



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEMODEX
YOĞUNLUĞU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer KELEŞ

Samsun

Şubat 2017





T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEMODEX
YOĞUNLUĞU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hacer KELEŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esra PANCAR YÜKSEL

Samsun

Şubat 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerimden yararlandığım Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Tayyar CANTÜRK ve diğer Öğretim Üyeleri olan hocalarıma, aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Doç.Dr. Esra PANCAR YÜKSEL ve çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tıp Fakóltesi ve asistanlık eğitimim süresince ve hayatımın tüm evrelerinde her türlü sabır ve desteği gösteren aileme ayrıca teşekkür ederim.

Şubat 2017

Dr. Hacer KELEŞ

ÖZET

Keleş H, İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Demodex yoğunluğu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2017

Amaç: Yapılan çalışmalarda kemoterapi alan hastalarda, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda, böbrek transplantasyonu yapıp immünsüpresif tedavi alanlarda, immünsüpresif tedavilerde demodex proliferasyonunun artarak demodex testinin pozitifleştiği gösterilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız psöriazis vulgaris, pemfigus vulgaris, liken planus veya alopesi areata hastalıklarından biri nedeniyle immünsüpresif tedavi (Metotreksat, Siklosporin, Sistemik Steroid, Azatioprin tedavileri) alan hastalarda Demodex yoğunluğunun artıp artmadığını araştırarak, tedavi öncesinde ve tedavi sırasında demodex pozitifliği durum karşılaştırması yapmaktır.

Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen, psöriazis vulgaris, pemfigus vulgaris, liken planus veya alopesi areata hastalıklarından biri nedeniyle immünsüpresif tedavi (metotreksat, siklosporin, sistemik steroid, azatioprin tedavileri) başlanan hastalarda tedavilerin başlangıcında, 1. ay ve 3. aylarında toplam 45 hasta ve toplam 45 kontrol grubunda demodex bakıldı. Hastaların alın, her iki yanak, çene, burun bölgelerinden olmak üzere toplam 5 bölgeden ve her bölgeden 1 cm² alan olacak şekilde yüzeysel deri biyopsileri alındı. Mikroskopide 1 cm² alanda 5 ve 5 ten fazla demodex mikroorganizması görüldüğünde test pozitif, 1 cm² alanda 5 ten az mikroorganizma görüldüğünde ise test negatif olarak kabul edildi. Alınan örneklerin mikroskopta incelenmesi dermatoloji polikliniğindeki ışık mikroskopunda 10× büyütme ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya hasta grubuna 45 hasta, kontrol grubuna ise 45 sağlıklı kişi alındı. Çalışmaya alınan 45 hastanın 21'i (%47) erkek, 24'ü (%53) kadındı. Hasta grubuna alınanların yaş ortalaması 42,57±16,05 idi. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki 45 tane sağlıklı kişinin ise 17'si (%38) erkek, 28' si (%62) kadındı ve yaş ortalaması 34,62±15,08 idi. Hasta grubunda 29'unda (%64) psöriazis vulgaris, 7'sinde (%16) pemfigus vulgaris, 5'inde (%11) alopesi areata, 4'ünde (%9) liken planus tanısı bulunmaktaydı. Kırk beş hastanın 15'i (%33) siklosporin, 15'i (%33) metotreksat, 9'u (%20) sadece sistemik steroid, 6'sı (%14) da sistemik steroid + azatioprin kullanmaktaydı.

Çalışmamızda, kontrol grubuna alınan sağlıklı kişilerin sadece 1 tanesinde başlangıçta, 1. ve 3. ayda demodex testi (+) olarak bulundu. Başlangıçta, 1. ve 3. ayda demodex testi (-) olan kontrol grubundaki diğer 44 kişiden başlangıçta 12 kişide, 1. ayda 11 kişide, 3. ayda 14 kişide 5 ten az olmak üzere demodex akarına rastlanıldı.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin de tedavinin başlangıcında demodex testi (-) olarak bulundu. 45 kişilik hasta grubunda tedavinin başlangıcında 16 kişide, 1. ayda 28 kişide, 3. ayda 27 kişide 5 ten az olmak üzere demodex akarına rastlanıldı. Takiplerde tedavinin 1. ayında 45 hastanın 1 tanesinde (%2,2), tedavinin 3. ayında ise 45 hastanın 4 tanesinde (%8,9) demodex testi pozitif. Demodex testi (+) olarak saptanan hastalardan bir tanesi tedavinin 1. ve 3. ayında demodex testi pozitif olan, pemfigus vulgaris tanısıyla sistemik steroid+azatioprin tedavisi kullanan kadın hasta, ikisi ise demodex testi 1. ayında (-) ancak 3. ayında (+) olan pemfigus vulgaris tanısıyla sistemik steroid+azatioprin kullanan kadın hastalar, bir hasta ise demodex testi 1. ayında (-) ancak 3. ayında (+) olan psöriazis vulgaris tanısıyla metotreksat kullanan erkek hastaydı.

Sonuç: Çalışmamızda sistemik steroid, sistemik steroid+azatioprin, siklosporin, metotreksatta olmak üzere ilaçların hepsinde zamana göre demodex yoğunluğunda artış bulundu. Bu artış en fazla sistemik steroid+azatioprin tedavisi ile saptandı, diğer sistemik steroid, siklosporin, metotreksatın ise zamana göre demodex yoğunluğu değişimi birbirine benzer olarak gözlemlendi. İlaçların hepsine bütün olarak bakıldığında ise, demodex yoğunluğunda ve demodex pozitifliğinde immünsüpresif tedavi süresi ile doğru orantılı artış saptandı. Bu sebeple daha uzun süreli immünsüpresif tedavilerin kullanımı demodex pozitifliği oranında daha fazla artışa neden olabilecektir. Bu sebeplerden dolayı immünsüpresif tedavi kullanan hastaların demodex akarı infestasyonu açısından daha uzun süreli takipleri gerekebilmektedir, bu takipler hastaların demodikozis gelişerek olası kaşıntı, papülopüstüler lezyonlar, eritem, rozasea gibi şikayetlerinin tanısı ve tedavisinin yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: İmmünsüpresif tedavi, Demodex yoğunluğu, Demodex folliculorum, Demodex brevis.

ABSTRACT

Keleş H, Demodex density before and after treatment in patients receiving immunosuppressive treatment

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Thesis of Expertise in Dermatology and Venereology Department, Samsun 2017

Objective: Recent studies have shown that demodex test becomes positive with the increase of demodex proliferation in patients with end-stage renal failure, receiving chemotherapy, in the situation of immunodeficiencies or getting immunosuppressive therapy after kidney transplantation. In this study, our aim was to compare the status of the demodex positivity before and during the treatment by investigating the density of demodex in patients that are receiving immunosuppressive therapy (Methotrexate, Cyclosporin, Systemic Steroid, Azathioprine treatments) due to psoriasis vulgaris, pemphigus vulgaris, lichen planus or alopecia areata diseases.

Materials and Methods: The demodex density was investigated at the beginning of the treatment, first and third month of the immunosuppressive therapy (methotrexate, cyclosporin, systemic steroid, azathioprine treatments) in patients who have been followed up due to psoriasis vulgaris, pemphigus vulgaris, lichen planus or alopecia areata in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Dermatology Department. This study includes 2 groups; one of them consists of 45 patients and the other consists of 45 healthy individuals.

The superficial skin biopsies were taken from five regions including forehead, both of cheeks, chin, and nose with the size of 1 cm². The test was considered positive (+) when 5 or more than 5 demodex microorganisms were observed on the 1 cm² area in the microscope, and considered negative (-) when less than 5 demodex microorganisms were observed. Microscopic examinations of the samples were performed at 10× magnification in a light microscope at the dermatology department.

Results: This study includes 2 groups; one of them consists of 45 patients and the other consists of 45 healthy individuals. 21 (47%) of the patients were male and 24 (53%) were female. The mean age of the patients was 42,57±16,05. 17 (38%) of the healthy individuals were male and 28 (62%) were female in the control group and the mean age was 34,62±15,08. 29 (64%) of the patients were psoriasis vulgaris, 7 (16%) of them were pemphigus vulgaris, 5 (11%) of them were alopecia areata, and 4 (9%) of them were lichen planus. 15 (33%) of the 45 patients were treated with cyclosporine, 15 (33%) of them were treated with methotrexate, 9 (20%) of them were treated with systemic steroid and 6 (14%) of them were treated with systemic steroid and azathioprine.

In our study, demodex test was determined as positive in only one healthy individual at the beginning, 1st and 3rd months of the study. In 44 of the control group whose

demodex test was determined as negative at the beginning, 1st and 3rd month; demodex mites were observed less than 5 on 12 healthy individuals at the beginning, 11 healthy individuals at 1st month, 14 healthy individuals at 3rd month.

Demodex test was determined as negative at the beginning of treatment for all of the patients included to the study. In the patients group, demodex mites were observed in 16 patients at the beginning, 28 patients in the 1st month and 27 patients in the 3rd month. During the study, demodex test was determined as positive in 1 of 45 patients (2.2%) in the 1st month of treatment and in 4 of the 45 patients (8.9%) in the 3rd month of treatment. The patient whose demodex test was positive at the 1st and 3rd months was a female patient diagnosed as pemphigus vulgaris and treated with systemic steroid+azathioprine. Other 2 patients, whose demodex tests were negative at 1st month but positive at 3rd month, were female diagnosed as pemphigus vulgaris and treated with systemic steroid+azathioprine. The other patient whose demodex tests were negative at 1st month but positive at 3rd month, was a male diagnosed as psoriasis vulgaris and treated with methotrexate.

Conclusion: In our study, it was found that demodex density increased with time by all treatments including systemic steroid, systemic steroid+azathioprine, cyclosporin, and methotrexate. This increase was mostly observed in the systemic steroid+azathioprine therapy, whereas the other systemic steroid, cyclosporin and methotrexate treatment showed similar changes in demodex density with time. When all of the treatments were considered as whole, demodex intensities and positivity showed proportional increase with the duration of immunosuppressive treatment.

Therefore, the use of more long-term of the immunosuppressive treatments may lead to more increase at the rate of demodex positivity. For these reasons, patients treated with immunosuppressive therapy should be followed up for more long-term period for demodex mite infestation. These follow-ups are important for the diagnosis and treatment of occurring demodicosis which causes complaints such as pruritus, papulopustular lesions, erythema and rozasea.

Keywords: Immunosuppressive therapy, Demodex density, Demodex folliculorum, Demodex brevis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
TABLO DİZİNİ	XII
ŞEKİL DİZİNİ	XIII
RESİMLER DİZİNİ	XIV
KISALTMALAR	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psöriazis.....	2
2.1.1. Klinik Bulgular.....	3
2.1.1.1. Psöriazis vulgaris.....	3
2.1.1.2. Guttat psöriazis	4
2.1.1.3. Eritrodermik psöriazis	4
2.1.1.4. Palmoplantar psöriazis.....	4
2.1.1.5. İnvers psöriazis	4
2.1.1.6. Generalize püstüler psöriazis.....	4
2.1.1.7. İmpetigo herpetiformis	4
2.1.1.8. Lokalize püstüler psöriazis	5
2.1.1.9. Psöriaziste tırnak değişiklikleri	5
2.1.1.10. Psöriatik artrit	5
2.1.1.11. Psöriaziste mukozal tutulum	5
2.1.1.12. Psöriazis ve Metabolik Sendrom	5

2.1.2. Klinik skorlama	6
2.1.3. Histopatoloji	6
2.1.4. Tedavi	7
2.1.4.1. Topikal Tedaviler	7
2.1.4.2. Fototerapi	8
2.1.4.3. Sistemik Tedavi	8
2.2. Pemfigus	11
2.2.1. Klinik Bulgular	13
2.2.1.1. Pemfigus vulgaris	13
2.2.1.2. Pemfigus vejetans	14
2.2.1.3. Pemfigus foliaceus	14
2.2.1.4. IgA pemfigusu	14
2.2.1.5. Pemfigus herpetiformis	14
2.2.1.6. Paraneoplastik pemfigus	15
2.2.1.7. İlaç ile indüklenen pemfigus	15
2.2.2. Histopatoloji	15
2.2.3. Tedavi	16
2.2.3.1. Kortikosteroidler	18
2.2.3.2. Adjuvan tedaviler	20
2.3.1. Klinik Bulgular	23
2.3.2. Histopatoloji	25
2.3.3. Tedavi	26
2.3.3.1. Kortikosteroidler	27
2.3.3.2. Retinoidler	27
2.3.3.3. Fototerapi	27
2.3.3.4. Siklosporin	27

2.3.3.5. Diğer tedaviler	28
2.4. Alopesi Areata	28
2.4.1. Klinik bulgular	29
2.4.2. Histopatoloji	30
2.4.3. Tedavi.....	31
2.4.3.1. Topikal tedaviler.....	31
2.4.3.2. PUVA	33
2.4.3.3. Sistemik tedaviler	33
2.5. Demodex Spp	34
2.5.1. Tanım ve Tarihçe	34
2.5.2. Taksonomik Sınıflandırma.....	34
2.5.3. Morfoloji	34
2.5.4. Epidemiyoloji ve Yaşam döngüsü.....	35
2.5.5. Patogenez	37
2.5.6. Tanı Yöntemleri	38
2.5.7. Klinik Bulgular.....	39
2.5.8. Tedavi ve Korunma.....	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	46
3.1. Standart Yüzeysel Deri Biyopsisinin Yapılışı.....	46
3.2. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ.....	71
7. KAYNAKLAR	73

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Psöriazis tedavisi.....	7
Tablo 2. Pemfigus tedavisi	17
Tablo 3. Liken planus tedavisi	26
Tablo 4. Alopesi areata tedavisi	31
Tablo 5. İmmünsüpresif tedavi kullanan hastalarda ve kontrol grubunda yaş dağılımı	49
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun aylara göre demodex yoğunluğu değişimi	53
Tablo 7. İmmünsüpresif tedavilerin aylara göre demodex yoğunluğu değişimi.....	53
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun aylara göre demodex sonuçları	56
Tablo 9. İmmünsüpresif tedavilerde aylara göre demodex sonuçları.....	57

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hastalık gruplarında cinsiyet dağılımı	48
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.....	49
Şekil 3. Hastalarda immünsüpresif tedavi kullanım dağılımı (sayı/yüzde).....	50
Şekil 4. Hastalıklara göre immünsüpresif ilaç kullanımında cinsiyet dağılımı	50
Şekil 5. Hastalıklara göre immünsüpresif ilaç kullanım dağılımı	51
Şekil 6. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol gruplarında aylara göre demodex yoğunluğu değişimi.....	54
Şekil 7. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol grubunda aylara göre demodex yoğunluğu değişimi grafiği	55
Şekil 8. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol gruplarında aylara göre saptanan demodex pozitiflikleri.....	56
Şekil 9. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol grubunda aylara göre demodex pozitifliği değişimi grafiği	58
Şekil 10. Hasta-kontrol gruplarında aylara göre demodex pozitifliği oranı değişimi	59
Şekil 11. Hastalık grupları, hasta ve kontrol gruplarında kaşıntı skorunda aylara göre saptanan değişiklikler	60
Şekil 12. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol gruplarında aylara göre kaşıntı skorunda saptanan değişiklikler.....	60
Şekil 13. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol grubunda aylara göre kaşıntı skoru değişimi grafiği.....	61

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Demodex spp.....	52
Resim 2. Demodex spp.....	52



KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu)

BPAG1: Bullous Pemphigoid Antigen-1 (Büllöz Pemfigoid Antijeni-1)

cm: santimetre

cm²: santimetre kare

dbUVB: dar band ultraviyole B

D. brevis: Demodex brevis

Demodex spp.: Demodex cinsi

D. folliculorum: Demodex folliculorum

DNA: Deoksiribonükleik asit

DNCB: Dinitroklorabenzen

DPCP: Difenilsiklopropenon

Dsg: Desmoglein

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü)

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

ICAM- 1: Intercellular Adhesion Molecule-1 (Hücrelerarası adezyon molekülü-1)

IFN- α : İnterferon alfa

IFN- γ : İnterferon gamma

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

kDa: kilodalton

kg: kilogram

LP: Liken Planus

maks: maksimum

mg: miligram

min: minimum

mm: milimetre

NK hücresi: natural killer hücresi (doğal öldürücü hücre)

PUVA: Psoralen ultraviyole A

RNA: Ribonükleik asit

SADBE: Skuarik asit dibutilester

SDYB: Standart Deri Yüzey Biyopsisi

SS: standart sapma

Th: T helper

TNF- α : tümör nekroz faktör alfa

UVB: Ultraviyole B

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1 (Vasküler hücre adezyon molekülü-1)

μ m: mikrometre

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demodex spp sadece insanda parazitlenen akarlar olup insan kıl kökü ve pilosebase ünitelerinde yerleşmektedirler. İnsanlarda foliküler açıklıklarda yaşayan, özellikle yüzün alın, çene, yanaklar, burun bölgelerinde, ayrıca kirpikte, kulak ve genital bölgede daha sık olmak üzere çeşitli yerlerde bulunan Demodex folliculorum ve Demodex brevis olmak üzere iki türü saptanmıştır (1).

Demodex spp'nin insanda oluşturduğu patolojik ve klinik belirtiler hakkında değişik görüşler bulunmaktadır. Deride meydana gelen hastalıklar için potansiyel bir risk olabileceği kanısı yaygındır (2).

Sağlam deride, kıl foliküllerinde, meibomian bezlerinde bazen hiçbir patojen etki yapmadan kalabildiği halde, deri temizliğinin iyi yapılmadığı hallerde, immün sistemin baskılandığı durumlarda patojen olabilmekte, inflamatuvar dermatit yapabilmekte, keratoz ve epitelioma gelişimine katkıda bulunabilmekte, akne ve akne rozase oluşturabilmektedir. Bazen kuvvetli deri reaksiyonlarına ve belirgin pigmentasyona neden olabilmektedir (2).

Yapılan çalışmalarda kemoterapi alan hastalarda, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda, böbrek transplantasyonu yapıp immünsüpresif tedavi alanlarda, immün yetmezliklerde demodex proliferasyonunun artarak demodex testinin pozitifleştiği gösterilmiştir (3,4).

Bizim bu çalışmadaki amacımız, psöriazis vulgaris, pemfigus vulgaris, liken planus veya alopesi areata hastalıklarından biri nedeniyle immünsüpresif tedavi (Metotreksat, Siklosporin, Sistemik Steroid, Azatioprin tedavileri) alan hastalarda Demodex yoğunluğunun artıp artmadığını araştırarak, tedavi öncesinde ve tedavi sırasında demodex pozitifliği durum karşılaştırması yapmaktır. Demodex yoğunluğunun bu tedavilerden etkilenip etkilenmediği de belirlenmiş olacaktır. Hastaların tedavi sonrasında fasial alandaki olası şikayetlerinin demodex yoğunluğu ile ilişkisinin de aydınlatılabilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriazis

Psöriazis deri, tırnak ve eklemleri tutabilen, ataklar ve remisyonlarla giden, keratinositlerin T hücre aracılı hiperproliferasyonundan kaynaklanan immün aracılı mekanizmalarla gelişen, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ülkeler ve ırklar arasında değişmekle birlikte psöriazis prevalansı %0.5-%4.6 arasındadır (5).

Psöriaziste genetik yatkınlığı destekleyen bulgular psöriazis ile HLA tipleri arasındaki ilişki, yapılan araştırmalarda psöriazis ile ilişkili olduğu tespit edilen gen lokuslarının saptanmasıdır. Ayrıca ailede annede veya babada psöriazis varlığında, çocuklarda psöriazis görülme oranının %10-20 ye, ikisinde de varsa oranın %50'nin üzerine çıkması psöriaziste genetik yatkınlığı desteklemektedir (6). Erken başlangıçlı (40 yaşından önce başlayan) psöriaziste HLA-Cw6, -B57 ve -DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. 40 yaşından sonra başlayan geç başlangıçlı tipte ise HLA birlikteliği zayıftır. Yapılan bir çalışmada, psöriazisli Türk olgular arasında HLA-A30, -Cw3, -Cw6, -DR7, -DR14, -DQ8, -DQ9 tipleri anlamlı derecede daha sık olarak bulunmuştur (7). Ayrıca psöriazis tipleri ile HLA tipleri arasında da ilişki olduğu saptanmıştır (8). Psöriaziste tetikleyici faktörler arasında fiziksel travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, hipokalsemi ve gebelik gibi metabolik faktörler, psikojenik faktörler, güneş ışığı, alkol, sigara, obezite ve diyet gibi faktörler bulunmaktadır (9).

Psöriazis doğuştan (innate) ve edinilmiş (adaptive) bağışıklıkla ilişkili olan, epidermal immünojenler yoluyla T hücrelerinin sürekli stimülasyonu sonucunda oluşan kronik bir inflamasyondur. İnflamasyon ciltte antijen sunan hücreler tarafından başlatılır. Antijeni yakalayan langerhans hücreleri ve dermal dentrik hücreler lenf nodlarına göçerler. Lenf nodlarında işlemde geçmiş antijeni, henüz uyarılmamış olan T hücrelerine sunarlar. Hem hastalığın başlangıcında hem de nüksünde olgun dentritik, miyeloid ve plasmasitoid hücreler epidermis ve dermiste aktif haldedir. Bunlar T helper ve sitotoksik T hücrelerin gelişimine öncülük eden habercilerdir. Bu T hücre salgı medyatörleri (IFN- γ) keratinositlerde HLA-DR oluşumunu uyarır, psöriaziste bulunan epidermal ve vasküler değişikliklere katkıda bulunan prosesiyeniden aktifleştirir. Psöriaziste TNF- α etkileri ise makrofajlarca salınan kemokinler ve lenfositlerce salınan

sitokinlerin artışı yoluyla, uzun bir zaman periyodunda sitokin ve kemokinlerin sirkülasyonuna maruz kalan T lenfositlerin artmış aktivasyonu neticesinde keratinositlerdeki ICAM-1'in ekspresyonunun artışı ve endotelial hücrelerdeki VCAM-1'in artışı yoluyla gerçekleşir. İnflamatuar prosesin sürdürülmesi, lenfosit diapedesinin (kan damarlarından dokuya geçiş) devamı, lenfosit resirkülasyonunda artış ve yeni kapillerin oluşumuyla, endotelial hücreler ve keratinositlerin proliferasyonu ile TNF- α artmaya başlar (9). Psöriaziste lezyonların oluşmasındaki diğer önemli faktörlerden olan IFN- γ , lenfosit sirkülasyonunu kolaylaştırır, endotelial hücrelerde ICAM-1 ekspresyonunun artışının yanı sıra apoptosis inhibisyonu yoluyla keratinositlerin hiperproliferasyonunu başlatır, IL-7 ise IFN- γ ile etkileşime girerek, IL-6 ve IL-8 gibi, keratinositlerce proinflamatuar sitokinlerin sentezini artırıp deriye T hücrelerin göçünü sağlayarak psöriazis plaklarının oluşumuna katkıda bulunur. Keratinositler CD4 ve CD8 T lenfositlerce sentezlenen sitokinler tarafından aktive edilir. Bu sitokinler TNF- α , keratinosit proliferasyonunu stimüle eden IL-6, nötrofil kemotaksisi sağlayan IL-8, vasküler hiperpermeabilite ve anjiogenesisinden sorumlu olan Transforming Growth Faktördür (9,10).

2.1.1. Klinik Bulgular

2.1.1.1. Psöriazis vulgaris

Klinik olarak eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı plaklar şeklinde görülmektedir. Psöriazisin en sık görülen formudur, hastaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Daha çok diz, dirsek, saçlı deri ve sakral bölgede gelişen lezyonlar simetrik yerleşme eğilimindedir ve bu alanlar daha çok travmaya açık alanlardır (11).

Psöriaziste plakların üzeri kazınırsa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına şeklinde dökülmektedir ve bu sebeple parakeratotik hiperkeratozun bulgusu olan "mum lekesi fenomeni" olarak adlandırılmaktadır. Plagın kazınması sürdürüldüğünde lezyondan epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir, bu psöriazis için patognomonik bir bulgu olan "son zar fenomeni" dir. Kazınma işlemine daha da devam edildiğinde dermal papilla uçlarındaki papillomatozis sebebiyle oluşan

‘‘Auspitz belirtisi’’ olarak adlandırılan, eritemli bir zemin ve küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. ‘‘Woronoff halkası’’ ise gerileyen psöriazis lezyonlarının etrafındaki hipopigmente olan halkaya denmektedir (11).

2.1.1.2. Guttat psöriazis

Çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülen tip olup genellikle streptokokkal enfeksiyonlardan sonra gelişen, gövdede ve ekstremitelerde proksimallerinde küçük, damla şeklinde, daha az skuamlı psöriatik papüller halinde oluşmaktadır (12).

2.1.1.3. Eritrodermik psöriazis

Bu tipte vücut yüzey alanının yaklaşık olarak %80’ni tutulmaktadır. Tipik psöriatik papül ve plaklar özelliklerini yitirmiş olup eritem baskındır ve deskuamasyon geriplandadır. Yaygın vazodilatasyona bağlı ısı kaybı (hipotermi), deskuamasyon nedeniyle protein kaybı ve buna bağlı olarak alt ekstremitelerde ödem ve kardiyak, hepatik, renal yetmezlik gibi sistemik sorunlar görülebilmektedir (13).

2.1.1.4. Palmoplantar psöriazis

Genellikle simetrik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında yerleşen palmoplantar psöriazisde lezyonlar tenar bölge hipotenar bölgeye göre daha sık bulunmaktadır. Kalın skuamlar nedeniyle bazen keratoderma meydana gelebilmektedir (14).

2.1.1.5. İnvers psöriazis

Kıvrım bölgelerine yerleşen psöriazis tipi fleksural veya invers psöriazis olarak adlandırılmaktadır ve obezlerde ve seboreik bünyeli kişilerde daha çok görülmektedir. İnverspsöriazis genelde klasik tedavilere dirençlidir (12).

2.1.1.6. Generalize püstüler psöriazis

Nadir görülen ve steril püstüllerle seyreden psöriazis tipidir. Generalize püstüler psöriazis ivedilikle tedavi edilmesi gereken psöriazis formudur çünkü özellikle yaygın olduğunda akut fazda fatal olabilmektedir (15).

