

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMODİKOZİS TEDAVİSİNDE %4 DİMETİKONUN
ETKİNLİĞİ**

Dr. F. Cansu Alakbarov

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2020

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMODİKOZİS TEDAVİSİNDE %4 DİMETİKONUN
ETKİNLİĞİ**

Dr. F. Cansu Alakbarov

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aysun Şıkar Aktürk
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr.Dilek Bayramgürler

Etik kurul onay tarihi: 22/01/2019

Proje No: : KİA-19/19

2020

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
II. KISALTMALAR	iv
III. TABLO DİZİNİ	v
IV. ŞEKİL DİZİNİ	vi
V. RESİM DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Demodeks Akarları	4
2.2. Demodikozis.....	6
2.3. Etyoloji ve Patogenez	8
2.4. Klinik Özellikler	9
2.5. Tanı.....	13
2.5.1. Standart Yüzeysel Deri Biyopsisi (SYDB)	13
2.6. Tedavi.....	15
2.6.1. Topikal Tedaviler	16
2.6.2. Sistemik Tedaviler	17
2.7. Dimetikon.....	19
2.8. Genel Önlemler ve Öneriler	19
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	21
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	21
3.2. Çalışma Planı.....	22
3.3. Hasta Takibi	26
3.4. Etkinliğin Değerlendirilmesi	26
3.4.1. SYDB Sonucu ile Değerlendirme	26
3.4.2. Dermatolojik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi	28
3.4.3. Hasta Yakınmalarının Değerlendirilmesi	28
3.5. İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	29
4.1. Genel Bulgular.....	29

4.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	31
4.2.1. SYDB Sonuçları	31
4.2.2. Dermatolojik Muayene Bulguları	33
4.2.3. Hasta Yakınmalarının Sonuçları	36
4.3. Yan Etkinin Değerlendirilmesi	39
5. TARTIŞMA	40
6.SONUÇLAR	50
7.ÖZET: DEMODİKOZİS TEDAVİSİNDE %4 DİMETİKONUN ETKİNLİĞİ	51
8.ABSTRACT: EFFICACY OF %4 DIMETHICONE IN DEMODICIDOSIS TREATMENT	53
9.KAYNAKLAR	55
10. EK-1	67
11.EK-2	71

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek, değerli katkı ve hoşgörüsünden dolayı tez danışmanım sayın hocam Prof.Dr.Aysun Şikar Aktürk'e, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr.Nilgün Sayman, Prof. Dr. Rebiay Kıran, Prof. Dr. Dilek Bayramgürler ve Doç.Dr.Evren Odyakmaz Demirsoy'a saygı ve sevgi ile teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr.Seda Cebeci, Dr.Ayşe Topçu Dursun, Dr.Didem Kazan, Dr.Muhammed Adak, Dr.Damla Aydoğan'a ömür boyu sürecek dostlukları için teşekkür ederim.

Poliklinik sorumlu hemşiremiz Hülya Pekdemir'e, servis sorumlu hemşiremiz Funda Düzen Çilen'e ve diğer hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma emekleri, hoşgörülerini ve dostlukları için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecimde de koşulsuz sevgi ve yardımlarını sunan, günlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve kardeşime, sevgili eşim Vugar'a ve oğlum Alaz'a;

yürek dolusu teşekkür ederim.

II. KISALTMALAR

D.brevis: Demodex brevis

D.folliculorum: Demodex folliculorum

HIV: Human immunodeficiency virus (insan immünyetmezlik virüsü)

TLR-2: Toll Like Receptor 2

HLA: Human Leucocyte Antigen

SYDB: Standart yüzeyel deri biyopsisi

IL-8: İnterleukin 8

TNF alfa: Tümör necrosis factor alfa

B.oleronius: Bacillus oleronius

FDA: Food and Drug Administration

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

III. TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Primer ve sekonder demodikozisli hastaların karakteristik özellikleri	7
Tablo 2: Araştırmacı tarafından saptanan dermatolojik muayene bulguları ve skorları.....	24
Tablo 3: Hasta yakınmalarının değerlendirildiği anket ve skorları	25
Tablo 4: Tedavi öncesi dermatolojik muayene bulgularına ait toplam puanın, hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı	29
Tablo 5: Tedavi öncesi hasta yakınmaları anketinin toplam puanının hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı	30
Tablo 6: Tüm hastaların tedavi öncesi, birinci ve ikinci kontrollerinde yüzlerinin 3 alanından (alın, sağ yanak ve sol yanak) yapılan SYDB sonuçlarına göre saptanan ortalama demodeks sayıları	32
Tablo 7: Alın, sağ yanak ve sol yanaktan alınan SYDB ile saptanan ortalama demodeks sayılarının tedavi öncesi, 1. ve 2. kontrol değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 8: Eritem, kserozis ve foliküler çıkıntı şiddetlerinin tedavi öncesi, birinci ve ikinci kontrollerdeki ortalama skorlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 9: Birinci kontrolde araştırmacı muayene bulguları toplam skorlarının hasta sayısı ve yüzdeleri.....	35
Tablo 10: İkinci kontrolde araştırmacı muayene bulguları toplam skorunun hasta sayısı ve yüzdeleri	35
Tablo 11: Yanma, batma, kızarıklık, kuruluk ve kaşıntı şiddetlerinin tedavi öncesi, birinci ve ikinci kontrollerdeki ortalama değerleri ve başlangıç değerleriyle karşılaştırılması.....	37
Tablo 12: Birinci kontrolde hasta yakınmaları anketinin toplam puanının hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı	38
Tablo 13: İkinci kontrolde hasta yakınmaları anketinin toplam puanının hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı	38

IV. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Demodekslerin yaşam siklusu.....	4
Şekil 2: <i>D.folliculorum</i> ve <i>D.brevis</i> 'in anatomileri ve derideki lokalizasyonları	6



V. RESİM DİZİNİ

Resim 1: Triangular şekilde tanımlanan demodeks yumurtası. (x40)	15
Resim 2: SYDB esnasında kullanılan gereçler ve işlemin uygulanması.	23
Resim 3: (a) Tedavi öncesi <i>D.folliculorum</i> 'ların x40 büyütmede grup halinde görüntüsü (b) Tedavinin 1. haftasında kırmızı daire içinde transparanlığını kaybetmiş demodeks akarları (c) Tedavinin 3. haftasında <i>D.folliculorum</i> akarlarının cm^2 'deki azalmış sayıları ve kırmızı daire içinde boğumlanmış şekilleri	27



1. GİRİŞ

Demodeks akarları taksonomik olarak Artropod şubesi, Araknida sınıfı, Demodicidae ailesinin bir üyesi olup insan, kedi, köpek, sığır, domuz, koyun gibi memelilerin mikroflorasında doğal olarak bulunurlar.¹⁻⁸ İnsanda *Demodex brevis* (*D.brevis*) ve *Demodex folliculorum* (*D.folliculorum*) olmak üzere iki ayrı tipi bulunan bu akarlar deride pilosebase üniteye yerleşmekte olup, belirli bir yoğunluğa kadar normal flora üyesi olarak kabul edilmektedir.⁴⁻⁸ Demodeksler en sık yüz bölgesi olmak üzere dış kulak yoluna, saçlı deriye ve nadiren gövdeye yerleşebilmektedir.⁹ Araknida sınıfındaki parazitlerin vücutlarında ağız, 4 çift bacak, gövde ve kuyruk kısımları bulunur.¹⁰ Bu parazitlerin solunumu genellikle trakea yoluyla olur. Trakealar bir çift stigma ile dışarı açılır. Akarın vücudunu çevreleyen kitin iskeletiyle de transfüzyon yoluyla solunum gerçekleşebilir. Pilosebase üniteye bir demodeks akarının yaşam süresi ise ortalama 14-16 gün kadardır.^{11,12}

Demodikozis; pilosebase üniteye yerleşen *D.folliculorum* ve *D.brevis*'in neden olduğu bir grup deri hastalığıdır.⁴ İnsanda hastalık oluşturma patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.⁹ Demodikozis asemptomatik seyredilebilir; yüzde kuruluk, kızarıklık, yanma, batma, kaşıntı gibi semptomlara da neden olabilmektedir.¹³ Demodikozisin klinik olarak primer ve sekonder olmak üzere iki alt tipi vardır.⁴ Primer demodikozis genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, altta yatan bir dermatoz olmadan ve genellikle yüzde asimetrik tutulumla yol açan demodikozis tipidir. Genç erişkin dönemde daha çok görülen sekonder demodikozis ise sistemik veya lokal immunsupresyonla ilişkili olabilen veya altta yatan rozase, perioral dermatit, akne gibi bir dermatoz üzerine eklenen demodikozis tipidir.^{9,14,15} Burada yüzde daha yaygın ve simetrik bir tutulum olur ve bazen gövde tutulumu da tabloya eklenebilir.^{4,16}

Demodikozis tanısında en sık standart yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) kullanılmaktadır. Bu yöntemle deride 1 cm²'lik alanda 5'ten fazla demodeks akarının görülmesi demodikozis tanısı için yeterli olarak kabul edilmektedir.¹⁷

Demodikozis tedavisinde topikal ve sistemik birçok tedavi seçeneği bulunmakla beraber halen standart bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Topikal tedavi seçenekleri arasında en sık %5'lik permetrin krem, %0.75'lik metronidazol jel ve %1'lik metronidazol krem tercih edilmektedir. Benzil benzoat, lindan, krotamiton, sülfür gibi özellikle antiskabiyetik etkili topikal ilaçlarla ilgili de az sayıda çalışmalar vardır ve başarılı bulunmuştur.¹⁸ Bu ajanların çoğunda başarılı bir tedavi için tedavi sürelerinin altı aya kadar uzatılması önerilmektedir.¹⁹ Tedavinin bu kadar uzun sürmesi ve tedavi sürecinde gözlenen iritan kontakt dermatit gibi yan etkiler hastanın tedaviye uyumunu maalesef güçleştirmektedir.^{20,18} Sistemik tedavi seçenekleri arasında ise metronidazol, ornidazol, ivermektin ve doksisisiklin yer almaktadır. Sistemik ajanlardan özellikle azol grubu ilaçlarla görülen gastrointestinal yan etkiler, hastaların tedaviyi yarım bırakmasına neden olmaktadır. Diğer yandan ivermektinin ise insanların kullanımı için uygun topikal ve sistemik formu ülkemizde bulunmamaktadır.²¹

Dimetikon; şampuanlarda, deride bariyer oluşturup nem tutucu etkisinden faydalanmak üzere nemlendiricilerde, kozmetik ürünlerde, kontakt lenslerde, lubrikan amaçlı olarak kondomlarda bulunan ve pedikülozis kapitis tedavisinde son yıllarda başarılı bir şekilde kullanılan silikon yapısında bir maddedir.²² Pedikülozis kapitis tedavisinde çeşitli yüzdelerdeki formülasyonları denenmiş ve etkili bulunmuştur.²³⁻²⁵ Dimetikon bitin trakeasını tıkayarak boğulmalarına neden olan fiziksel etkili bir ajandır. Sistemik geçişi veya bilinen ciddi bir yan etkisi ise bildirilmemiştir ve okul çağı çocuklarında dahi kullanımı güvenli bulunmuştur. Pedikülozis kapitis tedavisinde yüksek etkinliği ve düşük yan etkisi olan bu tedaviye karşı herhangi bir direnç gelişimi ise bildirilmemiştir.^{23,24}

Bilgilerimize göre ulusal ve uluslararası literatürde dimetikonun demodikozis tedavisinde kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle başka bir parazitin neden olduğu demodikozisin tedavisinde de %4 dimetikonun etkili olup olmadığını araştırmak için çalışmamız planlandı. Bu amaçla SYDB'de 1 cm²'de 5'ten fazla demodeks sayısına sahip demodikozisli hastalar çalışmamıza alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve alınma kriterlerini karşılayan hastalara %4 dimetikon ve %96 siklometikon içeren sprey formundaki tedavi başlandı. Tedavinin başlangıcında, birinci haftasında ve tedavi bitimi olan üçüncü hafta sonunda; SYDB'ne göre saptanan cm²'deki

