Technology* 2014; 0: 1-5.
87. Kligman AM, Christensen MS. *Demodex folliculorum*: requirements for understanding its role in human skin disease. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 8-10.
88. Bunyaratavej S, Rujitharanawong C, Kasemsarn P, Boonchai W, Muanprasert C, Matthapan L, Leeyaphan C. Skin scrapings versus standardized skin surface biopsy to detect *Demodex* mites in patients with facial erythema of uncertain cause-a comparative study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82(5): 519-22.
89. Yazar S, Özcan H, Çetinkaya Ü. Üniversite öğrencilerinde selofan bant yöntemi ile *Demodex* spp. araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2008; 32(3): 238-240.
90. Turgut Erdemir A, Gürel MS, Koku Aksu AE, Falay T, İnan Yüksel E, Sarıkaya E. *Demodex* mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatology* 2017; 58(2): 26-30.

91. Scattler EC, Hoffman VS, Ruzicka T, Braunmühl TV, Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol* 2015; 173: 69-75.
92. Veasey J, Framil V, Ribeiro A, Lellis R. Reflectance confocal microscopy use in one case of Pityriasis folliculorum: a Demodex folliculorum analysis and comparison to other diagnostic methods. *Int J Dermatol* 2014; 53: 240-316.
93. Longo C, Pellacani G, Ricci C, De Pace B, Argenziano G, Zalaudek I. In vivo detection of Demodex folliculorum by means of confocal microscopy. *British Association of Dermatologists* 2012; 166: 671-693.
94. Sattler C, Maier T, Hoffman VS, Hegyi J, Ruzicka T, Berking C. Non-invasive in vivo detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2012; 167(5): 1042-7.
95. Lacey N, Forton FMN, Powell FC. Demodex quantification methods: limitations of confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2013; 169: 181-232.
96. Thoemmes MS, Fergus DJ, Urban J, Trautwein M, Dunn RR. Ubiquity and diversity of human-associated Demodex mites. *Plos One* 2014; 9(8): 106265.
97. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S, Saint-Martory C, Degouy A, Mengeaud V, Ginisty H, Durbise E, Schmitt AM, Redoules D. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin immune activation. *Experimental Dermatology* 2012; 21: 906-910.
98. Maier T, Sattler E, Braun-Falco M, Ruzicka T, Berking C. High-definition optical coherence tomography for the in vivo detection of demodex mites. *Dermatology* 2012; 225: 271-276.
99. Herron MD, O'Reilly MA, Vanderhooft SL. Refractory Demodex folliculitis in five children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Dermatology* 2005; 22(5): 407-411.

100. Forton F, Seys B, Marchal JL, Song M. Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol 1998; 138: 461-466.
101. Gilaberte Y, Frias MP, Rezusta A, Vera-Alvarez J. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for resistant scalp folliculitis secondary to Demodex infestation. European Academy of Dermatology and Venerology JEADV 2009; 23: 702-738.
102. Ferahbaş A. Fototerapi uygulama şekilleri ve protokolleri. Türkderm 2010; 44 (Özel Sayı 2): 67-72.
103. şavk E. Foto(kemo)terapinin immünolojisi. Türkderm 2010; 44(Özel Sayı 2): 62-6.
104. Akyol M. Fototerapi. Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology 2016; 50: 13-7.
105. Bayramgürler D. Farklı endikasyonlarda Foto(kemo)terapi. Türkderm 2010; 44 (Özel Sayı 2): 120-5.
106. Öztürk G. Foto(kemo)terapinin erken ve geç yan etkileri. Türkderm 2010; 44 (Özel Sayı 2): 86-90.
107. Hay RJ. Demodex and skin disease- false creation or palpable form? Br J Dermatol 2014; 170: 1214-1218.
108. Gonzalez-Hinojosa D, Jaime-Villalonga A, Aguilar-Montes G, Lammoglia-Ordiales L. Demodex and rosacea: is there a relationship? Indian J Ophthal 2018; 66(1): 36-38.
109. Rios-Yuil JM, Mercadillo-Perez P. Evaluation of Demodex folliculorum as a risk factor for the diagnosis of rosacea in skin biopsies. Mexico's General Hospital (1975-2010). Indian J Dermatol 2013; 58(2): 157.