2.1.1.7. İmpetigo herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüler psöriazisi impetigo herpetiformis olarak adlandırılmaktadır. Gebeliğin son trimesterinde ve lohusalık döneminde görülebilmekle

beraber nadir bir hastalıktır ve takip eden gebeliklerde sıklıkla nüks de olabilmektedir (11).

2.1.1.8. Lokalize püstüler psöriazis

Palmoplantar püstülozis (Barber'in püstüler psöriazisi) ve akrodermatitis continua Hallopeau hastalığı olmak üzere iki formu vardır (16).

2.1.1.9. Psöriaziste tırnak değişiklikleri

Psöriazide tırnak tutulumu subungual hiperkeratoz, onikolizis, tırnak plağında kalınlaşma, renk değişiklikleri, lökonişi, pitting, tırnak yatağında yağ damlası görünümü, transvers sırtlanmalar, splinter hemorajiler ve psöriatik paronişi şeklinde görülebilmektedir. Püstüler psöriazide tırnak yatağı ve tırnak kıvrımlarının şiddetli tutulumuna bağlı tırnak kaybı (anonişi), onikomadezis ve tırnak uzamasının durması meydana gelebilmektedir (17).

2.1.1.10. Psöriatik artrit

Psöriatik artritli hastaların %75'inde psöriazis artritden önce başlar, %15 vakada cilt lezyonları ile artrit eş zamanlıdır, %10'unda ise artrit cilt lezyonlarından önce görülmektedir. Artropatik psöriazis varlığında tırnak tutulumu %80 oranındadır (18).

2.1.1.11. Psöriaziste mukozal tutulum

Son yıllarda yapılan çalışmalarda psöriazisin sistemik bir hastalık olabileceği bildirilmekte, özellikle de mikrovasküler tutulum üzerinde yoğunlaşmakta ve psöriaziste tutulumun sadece deride değil, oral, ürogenital, konjonktival mukozalar da dahil tüm sistemlerde olduğundan bahsedilmektedir. Psöriazisin oral tutulumunda geografik dil, fissürlü dil, angülerkeilit, total diş kaybına neden olabilecek periodontal patolojiler ve fungiform papillalarda belirginleşme gibi bu bulgular görülebileceği bildirilmiştir (19).

2.1.1.12. Psöriazis ve Metabolik Sendrom

Psöriazis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda salınan proinflamatuvar sitokinler sebebiyle ateroskleroz, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve Tip 2 diyabet

gelişebilmektedir. Psöriazisli hastalarda metabolik sendrom riskinde artış saptanmıştır ve metabolik sendrom kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske sahiptir (20).

2.1.2. Klinik skorlama

Psöriazis şiddetini belirlemede sıklıkla Psoriasis Area Severity Indeks (PASİ skoru: Psöriazis Alan Şiddet Skoru), tırnak tutulumunun şiddetini belirlemede ise Nail Psoriasis Severity Indeks (NAPSİ: Psöriazis Tırnak Şiddet Skoru) kullanılmaktadır.

2.1.3. Histopatoloji

Tam gelişmiş psöriazis plağında görülen en belirgin özellik akantoz oluşumu olup, reteler inceli ve uzamış ve alt uçları kütleleşmiş olarak genişleyip kıvrılarak yer yer birbirleri ile birleşmişlerdir. Epidermin alt kısmında lenfositik hücre infiltrasyonu ve dermal papillada dilate, kıvrımlı kan damarları, ekstrasöz eritrositler görülür. Parakeratozun şiddetiyle orantılı olarak, dermal papilla uçlarında granüler tabakada incelme veya kaybolma gözlenmektedir. "Munro mikroabseleri" dermal papilla ucunda bulunan nötrofillerin epidermise ilerleyerek parakeratotik bölgelerde toplanmalarıyla meydana gelmektedir. "Kogoj'un sponjiyofom püstülü", parakeratotik tabakanın hemenaltında bulunan epidermal hücrelerin stratum spinosumun üst yarısında toplanan nötrofillerle karışık bir şekilde sponjiyofom bir püstül oluşturması, busponjiyotik püstül içinde nötrofillerin birikmesiyle oluşmaktadır. Munro mikroabseleri ve Kogoj'un sponjiyofom püstülü psöriazis için patognomoniktir (21).

2.1.4. Tedavi

Tablo 1. Psöriazis tedavisi

Topikal tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Topikal kortikosteroidler• Katran• Antralin (Ditranol)• Topikal retinoidler• Topikal D vitamini analogları• Topikal kalsinörin inhibitörleri• Salisilik asit ve diğer keratolitikler• Nemlendiriciler
Fototerapi	<ul style="list-style-type: none">• PUVA, dbUVB ve geniş band UVB
Sistemik tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Metotreksat• Siklosporin• Retinoidler (Asitretin)• Biyolojik Ajanlar (İnfliksımab, Adalimumab, Etenersept, Ustekinumab)• Diğer tedaviler (Hidroksiüre, 6-Tiyoguanin, Fumarik asit esterleri, Mikofenolat mofetil)

2.1.4.1. Topikal Tedaviler

Psöriaziste topikal tedavide, topikal kortikosteroidler, katran, antralin (ditranol), topikal retinoidler, topikal D vitamini analogları, topikal kalsinörin inhibitörleri, salisilik asit ve diğer keratolitikler, nemlendiriciler bulunmaktadır (22).

2.1.4.2. Fototerapi

A. PUVA (Psoralen plus UVA)

PUVA, ultraviyolenin psoralen ile birlikte kullanıldığı bir tedavidir. Psoralen ultraviyole varlığında epidermal hücre DNA'sına sitotoksik etki gösterir, DNA replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır. Haftada 2-3 uygulama ile 20-30 uygulamadan sonra psoriazisli hastaların yaklaşık % 90'ında belirgin düzelme sağlanmaktadır (23).

B. UVB (Darband ve Geniş band)

UVB T hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonunu engellemesi, langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkilemesi, epidermal ve dermal T hücrelerinin apoptozuna neden olmasıyla psöriazis tedavisinde etkisini göstermektedir. Psöriaziste darband UVB, geniş band UVB' den daha etkindir (23).

2.1.4.3. Sistemik Tedavi

a. Metotreksat

Metotreksat hücre siklusunu S fazında bloke ederek DNA sentezini inhibe eden antimetabolit bir ilaçtır. Metotreksat yapısal olarak pürin ve timidin sentezi için kofaktör olan folik asitin sentetik yapısal analogu olup dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünü katalize eden dihidrofolat redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder. Tetrahidrofolat, poliamin sentezi ile homosistein metionin dönüşümünde biyolojik olarak aktif birkaç folat kofaktörü için önemli bir prekürsördür. Tetrahidrofolat sentezinde defekt, toksik etki oluşumunda önemli rol oynayan homosistein birikimi ile sonuçlanır (11).

Metotreksatın antipsöriatik etkilerinin hedeflerinden biri de immun sistemdir. Metotreksat ayrıca keratinositlerde apoptoz indüksiyonu ve DNA sentezindeki geçici azalma ile birlikte epidermal hücre kinetiklerini de değiştirir. Nötrofil ve monosit kemotaksisini inhibe eder. Bazofillerden histamin salınımını inhibe eder. Yine C5a aracılı deri yanıtı ile lökotrien B4 aracılı intraepidermal granülosit penetrasyonu da suprese olur. Metotreksat tedavisi sırasında Langerhans hücre aktivitesi de suprese olur. Ayrıca polimorf nüveli lökosit adezyonunu inhibe etmek suretiyle antiinflamatuvar etkilere de sahiptir (24).

Folat antagonisti olan, T ve B lenfosit replikasyonunu ve fonksiyonunu ve IL-1, IFN-alfa ve TNF-alfa sekresyonunu inhibe eden metotreksat psoriatik artrit, şiddetli psoriazisin uzun süreli tedavisinde, yerel tedavilere ve fototerapiye yanıt alınamayan olgularda kullanılabilir. Yan etkileri arasında kısa süreli kullanımda kemik iliği toksisitesi, uzun dönemde ise hepatotoksisite bulunmaktadır. Hematotoksisite ve hepatotoksisiteyi önlemek için düzenli laboratuvar izlemi gerektirmektedir. Ayrıca mukoza erozyonları ve stomatit, bulantı, makrositik anemi, ani pulmoner toksisite, malign lenfoma gelişimi, fototoksisite gibi yan etkileri de gelişebilmektedir (24).

b. Siklosporin

İmmunomodülatör ilaçlar içinde önemli bir yere sahip olan siklosporin, kalsiyuma bağlı IL-2 üretimini engelleyen bir siklik peptiddir. Sitoplazmaya geçen siklosporin, reseptörü olan siklofiline bağlanarak kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör aktivasyonunu engeller. Böylece başta IL-2 olmak üzere IL-4, IFN- γ , TNF- α 'nın gen transkripsiyonu ve IL-2 Reseptör ekspresyonu engellenmektedir (11,25).

Siklosporin immunsupresif etkisini yardımcı ve regülatuar T lenfositler, natural killer hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Böylece IL-2 ve IFN- γ gibi birçok inflamatuvar sitokinin seviyelerini azaltarak T lenfosit aktivasyonunu önleyen, kalsinörin inhibitörü olan, dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülen, immunsupresan bir ajan olan siklosporin psöriaziste kullanım alanı bulmaktadır (25). Sıklıkla başlangıç dozu 3-5 mg/kg/gün olup yavaş yavaş azaltılarak hastalığı kontrol altında tutan minimum doza inilmektedir. Siklosporin kullanımıyla nefrotoksisite gelişimi riski mevcuttur. Bu sebeple böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve hemogram 2-4 haftada bir kontrol edilmelidir. Hipertansiyon, deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıkların gelişimi, hipertrikoz, gingival hiperplazi, hipomagnezemi, hiperkalemi görülebilen diğer yan etkileri arasındadır (26).

c. Retinoidler

Psoriazis tedavisinde kullanılan sistemik retinoid asitretindir. Asitretin psöriaziste etkisini keratinosit proliferasyonunu ve diferansiasyonunu düzenleyerek ve apoptozisi indükleyerek göstermektedir. Tedaviye 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanır, düzelme olduğunda doz yavaşça 0.2 mg/kg/gün'e kadar düşülür ve tedaviye remisyonundan sonra

iki ay daha devam edilir. Asitretin teratojendir bunun yanında keilit, konjonktivit, saç dökülmesi, tırnak bozuklukları, periungual piyojenik granuloma, deri kuruluğu, başta trigliseridler olmak üzere serum lipidlerinin yükselmesi, psödotümör serebri, karaciğer fonksiyon testlerinde artma, osteoporoz, ligament kalsifikasyonu, hiperostoz gibi yan etkileri de bulunmaktadır (11,25).

d. Biyolojik Ajanlar

1. İnfliksımab

İnfliksımab bir fare değişken bölgesi ve insan Ig G1/ α sabit bölgesi içermektedir ve insan TNF- α 'sına spesifik bağlanma özelliği vardır. İnfliksımab monoterapisiyle epidermal inflamasyonu azalır, keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunu normale döner. Evre 3 veya Evre 4 kalp yetmezliği olan hastalara uygulanması kontrendikedir. Renal ya da karaciğer toksisitesi görülmemiştir. TNF blokajı önceden etkilenmemiş az sayıda hastada sistemik lupus eritematozus benzeri hastalık oluşturabilir (27).

2. Adalimumab

İlk tam insan anti-TNF- α monoklonal antikordur. Çok nadir olarak ciddi tuberkuloz benzeri fırsatçı infeksiyonlar ve malignite gelişimi bildirilmiştir. Geri dönüşümlü olarak ilacın tetiklediği lupus benzeri reaksiyonlar, merkez sinir sistemi komplikasyonları, sitopeni, multipl skleroz gelişimi gibi nadir bildirilen yan etkileri de mevcuttur (28).

3. Etanersept

Etanersept insan dimerik füzyon proteindir. İnsan IgG1'nin Fc parçasına bağlı insan 75-kDa TNF- α reseptörünün ekstrasellüler ligand bağlanma parçasını içerir. Dolaşımdaki TNF- α 'lara yarışmalı olarak bağlanır ve hücre yüzeyindeki reseptörü ile etkileşimini önler. TNF- α için eksternal bir reseptör gibi davranır. Etanersept sadece çözünür TNF- α 'ya bağlanır, hücre membranına bağlı olan kısmına etkisi yoktur. Etanersept ile ciddi infeksiyonlar, sepsis ve buna bağlı ölümler rapor edilmiştir. Mevcut ya da yeni ortaya çıkan santral demiyelinizan hastalığı olan hastalarda etanersept kullanılacaksa önlemler alınmalıdır. İlacın tetiklediği sistemik lupus ve subakut kutanöz lupus vakaları bildirilmiştir (29).

4. Ustekinumab

IL-12 ve IL-23'ü hedef alan, tam insan monoklonal antikordur. Psöriazis patogeneğinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17'nin etkisini engellemektedir. Yapılan bir faz 3 çalışmasında, 76 haftaya kadar hastalık şiddetinde belirgin gerileme olduğu gözlemlenmiştir (30).

2.2. Pemfigus

Pemfigus, deri ve/veya mukozalarda bül ve erozyonların varlığı ile karakterize, kronik, nedeni bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (31). Pemfigusun insidansı ile ilgili verilersınırlı olamkla birlikte genel olarak yeni vakalar yılda oran olarak 0.076/100000 ile 3.2/100000 arasında değişmektedir (32). Pemfigus otoimmün bir hastalıktır fakat buna rağmen büyük çoğunlukla kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir (32).

Otoimmün büllü bir hastalık olan pemfigusun, bir veya birden fazla eksojen veya endojen faktörle tetiklendiği ve genetik yatkınlık zemininde ortaya çıktığı bilinmektedir, hastalığın etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Pemfiguslu hastalarda otoimmünite, keratinositler arasında adezyonu sağlayan proteinlere karşı otoantikor oluşması ile meydana gelmektedir. Bu otoantikorlar keratinositler arasında adezyon kaybına neden olarak keratinositlerin birbirlerinden ayrılmasına yani "akantolizise" yol açmaktadırlar. Bu otoantikorlar poliklonal olup hastalığın aktif olduğu dönemlerde IgG4, remisyonda olduğu dönemlerde ise IgG1 baskın olacak şekilde sentezlenmektedir (33). Ayrıca hastalarda IgG'den başka, başta kompleman 3 (C3), IgA, IgM ve fibrinojen de saptanmıştır. Keratinositler arası bağlantıyı sağlayan hücresel yapışma molekülleri; desmozomlar (macula adherens), tutucu bağlantılar (adherens junctions), iletişim sağlayan bağlantılar (gap junctions) ve sıkı bağlantılardır (tight junctions). Desmozomları oluşturan proteinler 3 grupta incelenmektedir: (1) desmozomal kaderinler (desmoglein, desmokolın), (2) Armadillo ailesi üyeleri (plakoglobin, plakofilin), (3) plakin ailesi üyeleri (plektin, desmoplakin, envoplakin, periplakin) (34). Dsg'in dört (Dsg1-4) ve desmokolinin ise üç (desmokolın1-3) izoformu tanımlanmıştır. Dsg1 ve Dsg3'ün ekstrasellüler epitoplari dolaşan otoantikorların bağlandığı pemfigus antijenlerinden en iyi tanımlanmış antijenlerdir (35). Dsg1 ve Dsg3 dışında otoantikorların hedefinde keratinosit yüzey molekülü olan ve adezyonu kuvvetlendirici etki gösteren kolinerjik reseptörler (alfa 9-asetilkolin reseptörleri ve pemphaxin),

desmokolinler ve Dsg4 olabilmektedir ve Dsg4'ün kıl follikülündeki major desmozomal kaderin olduğu saptanmıştır (33). Desmozomun stabilitesini sağlayan unsurlardan biri Dsg'lerin plakoglobulinler ile bağlantısıdır, invitro ortamda plakoglobulin bulunmazsa akantolizis gelişmemektedir (36). Pemfigus vulgariste hedef otoantijenler Dsg3, Dsg1, alfa9-asetilkolin reseptörleri, pemphaxin, desmokolinler ve Dsg4, Pemfigus foliaceusta Dsg1, IgA pemfigusunda Dsg1, Dsg3 ve desmokolin 1, Paraneoplastik pemfigusta ise Desmoplakin 1, desmoplakin 2, BPAG1, envoplakin, periplakin, plektin, Dsg3 ve Dsg1 olarak dağılmaktadır. Deride Dsg1 epidermisin yüzeysel tabakalarında (en yoğun granüler tabakada) fazla, derin tabakalarında (bazal tabaka ve üzeri) az, Dsg3 ise epidermisin alt tabakalarında daha fazla miktarda olacak şekilde keratinositlerden eksprese edilmektedir (34). Mukozalarda ise Dsg1 ve Dsg3 tüm tabakalarda eksprese edilmektedir. Ancak mukozalardaki Dsg3 miktarı Dsg1'den çok fazladır. "Desmoglein kompensasyon teorisi" ne göre Dsg3 ve Dsg1'in her ikisi de keratinosit adezyonunun devamlılığını sağlarlar ve her ikisinin de birlikte eksprese edildiği keratinositlerde, bir Dsg izotipi diğerindeki antikör nedeniyle fonksiyon kaybını kompanse eder, buna göre pemfigus vulgariste ayrışma sadece en derindeki epidermal tabakalarda gelişir çünkü bu tabakalarda Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmamaktadır. Aynı şekilde epidermisin yüzeysel tabakalarında Dsg1'e karşı oluşacak antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg3 bulunmadığından pemfigus foliaceusta ayrışma yüzeysel tabakalarda gelişir. Mukozalarda Dsg1'e oranla Dsg3 daha fazla sentezlendiği için Dsg3'e karşı oluşan antikör yanıtını kompanse edecek düzeyde Dsg1 bulunmaz. Bu sebeple pemfigus vulgariste oral mukoza tutulumu sıklıkla saptanırken pemfigus foliaceusta mukoza tutulumu gözlenmez (33).

İmmün yanıtı oluşturan HLA genlerinin otoimmün hastalıklarda, genetik yatkınlığı belirleyen en önemli genler olduğu bilgisi doğrultusunda HLA ve pemfigus ilişkisini belirlemek için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda pemfigus hastalarında HLA-A10, HLA-B35, HLA-DR4, HLA-DR14, HLA-DQ1 ve HLA-DQ3 allellerinin daha sık olduğu saptanmıştır. HLA-DQw2 allelinin ise hastalığı önleyici özelliğe sahip olduğu sanılmaktadır (31). Ailesel olgular nadirde olsa mevcuttur. Bu olgularda HLA haplotipleri değerlendirildiğinde; aile fertlerinde hastalığa yatkınlık gösteren allellerin pozitif olduğu saptanmıştır. Ancak birinci derece sağlıklı akrabalarda da aynı allellerin pozitif olması hastalığın ortaya çıkması için genetik yatkınlığın tek başına

yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Benzer şekilde aynı haplotiplere sahip 3 kardeşin sadece ikisinde ve monozigotik ikizlerin sadece bir tanesinde pemfigusun ortaya çıkması bunu kuvvetlendiren bulgulardır. Sonuç olarak, pemfigusun Askenazi kökenli Yahudiler gibi bazı etnik gruplarda daha sık ortaya çıkması, bazı HLA haplotipleriyle birlikte olması, ailesel olguların varlığı ve birinci derece sağlıklı akrabalarda pemfigus otoantikörlerinin gösterilmesi; hastalığa genetik bir yatkınlığın olduğunu ortaya koymaktadır (31,33).

Pemfigus için multifaktöryel bir hastalık olduğu söylenmesine rağmen, sıklıkla idyopattir. Genetik yatkınlık olduğunda pemfigusun ortaya çıkmasında veya tetiklenmesinde etkisi olduğu düşünülen endojen ve eksojen faktörler şunlardır: Pestisidler, hormonlar, ilaçlar, maligniteler, enfeksiyonlar, fiziksel ajanlar, emosyonel stres, kontakt dermatit, bazı yiyecekler (33).

2.2.1. Klinik Bulgular

Akantoliz sonucunda gelişen intraepidermal ayrışmaya sekonder mukozalarda ve/veya deride gevşek büllerin ve veziküllerin oluşması tüm pemfigus formlarında gözlenmektedir, gelişen büller ve veziküller travmalar sonucu yırtılmakta, erozyon ve yer yer erozyonların üzerini örtmüş kurutlanmalara oluşmaktadır (33). Aktif akantolizin göstergesi olan Nikolsky belirtisi, intraepidermal büllü hastalıklar ile subepidermal büllü hastalıkların birbirinden ayrılmasında ve prognostik olarak önemlidir. Nikolsky belirtisinin negatifleşmesi remisyonun işaretiyken, tedavi sonrası negatifken sonrasında pozitifleşmesi hastalıkta nüksü işaret edebilmektedir (37).

2.2.1.1. Pemfigus vulgaris

Pemfigus vulgaris sıklıkla ilk olarak mukozalarda ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bir kısmında oral mukoza tutulmadan sadece deri lezyonları bulunabilmekte, bir kısmında ise oral mukoza ve deri birlikte tutulabilmektedir (38). Oral mukoza dışında tutulabilen mukozalar; larinks, farinks, nazal mukoza, özofagus, oküler, vulval, servikal ve rektal mukozadır hatta endoskopik olarak hastaların yarısında, hatta bir araştırmada ise yaklaşık %90'ında özofagusta lezyonlara rastlanmıştır (39,40). Oküler pemfigusta tutulum konjonktiva ve göz kapaklarına sınırlı olup nonsikatrisyel konjonktivit ve erozyonlar ortaya çıkabilmektedir (41). Göbek tutulumuna bağlı buradan pürülan akıntı

gelişmesi, periungual alanların tutulumu sonucu paronişi ve tırnak değişiklikleri olması değişik klinik bulgular oluşturabilmektedir (42).

2.2.1.2. Pemfigus vejetans

Verrüköz ve papillomatöz vejetasyonlara dönüşme eğiliminde olan bül ve püstüller ile karakterize olan pemfigus vejetansta lezyonlar tipik olarak aksilla, inguinal bölge ve meme altı gibi majör kıvrım yerlerinde, saçlı deride, yüzde ve mukozalarda görülmektedir. Yaygın bir dağılımla vejetasyonların erode lezyonlar üzerinde geliştiği Neumann tipi ve püstüllerin hızla vejetasyonlara dönüştüğü ve lokalize kalma eğilimde olan Hallopeau tipi olmak üzere iki klinik formu vardır (43).

2.2.1.3. Pemfigus foliaceus

Pemfigus foliaceusta'un pemfigus eritematozis ve fogo selvagem olmak üzere iki klinik formu vardır. Yüzeysel form olması sebebiyle klinikte sağlam bül çok nadiren görülebilmekte daha çok kurutlanma, skuamlanma ve erozyon şeklinde lezyonlarla karşılaşmaktadır, mukozaların tutulumu neredeyse hiç gözlenmemektedir (32).

2.2.1.4. IgA pemfigusu

Normal görünümlü deri veya eritemli zeminde yerleşen vezikülopüstüler erüpsiyonlar görülmektedir. İntersellüler alanda depolanmış immunglobülinin tipinden dolayı IgA pemfigusu olarak adlandırılmaktadır. Pemfigusu (intraepidermal nötrofilik tip) ve subkorneal püstüler dermatozu (subkorneal püstüler dermatoz tipi) yakından taklit eden iki alt formu bulunmaktadır. Selim ve malign monoklonal IgA gamopatiler, romatoid artrit, hipertiroidizm ve gastrointestinal hastalıklarla birlikte görülmektedir (44).

2.2.1.5. Pemfigus herpetiformis

Pemfigusun histopatolojik ve immunolojik özelliklerine sahip, sıklıkla dermatitis herpetiformisi (eritemli vezikül ve papüller) anımsatmakla birlikte büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu ve pemfigus foliaceus olmak üzere diğer büllü hastalıkların özelliklerini gösterebilen nadir görülen bir pemfigus formudur. Şiddetli kaşıntı en yaygın ve en tipik bulgudur (33).

2.2.1.6. Paraneoplastik pemfigus

Bir neoplazi ile birlikte, öncesinde veya takiben başlayabilen paraneoplastik pemfigus, şiddetli mukoza tutulumu ve buna eşlik edebilen büller, erozyonlar ve hedef tahtası benzeri lezyonlarla karakterize polimorfik bir deri döküntüsünün olduğu, tedaviye direnç gösteren ve eşlik eden neoplaziden daha fatal olan bir pemfigus formudur. Paraneoplastik pemfigusta mortalite oranı %90 civarında olup en önemli ölüm sebepleri sepsis ve solunum yetmezliğidir (45).

2.2.1.7. İlaç ile indüklenen pemfigus

En sık sebep olan ilaçlar penisilamin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden kaptoprildir. Tiyol ilaçlar ile aylar içinde, non-tiyol ilaçlarla ise haftalar içinde ortaya çıkabilen ilaç ile indüklenen pemfigusta en erken bulgu spesifik olmayan anüler eritem, morbiliform veya ürtikeryal bir erüpsiyondur. İlaç ile indüklenen pemfigusun klinik ve laboratuvar bulgular açısından idyopatik pemfigustan herhangi bir farkı yoktur (46).