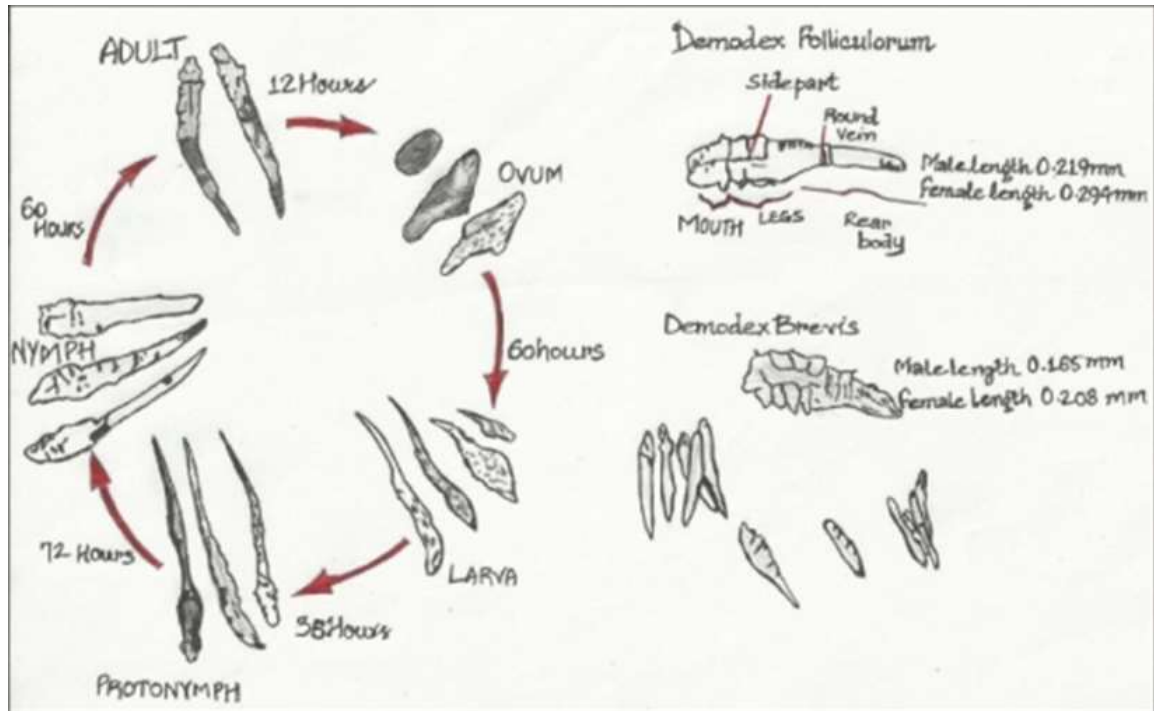
ortalama demodeks sayıları, muayene bulguları ve hasta semptomlarının değerlendirilmesi ile elde edilen skorlar karşılaştırılarak dimetikonun demodikozis tedavisinde etkili olup olmadığına bakıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demodeks Akarları

Demodeks akarları ilk olarak 1841 yılında Zürih'te Henle Jacob tarafından kurt olarak tanımlanmıştır.²⁶ Daha sonra 1842 yılında Berlin'de bir dermatolog olan Carl Gustav Theodor Simon tarafından ilk defa akar olarak nitelendirilmiş ve günümüze kadar olan 170 yıl boyunca bu tanımlamaya sadık kalınmıştır.²⁷ Demodeksler taksonomik olarak Artropod ailesi, Chelicerata şubesi, Arachnida sınıfı, Acarina takımı ve Demodex cinsine üyedir ve günümüze kadar 65 türü tanımlanmıştır. Bunlardan insanda bulunanlar *D.folliculorum* ve *D.brevis*'dir.¹ Demodeks akarı ile enfestasyon toplumda sıktır ve sağlıklı yetişkinlerdeki prevalansının %23-100 arasında olduğu tahmin edilmektedir.^{28,29} Erkeklerde kadınlara göre prevalansı daha yüksektir.³⁰ Demodeks akarlarının ilk olarak yenidoğan döneminde anne sütü alımı sırasında meme başı teması ile bulaştığı düşünülmektedir.³¹ Puberte döneminde artan sebum salgısıyla sayılarında artış olur.³¹ Yaşla birlikte derideki kolonizasyonu giderek artar ve yaşlı populasyondaki prevalansı %100'e ulaşır.^{32,33}

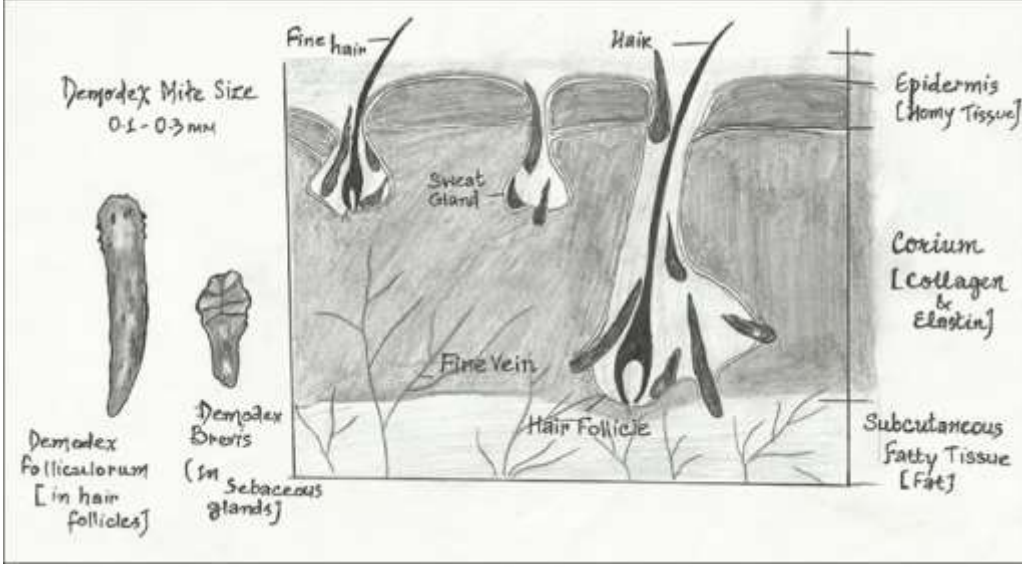


Şekil 1. Demodekslerin yaşam siklusu¹⁰

Demodekslerin uzun fuziform şekilli 0.1-0.3 mm uzunluğundaki vücutlarında ağız, 4 çift bacak, gövde ve kuyruk kısımları bulunur (Şekil 1 ve Şekil 2). Folikül içine yerleşen demodekslerin yaşam siklusu; yumurta, larva, protonimf, nimf ve erişkin form olarak devam eder ve tüm bu evreleri insan derisinde tamamlarlar. Dişi ve erkek demodeks akarı sebace folikül açıklığında internal fertilizasyonla çiftleşir. Çiftleşme genellikle geceleri olur. Gebe dişi sebace glanda penetre olur, döllenmiş yumurtalarını burada bekletir ve ölür. Yaklaşık 60 saat sonra larvalar oluşur. Larvaların erişkin döneme gelmesi 7 günü bulur. Erişkin demodeks akarı ortalama 4-6 gün kadar yaşar (Şekil 1). Kısaca bir demodeks akarının toplam yaşam süresi 14-16 gün sürer. Araknida sınıfına ait bu akarlar baktığımızda solunumları genellikle trakea, nadiren kitin tabaka yoluyla olmaktadır.¹⁰ Anüsleri olmaması nedeniyle yaşamları boyu atıklarını vücutlarında depolarlar ve yaşamlarının sona ermesi ile birlikte çözünürler ve bu atıklar etrafa saçılır.¹¹

Demodeksler vücutta yüz gibi sebace bezlerin daha yoğun olduğu bölgelere yerleşmektedir. *D.folliculorum* pilosebace üniteye folikülün sebace gland seviyesinin üzerinde yerleşirken; *D.brevis* ünitenin daha derinlerine, sebace glanda ve Meibomian bezlerine yerleşir.^{10,28,34} *D.folliculorum*, *D.brevis* göre daha uzundur ve folikülde kümeler halinde bulunmayı sever (Şekil 2). İnsan vücudunda yerleşim yerlerine bakıldığında *D.folliculorum*'un daha sık yüzdeki foliküllerde, *D.brevis*'in ise dış kulak yolu ve gövdede sebace glandların yoğun olduğu alanlarda daha sık yerleştiği görülmektedir.³⁵ Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda *D.folliculorum*'un, erkeklerde *D.brevis*'in daha yoğun olarak bulunduğu saptanmıştır.^{11,30}

Demodeksler insanda patojen olan *Sarcoptes scabiei* ve *Pediculosis capitis* gibi diğer parazitlere göre daha zararsızdır.⁴ Kedi ve köpek gibi diğer memelilerde ortaya çıkabilen demodikozis tablosu ise bazen ölümcül seyirli olabilmektedir.³⁶ Demodeks akarı 4 çift bacağının ucundaki pençeleri ve kesici ağız parçalarıyla deri bariyerini bozabilirken, sekresyonlarıyla veya öldüklerinde açığa çıkan kitin parçaları nedeniyle çok nadiren immünolojik ve alerjik reaksiyona neden olabilirler.¹⁹ Ancak insanlarda hastalık oluşturma patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.⁹



Şekil 2: *D.folliculorum* ve *D.brevis* 'in anatomileri ve derideki lokalizasyonları¹⁰

2.2. Demodikozis

Demodikozis pilosebase üniteye yerleşen demodeks akarları tarafından oluşturulan klinik bir tablodur.⁴ Bu terminoloji hakkında günümüzde kesin bir görüş birliği olmamakla beraber pitriyazis folikularum, rozaseiform dermatit, demodektik rozase, granulatöz rozase benzeri dermatit gibi çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Demodekslerin insanlarda oluşturduğu patolojik ve klinik belirtiler hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Bu parazitlerin rozase başta olmak üzere folikülit, papülopüstüler saçlı deri erüpsiyonu, perioral dermatit, seboreik dermatit, fasyal foliküler spinulosus, nonspesifik fasiyal pruritus, eozinofilik folikülit, demodeks granulomu, demodeks absesi, oral mukozanın sebese bezlerini tutan demodesidosis, demodeks ile ilişkili geçici akantolitik dermatit gibi pek çok dermatozun ve akneiform lezyonların etyolojilerinde rolleri olabileceği bildirilmiştir.³⁷⁻⁴⁴

Demodikozisin günümüzde sınıflandırılması ile ilgili henüz ortak bir görüş olmamasına rağmen en sık kullanılan sınıflandırmaya göre *klinik olarak*; **primer** ve **sekonder** alt tipleri vardır. Her iki alt tipin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Daha sık orta-ileri yaşlarda görülen **primer demodikozis**; yüzde özellikle periorifisyal bölgeye yerleşen asemptomatik veya hafif kaşıntı ve kserozis ile karakterize bir kliniğe sahiptir.^{4,16}

Öncesinde bilinen bir dermatolojik hastalık öyküsü yoktur ve rozasenin tersine eritem lezyonlardan sonra ortaya çıkar. Primer demodikozis diyebilmek için kısaca (i) öncesinde akne, rozase, periorifisyal dermatit gibi inflamatuvar bir tablonun olmaması (ii) aktif lezyonda demodeks akar yoğunluğunun gösterilmesi (iii) antiparaziter tedavi ile iyileşmenin gösterilmesi gerekmektedir.⁴ Antibiyotik tedavisi ile iyileşme, antiinflamatuvar nedenle olabileceği için demodikozis tanısını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilemez.⁴ **Sekonder demodikozis** ise; lokal veya sistemik immunsupresyon nedeniyle veya zemindeki akne, rozase, perioral dermatit gibi bir başka dermatoz varlığında derideki demodeks akar yoğunluğunun artmasıyla olur.^{4,16} İmmunsupresyon topikal immunsupresif veya immunmodulator ilaç kullanımı ile olabileceği gibi; sistemik immunsupresif-immunmodulator ilaç kullanımı, fototerapiye bağlı, HIV enfeksiyonu ve hematolojik maligniteler nedeniyle de olabilir.^{4,45-53}

Tablo 1: Primer ve sekonder demodikozisli hastaların karakteristik özellikleri¹⁶

	Primer demodikozis	Sekonder demodikozis
Geliştiği bölge	Normal deri üzerinde	Varolan dermatoz üzerinde
Kaşıntının ortaya çıkışı	Lezyonlarla beraber	Sonra
Semptomların ortaya çıkışı	Ani	Kademeli
Tetikleyen faktörler	Bilinmiyor	Emosyonel stres, beslenme, ekzojen?
Eritemin etyolojisi	İnflamatuvar	Anormal vasküler cevap?
Eritemin seyri	Tedavi ile geriler	Tedaviden sonra devam eder
Lezyonların klinik seyri	Papülopüstüllerden sonra eritem gelişir	Eritemden sonra papülopüstüller gelişir