110. Akdeniz S, Bahçeci M, Tuzcu AK, Harman M, Alp S, Bahçeci S. Is Demodex folliculorum larger in diabetic patients? European Academy of Dermatology and Venerology JEADV 2002; 16: 532-548.
111. Kapoor S. Rare facial dermatological lesions associated with Demodex infection, besides acne vulgaris. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B 2012; 13(5): 421-422.
112. Gökçe C, Aycan-Kaya Ö, Yula E, Üstün İ, Yengil E, Sefil F, Rızaoğlu H, Gültepe B, Bayram F. The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of International Medical Research 2013; 41(5): 1752-1758.
113. Tehrani S, Tizmaghz A, Shabestanipour G. The Demodex mites and their relation with seborrheic and atopic dermatitis. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2014; 7: 82-84.
114. Karıncalıoğlu Y, Tepe B, Kalaycı T, Atambay M, Seyhan M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? Clin Exp Dermatol 2009; 34: 516-520.
115. Dolenc-Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of Demodex folliculorum in perioral dermatitis. Acta Derm Venerol 2005; 85: 211-215.
116. Akçınar UG, Ünal E, Doğruman Al F. Demodex spp. As a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. Adv Dermatol Allergol 2018; 35(2): 174-181.
117. Millikan LE. Androgenetic alopecia: the role of inflammation and Demodex. Int J Dermatol 2001; 40: 472-484.
118. Gerber PA, Kukova G, Bühren BA, Homey B. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. Dermatology 2011; 222: 144-147.

119. Parker TB, Blechman AB, Wilson BB. Demodex-positive acneiform eruption responsive to ivermectin in a patient taking an epidermal growth factor inhibitor. *JAMA Dermatology* 2017; 153(9): 939-940.
120. Chon SY, Hassler AA. Demodex inflammatory eruption due to epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 2016; 174: 677-698.
121. Esen Aydıngöz İ, Dervent B, Güney O. Demodex folliculorum in pregnancy. *Int J Dermatol* 2000; 39: 743-745.
122. Keskin Kurt R, Kaya ÖA, Karateke A, Benk Silfeler D, Soylu Karapınar O, Akkoca AN, Hakverdi AU. Increased density of Demodex folliculorum mites in pregnancies with gestational diabetes. *Med Princ Pract* 2014; 23: 369-372.
123. Özçelik S, Sümer Z, Değerli S, Özyazıcı G, Berksoy Hayta S, Akyol M, Candan F. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Demodex folliculorum görülme sıklığı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2007; 31(1): 66-68.
124. Garbacewicz A, Jaworski J, Grytner-Ziecina B. Demodex mite infestation in patients with and without rheumatoid arthritis. *Acta Parasitologica* 2012; 57(1): 99-100.
125. Cotliar J, Frankfurt O. Demodex folliculitis mimicking acute graft-vs-host disease. *JAMA Dermatology* 2013; 149(12): 1407-1409.
126. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 712-716.
127. Nara T, Katoh N, Inoue K, Yamada M, Arizono N, Kishimoto S. Eosinophilic folliculitis with a Demodex folliculorum infestation successfully treated with ivermectin in a man infected with human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 981-983.
128. Kosik-Bogacka DI, Lanocha N, Lanocha A, Czepita D, Grobelny A, Zdziarska B, Kalisinska E. Demodex folliculorum and Demodex brevis in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiology* 2013; 20(3): 159-163.

129. Morras PG, Santos SP, Imedio IL, Echeverria ML, Hermosa JMH. Rosacea-like demodicidosis in an immunocompromised child. *Pediatric Dermatology* 2003; 20(1): 28-30.