2.2.2. Histopatoloji

Pemfigusun tüm tiplerinde temel histopatoloji, epidermal keratinositler arası intersellüler bağlantıların kaybı sonucu keratinositlerin birbirinden ayrılması ile oluşan akantolize bağlı gelişen intraepidermal ayrışma ve büldür (47). İntersellüler bağlantılarını kaybeden keratinosit, poligonal görünümünü yitirerek yuvarlak bir şekil alır, nukleus sitoplazma oranı hiperkromatik nukleus lehine bozulur (büyük ve koyu boyanan nukleus) ve nukleus açık boyanan bir halo ile çevrilir. Bu morfolojik özelliklere sahip keratinositler “akantolitik hücre“ olarak adlandırılmaktadır. İntraepidermal ayrışmayla beraber genellikle inflamasyon saptanmamaktadır. Nadiren az sayıda inflamatuvar hücrelerin oluşturduğu hafif şiddetli bir infiltrasyon bulunabilmektedir (47). İntraepidermal ayrışma; pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans ve paraneoplastik pemfigusta suprabazal yani hemen bazal keratinositlerin üzerindedir. Pemfigus foliaceusta ve pemfigus eritematozista ise ayrışma subkorneal yani stratum granulozum içerisinde veya stratum korneumun hemen altındadır (48). Pemfigus herpetiformisin ise histopatolojik bulguları çoğunlukla pemfigus foliaceus ile benzerdir. Paraneoplastik pemfigusta lezyonların polimorfik olması sebebiyle histopatolojik

bulgular farklıdır ve pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, eritema multiforme ve liken planus kombinasyonu şeklindedir. Bazal hücrelerde apoptoz, suprabazal akantoliz ile birliktelik göstren vakuoler “interface dermatit” ve likenoid infiltrasyon en belirgin histopatolojik bulgulardır. Ek olarak subepidermal bül görülebilmektedir. IgA pemfigusunda ise intraepidermal vezikül veya püstül görünümü karakteristik histopatolojik bulgudur, nötrofiller bu püstüllerde baskın olan hücrelerdir, akantoliz görülebilir (47). İlaça bağlı ve idiopatik pemfigusu histopatolojik olarak ayırmak mümkün değildir (49).

2.2.3. Tedavi

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi pemfigusun tedavisi de kortikosteroid merkezlidir. Kortikosteroidler topikal ve sistemik olarak uygulanabilmekle birlikte genellikle oral yolla kullanılan prednison kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavisinden önce pemfiguslu hastalar, hastalığın kendisinden dolayı ölmekte iken kortikosteroid tedavisinden sonra ölüm, kortikosteroidlerin yan etkilerine bağlı olarak gelişmektedir. Bu sebeple hastaların kortikosteroid ihtiyaçlarını, dolayısı ile kortikosteroidlere bağlı yan etki olasılığını azaltmak amacı ile ek olarak adjuvan tedaviler de kullanılmaktadır.

Tablo 2. Pemfigus tedavisi

Kortikosteroidler	<ul style="list-style-type: none">• Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler• Oral kortikosteroidler• Pulse intravenöz kortikosteroid
Adjuvan tedaviler	1.İmmünsüpresif ilaçlar <ul style="list-style-type: none">• Azatioprin• Mikofenolat mofetil, Mikofenolat soydum• Siklosporin• Metotreksat• Siklofosfamid• Klorambusil
	2.Anti-inflamatuar ilaçlar <ul style="list-style-type: none">• Altın• Dapson• Nikotinamid• Tetrasiklin
	3.İmmünomodülatörler <ul style="list-style-type: none">• Plazmaferez• İmmunadsorpsiyon• Ekstrakorporal fotoferez• İntravenöz immunglobulin (IVIG)
	4.Biyolojik ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Rituksimab

Standart bir tedavi protokolü olmamakla birlikte pemfigusta tedavi rejimi sıklıkla kortikosteroid ve adjuvan tedavinin kombinasyonundan oluşmakta ve hastalığı kontrol altına alabiliyorsa tek başına kortikosteroid kullanımı yeterli olabilmektedir. Adjuvan tedavi olarak sıklıkla immünsüpresif ilaçlar tercih edilmektedir. Adjuvan tedavide alkilleyici ajan olan siklofosfamid ve purin antagonisti olan azatioprin en sık tercih edilenlerdir. Pemfigus için en etkili immünsüpresif ilaç siklofosfamid olmasına rağmen, hemorajik sistit, infertilite ve malignite gelişimi, kemik iliği süpresyonu gibi yan etkilere sebep olabileceğinden azatioprin, siklofosfamide göre daha yaygın olarak tercih edilmektedir (50,51).

Azatioprin ise toksik etkileri daha az ve monitörizasyonu daha kolay olması yanında tiopurinmetil transferaz enzimi ile metabolize olduğundan tiopurinmetil transferaz enzimi eksikliği olan hastalarda kullanılmaması gerekmektedir (50). Purin sentezi inhibisyonu yapan mikofenolat mofetil veya mikofenolat soydumun daha az yan etkiye sahip olması, dolayısıyla daha güvenilir bir immünsüpresif ilaç olması avantajlarıdır. Azatioprin yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalarda, ciddi hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi olmadığından mikofenolat mofetil veya mikofenolat soydum kullanımı önerilmektedir. Yüksek doz kortikosteroid ve klasik adjuvan tedavilere dirençli olgularda hızlı hastalık kontrolü ve nükslerin önlenmesinde etkili ve güvenli tedavi seçenekleri olarak plazmaferez ve IVIG gibi alternatif tedaviler bulunmaktadır. Ekstrakorporal fotoferezele periferik lökositler inaktive edilmekte, plazmaferez, IVIG ve immunadsorpsiyon ilede dolaşan otoantikörler serumdan uzaklaştırılmaktadır. Pemfigus tedavisinde kullanılan humanize monoklonal antikör olan rituksimab, B-lenfosit yüzeyindeki CD20 antijenini bağlayarak dolaşımdaki B-lenfosit miktarını azaltmakta ve B hücrelerinin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü engelleyerek etki göstermektedir (52).

2.2.3.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler fonksiyonlarını hücre sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak oluştururlar, bunlar daha sonra nükleustaki glukokortikoid yanıt elemanları olarak bilinen DNA düzenleyici dizilere bağlanırlar. Bu etkileşim

çeşitli sitokinlerin ve/veya adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyen spesifik genlerin yukarı ve aşağı regülasyonu ile sonuçlanır (53).

Kortikosteroidler IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini ve makrofajlardan, langerhans hücrelerinden ve monositlerden salınımını inhibe eder. Ancak IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin Th-2 hücrelerinden salınımını da artırır. Bu mekanizmayla artmış kortikosteroid düzeyleri, Th-2 yönetimli humoral immuniteye yönelik, Th-1 sellüler immunitesinde supresyon oluşturan selektif bir immunosupresyon oluştururlar. Kortikosteroidler aynı zamanda fosfolipaz A2 ve böylelikle araşidonik asit metabolizması ile etkileşerek prostoglandin ve lökotrien düzeylerini azaltır. Vazokonstriksiyon oluştururlar, böylece immunglobulinler ve immunkompleksler gibi birçok kan hücresi de dokulara daha az ulaşabilmektedir. Mitozu inhibe ederler, hücre büyümesini ve proliferasyonunu azaltırlar. Fibroblastlar özellikle etkilenir ve daha az kollajen ve diğer matriks proteinleri üretilir (54,55).

Her ne kadar kortikosteroidlerin inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde etkinlikleri yüksek ise de hastaların küçük bir oranında yüksek dozlara rağmen yanıt alınamamaktadır. Kortikosteroid-dirençli hastalarda ciddi tedavi sorunları yaşanmaktadır. Moleküler düzeyde kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkilerine direnç çeşitli mekanizmalarla olabilmektedir. Bunlar; azalmış glukokortikoid reseptör sayıları, glukokortikoid reseptörlerine değişmiş affinite, reseptörlerin DNA ya bağlanma yeteneğinde azalma veya Aktivatör Protein-1 gibi DNA ya bağlanmada yarışabilecek inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin artmış ekspresyonu olarak sıralanabilmektedir (56,57).

Pemfigus tedavisinde temel amaç doku hasarı meydana getiren antikorların sentezinin azaltılmasıdır. Pemfigusta sistemik kortikosteroid tedavisi hemen her zaman başlangıç tedavisidir. Pemfigus tedavisinde kortikosteroidler topikal, intralezyonel, oral veya intravenöz olarak kullanılabilir. Bazı otörler ilk basamakta sistemik kortikosteroidleri tek başına kullanmakta, yanıt alınamazsa kortikosteroide bir immunsüpresif eklemektedirler, diğer bazı otörler ise özellikle de progresif görüntü çizen hastalarda zaman kazanma açısından adjuvan tedavilerin sistemik steroidle

birlikte başlanılmasını önermektedir. Bu amaçla adjuvan tedavide en çok kullanılan ajanlar azatioprin, mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyumdur (58).

Sistemik kortikosteroid tedavisiyle osteoporoz, Cushing sendromu, diabetes mellitus, hipertansiyon, sepsis, avasküler kemik nekrozu, ateroskleroz, hipotalamik-pituiter-adrenal aksın baskılanması, tüberküloz reaktivasyonu, gastrointestinal perforasyon, hepatit gibi gastrointestinal yan etkiler, psikoz gibi santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler, katarakt gibi okülyer yan etkiler ve kutanöz yan etkiler gelişebilmektedir (59).

2.2.3.2. Adjuvan tedaviler

1. İmmünsüpresif ilaçlar

a. Azatioprin

Pürin ve pirimidinler, replikasyon ve duplikasyonun gerçekleştiği hücre döngüsün S fazında, DNA ve RNA sentezi için gerekli substratlardır. Pürin analogu olan azatioprin dermatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Azatioprin karaciğerde metabolize olarak, nonenzimatik yolla önce 6-merkaptopurin'e daha sonra da diğer formlara dönüşmektedir. Bu formlardan sitotoksik yapıda olan metabolitlerden biri olan 6-thioisinic asit ksantin oksidaz enzimi ile meydana gelmektedir. Oluşan 6-thioisinic asit, hücrenin DNA'sı ile birleşerek pürin nükleotid sentezini inhibe eden, RNA sentez ve metabolizmasını bozan bir pürin analogudur. Azatioprinin metabolizması sırasında 6-merkaptopurin'den hipoksantin-guanin-fosforibosiltransferaz tarafından katalize edilen yolda oluşan pürin analogu olan aktif 6-thioguanin, T ve B lenfositlerine özel afiniteye sahip olup DNA ve RNA sentezini ve onarım mekanizmalarını inhibe ederek immünsüpresyona yol açar. İmmünsüpresif etki lenfosit "thiol" gruplarının alkilasyonu ile açıklanmaktadır. Diğer bir enzimatik yol olan thiopurine metiltransferaz yolu ise inaktif metabolit oluşumu ile sonuçlanmaktadır (50).

Azatioprin pemfigus tedavisinde etkili ve sık kullanılan bir ajandır. Azatioprin genel miyelosit baskılayıcısıdır. Kemik iliğinde promiyelositlerin proliferasyonunu inhibe ederek monosit sayısını azaltmaktadır. Bu ilacın kullanımını etkileyen en önemli

yan etkilerden biridir. Azatioprin tedavisi ile görülebilen yan etkiler arasında lökopeni, pansitopeni, hepatotoksisite, bulantı, ilaç ateşi bulunmaktadır. İlacın dozu, metabolize edilmesinde aracı olan thiopurine metiltransferaz enziminin aktivitesine göre ayarlanırsa güvenilirliği artmaktadır. Enzim aktivitesi düşük olanlarda veya hiç olmayanlarda bu ilaç kullanılmamalıdır (50).

b. Mikofenolat mofetil, Mikofenolat sodyum

Daha az yan etkiye sahip olması ve dolayısıyla daha güvenilir olması nedeniyle son yıllarda öne çıkan immünsüpresif ajanlardır. Hafif nötropeni, gastrointestinal semptomlar, bazen kemik ağrısı ve halsizlik nedeniyle intolerans gözlenebilmektedir, gastrointestinal yan etkiler mikofenolat sodyum ile daha az gözlenmektedir (60).

c. Siklosporin

Kalsinörin inhibitörü olan, IL-2 ve IFN- γ gibi birçok inflamatuvar sitokinin seviyelerini azaltarak T lenfosit aktivasyonunu önleyen siklosporin, pemfigus tedavisinde çok tercih edilmemekle birlikte kullanılabilen immünsüpresif ajanlar arasındadır (51).

d. Metotreksat

Folatantagonisti olan, T ve B lenfosit replikasyonunu ve fonksiyonunu ve IL-1, IFN-alfa ve TNF-alfa sekresyonunu inhibe eden metotreksat, pemfigusta sistemik steroid tedavisi ile birlikte kullanılabilir (61).

e. Siklofosfamid

Humoral ve hücrel bağışıklığı baskılayan alkilleyici ajan olan siklofosfamid, pemfigus tedavisinde en etkili ilaçlardan birisidir. Ancak oldukça ciddi sayılabilecek erken ve geç dönem yan etkilere sahiptir. Bu nedenle tedavide kullanılmadan önce yarar-zarar değerlendirilmesi çok iyi yapılmalıdır. Geç dönemde günlük oral alımı lenfoma, lösemi, mesane kanseri ve sterilite gelişme riskini arttırmaktadır. Erken dönem yan etkileri ise hemorajik sistit ve miyelosüpresyondur (51).

f. Klorambusil

Klorambusil de aynı siklofosfamid gibi humoral ve hücresele bağışıklığı baskılayan alkilleyici bir ajan olup pemfigus tedavisinde immunsüpresif olarak kullanılabilir (61).

2. Anti-inflamatuar ilaçlar

Altın, dapson, nikotinamid, tetrasiklin pemfigus tedavisinde kullanılan anti-inflamatuar ilaçlardır (51).

3. İmmünomodülatörler

Plazmaferez steroid ve immunsüpresif ajanlarla kombine edildiğinde şiddetli veya dirençli pemfigusta iyi bir seçenek olabilir. Plazmaferez dışında immunadsorpsiyon ve ekstrakorporal fotoferez de tedavide kullanılabilir. İntravenöz immunglobulin, serumda bulunan ve pemfigusa yol açan antikorların seviyesini hızlı ve selektif olarak azaltmaktadır. Akut hastalık tedavisinde klasik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kronik hastalık tedavisinde ise remisyonu sağlamak ve standart tedaviyi nüks olmadan azaltmak için kullanılır (51).

4. Biyolojik ajanlar

Ritüksimab (anti-CD20 antikor) dolaşan B hücrelerinin miktarını azaltır ve B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine gelişimini önler. Pemfigusta ritüksimab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir, ancak infeksiyon riskinde artış meydana getirdiği de bildirilmiştir (52). Yan etkileri arasında bulantı, kusma, fasyal ödem, öksürük, fatal *Pneumocystis carini* pnömonisi, bakteriyel infeksiyonlar bulunmaktadır.

2.3. Liken Planus

Liken Planus, en sık ekstremitelerin fleksör yüzlerinde, müköz membranlarda ve genital bölgelerde yerleşen değişik renk ve dağılımda, izole veya gruplar halinde menekşe-mor renge, düz yüzeyli, köşeli, parlak ve kaşıntılı papüllerle karakterize bir deri hastalığıdır (62). Erişkin popülasyonun %0.22-%1'ini etkileyen liken planusta vakaların

2/3'ü 30-60 yaş arasındadır ve belirgin ırk ayrımı yoktur (62). Deri ve mukoza tutulumu kadınlarda daha sık izlenmesine rağmen bazı çalışmalarda insidansın her iki cinsiyette aynı olduğu belirtilmektedir. Olguların %25'inde tek bulgu mukozal tutulum olabilir. Kutanöz LP vakalarının % 75'inde oral lezyonları da içeren mukozal tutulum görülmektedir (63). LP'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. LP ile graft versus host hastalığı arasında histolojik, immünolojik ve klinik olarak benzerlikler bulunmaktadır. HLA B3 ve HLA B5 ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. LP ile kronik aktif hepatit, hepatit B ve hepatit C, primer biliyer siroz ilişkilidir. Hepatit C veya melanoma, interferon- α ile tedavi edilirken LP ortaya çıkabilir veya alevlenme olabilir. Bazı LP vakaları ilaçlar nedeniyle gelişebilmektedir, buna da klasik örnek altın tuzlarıdır. Ayrıca renkli film üretiminde kullanılan kimyasallar da bazen sebep olabilmektedir. LP'de etyolojide emosyonel faktörler de suçlanmaktadır (64). Dermoepidermal inflamatuvar infiltratta aktive T hücrelerinin predominansı ve makrofajlar/Langerhans hücreleriyle birbirlerine yakın bulunmaları, bazal membrana hasarla birlikte bazal keratinositlerin likefaksiyon dejenerasyonu, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin deri ve serumda lokal ve sistemik salınımı, son yıllarda yapılan klinik ve immünoopatolojik çalışmalarda, LP patogenezinde T hücre aracılı otoimmün reaksiyonun rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (65). Bu hastalıktaki mekanizmalar çoğunlukla bilinmemekle birlikte nükleer faktör kappaB'nin aktivasyonu patogenezin uzun süren inflamatuvar sürecinde önemli rol oynamaktadır. Nükleer faktör kappaB'nin, LP'li tüm olguların bazal ve suprabazal keratinositlerinde eksprese edildiği, normal epitelde ise bulunmadığı bildirilmektedir (66).

2.3.1. Klinik Bulgular

LP'nin primer lezyonları, karakteristik, neredeyse patognomonik olan küçük, viyole renkli, üst yüzeyi düz, poligonal papüllerden oluşur, bu lezyonların yüzeyi parlaktır, kuru ve az sayıda yapışık skuam bulunur, LP papüllerin rengi başlangıçta eritemlidir, iyi gelişmiş lezyonlarda ise viyoledir, eski ve iyileşmekte olan lezyonlar genellikle hiperpigmentedir. Yüzeyde gri veya beyaz, noktalar veya çizgiler (Wickham striaları) lezyonları çaprazlar (67). Wickham striaları granüler tabakanın fokal kalınlaşmasıyla gelişir, ince beyaz dantel ağı şeklindedir (64). Lezyonlar milimetrik papüller şeklinde başlar ve 0.5-1 cm çaplı plak boyutuna ulaşır, bundan daha büyük lezyonlar nadirdir. Lezyonlar sıklıkla el bilekleri, gövde, uylukların iç yüzü, baldırlar, el sırtları ve glans

peniste yerleşirler. Yüz çok nadiren tutulur ve yüz tutulumu olduğunda genellikle göz kapaklarına ve/veya dudaklara sınırlıdır. Avuç içi veya ayak tabanlarında küçük papüller veya plaklar ortaya çıkabilir (67). LP'taki en önemli bulgular Koebner fenomeni ve yoğun kaşıntıdır ancak kaşıntıya rağmen ekskoryasyonlar nadirdir (64). LP'ta yaklaşık %5-10 oranında tırnak değişiklikleri bulunur. LP'a bağlı subungual papüller matriksin tümefaksiyonu ile tırnakların kalınlaşmasına ve malformasyonuna yol açabilir. Tırnakların LP'sinde pterijyum karakteristiktir. Longitudinal oluklanma, proksimal ve distal onikolizis, sırtlanma ve yarılmalar ile LP'ye özgü orta hat fissürü LP'un tırnak bulgularından bazılarıdır. Tırnak matriksi inflamasyon ile birlikte yıkılır ve fibrozis oluşur, proksimal tırnak kıvrımı, tırnak yatağının proksimal kısmı ile eriyerek birleşir, matriksin tamamının tutulumu tüm tırnağın obliterasyonuna neden olur. Çocukluk çağıının 20 tırnak distrofisi olgularında LP'nun tırnak tutulumu da akla gelmelidir (67).

Müköz membranlar, özellikle de oral mukozada sıklıkla lezyonlar gelişir, oral mukozada retiküler, atrofik veya ülseratif (erozif) lezyonlar olabilir. Oral LP'de en sık görülen ülseratif tiptir. Bu lezyonlar dudakta, üst damakta ve dilde ortaya çıkabilir. Daha az karakteristik olması sebebiyle dudak ve dil yerleşimi lökoplaki ile karışabilir. Oral LP'li hastaların %20'sinde deri lezyonları da beraberinde olabilir. Oral LP stabil seyreden ancak kronik olan bir hastalıktır. Beş yıllık izlemde hastaların ancak %3'ünden azında kendiliğinden iyileşme görülür (67,68).

LP'nin klinik varyantları deri lezyonları, mukozal ve deri ekleri olmak üzere üç başlık altında incelenebilir. Deri lezyonları annüler, lineer, hipertrofik, nodüler, atrofik, büllöz, erozif, aktinik, palmar-plantar, Lupus eritematozus overlap olarak sıralanabilir. LP'ta deri eklerinden tırnak ve saç tutulumu gözlenmekte olup bu grupta liken planopilaris (saçlı deri), folliküler LP bulunmaktadır. Mukozal tutulum ise oral, genital ve anal bölge tutulumuyla meydana gelir (64).

Diğer bölgelerdeki tutulumla eşlik ederek veya tek başına olarak, LP'de genital tutulum sıktır. Glans penis yerleşimli lezyonlar düz, poligonal papüllerdir ve halka yapısı oluşturabilirler, labiumlar ve anüste de benzer lezyonlar gelişebilir. Genital bölgedeki lezyonlar genellikle beyaz renkli olup maserasyona da eğilimlidir.

Vulvovajinal alanlarda erozif veya ülseratif hastalık siktir ve tipik retiküler lezyonlarla birlikte olabilir (67).

2.3.2. Histopatoloji

LP'taki iki patolojik bulgu bazal epidermal keratinosit hasarı ve likenoid bölgede lenfositik reaksiyondur. Epidermal değişiklikler rete çizgilerinde uzama, hiperkeratoz ve kama şekilli hipergranüloz alanlarını içermektedir. Multipl apoptotik hücreler ya da kolloid hyalin (civatte) cisimcikleri dermoepidermal bileşkede, eozinofilik kolloid cisimler ise papiller dermiste görülmektedir. Bant benzeri lenfositik infiltrat papiller dermiste görülür ve epidermise birleşiktir, çok fazla histiyosit ve birkaç plazma hücresi görülmektedir, plazma hücreleri daha çok mukoza örneklerinde görülür, melanin pigmentasyonu değişen şekillerde görülebilir ve daha çok gerileyen lezyonlarda, yaşlılarda ve koyu tenlilerde görülür. Epidermisin küçük yarıklarla ayrılması (max-joseph yarık formasyonu) nadiren bulunabilir. Direkt immunfloresan IgM ile nadiren de IgG ve IgA ile boyanan dermoepidermal bileşkede çok fazla sayıda apoptotik hücre gösterir. İmmunositokimyasal çalışmalar infiltrattaki hücrelerin çoğunluğunun T lenfositler ve aralara dağılmış B lenfositlerden oluştuğunu göstermektedir. Özellikle erken aktif lezyonlarda langerhans hücrelerinin, histiositlerin ve dendritik hücrelerin artmış dansitesi de görülebilir. LP'lu hastalarda direkt immunfloresan çalışmaları sitoid cisimlerde ve dermoepidermal bileşkede depolanma göstermektedir. 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sitoid cisimlerde en yaygın depolananın IgM (%93) olduğu, dermoepidermal bileşkede en yaygın depolananın ise fibrin (%100) olduğu gösterilmiştir (69).

2.3.3. Tedavi

Tablo 3. Liken planus tedavisi

Topikal tedaviler	<ul style="list-style-type: none">• Topikal kortikosteroidler (krem, pomad, gargara veya orabase formlarında)• Topikal takrolimus• Siklosporin (gargara formunda)
Fototerapi	<ul style="list-style-type: none">• PUVA veya dbUVB
Sistemik tedaviler	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik kortikosteroidler• Sistemik retinoidler• Siklosporin
Diğer tedaviler	<ul style="list-style-type: none">• Dapson• Hidroksiklorokin• Mikofenolat mofetil• Azatioprin• Talidomid• İnterferon α-2b• Griseofulvin

Liken Planus düşük oranda malignite riski bulunması dışında benign bir hastalıktır ancak nüksleri olabilmektedir. Tedavide topikal ve sistemik steroidler, retinoidler, azotiopürin, griseofulvin, dapson, siklosporin, metotreksat, siklofosfamid, hidroksiklorokin, interferon alfa, PUVA ve topikal immunmodülatör olan takrolimus kullanılmaktadır. Literatürde en etkili olarak asitretin bildirilmişse de, yan etkilerine rağmen en sık kortikosteroidler kullanılmaktadır (70). Oral LP’ta uzun süreli tedavi gerekmektedir ve en etkili tedavi, potent topikal steroidlerin kullanımınıdır (Klobetazol,

deksametazon gargara veya orabaz), bununla birlikte topikal takrolimus ve siklosporinin gargara şeklinde kullanımı da etkilidir (71).

2.3.3.1. Kortikosteroidler

Liken Planus tedavisinde kortikosteroidler etkili olmakta, tırnak atrofisini ve pterjium oluşumunu da önlemektedir. 2-6 hafta süreyle oral prednizon veya eşit metilprednizolon dozları önerilmektedir. Topikal kortikosteroidler lokalize LP'ta kullanılabilir. Oral tutulumda steroidlerin orabaz formları olarak örneğin betametazon valerat gargara veya inhalasyon şeklinde tercih edilebilir. İntralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu ise deri, mukoza ve tırnak tutulumunda yapılabilmektedir (70).

2.3.3.2. Retinoidler

LP'ta tedavinin kesilmesiyle beraber nüks gelişmesine rağmen oral ve topikal retinoidler etkili bulunmuştur. Tedavide retinoidlerin araşidonik asit ve T lenfosit etkileriyle geliştiği bildirilen antienflamatuar etkilerinden yararlanılmaktadır. Erozif oral LP tedavisinde ise etkisinin zayıf olduğu saptanmıştır (62).

2.3.3.3. Fototerapi

İmmunmodülatör ve antienflamatuar etkisi nedeniyle fototerapi LP'ta kullanılmaktadır. PUVA ile hastalıkta remisyon süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır ancak dar band UVB tedavisi daha düşük total kümülatif dozda benzer etki göstermesi, daha az yan etkiye sahip olması sebebiyle daha avantajlıdır (62).

2.3.3.4. Siklosporin

LP'ta başarılı olarak kullanılan siklosporin, etkisini yardımcı T hücreleri üzerinde göstermektedir. Hipertansiyon, parestezi, hirsutizm ve renal disfonksiyon siklosporinin yan etkileri arasındadır. Oral LP'ta topikal steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda topikal siklosporin solüsyon gargara olarak kullanılabilir ve tedaviye başladıktan ortalama 4-8 hafta sonra cevap alınır (62).