Bazı yazarlar ise demodikozisi kliniğine göre değil *lezyon morfolojisine* göre sınıflandırmaktadır.¹ Buna sınıflandırmaya göre; **oligosemptomatik, eritemaskuamöz, papüler, papüloveziküler, papülopüstüler** ve **miks** olmak üzere 6 alt tipe ayrılmıştır.¹ Demodikozisi sınıflandırmada kullanılan bir diğer düşünce de; konağın demodeks akarına karşı gösterdiği *immun yanıtın*, klinik tablonun belirleyicisi olduğudur. Bu düşünceden yola çıkarak demodikozis, **inflamatuvar** ve **non-inflamatuvar** olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.⁵⁷ Benzer şekilde immun yanıtı göre yapılan bir diğer sınıflandırmada da demodikozis; **pitriyazis folikulorum** ve **rozase benzeri demodikozis** olarak iki alt sınıfta tanımlanmıştır.^{3,54}

Enfeksiyöz bir hastalığı tanımlarken kullandığımız Koch postulatına göre demodikozis; enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanamaz.⁴ Kısaca bahsetmek gerekirse Koch postulatında (i) hastalık spesifik bir etken tarafından oluşturulmalı (ii) etken izole edilmeli ve saf kültür halinde üretilmeli (iii) sağlam deney hayvanına verildiğinde aynı hastalığı oluşturmalı (iv) deney hayvanından da tekrar saf kültür halinde üretilebilmeli.⁵⁵ Buna göre demodeks akarları Koch postulatı kriterlerini karşılamamaktadır.⁵⁶ Buna göre demodikozis hastalığı, demodeks akarı ile enfestasyon olarak yorumlanmamaktadır. Aslında demodeks akarına karşı konağın verdiği immun yanıt, hastalığın klinik tablosunun nasıl olacağını belirlemektedir.⁵⁶ Görüldüğü üzere, literatürdeki tüm verilere baktığımızda son yıllarda bilinirliği artan demodikozisin sınıflandırmasında ve etyopatogenezinde henüz tam bir görüş birliği yoktur.^{4,16,57}

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde demodeks akarlarının immunolojik yanıtı nasıl tetiklediği ve inflamatuvar olayları nasıl başlattığı henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu konudaki bilgilerimiz daha çok rozase ile demodikozis arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara dayanır. Rozase hastalarında pilosebace ünitede yerleşen *D.folliculorum*, doğal immunitiyi özellikle katelisidin (LL37) üzerinden uyarmaktadır.⁵⁸ Rozase hastalarının deri biyopsilerine yapılan immun boyamalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla katelisidine rastlanmıştır.⁵⁹ Katelisidin kemotaksis ve anjiogenezde rolleri vardır. Neovaskülarizasyona neden olarak rozase hastalarındaki eritematöz ve telenjiektatik

görünümün sorumlularından biri olarak görülmektedir. Aynı zamanda bu damarlanma artışı demodeks parazitlerinin gelişimine de katkıda bulunur.⁵⁸ Demodeks akarlarının Toll-like Receptor-2 (TLR-2) yanıtını azaltarak immun sistemden kaçıp, canlılıklarını devam ettirdikleri düşünülmektedir.⁶⁰

Demodeks ile enfestasyona yatkınlığın araştırıldığı HLA (Human Leucocyte Antigen) çalışmalarında; Cw2 fenotipine sahip kişilerin hastalığa daha yatkın oldukları gösterilmiştir. HLA A2 fenotipine sahip olmak ise enfestasyondan koruyucu olarak bildirilmiştir. HLA A2 alleleline sahip olmayan kişilerde fonksiyonel olan lökositlerin yanıtı azalır, CD8 lenfositler azalır ve IgA antikorlarından zengin bir humoral yanıt oluşur. Bu humoral yanıt paraziti yok etmek için yetersiz olmakla beraber, yoğun inflamasyonun da oluşmasına neden olur.⁶¹

Diğer yandan papülopüstüler rozase hastalarından izole edilen demodeks akarlarının barsaklarında *Bacillus oleronius* (*B.oleronius*) bakterisi izole edilmiş olup aynı hastaların serumlarında bu bakteriye karşı yüksek seviyede immun yanıt oluşumu gösterilmiştir.⁶² Eritemotelenjiektazik tip rozase hastalarında yapılan bir çalışmada da hastaların deri floralarında *B.oleronius* bakterisine ait iki proteine karşı hastaların serumlarında yüksek antikor düzeyi gösterilmiştir. Rozase hastalarında demodeks akar sayısı arttıkça bu antijenik proteinlerin de salınımı artmış ve pilosebace üniteden sızmaları neticesinde nötrofillerin uyarılması ile inflamatuvar reaksiyon gelişimi gözlenmiştir.⁶³ Demodeks sayısı yüksek bulunan rozase hastalarında antibiyotik tedavisi ile klinik iyileşme sağlanması; etyopatogeneizde inflamasyonu tetikleyen bir bakteriyel etkenin veya etkenlerin rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir.⁶³ Sonuç olarak demodikozisde etyopatogenetik faktörler konusunda çalışmalar devam etmektedir.

2.4. Klinik Özellikler

Demodeks akarları genellikle yüz, gövde, saçlı deri gibi sebace bezlerin yoğun olduğu bölgelere yerleşmektedir. Ancak en sık yüz bölgesinde klinik bulgulara neden olmaktadır. Yüz bölgesinde akarların en yoğun olduğu bölgeler ise alın, yanak, göz kapakları,

nazolabial oluklar ve burundur.³⁵ Seyrek olarak da boyun, saçlı deri, kulak, göğüs, meme başı ve genital bölgelere yerleştikleri bildirilmiştir.⁶⁴ Demodeks akarları ile bugüne kadar folikülit^{37,65,66}, papülopüstüler ve granulatöz rozase,^{17,67-70} seboreik dermatit,^{71,72} perioral dermatit,⁷³ ve saçlı deri folikülit olmak üzere birçok dermatolojik hastalık arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁷⁴⁻⁷⁸

Hangi demodeks türüyle enfeste olduğuna bağlı olarak demodikoziste klinik tablo değişebilmektedir. *D.brevis* pilosebase ünitede daha derinlere yerleşmeyi severek sebace glandlara penetre olur. Yüzde özellikle malar bölgelere simetrik yerleşerek papülopüstüler erupsiyona neden olur. *D.folliculorum* ise pilosebase ünitede sebace gland seviyesinin üzerine yerleşmeyi ve *D.brevis* gibi izole bulunmaktan ziyade kümeler halinde bulunmayı sever. Bu nedenle klinikte alında ve burun bölgesinde skuam, hafif eritem ve foliküler çıkıntı şeklinde bir görüntüye neden olur.¹⁶

Demodikozis sınıflandırması ile ilgili geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar olmaması nedeniyle üzerinde uzlaşmaya varılmış ortak görüşler bulunmamaktadır. Demodeks akarlarının sorumlu tutulduğu klinik tabloları şu şekilde sıralayabiliriz;

a. Pitriyazis folikülorum; folikülden demodeks akarlarının ve keratinin dışarı çıkarak foliküler dikensi çıkıntı oluşturduğu tabloya denir. Bu duruma inflamasyon eşlik ederse eritemli görünüm oluşur veya hiç inflamasyon bulgusu yani eritem görülmeyebilir.^{4,31,57} Pitriyazis folikülorumda hastalar genellikle yüzlerinde kuruluk, hafif kaşıntı ve hafif kızarıklık yakınmaları ile başvururlar. Anamnezlerinde kuruluk nedeniyle yüzlerini seyrek yıkama veya hiç yıkamama ve sık nemlendirici kullanımı öyküleri çok tipiktir.⁵⁷ Pilosebase üniteye yerleşen demodeks akarlarının, sebum akışını aksattığı veya sebum ile beslenip deri için gerekli olan sebumu tüketerek kuruluğa neden olduğu düşünülmektedir. Dermatolojik muayenede özellikle yanaklara yerleşen foliküler çıkıntılar görülür ve lezyonlara dokunmakla zımpara kağıdı hissi alınır.^{76,77} Pitriyazis folikülorum hastalarının dermatolojik muayenelerinde zımpara kağıdı veya rende hissi terimleri çok defa kullanılmasına rağmen hastalığa özgü bir bulgu değildir. Trikostasis, uleritema ofryogenes, dışa açılmış komedonlar, liken spinulosus, firinoderma, foliküler mikozis fungoides gibi hastalıklarda da benzer şekilde palpasyonla aynı bulguya rastlanabilmektedir.⁷⁸ Bu bulguya

rastlanıldığında, dermoskopik inceleme yapılması önerilmektedir. Dermoskopide demodeks akarlarının kuyrukları görülebilir, ancak bu incelemeyle akarları tanımak deneyim gerektirir.⁷⁹ Alınan standart yüzeysel deri biyopsisinin mikroskop altında incelemesinde; demodeks akarları ile keratin tıkaçlar kolaylıkla birbirinden ayırtedilebilir.¹⁸

b. Rozase benzeri demodikozis (Rozaseiform dermatit): Rozase benzeri demodikozisin klinik görünümü rozaseye oldukça benzer olabilir; lezyon lokalizasyonlarındaki farklılık ile birbirlerinden ayrılabilirler.¹⁶ Rozaseiform demodikoziste lezyonlar periorbital, perioral, periaurikular bölgeler gibi periorifisyal alanlara yerleşmeyi severken rozasede lezyonlar burun ve yanakta lokalize olmaya eğilimlidir.⁴ Ayrıca rozasenin çeşitli tetikleyicilerle olan alevlenme ve remisyon dönemleri varken rozaseiform demodikoziste klinik daha stabildir.¹⁶ Rozase flushing, eritem, telenjiektazi ve papülopüstüllerle karakterize kronik bir dermatozdur. Günümüze kadar rozase ve demodeks ilişkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kırk sekiz rozase hastasını içeren bir çalışmada; sağlıklı kontrollere göre rozasea hastalarında *D.folliculorum*'a 5.7 kat fazla rastlanmıştır.⁵⁸ Kırk dokuz rozase hastasını içeren başka bir çalışmada ise, rozase hastalarından yapılan SYDB'de ortalama 10 demodeks akarı görülürken, sağlıklı kontrollerde bu sayı ortalama olarak 1'in altında bulunmuştur.¹⁷ Ayrıca papülopüstüller rozase tedavisinde topikal ve sistemik ivermektin tedavisinin klinik tabloda iyileşme sağlaması da, inflamasyonun patogenezinde demodekslerin rolü olabileceğini göstermiştir.⁸⁰ Rozasenin prevalansı toplumdan topluma değişmekle birlikte % 1-22 arasındayken, demodikozisin prevalansının %23-100 olması; demodeks-rozase ilişkisinin çift yönlü olmadığını, rozase etyopatogenezinde başka faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir.⁸¹

c. Blefarit; göz kapağının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır.⁸² Demodeks akarlarının blefarit etyolojisindeki rolü çoğu kere gösterilmiş ve antiparaziter tedavi yaklaşımlarıyla tablo iyileştirilmiştir. Herhangi bir oküler hastalık teşhisi olmayan, kronik blefarit hastalarında kirpik çekilip bakıldığında demodeks akarları gösterilmiş ve akarın çeşitli tedavilerle eradikasyonu sonrası blefarit tablosunun düzeldiği gösterilmiştir.^{83,84} Rozase hastalarına genellikle blefaritin eşlik etmesi ve blefarit etkeni olarak çoğu kez demodeks akarının gösterilmesi; rozase etyolojisinde demodeks akarının rolünü de güçlendirmiştir.⁸⁵

Bu nedenle demodeks pozitifliği saptanan yüz lezyonu olan hastalarda; demodeks akarlarının tam eradikasyonuna yardımcı olması açısından, göz muayenesi yapılması ve akar tespit edilirse bu bölgenin de tedavi edilmesi önerilmektedir.⁸⁶

d. Demodeks foliküliti; yetişkin erkek hastalarda sık karşımıza çıkar. Yüzde rozasea benzeri eritemli papülopüstülleri olan ve standart rozasea tedavisi ile iyileşmeyen, herhangi bir bakteriyel patojen etkeni gösterilememiş hastalarda demodeks foliküliti akla gelmelidir.^{31,66} Klinikte kaşıntılı foliküler skuamlı lezyonlar ve püstüller görülür ve bazen bu bulgulara kuruluk da eşlik edebilir. Yüzde olabileceği gibi gövdede özellikle sırtta da demodeks folikülitine rastlanabilir.⁷⁷