2.3.3.5. Diğer tedaviler

Antibiyotiklerden penisilin, trimetoprim-sülfometaksazol, metranidazol (1 gram/gün) ve izoniazid kullanılmış, farklı sonuçlar alınmıştır. Aureomisin ve tetrasiklinlerin ağız gargaraları, oral LP'ta başarı ile kullanılmıştır. Şiddetli olgularda dapson 200 mg/gün, hidroksiklorokin 200-400 mg/gün, mikofenolat mofetil 2-3 gram/gün, azatioprin 50-150 mg/gün, talidomid, interferon α -2b etkili tedavi seçenekleri olup, gerekirse sistemik steroidlerle birlikte steroid dozunu azaltıcı ajan olarak da kullanılabilir. Griseofulvin 500 mg/gün dozunda kullanılmış, oral erozif LP lezyonlarında iyi sonuçlar alınmıştır ancak klasik deri lezyonlarında etkisi tartışmalıdır (62). Talidomid özellikle şiddetli kaşıntının eşlik ettiği durumlarda çok etkilidir. El ve ayakların erozif ve hipertrofik lezyonlarında kısmi deri greftleri kullanılmış, takibinde nüks görülmemiştir. Kriyoterapi ile oral lezyonlar 3 haftada iyileşmekte, 4. haftada histopatolojik olarak normal doku saptanmaktadır (63).

2.4. Alopesi Areata

Alopesi areata, saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerindeki kılların yuvarlak ya da oval yama şeklinde skatris bırakmayan kaybıyla karakterize tüm saçların döküldüğü total alopesiye kadar ilerleyebildiği gibi, total saç kaybına ilaveten vücut (kirpik, kaş, koltuk altı ve pubik kılları içine alan) kıllarının tutulduğu alopesi universalise de sebep olabilen kıl folikülünün otoimmün bir hastalığıdır (72). Alopesi areatada insidans ve prevalans üzerine yapılan çok az çalışma olmasına rağmen, %0.1-0.2 insidansla birlikte, genel popülasyonda alopesi areata gelişmesi için yaşam boyu risk %1.7 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda gözlenir. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir, ancak çocukluk çağında ve 40'lı yaşlarda hastalığın insidansı artmaktadır (73). Hastaların %60'ı ilk atağı 20 yaşın altında geçirir.

Alopesi areatanın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber birçok hipotez öne sürülmekte olup; genetik predispozisyon ve çevresel etkenlerle meydana gelen, T lenfositlerin aracılık ettiği, organ spesifik otoimmün bir hastalıktır. Alopesi areatada keratinositlerde intrinsek bozukluklar olduğu, bilinmeyen bir uyararla kemotaktik ajanlar salgıladıkları, kıl bulbusuna gelen T lenfositlerin de olayları başlattıkları düşünülmektedir. Alopesi areata lezyonlarında melanositlerin yapısal özellikleri ve normal dağılımında özelliklerinde değişiklikler olduğu ve bazı çalışmalarda kıl

bulbusundaki melanositlerin aktif olarak tutulduğu gösterilmiştir (74). Kutanöz sinirlerden üretilen Substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptit ve vazoaaktif intestinal peptit immünmodülatör nöropeptitlerin, derideki inflamasyonda rol aldığı saptanmıştır. Kalsitonin gen ilişkili peptit, mast hücre degranülasyonunu ve immünsüpresif TNF- α ve IL-10 salınımını uyarır, aynı zamanda kıl siklusunda önemli olabilecek kutane damar ağının güçlü vazodilatörüdür. Alopesi areata lezyonlarında kalsitonin gen ilişkili peptit ve substans-P seviyeleri ve serum kalsitonin gen ilişkili peptit seviyelerinde düşüklük tespit edilmiştir (72).

Alopesi areatada aile öyküsü %10-42 arasındadır. Ayrıca alopesi areatalı tek yumurta ikizlerinde hastalığın aynı anda başladığı gözlenmiştir. Alopesi areata ile HLA klas II antijenlerinden HLA-DR4, -DR5 ve DQ3 ile birliktelik saptanmış, ayrıca HLA-DR5 erken başlangıç ve yoğun saç kaybı ile ilişkilendirilmiştir. HLA-DQB1*03, alopesi areatanın tüm formları için, HLA-DRB1*0401 (DR4), HLA-DQB1*0301 (DQ7) daha ciddi ve uzun süreli alopesi totalis ve alopesi universalis için HLA markırıdır. Alopesi areata tiroid hastalığı ve vitiligo başta olmak üzere pernisyöz anemi, diabet, sistemik lupus eritematozus, myastenia gravis, romatoid artrit, liken planus, çölyak hastalığı ve poliendokrinopati sendromu tip I gibi birçok otoimmün hastalıkla birlikte olabilir (75). Alopesi areatalı hastalarda, hastalığın şiddetli bir psikolojik streten sonra başlaması sık gözlenmektedir.

2.4.1. Klinik bulgular

Alopesi areata lezyonları, küçük yama şeklindeki saç dökülmesinden tüm vücut kıllarının dökülmesine kadar gidebilen klinik şekillerde gelişebilmektedir. En sık saçlı deri tutulumu olmakla birlikte saçlı deri dışında kaş, kirpik, sakal bölgesi ve diğer vücut alanlarında da dökülme olabilmektedir (76). Hastalık tutulum yaygınlığına göre sınıflandırıldığında, alopesi areata; saçlı deri kıllarında kısmi kayıp, alopesi totalis; saçlı deri kıllarının %100 döküldüğü durum, alopesi universalis; tüm vücut kıllarında %100 kayıp şeklinde üç şekilde görülebilmektedir (77). Hastalık dökülme şekline göre ise plak, ofiazis, ofiazis inversus (sisaipho), retiküler, diffüz olmak üzere 5 tipte sınıflandırılmıştır.

Alopesi areatada; kıllar aniden anagen fazdan telogen faza geçmekte, klinik olarak lokalize alopesik alanlar meydana gelmektedir. Alopesik alanın içinde veya çevresinde

ünlem işareti şeklinde kısa, kırılmış kılları alopesi areatada sık görülmektedir. Lezyon periferinde saç çekme testinin pozitif olması (altı veya daha fazla saç telinin çekme ile ele gelmesi), hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (77). Alopesi areata lezyonlarında yeni çıkan kıllar pigmentsiz olup daha sonra pigmente hale gelmektedir (78).

Alopesi areatalı olgularda tırnak tutulumu %7-66 oranındadır (79). Tırnak tutulumu olarak en sık gözlenen bulgu pitting olmakla birlikte Beau çizgisi, longitudinal çizgilenme, koilonişi, incelme veya kalınlaşma, onikoreksis, onikomadezis, noktasal veya transvers lökonşi, kırmızı noktalı lunula ve trakionişi görülebilmektedir (77). Bazı çalışmalarda Alopesi areatada atopi sıklığının arttığından bahsedilmektedir (80).

2.4.2. Histopatoloji

Lezyonların aktif sınırındaki anagen foliküllerde, özellikle kök çevresinde yoğunlaşan perifoliküler ve intrafoliküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunur. İnflamatuvar infiltrat, erken lezyonlarda daha belirgin olmak üzere CD4 (+) aktive T hücreler, makrofajlar ve Langerhans hücrelerinden meydana gelmektedir. Alopesi areatada, folikül hasarının oluşmama nedeni inflamatuvar skatrisyel alopesilerden farklı olarak, kök hücrelerin bulunduğuistmus çevresinde, infiltrasyonun çok az olması veya hiç olmamasıdır. Telogen foliküllerin oranı normal saçlı deriyegöre artmıştır (81). İmmunfloresanda kıl folikülünün alt kısmında, bazal membran boyunca C3, IgG ve IgM birikimi, elektron mikroskopiside ise dermal papillada hem lezyonlu hem denormal kıl foliküllerinde yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Elektron mikroskopisinde saptanan bu bulgu, yama şeklinde tutulum olsa bile alopesi areatanın lokalize bir olay olmadığını düşündürmektedir (77).

2.4.3. Tedavi

Tablo 4. Alopesi areata tedavisi

Topikal tedaviler	<ul style="list-style-type: none">• Topikal kortikosteroidler• İntralezyonel kortikosteroidler• Minoksidil• Antralin (Ditranol)• Topikal İmmunoterapi (Kontakt Duyarlandırıcılar: DPCP, SADBE,DNCB)• Prostaglandin analogları (Latanoprost)
Fototerapi	<ul style="list-style-type: none">• PUVA
Sistemik tedaviler	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik steroidler• Siklosporin• Sülfosalazin

Alopesi areatadaki yoğun inflamatuvar süreç nedeniyle kortikosteroidler en önemli tedavi ajanı haline gelmiştir. İnflamasyonu azaltmayı amaçlayan bu tedaviyle beraber, minoksidil gibi saç büyümesini stimüle eden ilaçlar da tedaviye eklenebilir.

2.4.3.1. Topikal tedaviler

a. Topikal kortikosteroidler

Yaygın lezyonlarda uygulama açısından kolay olması sebebiyle topikal kortikosteroidler başlangıç için uygun bir tedavidir. Güvenlik aralığının geniş olması, ağrısız olması sebebiyle çocuklarda iyi bir seçenektir. Lokal folikülit, telenjiektazi ve lokal atrofi topikal kortikosteroid tedavisiyle görülebilecek yan etkilerdir (78).

b. İntralezyonel kortikosteroid

Saçlı deri tutulumu %50 den az olan, yetişkin hastalarda ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. İyileşme genellikle 4-8 haftada başlamaktadır, altı ay sonunda hala yanıt

alınamamış ise tedavi değişimine gidilmelidir. İntralezyonel kortikosteroid tedavisinde yan etki olarak minimal geçici atrofi görülebilmekte, derin ve 0.1 ml'den fazla yapılan enjeksiyonlar nedeniyle gelişebilmektedir (82).

c. Minoksidil

Minoksidil bir piperidinopirimidin türevidir, foliküler DNA sentezini stimüle eder, foliküler keratinositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerine etkisi olması yanında, vazodilatasyon, anjiyogenezis ve potasyum kanalını açma etkisi olduğu da saptanmıştır (83). Minoksidilin anagen süreyi uzattığı, kıl folikülünün morfolojisini düzelttiği ve minyatürize foliküllerin anagen foliküllere dönüşümünü stimüle ettiği bulunmuştur. Minoksidille görülebilecek yan etkiler lokal iritasyon, allerjik kontakt dermatit ve yüzde kıllanma olup topikal kullanımda sistemik emilim minimal olmaktadır (77).

d. Antralin (Ditranol)

Antralinin alopesi areatadaetki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Saç çıkışını sağlamanın, iritan kontakt dermatit yapmasıyla oluşan serbest radikallerin antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkisi ile oluştuğu düşünölmektedir. Kaşıntı, tedavi edilen deri bölgesi ve kıyafetlerde boyanma, lokal eritem, soyulma, folikülit ve bölgesel lenfadenopati gibi yan etkileri olabilmektedir (82).

e. Topikal İmmünoterapi (Kontakt Duyarlandırıcılar)

Topikal immünoterapi, güçlü kontakt allerjenlerin alopesik deriye uygulanmasıyla allerjik kontakt dermatit oluşturulması esasına dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan üç kontakt duyarlandırıcı ajan vardır; Difenil siklopropenon, skuarik asit dibutilester, dinitroklorabenzen (83). DNCB karsinojenik olduğundan artık kullanılmamaktadır. Bu ajanların etki mekanizmaları tam bilinmemektedir ancak antijenik yarışma, perifoliküler lenfosit apoptozu ve peribulber CD4/CD8 lenfosit sayısında değişime neden olarak etki gösterdikleri düşünölmektedir. Hafif eritem, servikal-oksipital-postarikular lenfadenopati, yüzde ödem, hipo-hiperpigmentasyon, kaşıntı, kabuklanma, diskromi, ürtiker, vitiligo, grip benzeri lezyonlar, ateş, anafilaksi ve eritema multiforme gibi yan etkiler görülebilmektedir (83).

f. Prostaglandin analogları

Glokom tedavisinde kullanılan Latanoprost bir prostaglandin F2 α analogu, bimatoprost ise bir sentetik prostamide F2 α analogu olup glokom tedavisi sırasında yan etki olarak kirpiklerde pigmentasyon artışı, kalınlaşma ve kirpik sayısında artışa neden olmasıyla kaş ve kirpik alopesisinde kullanılabileceği anlaşılmıştır (82).

2.4.3.2. PUVA

Deri üzerinde immünsüpresif etkisi olan PUVA, psöralen ile UVA'nın birlikte kullanıldığı bir tedavi olup birçok otoimmün dermatolojik hastalıkta başarıyla kullanılmaktadır. Alopesi areatada T hücre fonksiyonunu ve antijen sunumunu etkileyerek, langerhans hücrelerini azaltarak kıl folikülüne karşı gelişmiş olan lokal immünolojik atağı inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir (77). PUVA ile tedavi oranı %20-73 arasında olmakla beraber tedavi kesildikten sonraki nüks oranının yüksek olması dezavantajdır. Ayrıca uzun dönemde katarakt, foto-yaşlanma, deri kanseri ve melanom riskinde artış gibi yan etkileri bulunmaktadır (78).

2.4.3.3. Sistemik tedaviler

a. Sistemik steroidler

Sistemik kortikosteroidler ile yapılan çeşitli çalışmalarda %11.4 ile %47 arasında yanıtlar ortaya çıkmıştır. Sistemik kortikosteroidler alopesi areata tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir ancak ilacın kesilmesi ile nüks sıklığı ve uzun süreli tedavi gerektirmesi, yan etki profili dezavantajlarıdır (77). Tedavi süresi 1-6 ay arasında olmakla beraber, çocuklarda kemik gelişimi üzerine olumsuz etkisi olabileceği için uzun süreli kullanımdan uzak durulmalıdır. Ayrıca steroidlerin, infeksiyonlara karşı artmış eğilim, osteoporoz, davranış bozuklukları, katarakt, hipertansiyon, hiperglisemi, tedaviden sonra rebound alevlenme, akut adrenal yetmezlik, ateş, miyalji, artralji, sıvı ve elektrolit anormallikleri ve Cushing Sendromu gibi yan etkileri bulunmaktadır (84).

b. Siklosporin

Siklosporinle hastaların yaklaşık %80'inde görülen yan etki hipertrikoz olup, buna kıl siklusunda anagen fazı uzatarak yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda kıl ünitesinde perifoliküler lenfositik infiltratı azalttığı, özellikle de yardımcı T hücre sayısını düşürdüğü saptanmıştır. Bir çalışmada sistemik siklosporin 6 mg/kg/gün verilmiş, 12 haftalık

tedaviyi takiben saç çıkışının sağlandığı saptanmış ancak tedavi kesildikten sonraki 3 ay içinde nüks gözlenmiştir. Siklosporinin yan etkileri arasında hepatotoksisite, gingival hiperplazi, nefrotoksisite, başağrısı, tremor ve hiperlipidemi bulunmaktadır (85).

c. Sülfosalazin

Sülfosalazin T hücre çoğalmasını, sitokin ve antikor üretimini inhibe eder, immünosüpresif ve immünomodülatör etkileri mevcuttur (83). Bir çalışmada %25-40 oranında saçlı deri tutulumu olan hastalara sistemik steroidle birlikte sülfosalazin başlanmış olup alopesi skoru %0-15'e inen hastalarda steroid kesilip sülfosalazin ile tedaviye devam edilmesine rağmen saç dökülmesi gelişmediği, bazı hastalarda ise saç çıkışının devam ettiği bildirilmiştir (86).

2.5. Demodex Spp

2.5.1. Tanım ve Tarihçe

Arachnida sınıfının Prostigmata takımının Demodicidae ailesinden bir akar olan Demodex spp, insanlarda özellikle yüze olmak üzere kıl diplerine, kıl foliküllerine, derinin yağ salgı bezleri içine, kirpik, alın, yanaklar, çene, burun, kulak ve genital bölge gibi kısımlarına yerleşmektedir. İnsanda rastlanan iki önemli türü 1841 yılında Henle ve Berger tarafından bulunan, 1842'de Simon tarafından tanımlanan Demodex folliculorum ve Akbulutova tarafından 1963 yılında D. folliculorum'un alt türü olarak ayrılan Demodex brevistir (1).

2.5.2. Taksonomik Sınıflandırma

Alem: Animalia, Şube: Arthropoda, Alt şube: Chelicerata, Sınıf: Arachnida, Alt sınıf: Acari, Takım: Trombidiformes, Alt takım: Prostigmata, Aile: Demodicidae, Cins: Demodex, Tür: Demodex folliculorum, Demodex brevis, Demodex bovis, Demodex canis, Demodex caprae, Demodex cati, Demodex equi, Demodex ovis, Demodex phylloides (87).

2.5.3. Morfoloji

Büyüklüğü 100-400 µm arasında değişen Demodex spp'lerin temel yerleşim yerlerinin kıl folikülleri ve yüzün sebaceöz bezleri olduğu, D. folliculorum'un foliküller açıklıklarında tek veya gruplar halinde yaşadığı, D. brevis'in ise sebaceöz bezlerinin

derinliklerinde çoğunlukla tek olarak yaşadığı ve akarların ince, uzun yapılarının bu yerlere uygun olduğu bildirilmiştir. Vücut gnathosoma, podosoma ve opistosoma bölümlerinden oluşmaktadır, vücutlarının tümü idiosoma adı altında tek parçadan ibarettir ve baş ve göğüsün bulunduğu yere propodosoma adı da verilmektedir. Vücudun arka kısmı yani karın bölgesi (opistosoma) puro şeklinde uzun olup enine çizgilidir. Ağız parçaları kütiküler bir kılıf (epistoma) ile çevrilidir. Şeliser (çengel) kısa, kalın ve makas şeklindedir. Palpus (dokunma) büyük ve iki parçalıdır. Hipostom küçük ve delik biçimindedir. Gözleri yoktur. Bacaklar dört çifttir; kısa, kalın ve üç boğumludur. Bacakların sonuncu parçalarında birer vantuz ve iki pençe vardır (87,88).

Demodex folliculorum cinsinin en büyük üyesi olup, erkekleri 280 µm uzunluğunda dişileri ise genellikle aynı boyutlarda olmakla birlikte uzunluğu 440 µm'ye kadar varabilmektedir. Demodex brevis, insanda parazitlenen diğer demodeks türü olup erkeğinin ortalama vücut uzunluğu 165,8 µm, dişilerin ise 208,3 µm'dir (87,88).

D. folliculorum ile D. brevis arasında morfolojik olarak farklılıklar bulunmaktadır. D. folliculorum tüm evrim safhalarında D. brevis'e göre daha büyüktür. D. folliculorum'un opisthosomal ucu yuvarlak iken D. brevis'in sivridir. D. folliculorum'da opisthosomanın uzunluğu vücut uzunluğunun 7/10'nunu oluşturduğu halde D. brevis'de yarısı veya 1/3'ü kadardır. D. folliculorum'un yumurtaları büyük ve ok başı şeklinde D. brevis'in ki ise küçük ve oval şekillidir. D. folliculorum'da bacaklar üzerinde mahmuz bulunur, D. brevis'de mahmuz bulunmamaktadır. D. folliculorum'un ağız parçaları D. brevis'e göre daha çok gelişmiştir (87).

2.5.4. Epidemiyoloji ve Yaşam döngüsü

İnsanda yerleşen demodex türleri tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Irk ayrımı göstermemektedir. Sağlıklı erişkinlerde Demodex spp. prevalansı %23.5 ile %100 arasında olmak üzere yaşla değişmektedir ve yaşlılarda bu oran %100'e erişebilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 17-25 yaş arasındaki bireyler ile 46-55 yaş arasındaki bireylerin %90'ında Demodex spp. görülmüştür. Cinsiyet ve Demodex spp. görülme durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (89). Yapılan

başka bir çalışmada, dermatoloji polikliniğine başvuran ve bir tanı alan 4372 hastanın %2.6'sında demodikozis belirlenmiştir (90).

Döllenmiş olan dişi yumurtalarını kıl folikülüne bırakmaktadır. Yaklaşık 60 saat sonra larvalar yumurtadan çıkar ve 40 saat sonra protonimfe, protonimler ise 42 saat sonra dötonimflere dönüşür ve foliküle doğru ilerler, burada da 60 saat içinde erişkin hale gelmektedir. Bu fazda ortalama 5 gün yaşayan akarın toplam yaşam süresi 15 gün kadardır ve sebum ve epitel içeriği ile beslenmektedir (1).

Vücutta akar dağılımı eşit değildir. Örneğin sebaceöz bezlerin ve sebum üretiminin fazla olduğu yerler olan nazal deri folikülleri, burun ucu ve kanatlarında konsantrasyonun en yüksek olduğu, 1/10 tutulma oranı olan kirpik foliküllerinin bu alanları takip ettiği, insidansın yüzün diğer bölümlerinde düşük olduğu, temporal bölgede 1/23, kaşta 1/42, frontal bölgede 1/67 oranında olduğu saptamıştır. Ayrıca toraks, sırt ve ön kolda nadir görüldüğü, antebrakial tüylerde ancak 1/125 oranında saptandığı, folikül sayısının çok az olduğu ve foliküler arası mesafenin uzak olduğu alt ekstremitelerde ve foliküllerin bulunmadığı parmak pulpalarında demodex spp. ye rastlanmadığı bildirilmiştir (91).

Axiller bölgede de demodex spp. ye rastlanmamaktadır, bunun sebebi olarak ter üretiminin bu akarların gelişimini engellemesi gösterilmektedir. Ayrıca çocuklarda sebum üretimi düşüklüğü nedeniyle demodex enfestasyonu çok nadirdir, nadir örneklerden bazıları rozasealı ve immünsüpresif 14 aylıktan 6 yaşına kadar olan çocuklarda D. folliculorum görülmesidir (92).

Yoğun bir şekilde kozmetik ürünlerin kullanımı veya doğrudan yıkanmaması, sebum üretiminin artması, cilt temizliğine özen gösterilmemesi, cildin yağlı olması, yaşın ilerlemesi, immün sistemi baskılayıcı veya zayıflatıcı sonradan veya doğuştan hastalığın bulunması ve steroid gibi immünsüpresif tedavilerin kullanılması gibi durumlarda demodeksler yerleştiği alanlarda sayılarının artması ile patolojik bozukluklara neden olmakta ve deride kaşıntı, eritem ve papülopüstüler lezyonlara neden olarak semptom verebilmektedirler (93).

2.5.5. Patogenez

Demodex spp. akarlarının normalde insanlarla simbiyotik bir ilişkisi vardır. Normal koşullarda konak sebümü ile beslenip kommensal olarak yaşarlar. Bu durumda foliküler kanaldaki bakterileri veya diğer organizmaları yiyerek mutualistik etki ile de konağa yarar verirler. Konağın doğal immün sistemi bu akarların varlığını tolere etmektedir. İmmün sistemin, inflamatuvar cevabı indüklemeksizin akar çoğalması üzerine inhibitör etkileri vardır. Böylelikle foliküler kanal içinde akar sayıları kontrol altında tutulur (94). Akarın salgıladığı virülans faktörleri de konak savunmasından kaçmayı sağlar. Fakat Demodex akarının kommensal veya mutualist bir organizma mı veya konak için tehlikeli bir patojen mi olduğunu, sonunda konak cevabının etkinliği belirlemektedir. Konağın savunması değiştiğinde kommensalistik veya mutualistik etkiden, parazitik etkiye kadar değişkenlik gösterebilir. Aynı mikroorganizma, farklı zamanlarda farklı rol oynayabilir (95).

Demodikozis için birçok patojenik mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar;

1. Kıl folikülü ve sebase kanalların akarlarla veya reaktif hiperkeratoz ile tıkanması
2. Konağın humoral ve hücre aracılıklı immün reaksiyonlarının, akarlar ve onların atık ürünleri ile uyarılması
3. Parazitin kitin iskeletine karşı yabancı cisim tipi granülomatöz reaksiyon gelişmesi
4. Bakteri için vektör rolü üstlenmesi (96).

Tek başına parazitin varlığı enfestasyon açısından yeterli olmayıp, varlığının anlamlı olması için 1 cm²'lik bir alanda 5 ve üzeri sayıda akar görülmelidir (97). Demodex spp. enfekte bireylerin çoğunda klinik semptom vermemektedir örneğin sağlam deride, kıl foliküllerinde, yağ salgı bezlerinde bazen hiçbir patojen etki yapmadan kalabilmektedir. Ancak çeşitli nedenlerle immün sistemin baskılandığı veya deri temizliğinin etkin yapılmadığı durumlarda patojen olabilmekte, akne ve akne rozasea lezyonlarını ortaya çıkarabilmekte, kıl foliküllerinde, yağ salgı bezlerinde irinli dermatit oluşturabilmekte, pigmentasyon, keratoz ve epiteloma meydana getirebilmekte, bakterilerin çoğalmasına neden olarak apse geliştirebilmekte, ayrıca göz

kapağı foliküllerine yerleşmesi halinde blefarit, keratoz, hiperplazi, melanosit toplanması meydana getirebilmektedir (2).

D. folliculorum primer demodikosise neden olur ve çoğunlukla kıl folikülünün infundibular bölümüne yerleştiği için yüzeysel deri lezyonları meydana getirir. D. brevis ise sekonder demodikosise neden olur ve sebace bezlerin daha derinlerine yerleşmesi sebebiyle papülo-püstüler lezyonlar meydana getirir (98).

Demodikozis ve insan lökosit antijeni (HLA) ilişkisini araştıran bir çalışmada demodikozisli hastalarda HLA Cw2 ve Cw4 varlığında klinik semptom gelişme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca NK2 hücrelerinin Demodex spp. eliminasyonundan sorumlu oldukları düşünülmüş ve bu allellerin sıklığı ile naturel killer hücrelerinin düşüklüğü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine aynı çalışmada HLA A2 antijenine sahip bireylerin demodikozise daha dirençli oldukları bulunmuştur (98).

Gözyaşı sitokinleri, göz yüzeyini etkileyen birçok patolojik durumda büyük rol oynayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, Demodex spp. blefariti olan olgularda, Demodex spp'ye bağlı olmayan blefarit grubuna göre IL-17 konsantrasyonlarında anlamlı derecede artış saptanmıştır. IL-17 inflamatuvar, otoimmün ve allerjik reaksiyonları tetikleyebilmekte, foliküllerin mekanik blokajına sebep olabilmektedir. Göz kapağı sınırında ve göz yüzeyinde parazitin kendisinin veya salgılarının, IL-17 gibi sitokinlerin yükselmesi ile inflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir. Bunların sonucunda göz kapağı sınırında telenjiektazi ve göz yüzey hasarı ortaya çıkmaktadır (99).