Demodeks foliküliti HIV (Human Immundeficiency Virus) enfeksiyonu, diyabetes mellitus, hematolojik malignite gibi immunsupresif bir hastalığı olan hastalarda daha sık görülmektedir.³¹ HIV(+) hastalarda yüzde ve sırtta kuruluk ve kaşıntı şeklinde semptom veren ve klinik olarak kserozis veya liken spinulosus olarak tanı konulan hastalarda etken patojen olarak demodeks akarları gösterilmiştir.⁸⁷⁻⁸⁹

e. Demodeks granülomu ile ilgili olgu bazında bildiriler yapılmıştır. Granulomatöz dermatit veya granulomatöz rozase ön tanılarıyla takip edilen hastalardan yapılan deri biyopsisinde, ektrafoliküler yerleşimli demodeks akarları gösterilmiş ve bu demodeks akarlarının granülom oluşturacak şekilde lenfosit, nötrofil ve histiyosit ile çevrelendiği gösterilmiştir. Bu hastaların sistemik antiparaziter tedavi ile iyileştiği bildirilmiştir.⁹⁰⁻⁹²

Demodeks akarı yalnızca; bu zamana kadar daha çok karşılaştığımız ve aşına olduğumuz rozase, seboreik dermatit, folikülit gibi tablolarda veya sadece immunsupresif durumlarda akla gelmemelidir. İzole papül ve püstüller, granulomatöz papüller , foliküler dikensi çıkıntılar varlığında da her yaşta hastada akla gelmeli ve tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

2.5. Tanı

Demodikozis tanısında paraziti göstermek için folikül içeriğinin, püstül içeriğinin ve skuamlı lezyonlarda kazıntının lama yayılarak mikroskopta incelenmesi, kirpiğin çekilerek mikroskopta incelenmesi, selofan bant yöntemi ve siyanoakrilat ile yapılan standart yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca dermoskopik inceleme, konfokal mikroskopi ve yüksek çözünürlüklü optik koherans tomografi gibi tanı yöntemleri de son yıllarda gündeme gelmiştir.^{19,57,79,93-96} Dermoskopik incelemede demodeks akarlarının kuyrukları görülebilir. Dermoskopik inceleme pratik ve kolay bir inceleme olmakla beraber bu incelemeyle akarların tanınması deneyim gerektirir.⁷⁹ Ek olarak deri biyopsisi ile histopatolojik olarak folikül içerisinde veya sebace bezde demodeks akarı gösterilebilir.^{61,97,98}

Demodikozis tanısında bir tanı yöntemi seçerken yöntemin tanı koyduruculuğunun yüksek, kolay, ucuz, ulaşılabilir, hasta için makul ve tedavi takibinde kullanılabilir olması önemlidir. Bu amaçla en sık kullanılan tanı yöntemi SYDB' dir.¹⁸ Bu incelemede 1 cm² 'lik alanda 5'ten fazla demodeks akarının varlığı demodikozis tanısını desteklemektedir.¹⁸

2.5.1. Standart Yüzeysel Deri Biyopsisi (SYDB)

Yukarıda sıralanan şartlara sahip olması nedeniyle SYDB demodikozis tanısında en çok kullanılan tanı yöntemidir.^{18,97} Bu teknik ile 1cm²'lik alandaki demodeks sayısı değerlendirilir. Bir cm²'deki demodeks sayısı; demodeks yoğunluğu olarak tanımlanır ve >5 olması demodikozis tanısı için yeterli kabul edilmektedir.¹⁸

SYDB için; alkol, siyanoakrilat yapıştırıcı, lam, lamel, immersiyon yağı ve mikroskop gereklidir. Öncelikli olarak lam üzerinde deriye yapıştırılmayacak tarafta 1 cm² lik alan işaretlenir. Hem lamın yapıştırılacağı lezyon alanı hem de lamın yapıştırılacak yüzü alkol ile temizlenir; böylelikle yapıştırıcılık arttırılmış olunur. Lam üzerindeki 1 cm² lik alana bir damla siyanoakrilat yapıştırıcı damlatılır ve alkolle temizlenmiş olan lezyonlu alana lam temas ettirilir. Hem alkolle temizleme sürecinde hem de siyanoakrilatın uçucu olması nedeniyle lamın yapıştırıldığı süre boyunca hastaya gözlerini kapatması söylenerek

oluşabilecek göz hassasiyeti önlenmeye çalışılır ve 1-2 dk içerisinde siyanoakrilat kurur. Lam deriden yavaş bir şekilde nazıkçe kaldırılır. Böylelikle derinin en üst tabakası olan stratum korneum tabakası ve kıl folikülleri lama yapışık olarak alınmış olur. Zorunlu ektoparazit olan demodeksler dış ortamda uzun süre yaşayamadıkları ve hareket ederek ortamdaki uzaklaşabilecekleri için alınan örnek olabildiğince hızlı şekilde mikroskopta incelenmelidir. İncelenen lama 1-2 damla immersiyon yağı damlatılıp lamel ile kapatılarak mikroskopta küçük büyütmede (x20,x40) incelenmelidir. Bir cm²'lik alanda 5'ten fazla sayıda demodeks görülmesi demodikozis tanısı için yeterlidir.^{17,57,97,99}

SYDB demodeks sayısı hesaplanmasına ek olarak; canlı demodeksler, ölü demodeksler ve demodeks yumurtaları hakkında da bilgi verir. Bunları görebilmek tedavi takibinde; tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından da avantaj sağlamaktadır.⁹³

Alınan örneğin mikroskopik incelemesinde genellikle *D.brevis* tek tek görülürken, *D.folliculorum* ise gruplar halinde görülür. Canlı akarlar ekstremitelerini ve başını hareket ettirebilir. Ölü akarlar ise transparanlığını kısmen kaybetmiş, gövdesi boyunca yer yer boğumlanmış, büzüşmüş görünümde olurlar ve hareket etmezler. Tecrübeli kişiler tarafından yumurtalar da seçilebilir.^{35,93} Yumurtalar için triangular, ok başı şeklinde veya meşe palamudu benzeri tanımlamalar yapılmıştır (Resim 1)

Bazen ilk denemede parazit lama yapışmayabilir. Eğer klinik şüphe devam ediyorsa; aynı bölgeye tekrarlayan uygulamalar yapılabilir ve yapıştırıcılığı arttırmak için alkol yerine eter kullanılabilir. Ancak pratikte eter çok uçucu olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir.⁹³



Resim 1: Triangular şekilde tanımlanan demodeks yumurtası.⁴⁵ (x40)

İşlem sonrasında hastaların yüzünde geçici olan hafif bir eritem oluşabilir. Bazen küçük bir miktar siyanoakrilat deriye yapışık kalabilir, ancak 1-2 gün içerisinde deriden kolaylıkla kendiliğinden ayrılır. Hastalar lamın deriden ayrılması sırasında, kıl foliküllerinin çekilmesine bağlı hafif miktarda yanma hissedebilir. İşleme bağlı olarak kalıcı eritem, pigmentasyon ve skar gibi bir komplikasyonlar şimdiye kadar bildirilmemiştir.¹⁷

2.6. Tedavi

Demodikozis tedavisinde öncelikli amaç akar sayısını azaltmak ve hastanın klinik olarak da semptomlar açısından düzelmesinin sağlanması olmalıdır.^{4,100} Demodikozis tedavisinde hala standardize edilmiş bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Topikal tedaviler bazen tek başına yeterliyken, bazen sistemik tedavilerle kombinasyon gerekmektedir. Özellikle *D.brevis*'in derin yerleşimi nedeniyle topikal tedavi yeterli olmayabilir. Tedavide istenen hedefe ulaşabilmek için tedavi süresinin 2-12 aya kadar uzatılması gerekebilir.¹⁹

2.6.1. Topikal Tedaviler

Literatürde adı geçen topikal antiparaziter tedaviler %0.75-2'lik metronidazol, %5'lik permetrin, %10'luk krotomiton, %12'lik benzil benzoat, %1'lik ivermektin, %10'luk sublime sülfür ve %3'lük sülfürdür.^{17,18} Bu ajanlardan ülkemizde %0.75'lik metronidazol jel, %1'lik metronidazol krem, %5'lik permetrin krem hazır preparat olarak; sublime sülfür, lindan, krotomiton, benzil benzoat majistral formüllere reçete edilebilecek şekilde bulunmaktadır. İvermektinin ise ülkemizde insanların kullanımı için uygun topikal veya sistemik olarak herhangi bir formu bulunmamaktadır.²¹

a.Metronidazol: Bir nitroimidazol türevidir olan bu ilaç, anaerob bakteriler ve bazı parazitlerin hücreleri içinde serbest radikal oluşumu ile DNA sentezini bozarak etki eder. Ülkemizde topikal form olarak %1'lik metronidazol krem ve %0.75'lik metronidazol jel şeklinde iki ayrı preparatı vardır. Yan etki açısından oldukça güvenilir bir ajandır. Rozasde günde 1 kez uygulanması yeterliyken,¹⁰¹ demodikozis ile ilgili yapılan çalışmalarda hem jel hem krem formu denenmiş ve günde 2 kez kullanımı önerilmektedir.^{18,102} Tedavi süresi ile ilgili netlik olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada akarisidal etkisinin 60.günde meydana geldiği bildirilmiştir.¹⁰² Metronidazolün gebelik kategorisi B'dir.¹⁰³

Yapılan çalışmalarda *D.folliculorum* sayısını anlamlı şekilde azalttığı, ancak akarisidal etki açısından permetrine üstün olmadığı görülmüştür.^{102,104} Metronidazol kullanılan grupta permetrinden farklı olarak, klinik olarak eritemde ve püstül sayısında daha belirgin azalma olduğu belirtilmiştir.¹⁰²

b.Permetrin: Piretroid grubu bir insektisittir. Hücrenin sodyum kanalının kapanmasını yavaşlatarak hücreyi hiperpolarize eder, sinir bloğuna neden olarak solunum ve hareket felci meydana getirir. Bu yolla insektisit ve skabisid etki gösterir. Ancak memeli hücrelerine toksik etkileri vardır. Gebelik kategorisi B'dir.¹⁰⁴

Demodeks sayısını azaltmadaki etkisi günde 1 kez kullanımında 8.haftada meydana gelirken,¹⁶ günde 2 kez kullanımında 2.haftada meydana geldiği gösterilmiştir.^{72,102}

Demodikoziste permetrin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda orta hafif şiddette geçici kuruluk, yanma, batma hissi, kızarıklık, papül, püstül ve ödem gibi yan etkiler bildirilmiştir.^{72,105}

Topikal ajanlar arasında diğer ajanlarla kıyaslandığında %5'lik permetrinin demodeks akar sayısını azaltmak bakımından daha etkili bir ajan olduğu bildirilmiştir.⁹ Ancak yan etki olarak sıklıkla bildirilen lokal irritasyon tedavinin dezavantajı olarak sayılabilir. Bu yan etkiler bazen topikal kortikosteroidlerle kontrol altına alınmış, bazen de tedavinin bırakılmasına neden olmuştur.^{18,105,106}

c.İvermektin: Makrolid grubu antibiyotik olup antibakteriyel etkinliği bulunmayan, avermektin türevi antiparaziter bir ilaçtır. Glutamat kapı klor kanallarına bağlanıp hiperpolarizasyonla parazitte gevşek paraliziye ve ölüme neden olur.¹⁰⁷ Gebelik kategorisi C'dir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından papülopüstüler rozasede kullanımına onay verilmiştir, ancak ülkemizde insanların kullanımı için uygun bir preparatı yoktur.^{21,80}

Demodikozis tedavisinde kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda demodeks sayısı fazla olan papülopüstüler rozase hastalarında günde 1 kez ivermektin krem kullanımının demodeks sayılarını 6.haftada azalttığı, interlökin 8(IL-8), LL-37, HBD3, Toll Like Receptor 4 (TLR4) ve Tumor Necrosis Factor alfa (TNF alfa) gibi inflamatuvar mediyatörleri ise anlamlı şekilde azaltarak antiinflamatuvar etki meydana getirdiği gösterilmiştir. Rozase hastalarında tedavi sonrası remisyon sürelerinin metronidazol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ivermektinin daha uzun remisyon süresine ve düşük relaps oranına sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁸

2.6.2. Sistemik Tedaviler

Literatürde yer alan, bu zamana kadar demodikozis tedavisinde kullanılan sistemik antiparaziter ilaçlar metronidazol, ornidazol, ivermektin ve makrolidlerdir.¹⁰⁹⁻¹¹²

a. Metronidazol ve Ornidazol: hücre içinde serbest radikal oluşumu ile hücrenin DNA sentezini bozar ve apoptozise neden olurlar.¹⁰⁹ Demodikozis tedavisinde sistemik metronidazol ve ornidazolün etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olup bu çalışmalarda 2 hafta süreyle metronidazol 4x200 mg dozda, ornidazol ise 2x500 mg dozda kullanılmıştır. Çalışmalar kısıtlı hasta sayıları ile yapılmış ve az sayıda olduğu için tedavi süresi ve dozu ile ilgili henüz görüş birliği yoktur.¹⁰⁶ Ancak ornidazol, metronidazole göre daha uzun yarı ömürlü ve daha az yan etkilidir.¹⁰⁶ Metronidazolün bilinen yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgili olup kusma, ishal, karın ağrısı, ağızda metalik tat olarak sayılabilir. Nadiren de periferik nöropati yapabilir.¹⁰⁹

b. İvermektin: Omurgalıların glutamat kapılı iyon kanallarına bağlanarak etki eder. Demodikozis tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda 200 mcg/kg dozda, bir hafta arayla toplamda iki kez olacak şekilde kullanılmış ve 14.gün kontrollerinde demodeks sayılarını azalttığı gösterilmiştir.¹¹⁰ Demodeks sayıları yüksek rozase hastalarında tek başına oral ivermektin ile oral ivermektin-oral metronidazol kombinasyonu karşılaştırılmış ve kombine tedavinin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmayla aynı zamanda tek başına oral ivermektin kullanımının da demodeks akar sayısını anlamlı ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır.¹¹⁰ İvermektin, insanda kan beyin bariyerini geçemediği için sistemik kullanımında sinir sistemine ait yan etki görülmez.¹¹¹

c.Makrolidler : Çoğunlukla gram pozitif, az miktarda da gram negatif bakterilere karşı etkili olan makrolid grubu antibiyotiklerin, demodeks parazitinin sindirim sisteminde yaşayan *B.oleronius* bakterisine karşı etkili oldukları gösterilmiş ve eritmotelenjiektazik tip rozase hastalarında bu antibiyotiklerin kullanımıyla klinik iyileşme olduğu gösterilmiştir.⁶³ Ancak parazit sayısı üzerine etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Son yıllarda dirençli rozasede sistemik isotretinoin kullanımı gündeme gelmiştir, ancak henüz FDA tarafından onay verilmemiştir.¹¹² Demodikozis tedavisinde kullanımıyla ilgili bir çalışma ise literatürde bilgimize göre bulunmamaktadır.

2.7. Dimetikon

Dimetikon (Dimethicone), polidimetilsiloksan veya PDMS olarak da bilinen silikon bazlı polimer yapıda bir maddedir. Piyasada birçok kozmetik üründe, bakım kremlerinde, şampuanlarda, saç kremlerinde, kondomlarda ve kontakt lenslerde bulunmaktadır. FDA tarafından kişisel bakım ürünlerinde kullanılması onaylanmıştır. Deride geçici bariyer oluşturarak, oklüzif etkiyle epidermis içinde su tutucu olması nedeniyle nemlendirici olarak kullanılmaktadır.¹¹³

Dimetikon içerikli ilaçlar dermatolojide en çok pedikülozis kapitis tedavisinde kullanılmaktadır. Deri ve saçlı deri üzerine topikal olarak uygulanan, pedikülozis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan dimetikon, Avrupa ve Avustralya'daki tedavi kılavuzlarında birinci seçenek, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kılavuzlarında ise alternatif tedavi ajanı olarak önerilmektedir. Mekanik etkili bir ajan olup, insanlarda deriden emilip sistemik dolaşıma geçmediği düşünülmektedir. Bitleri çepeçevre sararak hareketsiz kalmalarına, solunum yollarını tıkayarak boğulmalarına ve barsaklarını doldurarak parçalanmalarına neden olan mekanik etkili bir ajandır.^{23,114,115}

Dimetikonun pedikülozis kapitise karşı %4-100 arasında değişen konsantrasyonun etkinliğini değerlendiren in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda %4 dimetikon ve %96 siklometikon içeren ilacın baş biti tedavisinde başarı oranı %97 olarak bildirilmiştir.²³⁻²⁵ Demodikozis tedavisinde ise bilgilerimize göre dimetikonun kullanıldığı bir çalışma veya olgu sunumu bulunmamaktadır.

2.8. Genel Önlemler ve Öneriler

Demodikozis tedavisinde yeterli yanıt almak için akarisidal ilaçların kullanımına ek olarak yüz ve kirpik temizliği önerilmelidir. Bu nedenle yüzün günde 2-3 defa çay ağacı yağı içeren sindetlerle temizlenmesi önerilmektedir.¹⁹ Durulama sonrasında yüzün kağıt

havlu ile kurulanması, yastık kılıflarının mümkünse günlük olarak sık değiştirilmesi ve ütülenmesi akarın veya yumurtalarının deri dışında barınmasını önlemek açısından önemlidir. Makyaj alışkanlıkları açısından hastalar mutlaka sorgulanmalıdır. Akarın barınabileceği açık kaptaki makyaj malzemelerinin kullanımından kaçınılmalı, yüz fırçaları günlük olarak sıcak su ve sabun ile yıkanmalıdır.¹⁹ Akar kirpik diplerine de yerleştieği için; yüz temizliğinde kirpik dibi temizliğine de dikkat edilmelidir. Bu amaçla demodeks blefaritinde çay ağacı yağı içeren temizleyiciler önerilmektedir.¹¹⁶ Hastaların yüzlerinde kuruluk yakınması olduğunda nemlendirici kullanımı da önerilebilir.^{117,118}



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na Mart 2019-Ekim 2019 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzeri demodikozis tanısı alan 25 hasta dahil edildi. Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı(Etik kurul no: KİA-19/19). Çalışmanın finansal desteği sorumlu araştırmacı tarafından karşılandı.

3.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. Klinik bulgular ve SYDB ile demodikozis tanısı almış olmak ve çalışmaya yazılı onay vermiş olmak
2. Topikal antiparaziter ilaçların en az 1 hafta önce kesilmiş olması
3. Sistemik antiparaziter ilaçların en az 4 hafta önce kesilmiş olması
- 4.Enlamasyon belirtilerini baskılayabilecekleri göz önünde tutularak antiinflamatuvar ilaçların en az 4 hafta önce kesilmiş olması

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışmaya alınmama kriterleri;

1. Gebelik veya emzirme
2. Topikal veya sistemik immunsupresif ilaç kullanımı
3. Doğuştan veya edinsel immünyetmezlik tablosunun olması
4. Bir ay öncesine kadar isotretinoin tedavisi almış veya halen alıyor olmak
5. Yüzü etkileyebilen başka bir deri hastalığının varlığı
6. Dimetikon ve siklometikona karşı daha önce kontakt duyarlılık gelişim öyküsü

3.2. Çalışma Planı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan klinik bulguları mevcut olan ve SYDB'de 5'in üzerinde demodeks paraziti saptanan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmamıza alındı. Hastalara çalışmayla ilgili bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Hastaların anamnez bilgilerini içeren hasta takip formu doldurulduktan sonra demodeks akar yoğunluğuna bakmak için alın, sağ ve sol yanaktan standart yüzeysel deri biyopsisi yapıldı. Ancak aynı gün içinde yüzeysel deri biyopsisi yapılan bölgeden ikinci kez biyopsi tekrarlanmadı.

Standart yüzeysel deri biyopsisi yöntemi ile örneklerin toplanması (Resim 2);

1. Üç adet lamin üzerine materyalin alındığı bölgeler baş harfleri ile yazılarak cetvel ile kare şeklinde 1 cm²'lik alan çizildi.
2. Lamaların çizilmemiş olan diğer yüzü artefaktlardan arındırmak için alkolle silindi.
3. Lamaların alkolle silinen yüzeylerinde işaretli alana 1 damla siyanoakrilat yapıştırıcı damlatıldı.
4. Hastanın yüzüne işlem öncesinde krem, losyon veya makyaj malzemesi sürülmemiş olmasına dikkat edildi; sürülmüş ise alkolle temizlendi.
5. Hazırlanan lamalar örnek alınacak bölgelere yapıştırılarak 1 dakika bekletildikten sonra yavaşça kaldırıldı.
6. Alınan materyal üzerine 2-3 damla imersiyon yağı damlatılıp üzeri lamel ile kapatıldı.

7. Hazırlanan preparat bekletilmeden mikroskopta x10'luk büyütmede alan taraması yapıldıktan sonra sırasıyla x40'luk ve x100'lük büyütmede işaretli alan taranarak *D. folliculorum* ve *D.brevis* sayılarına bakıldı.
8. Üç farklı yerden alınan örneklerde, 1 cm²'deki demodeks akar sayısı ve bunların ortalaması alındı; üç alandan birinde veya üç alanın ortalaması >5/cm² olan hastalar çalışmaya dahil edildi.



Resim 2: SYDB esnasında kullanılan gereçler ve işlemin uygulanması.







Araştırmacı tarafından *eritem*, *kserozis*, *foliküler çıkıntı*, *papül*, *püstül* ve *hiperpigmentasyon* gibi dermatolojik bulguları 0'dan 3'e kadar skorlanarak kaydedildi (Tablo 2). Hastaların demodikozis ile ilgili yakınmalarını derecelendirmek için *yanma*, *batma*, *kaşıntı*, *kızarıklık*, *kuruluk* parametrelerinin 0'dan 5'e kadar skorlandığı bir anket yapıldı (Tablo 3).

Tablo 2: Araştırmacı tarafından saptanan dermatolojik muayene bulguları ve skorları

Klinik Muayene Bulguları	Var (1 puan: 😊 2 puan: 😐 3 puan: 😞)	Yok(0)
Eritem		
Kserozis		
Foliküler ıkıntılar		
Papül		
Püstül		
Hiperpigmentasyon		

0-6 puan: Hafif	7-12 puan: Orta	13-18 puan: Şiddetli
------------------------	------------------------	-----------------------------

Tablo 3: Hasta yakınmalarının değerlendirildiği anket ve skorları

Hasta Yakınmaları	0 	1 	2 	3 	4 	5 
Yanma						
Batma						
Kaşıntı						
Kızarıklık						
Kuruluk						

0-5 puan:	6-10 puan:	11-15 puan:	16-20 puan:	21-25 puan:
Çok hafif	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli

Hastalara %4 dimetikon + %96 siklometikon içeren Pedikap ® isimli sprey verilerek akşam uyumadan önce ve sabah uyandıklarında; yüzlerini sindet formundaki temizleyici ile yıkadıktan ve kağıt havlu ile kuruladıktan sonra göz kapakları hariç tüm yüze eşit miktarda uygulanması gerektiği anlatıldı. Sprey formunda olması nedeniyle püskürtme esnasında göz, saç gibi alanlara gelmemesi için spreyin direk yüze uygulanmaması; avuç içine uygulandıktan sonra içeriğin yüze sürülmesi önerildi. Kontamine nesnelere nadir de olsa geçiş bildirildiğinden hastaların yastık kılıflarını ve kullanıyorsa başörtülerini günlük olarak değiştirip, yıkandıktan sonra 10 dk yüksek ısıda ütölemeleri önerildi. Tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkiler açısından bilgi verildi.

Tedavi etkinliğini ve yan etkileri değerlendirmek için hastalar birinci haftada ve tedavi bitimi olan üçüncü haftanın sonunda kontrole çağrıldı. Her kontrolde dermatolojik muayene ve üç alandan SYDB yapıldı; klinik muayene bulguları not edilerek skorlar hesaplandı ve hasta yakınma anketi dolduruldu.