2.5.6. Tanı Yöntemleri

1. Standart Deri Yüzey Biyopsi Yöntemi

Demodex spp. yoğunluğunu ölçmek için sıklıkla kullanılan yöntem, non invaziv bir yöntem olan, tekrarlanılabilir olması nedeniyle tedavi boyunca Demodex popülasyonunu inceleme açısından uygun, siyanoakrilat yapıştırıcı ile yapılan standart deri yüzey biyopsisidir (100). Lam üzerine çizilen 1 cm² lik yüzey alanı ile yapılan deri yüzey biyopsisine standart deri yüzey biyopsisi denir. Bu uygulamada siyanoakrilat

yapıştırıcı yardımı ile derinin yüzeysel tabakası ve follikül içeriği alınarak incelenir, uygulamayı yaparken akarın özellikle yerleştiği bölgeler olan yüzde örneğin alın, burun, yanaklar, çene gibi alanlara SDYB yapılmalıdır. Bir lama 1 damla siyanoakrilat yapıştırıcı damlatılır, seçilen yüz bölgesine hafif basınçla uygulanır ve yaklaşık 30 saniye veya 1 dakika beklendikten sonra hızla incitmeksizin kaldırılır. 2-3 damla immersiyon yağı veya gliserin damlatılıp, lamelle kapatılarak normal ışık mikroskobunda X40 ve X100 büyütmelerde incelenir. Aynı seansta 3-6 yüz bölgesine uygulama yapılabilir ve izlemlerde uygulama bölgelerinin standart olması tercih edilmektedir. Kesin tanı için SYDB'de cm² yüzey alanda ≥ 5 Demodex görülmesi patojenik olarak kabul edilmektedir.

2. Selofan bant yöntemi

Yaklaşık 5 cm uzunluğunda kesilen selofan bant, kişinin yüzünde saptanmış standart alanlara, özelliklede burun kökü, alın bölgesine yapıştırılıp çıkarılır ve temiz bir lam üzerine yapıştırılır ve mikroskopide incelenir.

3. Deri lezyonlarından, kıl foliküllerinden ve seboreik alanlardan komedon ekstraktörü ile çıkarılan sebum incelenebilir. Akne ve akne rozaseadan iki parmak arasında sıkılarak çıkarılan pürülan akıntıdan alınan materyal, %10-30'luk potasyum hidroksit çözeltisinde, hoyer eriyiği ile veya gliserin damlatılarak lam lamel arasında 100'lük büyütmede ışık mikroskobunda incelenirken potasyum hidroksit yerine laktofenol eriyiğinin de kullanılabileceği bildirilmiştir (3).

4. Mikroskop ile Demodex spp. varlığını ölçmede kullanılan diğer örnekleme metodları; deri kazınması, deriye baskı uygulanması, kıl epilasyonu ve punch biyopsidir. Bunun dışında dermatoskopinin de tanıda kullanılabileceği de bildirilmiştir.

2.5.7. Klinik Bulgular

Demodex spp. akarlarının yol açtığı deri hastalıkları demodikozis veya demodisidozis olarak adlandırılmakta olup foliküler kepekler en sık bulguyu oluşturmaktadır (96). Yanaklar, çene, nazolabial kıvrım, burun, alın ve göz kapakları sık tutulan yerler olup saçlı deri ise nadir olarak tutulabilen bölgedir. Bu alanların dışında oküler bölge, kirpik folikülleri ve Meibomian bezlerinde de tutulum meydana gelip gözlerde kızarıklık ve

kaşıntıya yol açabilmektedir (101). Tüm hastalarda kaşıntı ve ekskoriyasyon ortak özelliklerdir ve demodikozis primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılabilir (102).

1) Primer demodikozis: Bulgular ani bir şekilde normal deride gelişmektedir, deri bulgularına kaşıntı da eşlik etmektedir, yüzün T bölgesi ve sadece bir tarafını tutan asimetrik tipte lezyonlara daha çok rastlanmaktadır. İnflamasyonla birlikte eritem oluşur ve papülopüstüller lezyonlardan sonra eritem belirginleşir tedavi ile de geriler. Lezyonlar mevsimsel farklılık göstermez. Primer demodikoziste baskın parazit tipi *D. folliculorum*'dur ve eritemato-skuamoz form bu tipte daha siktir (102).

2) Sekonder demodikozis: Bu tipte semptomlar altta yatan bir dermatoz üzerinde kademeli olarak gelişmektedir ve altta yatan dermatozlar genellikle postmenapozal akne, rozase ve perioral dermatittir. Kepek oluşumundan sonra kaşıntı meydana gelir, eritem papülopüstüller lezyonlardan önce gelişir ve tedavi sonrası da kaybolmaz. Bu sebeple eritemin anormal vasküler reaktivite sonucu geliştiği düşünülmektedir. Primer demodikoziste olduğu gibi lezyonlar mevsimsel farklılık göstermez. Sekonder tip demodikoziste *D. brevis* daha fazla saptanmıştır, veziküler mikro-püstüller akar infestasyonu için tipiktir ve papülopüstüller erüpsiyonlar daha siktir ve kistik lezyonlar sadece bu tipte görülmüştür (102).

Primer demodikozisli olgular antiparazitik tedaviye ihtiyaç duyarken, sekonder demodikoziste altta yatan durumların tedavisi gerekmektedir (102). *Demodex* spp. parazitinin patojenik rol oynadığı hastalıklar arasında papülopüstüller rozasea, pitriazis folikülorum, rozasea benzeri demodikozis, demodikozis gravis, demodeks granülomu, pustüller folikülit, perioral dermatit, *Demodex* apsesi, eosinofilik folikülit, papüloveziküler yüz döküntüsü, papülopüstüller saçlı deri döküntüsü, saçlı deri foliküliti, Grover hastalığı, kronik blefarit bulunmakta olup bunlara ek olarak nonspesifik eritemin görüldüğü yüz kaşıntısında, eritemin görülmediği sadece yüz kaşıntısında, akneiform lezyonlarda veya non-spesifik pitriaziform skuamli lezyonlarda *D. folliculorum*'un rol oynadığı saptanmıştır (4,103,104,105). Ayrıca uzun süren topikal steroid kullanımları lokal immünsüpresyona yol açarak *D. folliculorum*'da artış yapıp, tipik veya atipik lezyonların gelişmesine zemin hazırlamaktadır (106). Seboreik dermatit hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derilerinden alınan örneklerde *Demodex*

spp. parazitleri anlamlı derecede yüksek saptanmış ve etiyolojide rolleri olabileceği düşünülmüştür (97). Epidermal neoplaziler açısından bakıldığında, bu neoplazilerin nazal yerleşim bölgesinde, yüzdeki diğer yerleşim bölgelerine kıyasla *D. folliculorum*'un yüksek infestasyon oranları saptanmıştır. Ayrıca bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, seboreik keratoz ve trikilemmoma tanılı olgular arasında, en yüksek demodikozis oranı bazal hücreli karsinomda bulunmuştur (107).

Demodex spp. parazitlerinin rozasea etyolojisinde önemli olduğu düşünülmektedir. *Demodex* spp. infestasyonunun, kıl folikül duvarını parçalayarak hücre aracılıklı immün yanıtın uyarılmasına ve inflamatuvar lezyonların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmüştür. Bunun dışında *Demodex* parazitinin kendisinden çok üzerinde taşıdığı simbiyotik bakterilerin rozasea gelişiminde sorumlu olabileceği de öne sürülmüştür. Ayrıca rozasea tedavisinde kullanılan metranidazolün, *demodex* parazitini öldürerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Ancak akarların ilacın yüksek konsantrasyonunda dahi yaşayabildikleri de bir çelişki olarak bilinmektedir (93,108). Rozasenin nedeni günümüzde kesin olarak bilinmemekte olup, muhtemelen yüzdeki damarsal duyarlılık ve/veya bozukluk zemininde multifaktöryel bir mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber rozaseanın çevresel etmenler ile tetiklendiği de bilinmektedir. Tetikleyici etmenler arasında güneş, stres, sıcak hava, rüzgar, egzersiz, alkol, sıcak banyo, soğuk hava, baharatlı yiyecekler, nem, kozmetik ürünler, sıcak içecekler bulunmaktadır. Ayrıca rozase hastalarının yaklaşık %30-40'ında aile hikayesi olmakla birlikte herhangi bir genetik belirteç saptanmamıştır. Rozaseanın patogeneziyle de ilgili çok sayıda teori öne sürülmüştür. Bunlar arasında, birçok rozasea hastasında belirgin flushing olması nedeniyle en sık iddia edilen teori derideki vasküler hemostazda görülen yapısal anormalliklerdir. Rozaseanın ortaya çıkışını sağlayan nedenlerden birinde nöropeptitler olduğu düşünülmektedir. Özellikle histamin, serotonin, bradikinin, prostoglandin, substans P, opioid peptid ve gastrin gibi çeşitli maddelerin süperfisial dermiste kan akımını artırarak rozaseada eritemin gelişiminde rol oynadığı belirtilmektedir (103,108). Rozasea en sık yüz bölgesini, nadiren de saçlı deri, kulak arkası, boyun, göğüs V bölgesi, sırt ve ekstremiteler gibi bölgeleri tutar. Hastalarda kızarıklık atakları ile birlikte, telenjektaziler, inflamatuvar lezyonlar ve nadiren fimatöz değişikliklerin biri veya birkaçı bulunur. Rozasea eritematotelenjektatik, papülopüstüler, fimatöz ve oküler alt tiplerine ayrılmıştır.

Granülomatöz rozasea ise tek gerçek rozasea varyantı olarak kabul edilmektedir. Rozaseanın ayırıcı tanısında; akut kutanöz lupus eritematozus, diskoid lupus eritematozus, dermatomyozit, fotoallerjik kontak dermatit, feokromasitoma, karsinoid sendrom, ilacın indüklediği eritem, damping sendromu gibi yüz bölgesinde eritem yapabilen nedenler, akne vulgaris, folikülit ve papüler sarkoidoz ve sarkoidoz düşünülmelidir. Rozasea tedavisinde topikal olarak metronidazol, azelaik asit, tretinoin, benzoil peroksit, eritromisin, klindamisin, sodyum sülfosetamid, tetrasiklin, takrolimus, permetrin kullanılabilmeyle birlikte sistemik olarak tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, klaritromisin, azitromisin, metronidazol, trimetoprim/sülfametoksazol, siprofloksasin, isotretinoin kullanılmaktadır. Eritem ve telenjektazinin yok edilmesinde günümüzde lazerler de kullanılabilir (108,109).

Perioral dermatitis, ağız çevresinde görülen akneiform bir hastalıktır. Etiyolojisinde özellikle potent topikal kortikosteroidler, hatta kortikosteroid içeren inhaler preparatlar ve kozmetik preparatlara bağlı oklüzyon üzerinde duruluyorsa da, patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Genellikle genç erişkin kadınlarda görülür. Öte yandan çocuk olgular da bildirilmiştir. Perioral dermatit, nozolabiyal sulkuslardan başlayan daha sonra ağız çevresine yayılan, eritemli zeminde papüller ve püstüller ile kendisini gösterir. Akne vulgaris ve kontakt dermatit ile ayırıcı tanıya girer. Perioral dermatit tedavisinde öncelikle varsa topikal kortikosteroid uygulamalarına son verilmelidir. Topikal olarak metronidazol, tetrasiklin ve eritromisin ile; oral olarak tetrasiklin, doksisisiklin veya eritromisin ile iyi sonuçlar alınabilir (105).

Seboreik dermatit, derinin seboreik bölgelerini tutan, eritemli zeminde sarı-yağlı skuamlarla karakterize kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Toplumda görülme sıklığı %2-5 olarak bildirilmektedir. Hastalık yenidoğan döneminde, puberte de ve özellikle de 20-50 yaş arasında ve erkeklerde daha sık gözlenir. Etiyoloji ve patogenez tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık ve seboreik yapı hastalık için predispozisyona yol açmaktadır. Ayrıca HIV ile enfekte kişilerde sıklık artmıştır. Son yıllarda, pitirosporum grubu saprofit mantarların hastalığı tetikleyebileceği üzerinde durulmaktadır (97). Klinik olarak tipik lezyonlar, sarımsı-kırmızı zemin üzerinde, sıklıkla sarımsı yağlı görünümde skuamlarla karakterize, 0.5-2 cm çaplı makül ve papüllerdir. Tipik lezyonlar oval-yuvarlak ya da bazen halka şeklinde olabilir.

Lezyonlardaki skuamlar, daha az sıklıkla, beyaz renkte ve kuru görünümde olabilir. Hastalık bebeklerde yaşamın ilk ayı içerisinde özellikle saçlı deri ve kıvrım bölgelerinde tipik sarımsı yağlı görünümde skuamlarla seyreder. Ayrıca, yüzün orta bölümü, göğüs ve boyun tutulabilir. Saçlı deride frontal ve parietal bölge, sarımtrak yağlı görünümde ve kalın skuamlarla kaplanır ve bu görünüme "krusta lakta" (süt kabukları) ismi verilir. Yetişkinlerde ise seboreik dermatitin yerleşim yönünden özellikle seçtiği bölgeler arasında; baş saçlı derisi, kaşlar, kulak arkası, dış kulak yolu, alın, burun ve burun yanları, çene, sulkus mediana anterior ve posterior, aksilla ve anogenital bölge sayılabilir. Kaşıntı öyküsü sıklıkla saptanır. Belirtiler tüm vücuda dağılarak eritrodermik bir görünüm alabilir. Tedavisinde ise antiseboreik şampuanlar, düşük potensli steroidler ve topikal imidazoller ilk seçeneklerdir. Ketokonazol içeren şampuanlar Pityrosporum ovale sayısını azalttıkları için oldukça etkilidirler. Zink pirithion veya salisilik asit içeren şampuanlarda kullanılabilir. Selenyum sülfid içeren şampuanlar sık kullanıldığında saçlı deride yağlanmaya yol açabilirler. Çok şiddetli olgularda bazen kısa süreli oral imidazoller ve sebum yapımını azaltmak için retinoidler (1-20 mg/gün veya 10 mg haftada üç gün) kullanılabilir. Kısa süreli sistemik kortikosteroidler de kullanılabilir. Dirençli olgular için sistemik antibiyotiklerde denenebilir (97).

Grover hastalığı (Geçici Akantolitik Dermatoz, Papüler Akantoliz) histolojik olarak akantoliz ile karakterize polimorfik, kaşıntılı, papüloveziküler lezyonlarla seyreden bir deri hastalığıdır (110). Olguların çoğunu 40 yaş üzeri beyaz erkekler oluşturmaktadır, erkeklerde kadınlara göre 3 kat fazla görülmektedir. Hastalığın sebebi tam olarak bilinmemektedir, ultrastrüktürel ve ışık mikroskobu görüntüleri bozulmuş keratinizasyonun hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Lezyonlar genellikle göğüs ve sırtta 1-3 mm büyüklüğünde papül ve papüloveziküller şeklindedir. Saçlı deri, boyun ve ekstremitelerde de yerleşim olabilir, ancak el içi ve ayak tabanı daima korunur. Lezyonlar kaşıntılı olmaya meyillidirler ve sıklıkla tabloya ekskoriasyonlar da eşlik eder (110,111).

Demodex spp. parazitinin patojenik rol oynadığı hastalıklar arasında papülopüstüler rozasea, perioral dermatit, Grover hastalığı bulunmaktadır (4,103,104,105). Ayrıca seboreik dermatit hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz

derilerinden alınan örneklerde Demodex spp. parazitleri anlamlı derecede yüksek saptanmış ve etiyolojide rolleri olabileceği düşünülmüştür (97).

Demodex spp. ile ilgili yapılan çalışmalar arasında immünsüpresyon yapan bazı sistemik ve yerel tedaviler de bulunmaktadır. Fototerapi alan hastalarda kontrol grubuna kıyasla Demodex spp. yoğunluğunda anlamlı artış saptanmış ve oran olarak da en fazla yanaklarda görülmüştür. Bu artışın, fototerapinin sebace bezlerde genişleme yapması ve immünsüpresif etkisi ile geliştiği düşünülmüştür (112). Takrolimus kullanımının immünsüpresif etki ile Demodex spp. akar yoğunluğunu artırabildiği saptanmıştır. Ayrıca topikal takrolimus vazoaktif özelliği ile yan etki olarak yüzde kızarıklık oluşturabilmektedir. Bölgesel vazomotor değişkenlik rozasenin bir özelliği olsa da, topikal takrolimus hassas kişilerde uzun dönemde ek bir risk faktörü oluşturabilir. Bu nedenle, yangısal yüz dermatozlarının alternatif tedavisinde topikal takrolimus kullanımı tartışmalıdır (113). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, kuruluk ve sebace bez atrofisine rağmen D. folliculorum yoğunluğu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen, yüksek sonuç immünsüpresyon ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Diyaliz uygulanan hastalarda NK hücre aktivitesinin değiştiği bilinmektedir. NK hücre sayısında, hareketinde ve T hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler, diyaliz uygulanan hastalarda akarların anormal çoğalmasına neden olmaktadır (89). Benzer şekilde, Özçelik ve ark. (114) tarafından kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışmada yüz ve kirpik foliküllerinden alınan örneklerde, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda D. folliculorum'a rastlanmıştır. Ancak bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

2.5.8. Tedavi ve Korunma

Tedavide topikal krotamiton %10, benzil benzoat %10, permetrin %5, sistemik ve topikal metronidazol, topikal permetrin ile oral metronidazol tedavisi kombinasyonu ve ivermektin kullanılmaktadır (105). Demodicosis tedavisinde en iyi ve en güvenilir sonucun permetrin ile alındığı bilinmektedir. % 2-3'lük sülfür, Danish ointment, krotamiton ve Gamma Benzen Hekza Klorid ile yapılan çalışmalarda parazitin azaldığı ve klinik olarak düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Tetrasiklin ve metronidazolün oral olarak birlikte kullanıldığı bazı hastalarda ise, bu ilaçlar akarid olmamalarına rağmen

iyileşme gözlenmiştir (105). Blefarokonjoktivitte %1'lik yellow mercury oinment ve %2'lik topikal metronidazol jel önerilmektedir (115,116).

Derinin lezyonlu yerlerinin sıcak su ve sabun ile yıkanıp % 0.5-0.1 Gamma Benzen Hekza Klorid merheminden sürülerek iyileşmenin olabileceği de bildirilmiştir. Korunma ve kontrol için el ve yüz havlularının ortak kullanılmaması önerilmektedir. Cilt temizliğinin iyi ve düzenli yapılması ile akarın yoğunluğu azaltılabilir. Demodex ile enfeste kişiden diğerlerine bulaşmanın direkt temasla olabileceği nadiren de tokalaşma ve öpüşme ile de olabileceği söylenmiştir. Demodex spp. blefariti tedavisinde ise %4 pilokarpin jel, fluorometolon %0.1 göz damlası, suni göz yaşı damlaları gözlerin bebe şampuanı ile temizlenmesi uygulanabilir. Sistemik ivermektin 200 µg/kg dozda göz ile ilişkili bulguların tedavisinde etkili bulunmuştur (117). Demodex spp.'e bağlı saçlı deri foliküliti olan bir olguda metilaminolevulinat ile fotodinamik tedavi etkili bulunmuştur (118).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2014–Mayıs 2016 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen, yaşları 19 ile 75 arasında değişen 45 hasta ve 45 kontrol grubu alındı. Çalışmaya alınan 45 hastanın 21'i erkek, 24'ü kadındı. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki 45 tane sağlıklı kişinin ise 17'si erkek, 28'i kadındı.

Psöriazis vulgaris, pemfigus vulgaris, liken planus veya alopesi areata hastalıklarından biri nedeniyle immünsüpresif tedavi (Metotreksat, Siklosporin, Sistemik Steroid, Azatioprin tedavileri) başlanan hastalarda tedavilerin başlangıcında, 1. ay ve 3. aylarında toplam 45 hasta ve toplam 45 kontrol grubunda Standart Yüzeysel Deri Biyopsisi yöntemi ile demodex bakıldı.

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (2014-1238).

3.1. Standart Yüzeysel Deri Biyopsisinin Yapılışı

Hastaların alın, her iki yanak, çene, burun bölgelerinden olmak üzere toplam 5 bölgeden ve her bölgeden 1 cm² alan olacak şekilde demodex bakıldı. Bu test için öncelikle lam üzerinde 1 cm² lik alan işaretlendi, bu bölgeye siyanoakrilat yapıştırıcı damlatıldı. Hastaların alın, her iki yanak, çene, burun bölgeleri olmak üzere toplam 5 bölgeye lam yapıştırıldı ve 30 saniye süresince bekletilip çıkartıldı. Bu lamlara gliserin damlatılarak lamel ile kapatıldı ve mikroskopta incelendi. Mikroskopta 1 cm² alanda 5 ve 5 ten fazla demodex mikroorganizması görüldüğünde test pozitif, 1 cm² alanda 5 ten az mikroorganizma görüldüğünde ise test negatif olarak kabul edildi. Alınan örneklerin mikroskopta incelenmesi dermatoloji polikliniğindeki ışık mikroskopunda ×10 büyütmede yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda, istatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum maksimum değerleri verildi. Ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanıldı ve ki

kare testi, mann-whitney u testi, friedman testi, wilcoxon testi ile değerlendirildi. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar Şeklinde değerlendirildi.

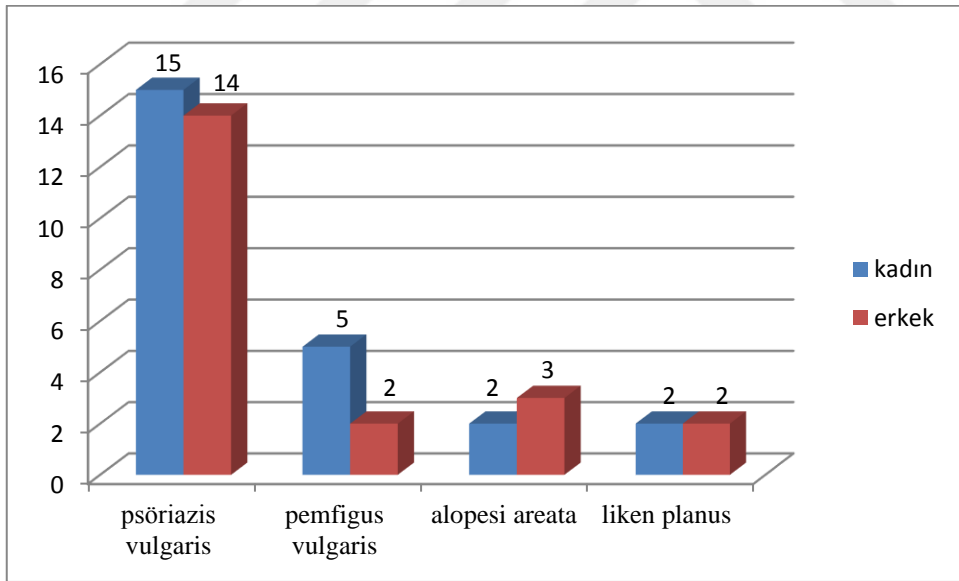


4. BULGULAR

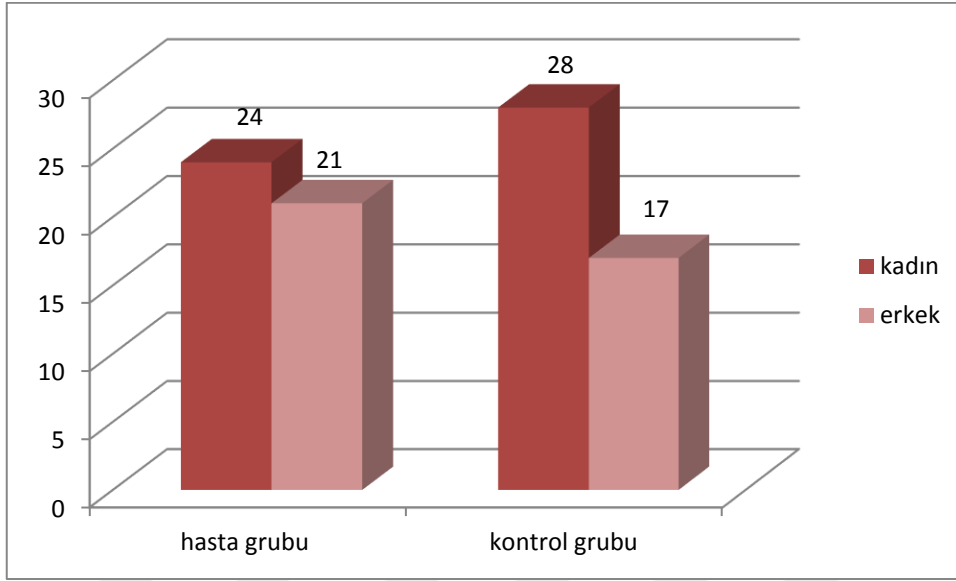
Çalışmaya hasta grubuna 45 hasta, kontrol grubuna ise 45 sağlıklı kişi alındı. Çalışmaya alınan 45 hastanın 21'i (%47) erkek, 24'ü (%53) kadındı. Hasta grubuna alınanların yaşları 20 ile 73 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $42,57 \pm 16,05$ idi. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki 45 tane sağlıklı kişinin ise 17'si (%38) erkek, 28'si (%62) kadındı, yaşları 19 ile 75 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $34,62 \pm 15,08$ idi.

Hasta grubundaki 45 hastanın 29'unda (%64) psöriazis vulgaris, 7'sinde (%16) pemfigus vulgaris, 5'inde (%11) alopesi areata, 4'ünde (%9) liken planus tanısı bulunmaktaydı. Cinsiyet dağılımı psöriazis hastalarında 15'i (%52) kadın, 14'ü (%48) erkek, pemfiguslu hastalarda 5'i (%71) kadın, 2'si (%29) erkek, alopesi areatalı hastalarda 2'si (%40) kadın, 3'ü (%60) erkek, liken planuslu hastalarda 2'si (%50) kadın, 2'si (%50) erkek şeklinde idi.