3.3. Hasta Takibi

Hastalar 1. ve 3. haftanın sonunda kontrole çağrıldı. Her kontrolde ;

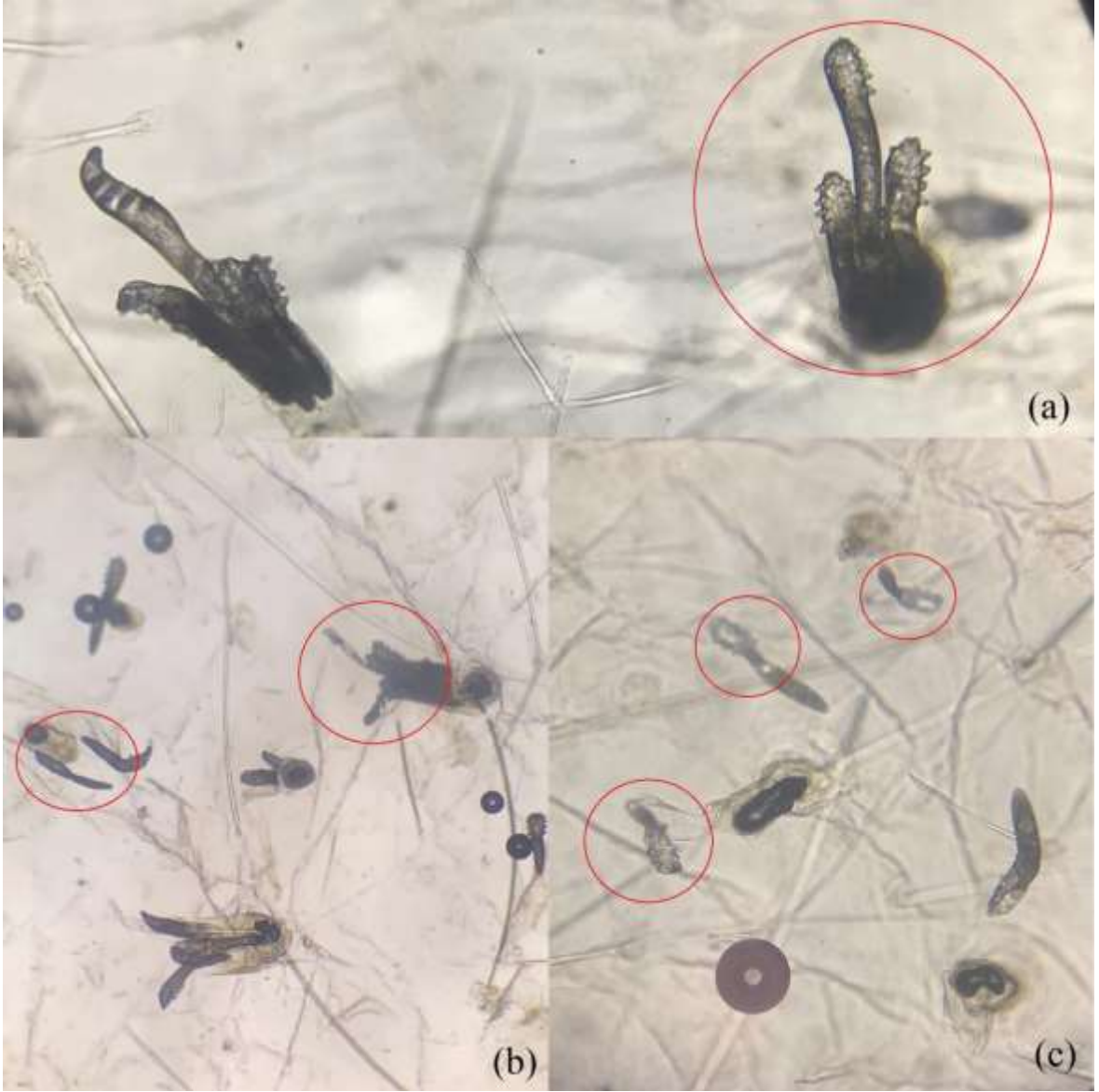
1. Sağ yanak, sol yanak ve alın olmak üzere 3 yerden yapılan SYDB tekrarlandı ve 1 cm²'lik de alandaki canlı demodeksler sayıldı.
2. Klinik araştırmacı tarafından tespit edilen muayene bulguları skorlanarak kaydedildi.
3. Hasta yakınmalarının değerlendirildiği “hasta yakınmaları anketi” dolduruldu ve skorlandı.

Hastalar tedavi sürecinde meydana gelebilecek yan etkiler açısından sorgulandı. Hafif-orta derecede iritasyon veya alerjik reaksiyon gelişmesi halinde topikal düşük potens kortikostreoidlerle kısa süreli tedavi önerildi. Ciddi yan etki varlığında ise tedavi sonlandırıldı.

3.4. Etkinliğin Değerlendirilmesi

3.4.1. SYDB Sonucu ile Değerlendirme

Tedavinin demodeks akar sayısı üzerine etkisini değerlendirmek için birinci ve ikinci kontrollerde sağ yanak, sol yanak ve alından SYDB'leri yapılarak demodeks sayıları kaydedildi. Başlangıç(Resim 3a), birinci ve ikinci kontrollerdeki (Resim3b ve 3c) SYDB'lerin mikroskopik görüntüleri fotoğraflandı.



Resim 3: (a) Tedavi öncesi *D.folliculorum*'ların x40 büyütmede grup halinde görüntüsü (b)Tedavinin 1. haftasında kırmızı daire içinde transparanlığını kaybetmiş demodeks akarları (c)Tedavinin 3. haftasında *D.folliculorum* akarlarının cm^2 deki azalmış sayıları ve kırmızı daire içinde boğumlanmış şekilleri

3.4.2. Dermatolojik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Araştırmacı tarafından muayenede saptanan *eritem, kserozis, foliküler çıkıntı, papül, püstül, hiperpigmentasyon* şiddeti her kontrolde yeniden değerlendirilerek skorlandı. Puanlar toplanarak; 0-6 puan: hafif, 7-12 puan: orta, 13-18 puan: şiddetli olarak değerlendirildi. Her bir muayene bulgusunun birinci ve ikinci kontrolde hesaplanan skorları ayrı ayrı olarak da istatistiksel değerlendirilmeye alındı.

3.4.3. Hasta Yakınmalarının Değerlendirilmesi

Hastalardan her kontrolde başlangıçtaki *yanma, batma, kızarıklık, kuruluk, kaşıntı* semptomlarının anket skorlamaları hatırlatılarak; tedavi ile yakınmalarındaki değişimin yeniden puanlanması istendi. Tüm yakınmaların puanları toplanarak toplam puan elde edildi. Buna göre; 0-5 puan: çok hafif, 6-10 puan: hafif, 11-15 puan : orta, 16-20 puan: şiddetli, 21-25 puan: çok şiddetli olarak değerlendirildi. Her bir semptomun birinci ve ikinci kontrolde hesaplanan skorları ayrı ayrı olarak da istatistiksel değerlendirilmeye alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.75. persentil) olarak ifade edildi. Değişkenler içindeki zamana bağlı değişimler Friedman iki yönlü varyans analizi ile incelendi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi

4.BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

4.1.1. Hastaların Yaş, Cinsiyet Dağılımı ve Demodikozisin Klinik Tipleri

Uygun kriterlere sahip olan ve yazılı onamı alınan 25 hasta çalışmamıza kabul edildi, bunlardan 22'si çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan hastaların 19'u (%86.4) kadın, 3'ü (%13.6) erkekti. Yaş aralığı 21-56 olup ortalaması normal dağılıma uyacak şekilde 39.9 (\pm 12.53) idi. Çalışmaya dahil edilen hastalar demodikozisin klinik tipleri açısından değerlendirildiğinde 18'i (%81.8) pitriyazis folikulorum, 4'ü (%18.1) ise rozaseiform tip demodikozis ile uyumluydu.

4.1.2. Dermatolojik Muayene Bulguları

Hastaların, başlangıç klinik muayenelerindeki bulgulara ait skorların yüzdeleri ve dağılımları hesaplandı (Tablo 4). Tedavi öncesi 0-3 arası skorlamaya dayandırılarak araştırmacı tarafından yapılan *eritem*, *foliküler çıkıntı*, *kserozis*, *papül*, *püstül* ve *hiperpigmentasyon* şiddeti değerlendirmesinde; *eritem* şiddeti ortalaması 2.5 (2-3), *kserozis* şiddeti ortalaması 2.0 (1.75-3.0), *foliküler çıkıntı* şiddeti ortalaması 2.0 (2.0-3.0), *papül* şiddeti skorlaması 0 (0-0.25), *püstül* şiddeti skorlaması 0 (0-0), *hiperpigmentasyon* şiddeti skorlaması 0 (0-0) idi. Tedavi başlangıcında dermatolojik muayene bulgularına ait ortalama skor 7.0 (\pm 1.7) ile; “orta” derece olarak değerlendirildi.

Tablo 4: Tedavi öncesi dermatolojik muayene bulgularına ait toplam puanın, hasta sayısı ve yüzdelerine göre dağılımı

Araştırmacı Muayene Bulguları-Tedavi Öncesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi (%)
Hafif (0-6 puan)	8	36.4
Orta (7-12 puan)	14	63.6
Şiddetli (13-18 puan)	0	0
Toplam	22	100

4.1.3. Hasta Yakınmalarının Değerlendirilmesi

Tedavi öncesinde 0-5 arası skorlamaya dayandırılarak araştırmacı tarafından okunup hasta tarafından puan verilen hasta yakınmaları anketindeyse; *yanma*, *batma*, *kaşıntı*, *kızarıklık* ve *kuruluk* şiddeti değerlendirmesinde *yanma* şiddeti ortalaması 2.5 (0-4.0), *batma* şiddeti ortalaması 0 (0-3), *kaşıntı* şiddeti ortalaması 3.0 (1.75-5.0), *kuruluk* şiddeti ortalaması 4.0 (3.0-5.0), *kızarıklık* şiddeti ortalaması ise 4.0 (3.0-5.0) idi. Bu puanların toplanması ile elde edilen 0-25 puan arasında değişen toplam puana göre; hastaların %9.1'i "çok şiddetli", %36.4'ü "şiddetli", %27.3 "orta" ve %27.3'ü "hafif" olarak değerlendirildi (Tablo 5). Tüm hastaların ortalaması 14.4 (\pm 4.8) puan ile "orta" derece olarak bulundu.

Tablo 5: Tedavi öncesi hasta yakınmaları anketinin toplam puanının hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı

Hasta Yakınmaları Anketi - Başlangıç	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Çok Hafif (0-5 puan)	0	0
Hafif (6-10 puan)	6	27.3
Orta (11-15 puan)	6	27.3
Şiddetli (16-20 puan)	8	36.4
Çok şiddetli (21-25 puan)	2	9.1
Toplam	22	100

4.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

4.2.1. SYDB Sonuçları

Tedavi süresince yapılan birinci ve ikinci kontrolde araştırmacı tarafından yüzün 3 alanından (sağ yanak, sol yanak, alın) yapılıp ortalaması alınan SYDB'deki demodeks sayıları değerlendirildi. Yirmi iki hastanın 9'unda (%41) demodeks sayıları $<5/\text{cm}^2$ olacak şekilde tespit edildi. Hastaların 1'inde ise tedavi sonunda hiç demodeks görölmedi. On hastada ortalama demodeks sayısında, cm^2 'de 5'in altına inmemekle beraber başlangıç değerine göre azalma tespit edildi. Üç hastada (Hasta no: 1,2 ve 4) ise başlangıç değerine göre ortalama demodeks sayısında artış göröldü (Tablo 6). Tedaviden önce ortalama demodeks sayısı 20.17 (14.50-34.42) iken birinci kontrolde 12.3 (3.4-29.2), ikinci kontrolde ise 6.0 (2.0-14.5) olarak tespit edildi. Friedman testi ile demodeks sayılarının başlangıç ile birinci kontrol ($p=0.010$) ve başlangıç ile ikinci kontrol ($p<0.001$) değerlerinin karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu göröldü (Tablo 7).

Tablo 6: Tüm hastaların tedavi öncesi, birinci ve ikinci kontrollerinde yüzlerinin 3 alanından (alın, sağ yanak ve sol yanak) yapılan SYDB sonuçlarına göre saptanan ortalama demodeks sayıları

	Başlangıç	1. kontrol	2. kontrol
Hasta 1	12	18	17
Hasta 2	76	41	85
Hasta 3	62	52	43
Hasta 4	12	13	14
Hasta 5	126	54	38
Hasta 6	19	4	1
Hasta 7	28	3	1
Hasta 8	31	18	10
Hasta 9	17	2	1
Hasta 10	17	8	7
Hasta 11	17	4	4
Hasta 12	15	8	3
Hasta 13	10	1	4
Hasta 14	15	13	6
Hasta 15	82	7	10
Hasta 16	38	34	6
Hasta 17	29	29	20
Hasta 18	15	13	6
Hasta 19	21	1	2
Hasta 20	35	30	6
Hasta 21	24	12	0
Hasta 22	13	2	2

Tablo 7: Alın, sağ yanak ve sol yanaktan alınan SYDB ile saptanan ortalama demodeks sayılarının tedavi öncesi, 1. ve 2. kontrol değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (0.hafta)	Birinci kontrol	İkinci kontrol	p değeri (Tedavi öncesi ile 1. kontrol karşılaştırma)	p değeri (Tedavi öncesi ile 2.kontrol karşılaştırma)
Ortalama Demodeks Sayıları (cm²de)	20,17 (14,50-34,42)	12,3 (3,4-29,2)	6,0 (2,0-14,5)	p= 0.010	<0,001