Şekil 1. Hastalık gruplarında cinsiyet dağılımı



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

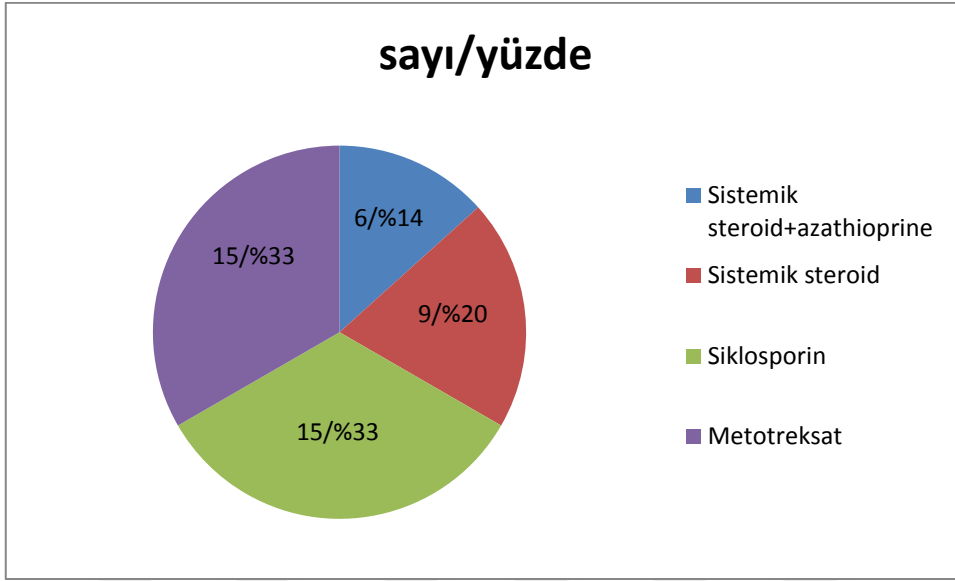


Tablo 5. İmmünesüpresif tedavi kullanan hastalarda ve kontrol grubunda yaş dağılımı

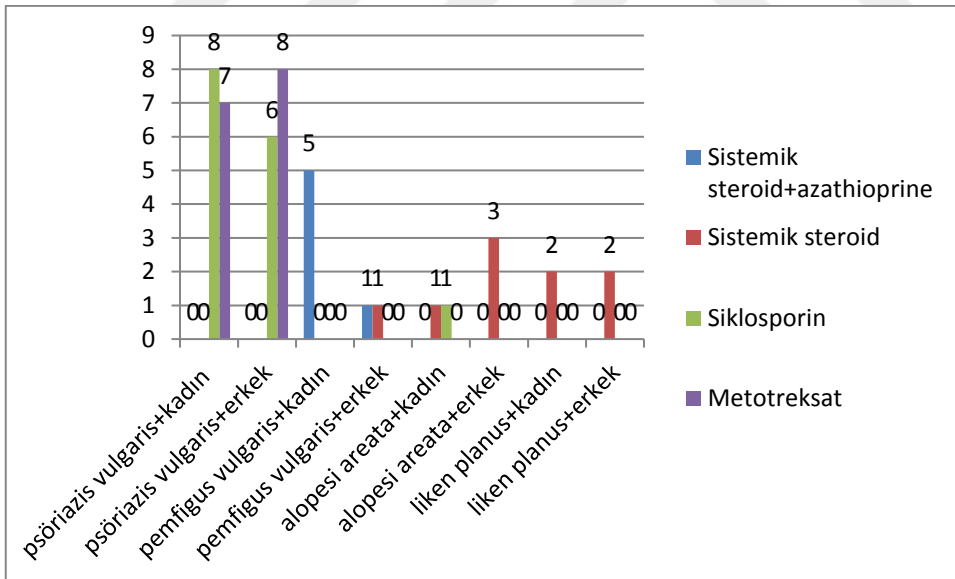
İmmünesüpresif tedavi	Yaş	
	Ortalama±SS	Ortanca (min;maks)
Kontrol grubu	34,62±15,08	29 (19;75)
Hasta grubu	42,57±16,05	39 (20;73)
Sistemik Steroid	48±15,39	45 (22;73)
Sistemik Steroid+Azathioprine	54±11,98	52,5 (42;73)
Siklosporin	39,2±15,9	36 (20;73)
Metotreksat	40,53±16,48	34 (22;65)

Çalışmaya alınan 45 hastanın 15'ine (%33) siklosporin, 15'ine (%33) metotreksat, 9'una (%20) sadece sistemik steroid, 6'sına (%14) da sistemik steroid+azatioprin tedavileri başlandı.

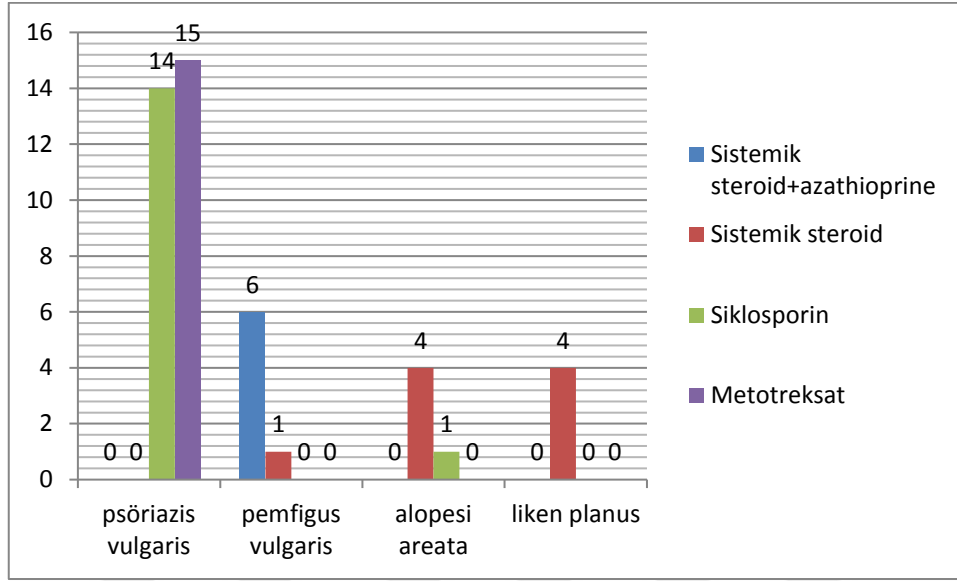
Şekil 3. Hastalarda immünsüpresif tedavi kullanım dağılımı (sayı/yüzde)



Şekil 4. Hastalıklara göre immünsüpresif ilaç kullanımında cinsiyet dağılımı



Şekil 5. Hastalıklara göre immünsüpresif ilaç kullanım dağılımı

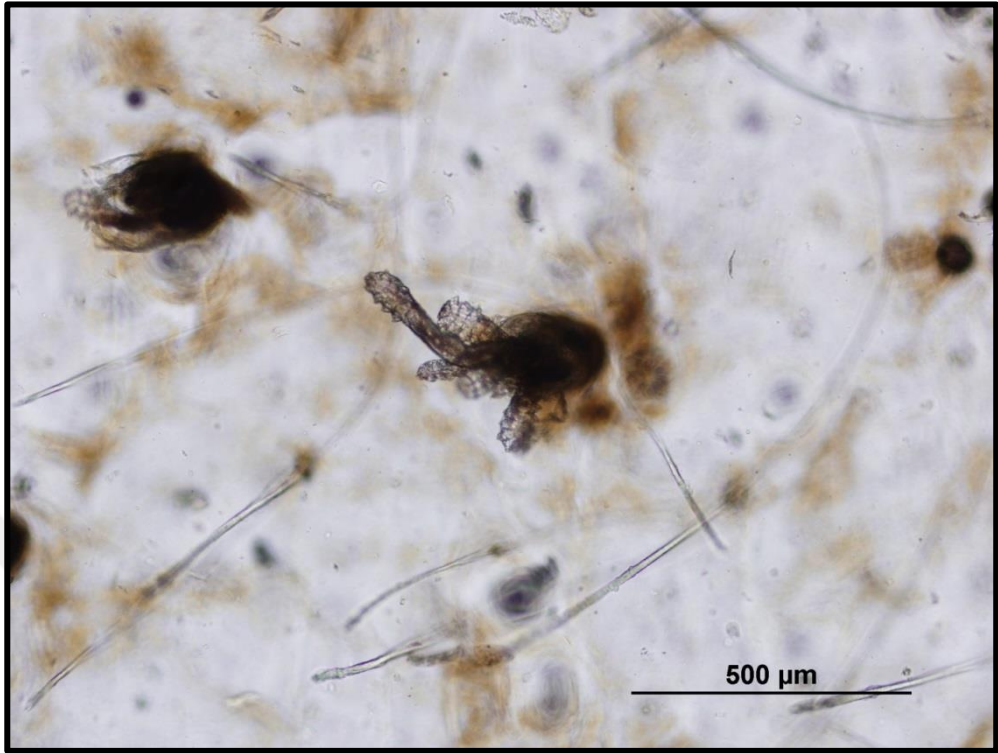


Çalışmamızda, kontrol grubuna alınan 45 sağlıklı kişinin sadece 1 tanesinde başlangıçta, 1. ve 3. ayda demodex testi (+) olarak bulundu. Başlangıçta, 1. ve 3. ayda demodex testi (-) olan kontrol grubundaki diğer 44 kişiden başlangıçta 12 kişide, 1. ayda 11 kişide, 3. ayda 14 kişide 5 ten az olmak üzere demodex akarına rastlanıldı.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin de tedavinin başlangıcında demodex testi (-) olarak tespit edildi. Takiplerde tedavinin 1. ayında 45 hastanın 1 tanesinde (%2,2), tedavinin 3. ayında ise 45 hastanın 4 tanesinde (%8,9) demodex testi pozitif. Demodex testi (+) olarak saptanan hastalardan bir tanesi tedavinin 1. ve 3. ayında demodex testi pozitif olan, pemfigus vulgaris tanısıyla sistemik steroid+azatioprin tedavisi kullanan kadın hasta, ikisi ise demodex testi 1. ayında (-) ancak 3. ayında (+) olan pemfigus vulgaris tanısıyla sistemik steroid+azatioprin kullanan kadın hastalar, bir hasta ise demodex testi 1. ayında (-) ancak 3. ayında (+) olan psöriazis vulgaris tanısıyla metotreksat kullanan erkek hastaydı.

45 kişilik hasta grubunda tedavinin başlangıcında 16 kişide, 1. ayda 28 kişide, 3. ayda 27 kişide 5 ten az olmak üzere demodex akarına rastlanıldı.

Resim 1. Demodex spp.



Resim 2. Demodex spp.



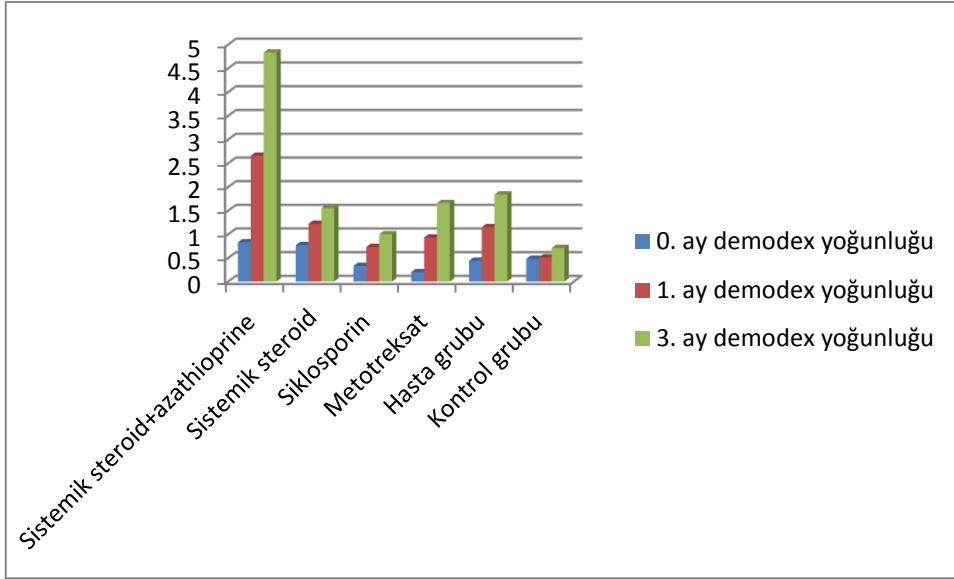
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun aylara göre demodex yoğunluğu değişimi

Hastalık	Tedavi Başlangıcı		1. Ay		3. Ay	
	Ortalama demodex yoğunluğu	En düşük/en yüksek demodex sayısı	Ortalama demodex yoğunluğu	En düşük/en yüksek demodex sayısı	Ortalama demodex yoğunluğu	En düşük/en yüksek demodex sayısı
Kontrol grubu	0,48±1,05	0/6	0,51±1,1	0/6	0,71±1,39	0/8
Hasta grubu	0,44±0,65	0/2	1,15±1,39	0/8	1,84±2,29	0/10
Psöriazis vulgaris	0,24±0,43	0/1	0,82±0,8	0/2	1,34±1,60	0/8
Pemfigus vulgaris	0,85±0,89	0/2	2,42±2,69	0/8	4,42±3,86	0/10
Alopesi areata	0,80±0,83	0/2	1,00±1,00	0/2	1,20±1,30	0/3
Liken planus	0,75±0,95	0/2	1,5±1,29	0/3	1,75±1,50	0/3

Tablo 7. İmmünsüpresif tedavilerin aylara göre demodex yoğunluğu değişimi

Tedavi	Tedavi Başlangıcı		1. Ay		3. Ay	
	Ortalama demodex yoğunluğu	En düşük/en yüksek demodex sayısı	Ortalama demodex yoğunluğu	En düşük/en yüksek demodex sayısı	Ortalama demodex yoğunluğu	En düşük/en yüksek demodex sayısı
Kontrol grubu	0,48±1,05	0/6	0,51±1,1	0/6	0,71±1,39	0/8
Hasta grubu	0,44±0,65	0/2	1,15±1,39	0/8	1,84±2,29	0/10
Sistemik Steroid	0,77±0,83	0/2	1,22±1,09	0/3	1,55±1,33	0/3
Sistemik Steroid + Azathioprine	0,83±0,98	0/2	2,66±2,87	0/8	4,83±4,07	0/10
Siklosporin	0,33±0,48	0/1	0,73±0,79	0/2	1,00±0,92	0/2
Metotreksat	0,20±0,41	0/1	0,93±0,79	0/2	1,66±2,02	0/8

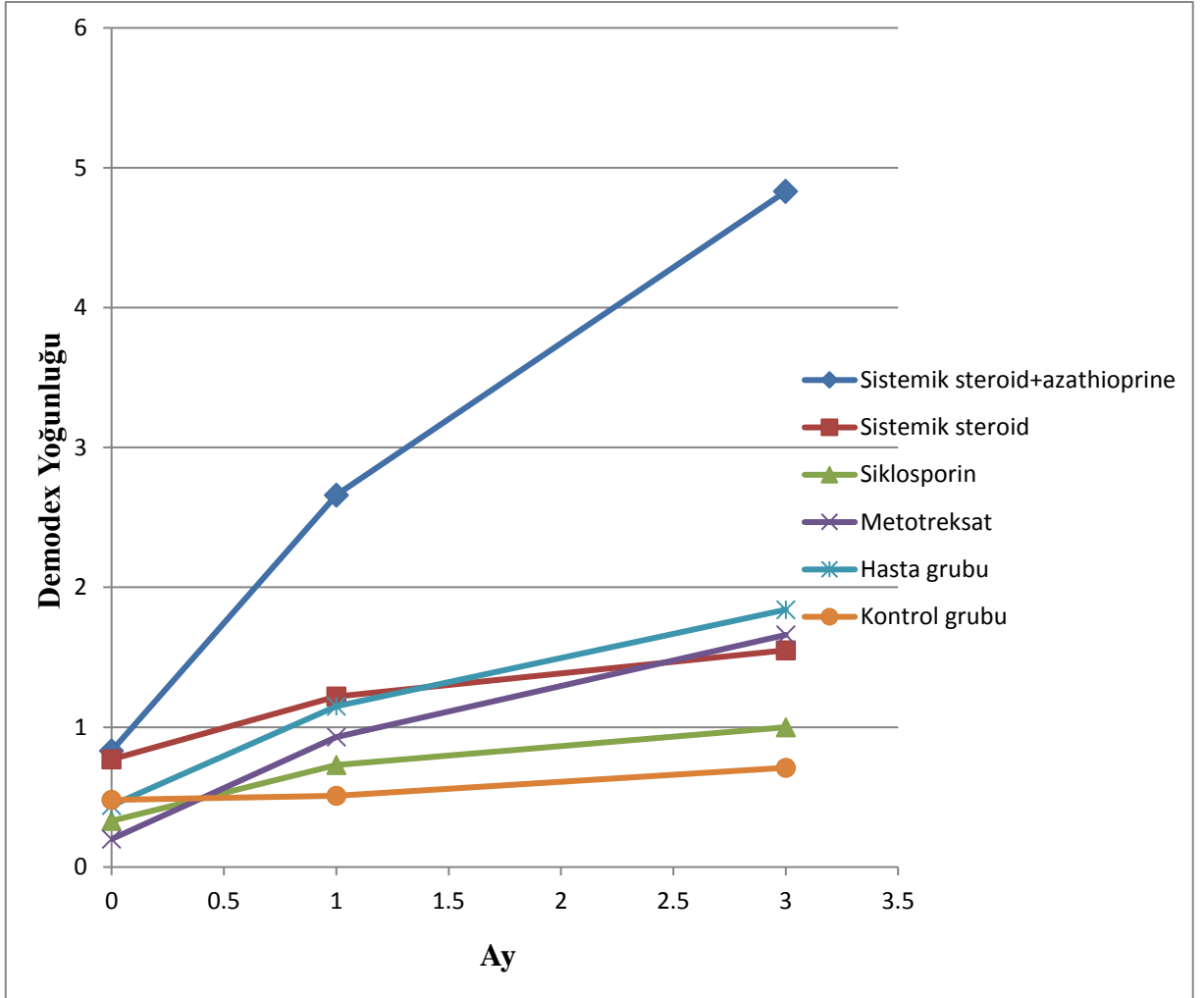
Şekil 6. İmmünesüpresif tedaviler, hasta ve kontrol gruplarında aylara göre demodex yoğunluğu değışimi



Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında demodex yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,614$). Hasta ve kontrol grubu 1. ayda karşılaştırıldığında, demodex yoğunluğunda immünesüpresif tedavi alan hasta grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$), 3. ayda ise yine demodex yoğunluğunda immünesüpresif tedavi alan hasta grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

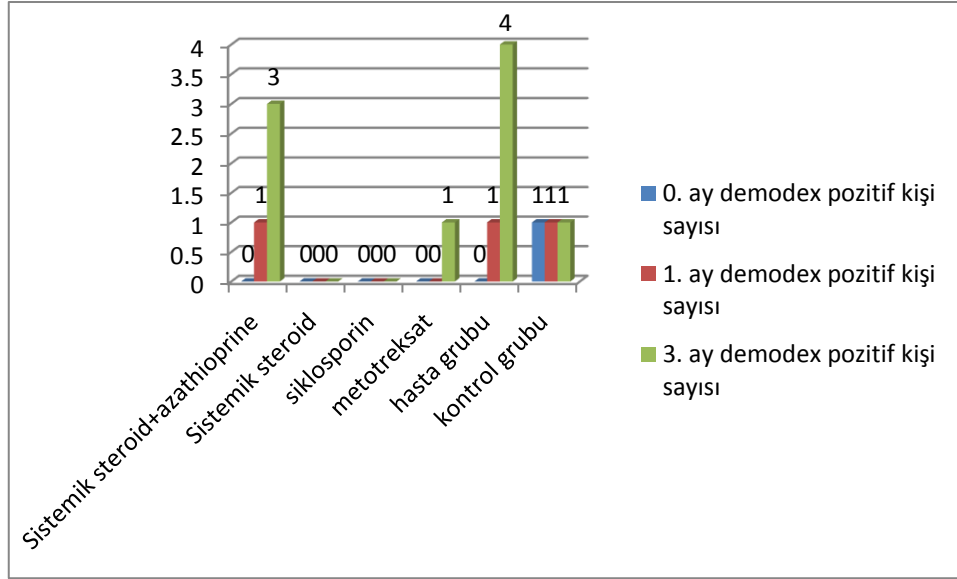
İlaçlara bakıldığında ise sistemik steroid, sistemik steroid+azatioprin, siklosporin, metotreksatta olmak üzere ilaçların hepsinde zamana göre demodex yoğunluğunda artış saptandı, bu artış en fazla sistemik steroid+azatioprin tedavisi ile oluşmakta idi, diğer sistemik steroid, siklosporin, metotreksatın ise zamana göre demodex yoğunluğu değışimi birbirine benzemekte idi. İlaçlar arasında karşılaştırma yapıldığında ise demodex yoğunluğunda artışta sadece 3. ayda sistemik steroid+azatioprin ve siklosporin tedavileri arasında sistemik steroid+azatioprin tedavisinde yoğunluk daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,040$). Demodex pozitifliği için ise hiçbir karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Şekil 7. İmmünesüpresif tedaviler, hasta ve kontrol grubunda aylara göre demodex yoğunluğu değışimi grafiği



Çalışmamızda immünesüpresif tedavi ile demodex yoğunluğunda ve demodex pozitifliğinde immünesüpresif tedavi süresi ile doğru orantılı artış saptandı. Bu sebeple daha uzun süreli immünesüpresif tedavilerin kullanımı demodex pozitifliği oranında daha fazla artışa neden olabilecektir. Bu sebeplerden dolayı immünesüpresif tedavi kullanan hastaların demodex akarı infestasyonu açısından daha uzun süreli takipleri gerekebilmektedir, bu takipler hastaların demodikozis gelişerek olası kaşıntı, papülopüstüler lezyonlar, eritem, rozasea gibi şikayetlerinin tanısı ve tedavisinin yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Şekil 8. İmmünesüpresif tedaviler, hasta ve kontrol gruplarında aylara göre saptanan demodex pozitiflikleri



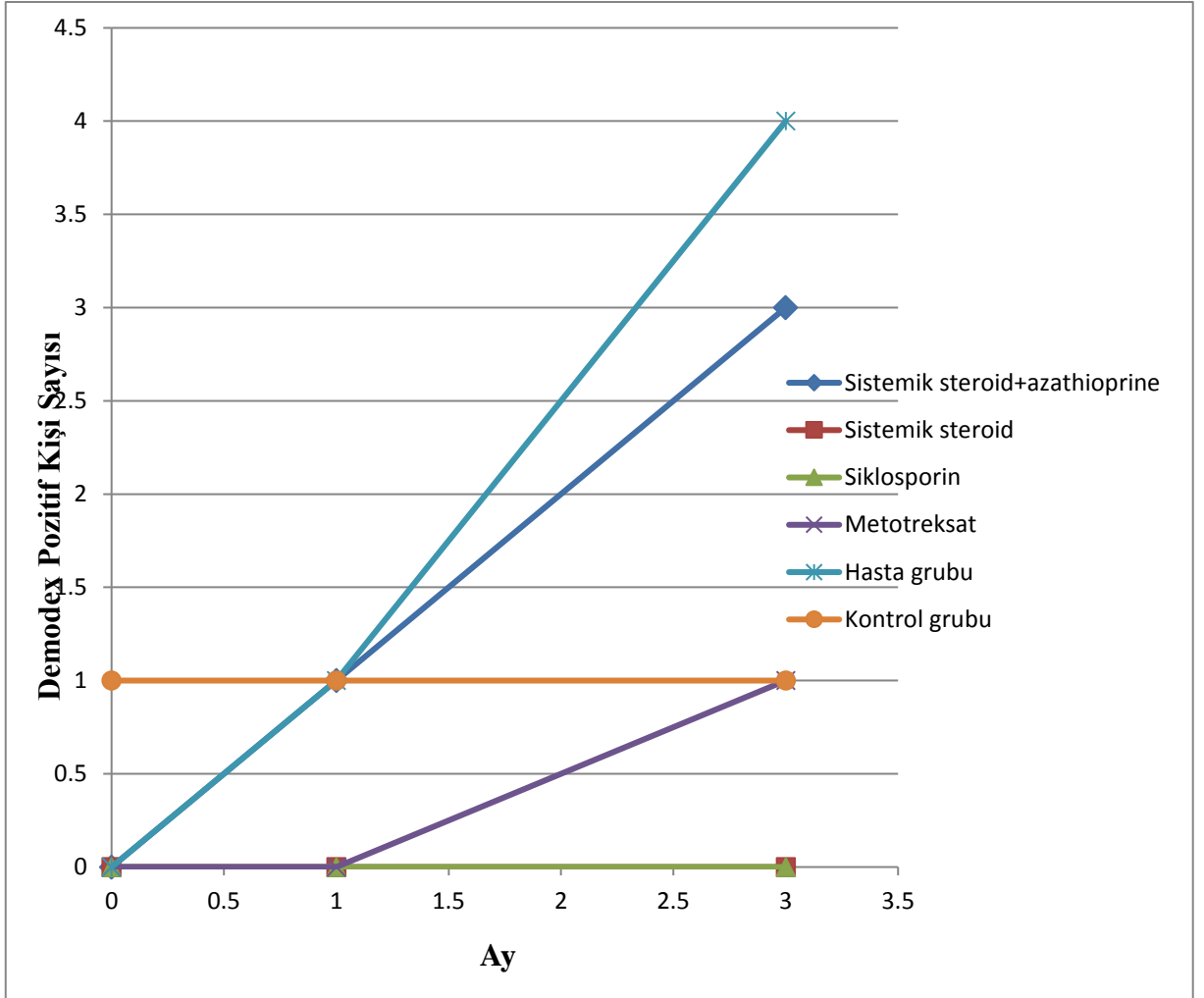
Tablo 8.Hasta ve kontrol grubunun aylara göre demodex sonuçları