*Friedman iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır

4.2.2. Dermatolojik Muayene Bulguları

Tedavi öncesinde, birinci ve ikinci kontrollerde 0-3 arası skorlamaya göre yapılan *eritem*, *foliküler çıkıntı*, *kserozis*, *papül*, *püstül* ve *hiperpigmentasyon* şiddet değerlendirmesinde hastaların *papül*, *püstül* ve *hiperpigmentasyon* şiddetleri başlangıç, birinci ve ikinci kontrollerde ortalama olarak 0 puanda olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Diğer parametrelerden *eritem*, *kserozis* ve *foliküler çıkıntının* şiddet değerlendirmesinde *eritem* şiddeti ortalaması birinci kontrolde 1.5 (1.0-2.0), ikinci kontrolde 1.0 (1.0-2.0); *kserozis* şiddeti ortalaması birinci kontrolde 1.0 (0-1.25), ikinci kontrolde 0.5 (0-1.0); *foliküler çıkıntı* şiddeti ortalaması ise birinci kontrolde 1.0 (0-1.25), ikinci kontrolde 1.0 (0-1.25) idi. Tedavi başlangıcında klinik şiddet skoru 7.0 (\pm 1.7) ile “orta” derece iken, birinci kontrolde 3.8 (\pm 1.6) ile “hafif” derece, ikinci kontroldeyse toplam skor ortalaması 3.1 (\pm 1.8) ile “hafif” derece olarak değerlendirildi. Başlangıca göre muayene bulgularında birinci ve ikinci kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Eritem, kserozis ve foliküler çıkıntı şiddetlerinin tedavi öncesi, birinci ve ikinci kontrollerdeki ortalama skorlarının karşılaştırılması

Araştırmacı Muayene Bulguları	Başlangıç	Birinci kontrol	Başlangıç ile birinci kontrol karşılaştırma-p değeri	İkinci kontrol	Başlangıç ile ikinci kontrol karşılaştırma-p değeri
Eritem	2.5 (2.0-3.0)	1.5 (1.0-2.0)	p=0.008	1.0 (1.0-2.0)	p=0.001
Kserozis	2.0 (1.75-3.0)	1.0 (0-1.25)	p=0.004	0.5 (0-1.0)	p<0.001
Foliküler çıkıntı	2.0 (2.0-3.0)	1.0 (0-1.25)	p<0.001	1.0 (0-1.25)	p<0.001
Toplam skor	7.0 (±1.7)	3.8 (±1.6)	p<0.001	3.1 (± 1.8)	p<0.001

*Friedman iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır

Hastaların birinci ve ikinci kontrollerdeki “araştırmacı muayene bulguları” skoruna göre yüzdeleri ve dağılımları sırasıyla Tablo 9 ve 10’te gösterilmiştir (Tablo 9 ve Tablo 10).

Tablo 9: Birinci kontrolde araştırmacı muayene bulguları toplam skorlarının hasta sayısı ve yüzdeleri

Araştırmacı Muayene Bulguları - Birinci Kontrol	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Hafif (0-6 puan)	21	95.5
Orta (7-12 puan)	1	4.5
şiddetli (13-18 puan)	0	0
Toplam	22	100

Tablo 10: İkinci kontrolde araştırmacı muayene bulguları toplam skorunun hasta sayısı ve yüzdeleri

Araştırmacı Muayene Bulguları- İkinci Kontrol	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Hafif (0-6 puan)	21	95.5
Orta (7-12 puan)	1	4.5
şiddetli (13-18 puan)	0	0
Toplam	22	100

4.2.3. Hasta Yakınmalarının Sonuçları

Hasta yakınmaları sonuçlarının değerlendirilmesinde; her bir parametrenin tedavi sürecindeki değişimi kendi içinde değerlendirildi. Buna göre; birinci ve ikinci kontrolde 0-5 arası skorlamaya dayandırılarak hasta tarafından yapılan *yanma*, *batma*, *kaşıntı*, *kızarıklık* ve *kuruluk* şiddeti değerlendirmesinde; *yanma* şiddeti ortalaması birinci kontrolde 2.0(0-3.25), ikinci kontrolde 0.5(0-2.0); *batma* şiddeti ortalaması birinci kontrolde 0.50(0-2.0), ikinci kontrolde 0(0-1.0); *kaşıntı* şiddeti ortalaması birinci kontrolde 2.0(1.0-4.0) ikinci kontrolde 1.5(0-3.25); *kızarıklık* şiddeti ortalaması birinci kontrolde 4.0(3.0-5.0), ikinci kontrolde 3.0(2.0-5.0); *kuruluk* ise birinci kontrolde 3.0(1.0-5.0), ikinci kontrolde 2.0(1.75-3.0) idi. Bu değerleri, başlangıç değerleri ile Friedman iki yönlü varyans analizi kullanarak karşılaştırdığımızda *yanma*, *kaşıntı*, *kızarıklık* ve *kuruluk* şiddetlerinde birinci kontrolde anlamlı azalma görülmezken ikinci kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$). *Batma* şiddetinde ise hem birinci kontrolde hem ikinci kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmadı ($p=0.15$). Hasta yakınmaları anketinin başlangıçtaki toplam skoru ortalama 14.4 (± 4.7) ile “orta” derece iken tedavinin birinci kontrolünde 12,2 ($\pm 5,8$) ile “orta”, ikinci kontroldeyse 9,0 ($\pm 5,2$) ile “hafif” dereceye olarak değerlendirildi ve ikinci kontrolde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11: Yanma, batma, kızarıklık, kuruluk ve kaşıntı şiddetlerinin tedavi öncesi, birinci ve ikinci kontrollerdeki ortalama değerleri ve başlangıç değerleriyle karşılaştırılması

Hasta Yakınmaları Anketi	Başlangıç (Tedavi öncesi)	Birinci kontrol	Başlangıç ile birinci kontrol karşılaştırma-p değeri	İkinci kontrol	Başlangıç ile ikinci kontrol karşılaştırma-p değeri
Yanma	2.5(0-4.0)	2.0(0-3.25)	p=0.874	0.50(0-2.0)	0,031
Batma	0(0-3.0)	0.5(0-2.0)	p=0.7	0(0-1.0)	0,15
Kızarıklık	5.0(4.0-5.0)	4.0(3.0-5.0)	p=0.08	3.0(.0-5.0)	0,031
Kuruluk	4.0(3.0-5.0)	3.0(1.0-5.0)	p=0.09	2.0(1.75-3.0)	0,003
Kaşıntı	3.0(1.75-5.0)	2.0(1.0-4.0)	p=0.29	1.5(0-3.25)	0,035
Toplam skor	14.4(± 4.7)	12.2(± 5.8)	p=0.05	9.0(± 5.2)	<0.001

*Friedman iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Hastaların, birinci ve ikinci kontroldeki hasta yakınmalarına göre elde edilen toplam skorların, hasta sayıları ve yüzdelerine göre dağılımı Tablo 12 ve Tablo 13'te gösterilmiştir (Sırasıyla Tablo 12 ve Tablo 13).

Tablo 12: Birinci kontrolde hasta yakınmaları anketinin toplam puanının hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı

Hasta Yakınmaları Anketi	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Birinci Kontrol		
Çok Hafif (0-5 puan)	3	13.7
Hafif (6-10 puan)	7	31.8
Orta (11-15 puan)	5	22.7
Şiddetli (16-20 puan)	5	22.7
Çok Şiddetli (21-25 puan)	2	9.1
Toplam	22	100

Tablo 13: İkinci kontrolde hasta yakınmaları anketinin toplam puanının hasta sayı ve yüzdelerine göre dağılımı

Hasta Yakınmaları Anketi	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
İkinci Kontrol		
Çok Hafif (0-5 puan)	13	31.8
Hafif (6-10 puan)	6	27.3
Orta (11-15 puan)	6	27.3
Şiddetli (16-20 puan)	3	13.6
Çok şiddetli (21-25 puan)	0	0
Toplam	22	100

4.3. Yan Etkinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya başlangıçta 25 hasta alındı, hastaların biri hafif şiddette iritasyon geliştiği için, ikisi ise kişisel nedenlerle çalışmadan ayrıldı. Çalışmayı tamamlayan 22 hastanın ise sadece birinde hafif şiddette eritem ve kaşıntı gelişti. Bu hastaya dimetikon tedavisine ara verilmeden 3 g¼n s¼reyle g¼nde 2 kez topikal prednikarbat krem uygulandı, yakınmaları geriledi ve tekrar etmedi. Hiçbir hastada kalıcı pigmentasyon veya skar gelişmedi.



5. TARTIŞMA

Demodikozis, demodeks akarlarının sayısının artması ile oluşan ve etyolojisi günümüzde henüz tam olarak aydınlatılmamış inflamatuvar veya non-inflamatuvar lezyonlarla seyredabilen bir deri hastalığıdır.⁵⁷ Okluzif ürünlerin kullanımı, aile içi bulaş, hipersebore, yüz temizleme alışkanlığı gibi birçok neden suçlanmış, ancak hiçbir faktörle direkt bir ilişki kurulamamıştır.^{3,4,31} Demodekslerin insanda hastalık oluşturma patogenezi de henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.¹⁰⁴ Demodeks akarı pençeleri, kesici ağız parçaları, sekresyonları veya öldüklerinde ağıza çıkan kitin parçaları nedeniyle deri bariyerini bozabilir. Demodikozis asemptomatik seyredilebilir; akarın sebum tüketmesine bağlı olarak özellikle yüzde kuruluk, kızarıklık, yanma, batma, kaşıntı gibi semptomlara ve papülopüstüler lezyonlara da neden olabilmektedir.¹³

Sınıflandırmasında da görüş birliği olmamakla birlikte literatürde en çok primer ve sekonder demodikozis olarak yapılan klinik sınıflandırma kullanılmaktadır.^{4,9,16} **Primer demodikozis**; altta yatan herhangi bir dermatolojik hastalık olmadan ortaya çıkan, orta-ileri yaş grubunda daha sık görülen, yüzün sebumdan zengin bölgelerinde ani ortaya çıkan asimetrik papül, püstül, foliküler çıkıntı şeklinde lezyonlarla karakterizedir.⁴ **Sekonder demodikozis** ise; lokal veya sistemik immünsüpresyon nedeniyle veya zemindeki akne, rozase, perioral dermatit gibi bir başka dermatolojik hastalık varlığında derideki demodeks akar yoğunluğunun artmasıyla oluşur ve zaman içinde gelişen yaygın, simetrik, bilateral, eritemli papülopüstüler lezyonlar ile karakterizedir.⁴ Biz çalışmamıza herhangi bir immünsüpresif durumu ve dermatolojik bir hastalığı olmayan demodikozis tanılı olguları dahil ettik.

Demodikozis tanısı için deri biyopsisi ile histopatolojik olarak folikül içerisinde veya sebace bezde demodeks akarları gösterilebilir.^{61,97,98} Ayrıca paraziti göstermek için invaziv olmayan yöntemlerden folikül içeriğinin, püstül içeriğinin ve skuamlı lezyonlardan alınan kazıntının lama yayılarak mikroskopta incelenmesi, kirpiğin çekilerek mikroskopta incelenmesi, selofan bant yöntemi ve SYDB yapılabilmektedir. Ayrıca dermoskopik inceleme, konfokal mikroskopi ve yüksek çözünürlüklü optik koherans tomografi gibi tanı yöntemleri de kullanılmaktadır.^{19,57,79,94,96} Demodikozis tanısında bu yöntemlerden en sık;

tanı koyduruculuğu yüksek, ucuz, ulaşılabilir, hasta için makul ve demodeks sayısının hesaplanabildiği, bu nedenle tedavi takibinde de kullanılabilen SYDB tercih edilmektedir. Bu yöntemle deride 1 cm²'lik alanda 5'ten fazla demodeks akarının görülmesi demodikozis tanısı için yeterli kabul edilmektedir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da hastaların yüzlerinin standart üç bölgesinden invaziv olmayan, kantitatif ve günümüzde sensitivitesi yüksek olan SYDB tekniği kullanılarak demodeks yoğunluğuna bakıldı. Bu alanların herhangi birinde veya üç alanın ortalaması alındığında 5'in üzerinde demodeks akarı saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda araştırmacı tarafından klinik bulgular skorlanarak değerlendirildi ve hasta semptomlarının sorgulandığı ve skorlandığı bir anket yapıldı.