Hastalık	Tedavi Başlangıcı		1. Ay		3. Ay	
	Negatif kişi sayısı/ yüzdesi	Pozitif kişi sayısı/ yüzdesi	Negatif kişi sayısı/ yüzdesi	Pozitif kişi sayısı/ yüzdesi	Negatif kişi sayısı/ yüzdesi	Pozitif kişi sayısı/ yüzdesi
Kontrol grubu	44/%97,78	1/%2,22	44/%97,78	1/%2,22	44/%97,78	1/%2,22
Hasta grubu	45/%100	0/%0	44/%97,78	1/%2,22	41/%91,11	4/%8,89
Psöriazis vulgaris	29/%100	0/%0	29/%100	0/%0	28/%96,55	1/%3,45
Pemfigus vulgaris	7/%100	0/%0	6/%85,71	1/%14,29	4/%57,14	3/%42,86
Alopesi areata	5/%100	0/%0	5/%100	0/%0	5/%100	0/%0
Liken planus	4/%100	0/%0	4/%100	0/%0	4/%100	0/%0

Tablo 9. İmmünesüpresif tedavilerde aylara göre demodex sonuçları

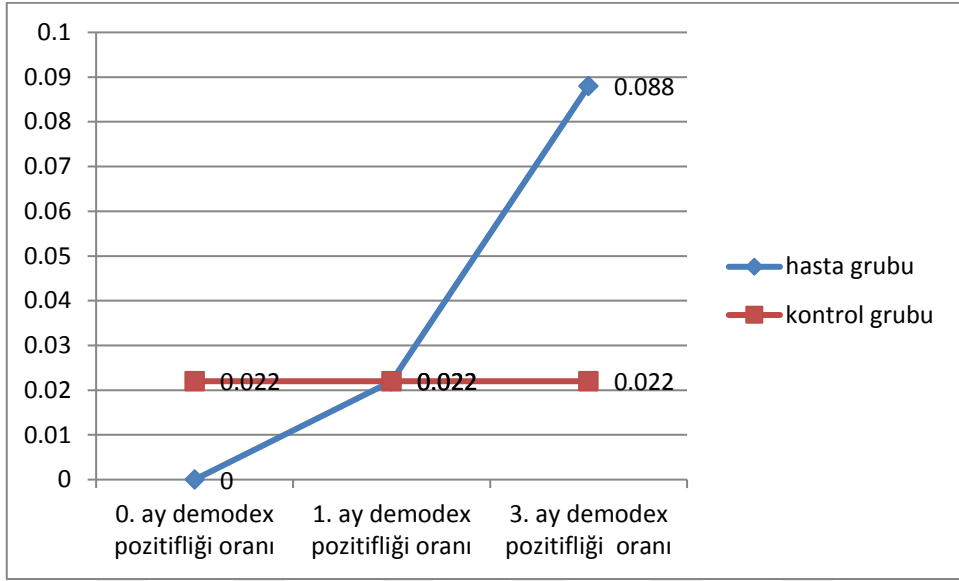
Tedavi	Tedavi Başlangıcı		1. Ay		3. Ay	
	Negatif kişi sayısı/ yüzdesi	Pozitif kişi sayısı/ yüzdesi	Negatif kişi sayısı/ yüzdesi	Pozitif kişi sayısı/ yüzdesi	Negatif kişi sayısı/ yüzdesi	Pozitif kişi sayısı/ yüzdesi
Kontrol grubu	44/%97,78	1/%2,22	44/%97,78	1/%2,22	44/%97,78	1/%2,22
Hasta grubu	45/%100	0/%0	44/%97,78	1/%2,22	41/%91,11	4/%8,89
Sistemik Steroid	9/%100	0/%0	9/%100	0/%0	9/%100	0/%0
Sistemik Steroid +Azathioprine	6/%100	0/%0	5/%83,33	1/%16,67	3/%50,00	3/%50,00
Siklosporin	15/%100	0/%0	15/%100	0/%0	15/%100	0/%0
Metotreksat	15/%100	0/%0	15/%100	0/%0	14/%93,33	1/%6,67

Şekil 9. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol grubunda aylara göre demodex pozitifliği değişimi grafiği



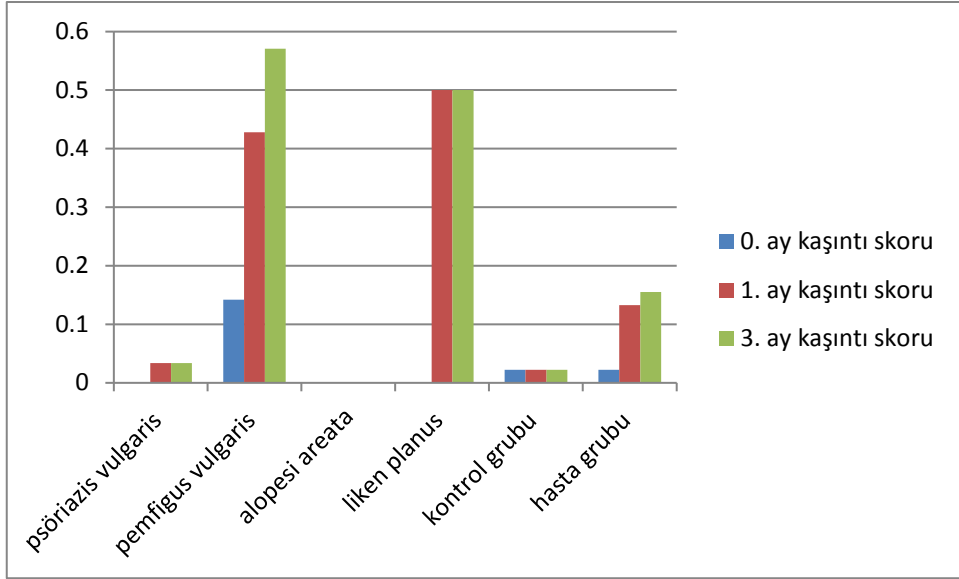
Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu demodex pozitifliği açısından karşılaştırıldığında tedavilerin başlangıcında (0. ayda), 1 ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak hasta grubunda zamana göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında demodex pozitifliğinde daha fazla artış saptandı.

Şekil 10. Hasta-kontrol gruplarında aylara göre demodex pozitifliği oranı değişimi

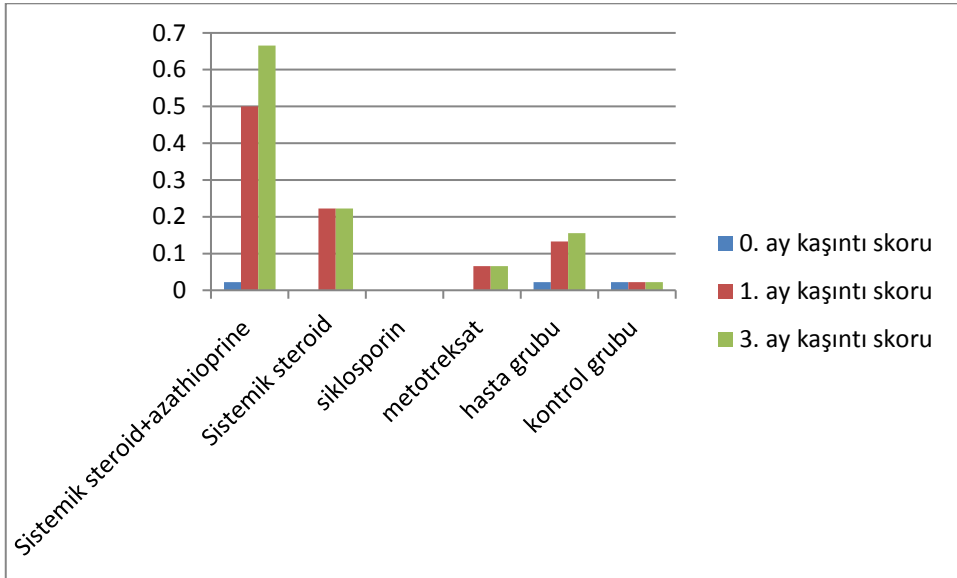


Bizim çalışmamızda demodex testi pozitifleşen hastalarda klinik bulgu olarak kaşıntı meydana geldi, ancak eritem veya papülopüstüler lezyonlara rastlanılmadı. Kontrol grubunda aylara göre kaşıntı skorunda fark saptanmadı, hasta grubunda ise tedavilerin başlangıcında, 1 ve 3. aylarda kaşıntı skorunda giderek artma şeklinde değişiklik saptandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kaşıntı skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (0. ay $p=1,00$ - 1. ay $p=0,09$ - 3. ay $p=0,089$). İlaçlar karşılaştırıldığında ise sistemik steroid+azatioprin kullanan hastalarda diğer ilaç gruplarına göre tedavinin başlangıcında, 1 ve 3. aylarda daha fazla artış mevcuttu, istatistiksel olarak ise sadece sistemik steroid+azatioprin ve siklosporin tedavileri arasında 1. ayda ($p=0,022$), ve 3. ayda ($p=0,022$) anlamlı fark saptandı.

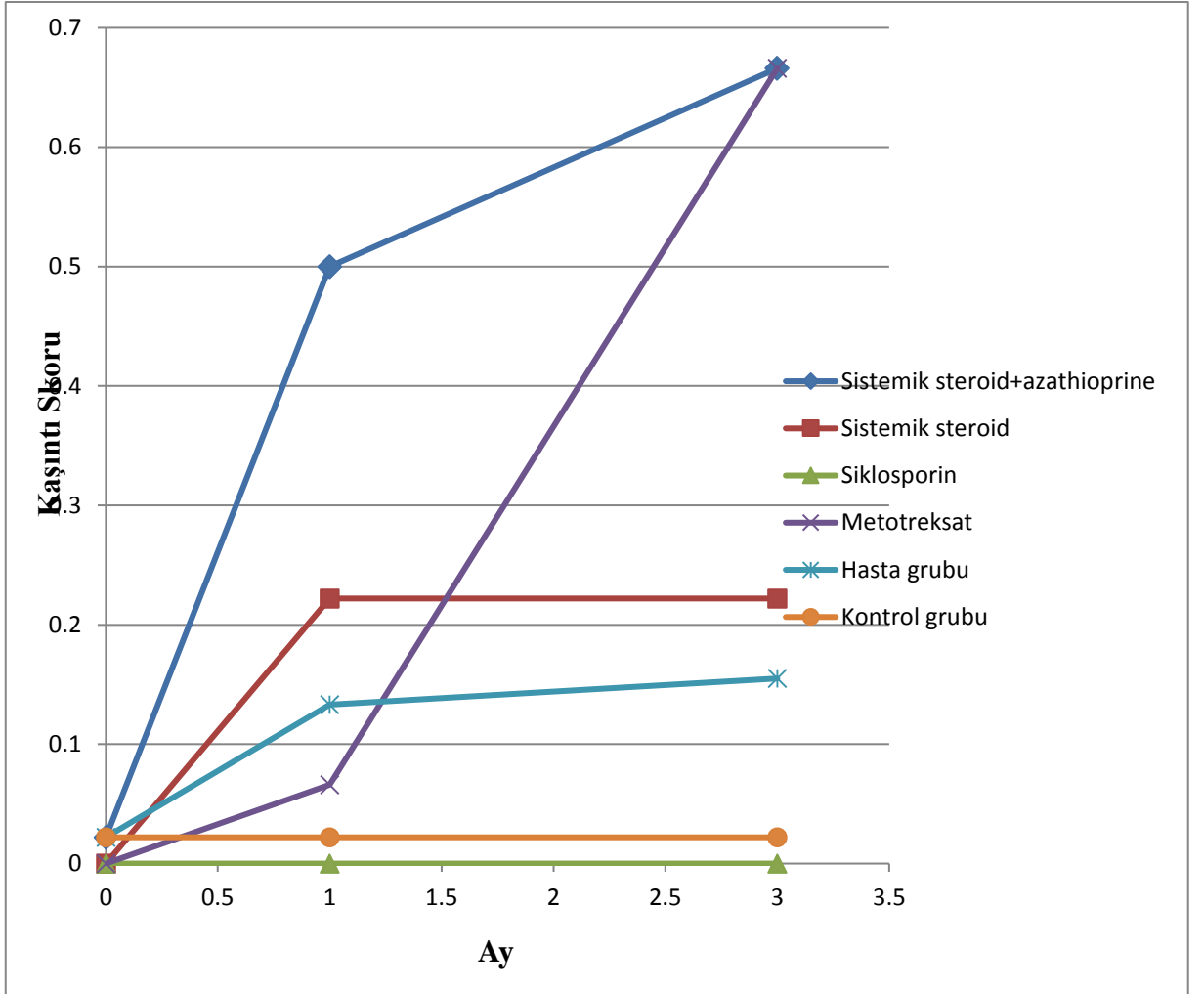
Şekil 11. Hastalık grupları, hasta ve kontrol gruplarında kaşıntı skorunda aylara göre saptanan değişiklikler



Şekil 12. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol gruplarında aylara göre kaşıntı skorunda saptanan değişiklikler



Şekil 13. İmmünsüpresif tedaviler, hasta ve kontrol grubunda aylara göre kaşıntı skoru değişimi grafiği



5. TARTIŞMA

Demodex spp. saprofitik bir parazit olup sağlıklı bireylerin derisinde de bulunabilmektedir. Esas olarak yüzü etkilemektedir ve yüzün sebace gland sayısı ve sebum yapımının belirgin olduğu yerlerde en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Demodex spp, cm²'de beş ve/veya daha fazla bulunduğunda patojen olarak kabul edilmektedir. Bu durumlarda papül, püstül, eritem gibi lezyonların görüldüğü, hastaların kaşıntı, kepek, kızarıklık gibi şikayetlerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yine yapılan çalışmalarda fototerapi tedavisi, immunsupresyon, renal transplantasyon, AIDS varlığı, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz tedavisi, hematolojik malignite varlığı, diabetes mellitus, immunsüpresif tedavi kullanımı gibi durumlarda demodex yoğunluğunun arttığı ve demodex testinin pozitifleştiği de tespit edilmiştir (3,4). Biz de, bu çalışmada psöriazis vulgaris, pemfigus vulgaris, liken planus veya alopesi areata hastalıklarından biri nedeniyle immunsüpresif tedavi (Metotreksat, Siklosporin, Sistemik Steroid, Azatioprin tedavileri) alan hastalarda Demodex yoğunluğunun artıp artmadığını araştırarak, tedavi öncesinde ve tedavi sırasında demodex pozitifliği durum karşılaştırması yapmayı amaçladık.

Demodisidozis ile ilgili bildiriler, AIDS, lösemi veya mikozis fungoides gibi maligniteler sebebiyle gelişen immünyetmezlik durumlarında normalde kommensal olan akarların proliferasyonuna izin verildiğini ve daha sonra bu konak immün disfonksiyonunun demodex akarlarına bağlı kliniğin ve semptomların gelişimini uyarabildiğini öne sürmüştür (89). Demodisidozisin büyük ihtimalle sebum gland disfonksiyonu ve T hücre supresyonu gibi internal ve external faktörlerden kaynaklandığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda akarların selektif olarak T lenfosit supresyonuna neden olan ve lokal immün cevabı baskılayan bir humoral faktör ürettiği de gösterilmiştir (89).

Kulaç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada deri üzerine immunsüpresif etkileri olduğu anlaşılan fototerapi tedavisi alan hastalarda Demodex pozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (112). Bu çalışmaya psöriazis veya vitiligo tanılarıyla takipli fototerapi alan 45 hasta ve kontrol grubu olarak 43 kişi alınmıştır, bu hastalardan 12'sine (%26.7) PUVA tedavisi, 33'üne

ise (%73.3) dbUVB tedavisi verilmiştir. Demodisidozis hastaların 13'ünde (%28.9), kontrol grubunda ise 3 kişide (%7) saptanmış, hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Demodisidozis PUVA tedavisi alan 12 hastanın 7'sinde (%58.3), dbUVB tedavisi alan 33 hastanın 6'sında (%18.2) pozitif olarak tespit edilmiş, PUVA ve dbUVB tedavisi alan hastalar arasındaki demodisidozis oranlarındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PUVA tedavisinde demodisidozis gelişme oranı dbUVB tedavisine göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. Demodex testi pozitif saptanan 13 hastanın 6'sında pityriasis folliculorum, 2'sinde ise rozasea benzeri demodisidozis görülmüş, 5'i klinik olarak normal saptanmıştır. Bu çalışmada fototerapi alan hastalarda demodisidozis prevalansının arttığı gösterilmişken aynı zamanda fototerapiden kaynaklanan immunsupresyon ve sebace gland büyümesinin demodisidozis gelişmesine katkıda bulunabildiği de belirtilmiştir (112).

Aytekin ve arkadaşları fototerapiden sonra demodex foliküli gelişen bir psöriazis hastası bildirmiştir. Bu olgu bildiriminde de demodex folikülörümün muhtemelen fototerapiye bağlı sebace bezlerde genişleme ve immunsüpresyondan dolayı yüzde arttığı ve geniş alana yayıldığı öne sürülmüştür (119).

Ultraviyole radyasyonun immunsüpresif etkileri, kontakt hipersensitivite ve gecikmiş tip hipersensitivite gibi T hücre aracılı immünolojik reaksiyonlar bakımından yoğun bir şekilde araştırılmıştır (120). Fototerapinin immunsüpresif etkileri olduğu yönünde kanıtlar bildirilmiştir. Fototerapi alan hastalarda demodex folliculorumda artış, immunsüpresyonun bir sonucu olarak yorumlanmış, sonuç olarak fototerapi alan hastalarda ortaya çıkan fasyal erupsiyonlarda ayırıcı tanının demodisidozisi de içermesi gerektiği bildirilmiştir. Bu nedenle fototerapi süresince fasyal erupsiyon gelişen hastalarda rutin standart deri yüzey biyopsisi incelemesi yapılması da önerilmiştir (112).

İmmunsüpresyonu olan 29 hastanın değerlendirildiği, Akilov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kontrol grubunda Demodex akarına hiç rastlanılmazken (% 0), 29 hastanın 14'ünde (%48.2) D. folliculorum, 12'sinde (%41.3) D. brevis ve 3 hastada (%10.3) ise hem D. folliculorum hem de D. brevis saptanmıştır. Bu çalışma da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (4).

İnsanlarda demodikozis external ve/veya internal faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilebilir çünkü klinik olarak asemptomatik olarak birçok insan demodex akarlarının sadece taşıyıcısı olabilmektedir. Primer veya sekonder immunsupresyon gelişimi ile insanlarda demodex akarları klinik bulgu vermeden sadece taşıyıcılık durumundan dermatoz gelişimine neden olabilmektedir. Primer immunsupresyon çok büyük ihtimalle T hücrelerin herediter olan ve daha sonradan akarlar ve bakteriler tarafından üretilen maddeler tarafından arttırılan defektine dayanmaktadır (4).

Kortikosteroid veya sitostatik tedaviyi takiben veya örneğin malign neoplazi, hepatopatiler ve lenfosarkom gibi immun sistemi baskılayan hastalıklar nedeniyle gelişen sekonder immunsupresyon, demodikozisin klinik bulgularında tetikleyici mekanizma gibi faaliyet gösterir. Bazı çalışmalarda kemoterapi alan akut lenfoblastik lösemili çocuklarda, elektron beam terapi alan tümör evrede mikozis fungoides tanılı hastalarda, yaygın ve multiple demodikozis geliştiği saptanmıştır. Ancak bu durumlarda demodikozis gelişimine yol açan genel immunsupresyondan başka faktörler de olabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (4).

Rufli ve Buchner, Demodex parçaları etrafındaki dermal granümatöz infiltrattaki extrafolliküler olarak yerinden çıkarılmış çoğu T hücrenin uyarılmış yardımcı T hücreler olduğunu göstermişlerdir. Böylece bu hastalığın patogenezinde hücre aracılı immun cevabın önemli bir rol oynadığı hipotezi desteklenmektedir (108). Yapılan çalışmalarda immünyetmezliği olan insan ve hayvanların demodex akarları ile enfestasyona eğilimli oldukları ve özellikle de T hücre immünyetmezliğinin akar invazyonu için predispoze bir faktör olduğu gösterilmiştir (121,122). Ayrıca yine yapılan çalışmalarda bununla birlikte, hastaların immun sisteminin baskılanmasının, sadece akar enfestasyonu için predispoze bir faktör olmakla kalmayıp, aynı zamanda akarın parazitliği süresince klinik semptomların daha da ilerlemesine de katkıda bulunan bir faktör olabileceği belirtilmektedir (4).

Akilov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da T hücreleri akar immunsüpresyonunun hedefi gibi görünmektedir. T lenfositler immun sistemin bütünlüğünü koruma için gerekli olan immunregülatör ve efektör fonksiyonlara

sahiptir. Bu çalışmada akar enfestasyonu süresince T lenfositlerinin sayısının azalmasına rağmen matür B hücrelerinin etkilenmemiş olarak kaldığı saptanmıştır. NK hücrelerinin ise anti-akar immunitesinde fonksiyona sahip olduğu gösterilememiştir. Fakat, NK hücrelerinin hem herediter hem de kazanılmış immun yetmezlik için önemli düzenleyici fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin NK hücreleri tarafından IFN- γ nin üretimi Th1 lenfosit cevabında önemlidir. Eğer akarlar NK hücrelerin fonksiyonunu bozarlarsa, virüsler ve bakteriler gibi enfeksiyöz ajanların karşısında konak savunması azalacaktır. Kendilerine karşı cevap verme yeteneğine sahip veya defektif antijen tanıma reseptörlerine sahip hücrelerin eliminasyonunda önemli olan programlı hücre ölümünün (apoptozis) T ve B lenfositlerin pozitif ve negatif seleksiyonu için en temel mekanizma olduğu bilinmektedir. Fakat, apoptozisin koordinasyonunda defekt olması immun sistemde komplikasyonlara sık yol açmaktadır. Bunun, kontrol grubundan 2.5 kat daha fazla CD95+ hücreye sahip olan demodikozisli hastalarda sorun olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak akar yoğunluğunun artışına paralel olarak lenfositlerin apoptozise uğrama hızının da arttığı, bu akarlardan kaynaklanan, onların konak deride canlı kalmalarını sağlayan lokal immunsupresyonun sonucu olabileceği saptanmıştır (4).

Akilov ve Mumcuoğlu demodex folliculorum ile enfeste olan bireylerde CD3+, CD4+, CD8+ ve CD16+ hücrelerinin sayılarının, CD3+/CD20+ oranının ve lökositlerin fonksiyonel aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (4). Çoğu insan Demodex akarları ile enfeste olmasına rağmen, yalnızca çok az sayıda demodikozisinin deride klinik semptomları gelişmektedir. HLA'nın, makrofajların lenfositlere antijen sunumunda, immun cevabın yardımcı ve efektör fazlarında, T ve B lenfositlerin kooperasyonunda, doğal öldürücü (natural killer–NK hücleri) hücresi bağımlı sitolizinde bir öneme sahiptir. Akilov ve arkadaşları, immunsüpresan tedaviler ile demodisidozis arasındaki ilişkinin yanısıra, demodisidozisli hastaların fenotipinde HLA-Cw2 ve HLA-Cw4 allellerinin ilişkisi ve NK hücrelerinin sayısındaki azalmanın saptanmasının immunsüpresyonun rolü için kanıtları güçlendirdiğini belirtmişlerdir. Onlar derinin demodex folliculorum ile kolonizasyonunun konağın immun cevabının bir refleksi olabileceğini öne sürmüşlerdir (4,98).

Karıncaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada son dönem böbrek yetmezliği olan 67 hasta, sağlıklı kişilerden oluşan 67 kişi çalışmaya alınmıştır (3). Hastaların 27'sinde (%40.2) Demodex testi pozitif olarak bulunurken kontrol grubundakilerin ise hiçbirinde (%0) pozitif bulunmamıştır. Bu çalışma da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üremisi olan hastalarda hem invivo hem de invitro gerçekleştirilen çalışmalarda T hücre yetmezliği saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliğinde renal disfonksiyonun şiddetine paralel olarak hem hücresel hem de humoral immun sistem fonksiyonları bozulduğu bilinmektedir (89,123). Karıncaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği hastalarının arasında en yüksek D. folliculorum pozitifliğine sahip olanlarda primer hastalık olarak diyabetes mellitus bulunmuş (3), hipergliseminin genel etkilerinin önemli olduğu ve diyabet kaynaklı immun bir bozukluk olabileceği bildirilmiştir. D. folliculorum pozitifliği saptanan, primer hastalığın tespit edilemediği 9 son dönem böbrek yetmezliği hastasında ise Akilov ve arkadaşlarının (98) öne sürdüğü gibi, sebeplerin henüz açıklığa kavuşturulmamasına rağmen D. folliculorum proliferasyonundaki artışın altta yatan hastalık veya D. folliculorumu yönelik bazı HLA tiplerinin dispozisyonuna bakılmaksızın üremiden kaynaklanan immun bozukluğa bağlanabileceği yorumu yapılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada diyaliz tedavisine rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda D. folliculorum sayısının arttığı bulunmuştur ve bu sonuçların immun sistem bozukluklarının D. folliculorum proliferasyonunda artışı etkileyebileceğini gösterdiği, buna rağmen diğer faktörler göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (3). Aynı zamanda bu çalışmada Demodex sayısı 1 cm² alanda 5'ten az bulunan 40 hastanın 4'ünde kserozis ve 7'sinde kaşıntı saptanmıştır. Demodex sayısı 1 cm² alanda 5 veya 5'ten fazla bulunan 27 hastanın ise 2'sinde kserozis, 5'inde kaşıntı ve 1'inde eritem saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği olan 16 hastanın yüzünde veya vücudunda kaşıntı ve kserozis saptanmamıştır, ancak bu semptomları olan hastalarda D. folliculorum insidansının, bu semptomları olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur (3).

Düzgün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya hemodiyaliz tedavisi gören yaşları 11 ile 77 arasında değişen (ortalama yaş: 44.63±15.75) 87 hasta ve kontrol grubu olarak yaşları 12 ile 72 arasında değişen (ortalama yaş: 43.47±15.33) 87 sağlıklı kişi alınmıştır (89). Hasta grubunda 17 kişide (%19.54), kontrol grubunda ise 87 kişiden 9 kişide

(%10.34) D. folliculorum pozitif olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Kadınların % 5.17 si, erkeklerin ise % 9.7 si D. folliculorum ile enfeste idi. Kıl folikülü akarlarının dağılımında konağın cinsiyetinin etkisi bilinmemektedir. Fakat, çoğu çalışmada akar yoğunluğu ile cinsiyet arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada da akar yoğunluğunun cinsiyet ile ilişki göstermediği saptanmıştır (89). Bu çalışmada sonuç olarak sebace gland atrofisi ve kserozis varlığına rağmen hemodiyaliz hastalarında D. folliculorum yoğunluğu kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, bu yüksek sonucun immunsüpresyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Nakagawa ve arkadaşları total deri elektron beam terapisi sürecinde göğsünde demodex folliküliti gelişen tümör evre mikozis fungoidesli 43 yaşında bir erkek hasta bildirmişlerdir, hastanın göğsünde meydana gelen demodex foliküliti sırasında hastanın immunitésinin ileri derecede bozulmuş olduğunu belirtmişlerdir (124).

Antille ve arkadaşları ise takrolimus merhem ile tedavinin birkaç ay sonrasında rozasea gelişen fasyal atopik dermatitli bir kadın hasta tanımlamışlardır (113). Benzer bir vaka Lübbe ve arkadaşları tarafından pimekrolimus %1 krem ile bildirilmiştir (125). Hem pimekrolimus hem de takrolimusun aynı mekanizmayla T hücre aktivasyonunda inhibisyon yaptığını belirterek, Lübbe ve arkadaşları lokal immunsüpresif etkinin demodex akarlarının proliferasyonu için katkıda bulunabileceği yorumunu yapmışlardır.

Başka bir çalışmada ise hematolojik malignitesi olan 50 hasta demodex testi pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Hastaların % 12 sinde Akut Lenfositik Lösemi, % 32 sinde Akut Myelositik Lösemi, % 4 ünde Kronik Lenfositik Lösemi, % 10 unda Kronik Myelositik Lösemi, % 4 ünde Hodgkin Lenfoma, %38 inde Non-Hodgkin Lenfoma olduğu, bu hastaların deksametazon, prednizon, adriamisin, mitoxantron, bleomisin, daunorubisin, metotreksat, vinkristin, siplatin, vinblastin, hidroksiüre, siklofosamid ve sitozinarabinozid gibi kemoterapötik ilaçlar almakta olduğu bildirilmiştir (126). Bu çalışmada her iki grupta da hiçbir dermatolojik bulgu veya semptom görülmemiştir. Çalışmaya alınan 50 hastanın 14' ünde (%28) Demodex testi pozitif olarak saptanırken, kontrol grubunda ise hiçbir sağlıklı kişide Demodex testi

pozitif olarak saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubundaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (126).

Seyhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre de Demodex folliculorumun immünyetmezlikli konaklarda derinin fırsatçı bir enfeksiyonu olabildiği saptanmıştır. Bu çalışmadaki hastalarda bazı viral (herpes simplex veya herpes zoster) ve bakteriyal (solunum sistemi veya genitoüriner sistem) enfeksiyonların da varlığının fırsatçı enfeksiyon teorisini desteklemekte olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada malignitenin süresi ile Demodex yoğunluğu arasında korelasyon saptanmazken, hematolojik malignitelere artmış D. Folliculorum taşıyıcılığının muhtemelen kemoterapötik ajanlardan kaynaklanan immünyetmezlik ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hastalarda fasyal semptom veya erupsiyon bulunmadığı bu çalışmada, hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi alan hastalarda gelişen fasyal erupsiyonların ayırıcı tanısının demodisidozisi de içermesi gerektiği de bildirilmiştir (126).

Aydınöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ise 12 renal transplant hastası ve kontrol grubu olarak 12 kişi alınmıştır (123). Çalışmaya alınan renal transplantlı hastaların 10 tanesi mikofenolik asit, 5 tanesi siklosporin, 6 tanesi takrolimus, 1 tanesi azatiopurin, 11 tanesi prednizolon tedavisi almıştır. Renal transplantlı 12 hastanın 6'sında (%50), sağlıklı kontrol grubundaki 12 kişinin ise 8'inde (%66.7) Demodex pozitifliği gösterilmiştir. Diğer birçok çalışmada immünyesüpresif tedavinin Demodex akarlarının sayısını artırdığı gösterilmiş iken bu çalışmada böyle bir artış saptanamamıştır. Fakat bu çalışmada sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sistemik ve topikal steroid kullanan hastalarda D. folliculorum insidensi hakkındaki çalışmaların çelişkili sonuçları vardır. Bonnar ve arkadaşları topikal kortikosteroid kullanan hastalarda D. folliculorum insidensinin belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (93). Diğer bir çalışmada sistemik steroid kullanımıyla D. folliculorum insidensinin nazal bölgede azaldığı, fakat silier alanda arttığı gösterilmiştir (127). Muhtemelen immundefans sisteminin akar sayısını sınırladığı iddia edilmesine rağmen, bu konu üzerinde herhangi bir ittifak yoktur, Forton ve arkadaşları kontrol grubuyla karşılaştırılan HIV ile enfekte 21 hastalık grupta D. folliculorum yoğunluğunda artış bulamamıştır (109). Fakat Aydınöz ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir

çalışmada renal transplantasyon yapılan ve kombine immünsüpresif tedavi alan 30 hastada *D. folliculorum* bulunmuştur (128).

Bizim çalışmamızda da immünyetmezliği bulunan veya immünyetmezliğe neden olabilecek bir tedavi alan hastalarda demodisidozis geliştiği tespit edilen çalışmalar ile benzer sonuçlar gösterilmiştir. Çalışmamızda, kontrol grubuna alınan 45 sağlıklı kişinin sadece 1 tanesinde başlangıçta, 1. ve 3. ayda demodex testi (+) olarak bulunurken, immünsüpresif tedavi alan hasta grubunda tedavinin başlangıcında demodex testi (-) olan hastaların, 1. ayda bir kişisinde demodex testi (+), 3. ayda ise 4 kişisinde demodex testi (+) olarak bulunmuştur. 45 kişilik hasta grubunda tedavilerin başlangıcında 16 kişide, 1. ayda 28 kişide, 3. ayda ise 27 kişide 5 ten az olmak üzere demodex akarına rastlanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi başlangıcında demodex yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubu 1. ayda karşılaştırıldığında, demodex yoğunluğunda immünsüpresif tedavi alan hasta grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, 3. ayda ise yine demodex yoğunluğunda immünsüpresif tedavi alan hasta grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda demodex sayısının zamanla arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda immünsüpresif tedavi ile demodex yoğunluğunda ve demodex pozitifliğinde immünsüpresif tedavi süresi ile doğru orantılı artış saptanmıştır. Bu nedenle daha uzun süreli immünsüpresif tedavilerin kullanımı demodex pozitifliği oranında artış ile sonuçlanabilecek, hastalarda demodikozis gelişerek olası kaşıntı, papülopüstüler lezyonlar, eritem, rozasea gibi şikayetler görülebilecektir. Bu sebeplerden dolayı immünsüpresif tedavi kullanan hastaların demodex akarı infestasyonu açısından daha uzun süreli takipleri gerekebilmektedir.

Demodex spp., akne ve akne rozasea lezyonlarını ortaya çıkarabilmekte, seboreik dermatit, perioral dermatit, pigmentasyon, keratoz ve epiteloma meydana getirebilmekte, bakterilerin çoğalmasına neden olarak apse geliştirebilmekte, ayrıca göz kapağı foliküllerine yerleşmesi halinde blefarit, keratoz, hiperplazi, melanosit toplanması meydana getirebilmektedir. Klinik olarak papül, püstül, kaşıntı, eritem oluşturabilmektedir (4,97,99,103,104,105).

Kulaç ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada demodex testi pozitif saptanan 13 hastanın 5'i klinik olarak normal iken, 8'inde ise klinik olarak da demodisidozis mevcut olarak bulunmuştur, bunlardan 6'sında pityriasis folliculorum, 2'sinde ise rozasea benzeri demodesidozis tespit edilmiştir. Karıncaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da demodex sayısı 1 cm² alanda 5'ten az bulunan 40 hastanın 4'ünde kserozis ve 7'sinde kaşıntı saptanmıştır. Demodex sayısı 1 cm² alanda 5 veya 5'ten fazla bulunan 27 hastanın ise 2'sinde kserozis, 5'inde kaşıntı ve 1'inde eritem görülmüştür. Seyhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda hiçbir dermatolojik bulgu veya semptom görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda demodex testi pozitifleşen hastalarda semptom olarak kaşıntı meydana gelmiş, ancak eritem veya papülopüstüler lezyonlara rastlanılmamıştır. Kontrol grubunda aylara göre kaşıntı skorunda fark saptanmaz iken, hasta grubunda tedavilerin başlangıcında, 1 ve 3. aylarda kaşıntı skorunda giderek artma şeklinde değişiklik bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kaşıntı skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya alınan hastalarda tedavinin başlangıcında demodex testi (-) olarak bulunmuştur.

2. Takiplerde tedavinin 1. ayında 45 hastanın 1 tanesinde (%2,2) demodex testi pozitif olarak saptanmıştır.

3. Takiplerde tedavinin 3. ayında 45 hastanın 4 tanesinde (%8,9) demodex testi pozitif olarak saptanmıştır.

4. Tedavinin 3. ayında demodex testi pozitif olan hastalardan bir tanesi tedavinin 1. ayında da demodex testi pozitif olan, pemfigus vulgaris tanısıyla sistemik steroid+azatioprin tedavisi kullanan kadın hastadır. Tedavinin 1. ayında demodex testi negatifken, 3. ayında demodex testi pozitif olan diğer 3 hastanın biri psöriazis vulgaris tanısıyla metotreksat kullanan erkek hastadır, kalan ikisi ise pemfigus vulgaris tanısıyla sistemik steroid+azatioprin kullanan kadın hastalardır. Demodex pozitifliği için yapılan istatistiksel hiçbir karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

5. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi başlangıcında demodex yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubu 1. ve 3. ayda karşılaştırıldığında, demodex yoğunluğunda immünsüpresif tedavi alan hasta grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

6. Sistemik steroid, sistemik steroid+azatioprin, siklosporin, metotreksatta olmak üzere ilaçların hepsinde zamana göre demodex yoğunluğunda artış bulunmaktadır, bu artış en fazla sistemik steroid+azatioprin tedavisi ile oluşmaktadır. Demodex yoğunluğunda artışta sadece 3. ayda sistemik steroid+azatioprin ve siklosporin tedavileri arasında sistemik steroid+azatioprin tedavisinde yoğunluk daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

7. Kontrol grubunda aylara göre kaşıntı skorunda fark saptanmamıştır, hasta grubunda ise tedavilerin başlangıcında, 1 ve 3. aylarda kaşıntı skorunda giderek artma şeklinde değişiklik bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kaşıntı skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

8. Kaşıntı skoru açısından ilaçlar karşılaştırıldığında sistemik steroid+azatioprin kullanan hastalarda diğer ilaç gruplarına göre tedavilerin başlangıcında, 1 ve 3. aylarda

daha fazla artış bulunmuştur, istatistiksel olarak ise sadece sistemik steroid+azatioprin ve siklosporin tedavileri arasında 1. ayda ve 3. ayda anlamlı fark saptanmıştır, tedavilerin başlangıcında ise sistemik steroid+azatioprin ve siklosporin tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda immünsüpresif tedavi ile demodex yoğunluğunda ve demodex pozitifliğinde immünsüpresif tedavi süresi ile doğru orantılı artış saptanmıştır. Bu sebeple daha uzun süreli immünsüpresif tedavilerin kullanımı demodex pozitifliği oranında daha fazla artışın saptanabilmesine neden olabilecektir. Bu nedenle immünsüpresif tedavi kullanan hastaların demodex akarı infestasyonu açısından daha uzun süreli takipleri gerekebilmektedir, bu takipler hastaların demodikozis gelişerek olası kaşıntı, papülopüstüler lezyonlar, eritem, rozasea gibi şikayetlerinin tanısı ve tedavisinin yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Desch C, Nutting WB. Demodex folliculorum (Simon) and D. brevis akbulatova of man: redescription and reevaluation. The Journal of parasitology. 1972;58(1):169-77.
2. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. Investigative ophthalmology & visual science. 2005;46(9):3089-94.
3. Karıncaoglu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of Demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure. Renal failure. 2005;27(5):495-9.
4. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:440-4.
5. Günes AT, Altın D. Psöriazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J IntMedSci 13: 1-4, 2005.
6. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997;37:1-11.
7. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. Int J Dermatol 2002;41:345-8.
8. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LCS. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:303-10.
9. Lima AE, Lima AM. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1151-8.
10. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clinical and Experimental Immunology 2004;135:1-8.
11. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. Vol. 1, New York, McGrawHill, 2008:169-94.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. ikinci baskı. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, S: 585-607.
13. Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. eds. Rook's Textbook of Dermatology. (8th ed), Wiley-Blackwell, Oxford, 2010;20.1-20.54.
14. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. J Am Acad Dermatol 2003;49:51-6.
15. Habif T. Clinical Dermatology. Fourth edition. Mosby, 2004; pp. 209-40.
16. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;745-64.
17. Kulluk P, Ulutaş S. Psöriatik tırnak tanısı ve tedavisi. Türk Dermatoloji Derg 2009;3:83-8.

18. Yazıcı CA. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *TurkiyeKlin J Dermatol-Special Topics* 2008;1:31-7.
19. Çekin F, Çaydere F, Koçak M, Ekşioğlu M. Psoriaziste semptomatik oral mukoza tutulumu. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:143-8.
20. Gülekon A, Adışen E: Psoriasis ve komorbiteler. *Türkderm* 2008; 42: 23-5.
21. Anadolu Brasie R. Psoriasisde dermatopatolojik özellikler. *T Klin Dermatoloji* 2005;1:16-21.
22. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 3-8.
23. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapyprotocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 936-949.
24. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, ve ark. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity.*J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 12-18.
25. Güven E. Orta ve Şiddetli Plak Tip Psöriazisli Hastalarda Asitretin ve Siklosporin Kısa Dönem Tedavilerinin IL-2 ve TNF- α Düzeylerine Etkileri. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi dermatoloji Anabilim DalıYayınlanmamışUzmanlık Tezi. Ocak 2009.
26. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, ve ark. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in nonplaquepsoriasis.
27. Baker B, Fry L. Immunotargeting: A biological approach to the treatment ofpsoriasis. *Drug Discover Today Ther Strateg.* 2007;11:1-7.
28. Papp K, Ho V, Teixeira HD, Guerette B, Chen K, Lynde C. Efficacy and safety of adalimumab when added to inadequate therapy for the treatment of psoriasis: resultsof PRIDE, an open-label, multicentre, phase IIIb study. *J Eur Acad DermatolVenereol* 2011 Oct 25.
29. Strohal R, Puig L, Chouela E, ve ark. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomized, double-blind study in subjects with moder moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat* 2012 Jan.
30. Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Nov 30.
31. Ioannides D., Lazaridou E., Rigopoulos D. Pemphigus, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(12), 1478-96.
32. Uzun S., Durdu M., Akman A., Gunasti S., Uslular C., Memisoglu H.R., Alpsyoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45(5), 223-8.
33. Bystryn J.C., Rudolph J.L. Pemphigus. *Lancet* 2005;Jul 2-8, 366(9479), 61-73
34. Kottke M.D., Delva E., Kowalczyk A.P. The desmosome: cell science lessons from human diseases, *J Cell Sci* 2006; Mar 1, 119(Pt 5), 797-806.

35. Ohata Y., Amagai M., Ishii K., Hashimoto T. Immunoreactivity against intracellular domains of desmogleins in pemphigus, *J Dermatol Sci* 2001; 25(1), 64-71.
36. Caldelari R., de Bruin A., Baumann D., Suter M.M., Bierkamp C., Balmer V., Müller E. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris, *J Cell Biol* 2001; May 14, 153(4), 823-34.
37. Uzun S., Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3), 411-5.
38. Shamim T., Varghese V.I., Shameena P.M., Sudha S. Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(10), 622-6.
39. Hale E.K., Bystryn J.C. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol* 2001; Apr, 44(4), 609-11.
40. Calka O., Akdeniz N., Tuncer I., Metin A., Cesur R.S. Oesophageal involvement during attacks in pemphigus vulgaris patients, *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(4), 515-9.
41. Daoud Y.J., Cervantes R., Foster C.S., Ahmed A.R. Ocular pemphigus, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(4), 585-90.
42. Lee H.E., Wong W.R., Lee M.C., Hong H.S. Acute paronychia heralding the exacerbation of pemphigus vulgaris, *Int J Clin Pract* 2004; 58(12), 1174-76.
43. De Almeida H.L. Jr., Neugebauer M.G., Guarenti I.M., Aoki V. Pemphigus vegetans associated with verrucous lesions: expanding a phenotype, *Clinics* 2006; 61(3), 279-82.
44. Petropoulou H., Politis G., Panagakis P., Hatzilou E., Aroni K., Kontochristopoulos G. Immunoglobulin A pemphigus associated with immunoglobulin A gammopathy and lung cancer, *J Dermatol* 2008; 35(6), 341-5.
45. Billet S.E., Grando S.A., Pittelkow M.R. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis, *Autoimmunity* 2006; 39(7), 617-30.
46. Bae Y.I., Yun S.J., Lee S.C., Park G.T., Lee J.B. Pemphigus foliaceus induced by an angiotensin II receptor blocker, *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(6), 721-3.
47. Wu H., Schapiro B., Harnett T.J. Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. In: Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F., Elder D.E. (eds): *Lever's histopathology of the skin*, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishing Philadelphia, 2005; pp. 243-91.
48. Durdu M., Baba M., Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions, *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(6), 958-64.
49. Landau M., Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus, *Am J Dermatopathol* 1997; 19(4), 411-4.
50. El-Azhary R.A. Azathioprine: current status and future considerations, *Int J Dermatol* 2003; 42(5), 335-41.
51. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., Horn T.D., Mancini A.J., Mascaró J.M., Salasche S.J., Saurat J.H., Stingl G. (eds): *Dermatology*, Mosby Elsevier Limited Spain, 2003; pp. 449-62.

52. Schmidt E., Hunzelmann N., Zillikens D., Bröcker E.B., Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases, *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(4), 503-8.
53. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev* 2006; 5: 111-113. Epub 2005 Aug 29.
54. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Bugdorf WH. *Dermatology*. Berlin, Springer-Verlag, 1996; 1747-1753.
55. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 138-146.
56. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 522-543.
57. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 3-22.
58. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622-628.
59. Werth VP. Systemic Glucocorticoids. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S. 6. Baskı. Newyork, McGraw-Hill, 2003; 2381-2388.
60. Zwerner J., Fiorentino D. Mycophenolate mofetil, *Dermatol Ther* 2007; 20(4), 229-38.
61. Uzun S. Pemfigus: Klinik Deneyimlerimiz ve Dirençli Olgularda Tedavi Seçenekleri, *Türkderm* 2008; 42(Ek 1), 10-2.
62. Daoud MS, Pittelkow Mr. Lichen planus. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* Ed. Freedbeg IM. Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB: 6th ed. New York, Mcgraw-Hill Company, 2003; 463-77.
63. Shiohara T, Kano Y. Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses. *Bologna Dermatology*. Bologna JL, Rapini RP, eds. Mosby, London. First published 2003; 175-84.
64. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Erythematopapulo Squamous Diseases. *Dermatology*. 2. Baskı, New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 571-647.
65. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, ve ark. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003; 207: 367-70.
66. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, et al. NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus. *J Pathol* 2003; 201: 466-72.
67. Odom RB, James WD, Berger TG. Lichen planus and related conditions. *Andrews' Diseases of the Skin*. 9. Baskı. Philedelphia, WB Saunders Company, 2000: 266-283.
68. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11: 338-349.

69. Pittelkow M.R., Daoud M.S. Lichen planus. In: Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition: New York, McGraw-Hill, 2008: 244-255.
70. Taneja A, Taylor CR. Narrow band UVB for lichen planus treatment. *Int J Dermatol* 2002;41:282-3.
71. Carbone M, Goss E, Carrozzo M, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003;32:323-9.
72. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: A tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev* 2006;5: 64-9.
73. McDonagh AJG, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clinic Exp Dermatol.* 2002; 27: 409-13.
74. Önder M, Özsoy E. Alopesi areata. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B (Editörler). *Pediyatrik dermatoloji'de.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005.s.501-8.
75. Green J, Sinclair RD. Genetics of alopecia areata. *Australas J Dermatol.* 2000; 41: 213-8.
76. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore-a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002;41: 748-53.
77. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-66.
78. Messenger AG, Berker DAR, Sinclair RD. Disorders of hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. 8th ed. Oxford: Blackwell Science, 2010; 66.31-66.38.
79. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 177-88.
80. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1055-60.
81. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Publishing, Massachusetts, USA, 2004: 63.6-63.39.
82. Alkhalifah A. Topical and intralesional therapies for alopecia areata. *Dermatol Ther* 2011; 24: 355-63.
83. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 191-202.
84. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 15-8.
85. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, Hamilton TA, Tellner DC, Griffiths CE, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata: A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 242-50.

86. Bakar O, Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 703-6.
87. Ruffli T, Mumcuoglu Y: The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: biology and medical importance. A review. *Dermatologica* 1981, 162 (1):1-11.
88. Yolsıǧmaz A, Budak S. Demodicosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları'nda. Edt. Özcel MA, Özbek Y, Ak M. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:22 İzmir 2007.
89. Yagdiran Düzgün O, Aytekin S. Comparison of *Demodex folliculorum* density in haemodialysis patients with a control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:480-3.
90. Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:74-87.
91. Norn MS: *Demodex folliculorum*. Incidence, regional distribution, pathogenicity. *Dan Med Bull* 1971, 18 (1):14-17.
92. Jing, XU., Shuling, GUO., Ying, LIU. Environmental scanning electron microscopy observation of *Demodex*. *Microsc Res Tech* 2005; 68:284-289.
93. Bonnar E, Eustace P, Powell FC: The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28 (3):443-448.
94. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. *Demodex* mites--commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011;222:128-30.
95. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008;158:442-55.
96. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:453-62.
97. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is *Demodex folliculorum* an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(8):516-20.
98. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clinical and experimental dermatology*. 2003;28(1):70-3.
99. Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D. *Demodex* as an etiological factor in chronic blepharitis. *Klin Oczna* 2005;107(10-12):722-4.
100. Aşkin U, 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;162:1124-6.
101. Inceboz T, Yaman A, Over L, Ozturk AT, Akisu C. Diagnosis and treatment of demodectic blepharitis. *Turkiye Parazitol Derg* 2009;33:32-6.
102. Akilov OE, Butov YS, Mumcuoglu KY. A clinico-pathological approach to the classification of human demodicosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:607-14.
103. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed

hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:441-4.

104. Aydogan K, Alver O, Tore O, Karadogan SK. Facial abscess-like conglomerates associated with Demodex mites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1002-4.

105. Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O, Esrefoglu M. The clinical importance of demodex folliculorum presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *J Dermatol* 2004;31:618-26.

106. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Seyhan M. Pseudozoster clinical presentation of Demodex infestation after prolonged topical steroid use. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:740-2.

107. Sun J, Gui X, He J, Liu HM, Yu HY, Xia CY, et al. The relationship between infestation of Demodex folliculorum and epidermal neoplasm on face. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2005;30;23:428-31. Chinese (Özet).

108. Ruffli T, Buchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica* 1984; 169: 1-11.

109. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardized skin-surface biopsy. *Br. J. Dermatol.* 1993, 128 (6), 650-659.

110. Heenan PJ, Quirk JC. Transient acantholytic dermatosis (Grover disease). *Fitzpatrick's Dermatology of General Medicine*'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK ve ark. Newyork, McGraw-Hill, 2003; 529-531.

111. Cohen PR. Nonimmunologic acantholytic diseases. *Atlas of bullous disease*'de. Ed. Jordon RE, Josey JS. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; 147-161.

112. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, Cetinkaya Z. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008;47:72-7.

113. Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004;140:457-60.

114. Özçelik S, Sümer Z, Değerli S, Özyazıcı G, Hayta SB, Akyol M, ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Demodex folliculorum görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg* 2007;31:66-8.

115. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine* 2011;53:94-9.

116. Junk AK, Lukacs A, Kampik A: [Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic Demodex blepharitis--a case report]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998, 213 (1):48-50).

117. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1030-4.

118. Gilaberte Y, Frias MP, Rezusta A, Vera-Alvarez J. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for resistant scalp folliculitis secondary to Demodex infestation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:718-9.

119. Aytekin S. Outbreak of demodex folliculitis on the face and upper trunk during 311-nm UVB therapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18: 236-238.
120. Akimoto Y, Akamatsu H, Okano Y, et al. Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *J Dermatol Sci* 2003; 3: 151-159.
121. Barriga OO, al-Khalidi NW, Martin S, Wyman M. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 32: 37-46.
122. Ivy SP, Mackall CL, Gore L. Demodicidosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: an opportunistic infection occurring with immunosuppression. *J Pediatr* 1995; 127: 751-754.
123. Aydıngöz IE, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients revisited. Department of Dermatology, Haydarpaşa Numune Hospital, Istanbul, Turkey, *Dermatology* 2001; 203: 272-273.
124. Nakagawa T, Sasaki M, Fujita K, Nishimoto M, Takaiwa T. *Demodex folliculitis* on the trunk of a patient with mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 148-150.
125. 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.
126. Seyhan M, Karıncaoğlu Y, Bayram N, Aycan O, Kuku I. Density of *demodex folliculorum* in haematological malignancies. *Journal of International Medical Research* 2004, 32: 411-415.
127. Boge-Rasmussen T, Christensen JD, Gluud B, Kristensen G, Norn MS. *Demodex folliculorum hominis* (Simon): incidence in a normomaterial and in patients under systemic treatment with erythromycin or glucocorticoid. *Acta. Derm. Venereol.* 1982, 62 (5), 454-456.
128. Aydıngöz IE, Mansur T, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients. *Dermatology* 1997, 195 (3), 232-234.