Demodikozis tedavisine baktığımızda klinik görünümü değişken olan bu hastalık için standart bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Etyolojisi kesin belli olmadığı için yapılan çeşitli tedavilerle çoğu zaman uzun süreli remisyon sağlamak da mümkün olamamaktadır. Bugüne kadar demodikozis tedavisinde antiinflamatuvar ve antiparaziter etkileri olan %5'lik permetrin, %0.75-%2'lik metronidazol, %1'lik ivermektin, krotamiton, sodyum sulfasetamid gibi topikal ajanların yanı sıra metronidazol, ornidazol, ivermektin gibi sistemik ajanların etkili olduğu gösterilmiştir.^{18,43,86,105,108} İnflamatuvar tip ön planda olduğunda antiinflamatuvar etkili doksisisiklin veya makrolidler ile kısa süreli remisyon sağlanabildiği, topikal ajanlardan %0.75-2'lik metronidazol ve %15-20'lik azelaik asitin de kısmi akarisidal etkinliklerinin yanı sıra belirgin antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir.²⁰

Dimetikon, polidimetilsiloksan veya PDMS olarak da bilinen silikon bazlı polimer yapıda bir maddedir. Deride geçici bariyer oluşturup oklüzif etkiyle epidermis içinde su tutucu olması nedeniyle dermatolojide özellikle nemlendirici olarak.¹¹³ ve pedikülozis kapitis tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır.^{115,119-121} Dimetikon topikal olarak uygulandıktan sonra bitleri çepeçevre sararak hareketsiz kalmalarına, solunum yollarını tıkayarak boğulmalarına ve barsaklarını doldurarak parçalanmalarına neden olan mekanik etkili bir ajandır.^{23,114} Pedikülozis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan dimetikona bağlı herhangi bir yan etki ve direnç gelişimi bildirilmemiştir.¹¹⁹ Yapılan çalışmalarda baş biti tedavisinde permetrin ve malathiona göre daha etkili olduğu bulunmuş, yüksek

konsantrasyonda 24. saatte bitlerin tamamının canlılığını yitirdiği gösterilmiştir.¹¹⁹ Hastalar tarafından dimetikonun kokusuz olması tercih nedeni olarak ifade edilirken; yağlı yapısı nedeniyle temizliğinin zor olması dezavantaj olarak bildirilmiştir.^{24,121}

Dimetikon genellikle farklı bileşiklerle kombine olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda da kullandığımız ajanın içinde %4 dimetikona ek olarak %96 siklometikon bulunmaktadır. Siklometikon sürüldükten sonra hızla buharlaşan ve herhangi bir tedavi edici etkisi olmayan taşıyıcı maddedir.²⁴

Literatürde bilgilerimize göre demodikozis tedavisinde dimetikonun kullanıldığı herhangi bir çalışma veya olgu sunumu bulunmamaktadır. Pedikülozis kapitis tedavisindeki başarısı nedeniyle farklı bir akar olan demodekslerin tedavisinde de kullanılabileceği fikrinden yola çıkılarak çalışmamızda demodikozis tedavisinde dimetikonun (%4) tedavi etkinliği araştırıldı. Bu amaçla tedavi öncesi, tedavinin birinci haftası ve tedavi bitimi olan üçüncü haftanın sonunda SYDB sonucunda tespit edilen ortalama demodeks sayıları, araştırmacı tarafından klinik bulguların değerlendirilmesi sonucu elde edilen skorlar ve hasta semptomlarının değerlendirildiği anket sonucu elde edilen skorlar karşılaştırıldı. Toplam 22 hastanın değerlendirildiği çalışmamızın sonucunda tedavi öncesi ortalama demodeks sayısı 20,17 (14,50-34,42) /cm² iken, birinci hafta kontrolde 12,3 (3,4-29,2)/cm² 'ye, üçüncü haftanın sonunda yapılan ikinci kontroldeyse 6,0 (2,0-14,5)/cm² değerine gerilediği ve başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldiği görüldü (p<0,05). Araştırmacı tarafından klinik muayene bulgularına göre saptanan skorlar değerlendirildiğinde ise; tedavi öncesinde 7,0 (±1,7) puan ile “orta” derece olarak kabul edilirken; birinci kontrolde 3,8 (±1,6) puana ve ikinci kontrolde 3,1 (±1,8) puana gerilediği ve “hafif” dereceye düştüğü saptandı. Hem birinci hem ikinci kontrolde tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldiği tespit edildi (p<0,001). Hastanın semptomlarının değerlendirildiği anket ve skorlarına bakıldığında; tedavi öncesinde 14,4 (±4,7) puan ile “orta” derece olarak değerlendirilirken; birinci kontrolde 12,2 (±5,8) ve ikinci kontroldeyse 9,0 (±5,2) puana gerileyerek “hafif” dereceye düştüğü ve ikinci kontrolde başlangıca göre istatistiksel azalma meydana geldiği görüldü (p<0,001).

Demodikozis tedavisinde kullanılan topikal ajanların antiparaziter etkinliğinin araştırıldığı çalışmalara baktığımızda; demodeks parazitine karşı en sık kullanılan antiparaziter ajan olarak metronidazolü görmekteyiz.¹⁰⁶ Demodeks blefariti tedavisinde topikal hijyen ile birlikte ilk önerilen tedavi seçeneği metronidazoldür.¹²² Rozase ile ilgili birçok kılavuzda da topikal metronidazole sık yer verilmektedir, bunda rozasede uzun yıllardır tercih edilmesinin verdiği güven yanında, yan etki profilinin düşük olması da rol oynamaktadır.¹²³⁻¹²⁶ Demodeks akarı üzerine akarisidal etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalara baktığımızda; Partizi ve ark.nın¹²⁷ sekiz immunkompetan pediatrik demodikozis hastasında %0.75'lik metronidazol jelin etkinliğini araştırdıkları çalışmada, hastaların tümünde iyileşme gözlenmiş; birinci yıl ve üçüncü yıl takiplerinde nüks görülmemiştir.¹²⁷ Forton ve ark.nın¹⁸ yaptığı çalışmada ise altı demodikozis hastasında metronidazolün günde iki kez kullanımının 45 gün sonunda demodeks sayısını azaltmadığı gösterilmiştir. Koçak ve ark.¹⁰² tarafından permetrin ile metronidazolün karşılaştırıldığı bir çalışmada 63 papülopüstüler rozase hastası alınmış; 23 hasta %5'lik permetrin krem, 20 hasta %0.75'lik metronidazol jel, 20 hasta plasebo (basis krem) tedavilerini günde iki defa olmak üzere yüzlerine 60 gün süreyle uygulamışlardır. Çalışma sonucunda demodeks sayısını azaltmada permetrin, metronidazolden daha etkili bulunmuştur. Metronidazol kullanılan grupta permetrinden farklı olarak, klinik olarak eritemde ve püstül sayısında daha belirgin azalma olduğu belirtilmiştir.¹⁰² Bu çalışmada metronidazolün akarisidal etkinliğinin tedavinin 60.gününde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Koçak ve ark.¹⁰² metronidazolün akarisidal etkisinin görülebilmesi için tedavi süresinin 60 günden daha uzun olması gerektiği yorumunda bulunmuşlardır. Persi ve ark.¹²⁸ tarafından in vitro yapılan bir başka çalışmada ise demodeks akarlarının 1mg/ml konsantrasyon metronidazol ile değişken sürelerle maruziyetinde canlılıklarını hala sürdürdükleri gözlenmiştir. Dimetikonun üç hafta süre ile kullanıldığı bizim çalışmamızda ise canlı demodeks sayısının azalması, ilk kontrol zamanı olan birinci haftada görüldü ve birinci hafta sonunda ortalama demodeks sayısındaki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01). Tedavinin devamı ile birlikte bu azalmanın sürdüğü, üçüncü hafta sonuna gelindiğinde yine ortalama demodeks sayısında başlangıca göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu tespit edildi (p<0.001).

Literatürdeki topikal metronidazolle ilgili çalışmalara bakıldığında her ne kadar yan etki profili açısından güvenilir olsa da, fasiyal demodikozis üzerine akarisidal etkisi görüldüğü

üzere değişkendir.^{18,102} Metronidazolün sistemik kullanımı ile ilgili ise az sayıda yayın vardır. Bunda sistemik metronidazolün uzun süreli sistemik kullanımı nedeniyle gelişebilecek gastrointestinal yan etkilerin hasta tarafından tolere edilememesinin ve tedaviyi sonlandırmayı gerektiren nadir fakat ciddi bir yan etki olarak periferik nöropati görülmesinin payı vardır.¹²⁹⁻¹³³ Diğer yandan Luo ve ark.¹⁰⁶ demodeks foliküliti olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada sistemik metronidazol, ornidazol ile karşılaştırılmış ve ornidazolün daha az yan etki ve daha uzun yarı ömre sahip olduğu, bunun yanında metronidazol ile tedavi başarısının benzer olduğu gösterilmiştir,

Bir başka antiparaziter ajan olan permetrinin demodikozis tedavisindeki güçlü akarisidal etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Raoufinejad ve ark.¹⁰⁵ tarafından yapılan 34 hastanın dahil edildiği bir çalışmada demodikozis tedavisinde permetrin ile plasebo karşılaştırılmış, hastalar yüzün bir yarısına %5 permetrin jel, diğer yarısına plasebo uygulamışlardır. On iki hafta süren çalışmayı 20 hasta tamamlayabilmiş ve permetrin uygulanan yüz yarısında demodeks sayılarının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Demodeks blefariti olan 21 hasta üzerinde Hecht ve ark.¹³⁴ yaptığı bir başka çalışmada da %5'lik permetrin kremin 6 ay boyunca kullanımının hem parazit sayısını azalttığı hem de klinik semptomları hafiflettiği gösterilmiştir. Saraç'ın⁸⁶ yaptığı bir çalışmada permetrin (n:24 hasta), krotamiton (n:25 hasta) ve sodyum sulfasetamidin (n:23 hasta) etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her üç ajanın da demodeks sayısında belirgin azalmaya neden olduğu, aralarında anlamlı bir farkın bulunmadığı gösterilmiştir. Diğer yandan permetrinin yanma ve kuruluk gibi demodikoziste oluşabilecek semptomlar üzerine olumlu bir etkisi görülmemiş ve hatta irritasyon yapabildiği bildirilmiştir¹⁰⁵ Permetrinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada permetrin grubunda daha çok olmak üzere %44-53 arasında değişen oranlarda hafif-orta şiddette yanma, geçici eritem şeklinde yan etkiler görülmüştür.¹⁰⁵ Saraç ve ark.⁸⁶ çalışmalarında ise yan etkiler, tedaviyi bırakacak düzeyde olmamakla beraber, %12-39 arasında değişen oranlarda görülmüş ve ajanlar arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Permetrinin tedavi edici etkinliğinin daha yüksek olduğu günde 2 kez uygulama ile bu yan etkilerin daha sık izlendiği vurgulanmıştır.^{102,105,135} Permetrinin diğer dermatolojik hastalıklarda topikal kullanımı ile ilgili görülen yan etkilerine bakıldığında en sık bildirilmiş yan etki %7 oranında olmak üzere kaşıntıdır.

Bunu takiben hastaların %2'sinde eritem, yanma ve uyuşukluk hissi gibi yan etkiler görülebilmektedir.¹³⁶

Ebneyamin ve ark.¹³⁷ 35 papülopüstüler rozase hastasında permetrin kreminin etkinliğini görmek amacıyla yaptıkları çalışmada permetrinin yanına çay ağacı yağı eklendiğinde kuruluk, yanma gibi irritasyon semptomlarının hiç görülmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada çay ağacı yağına bağlı bir yan etki bildirilmemiş olmasına karşın çay ağacı yağının deride alerjik hipersensitivite reaksiyonuna yol açabileceğinden bahseden çok sayıda yayın vardır.¹³⁸⁻¹⁴⁶ Permetrinin literatürde olgu düzeyinde bildirilmiş olsa da daha nadir ve ciddi yan etkileri de bilinmektedir. Geçici boyun distonisine yol açabildiği, meme kanseri etyolojisinde önemli rol alan WNT10B protoonkogeninde ekspresyona neden olduğu, multiple myelom ile arasında direk olmasa da şüpheli bir ilişki olabileceği dile getirilmiştir.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Topikal ajanlardan permetrin, metronidazol, krotamiton ve sodyum sülfasetamidin etkinliklerinin değerlendirildiği literatürdeki tüm bu çalışmalara bakıldığında; hasta sayılarının bizim çalışmamızdaki hasta sayısına yakın olduğu görülmektedir. Metronidazolün tedavi başarısı değişken olmakla birlikte; permetrin, krotamiton ve sodyum sulfasetamid demodeks sayısını azaltmada daha başarılı ajanlar olarak görülmektedir. Ancak özellikle permetrinin demodikozis hastalarında sık görülen yanma, batma, kuruluk gibi semptomlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı, hatta semptomların artmasına neden olan irritasyona bağlı yan etkilere yol açabildiği bilinmektedir.^{105,147} Çalışmamızda hasta semptomlarının değerlendirildiği anket skoruna göre yanma, kızarıklık, kuruluk ve kaşıntıda ikinci kontrolde başlangıca göre anlamlı azalma görülürken ($p<0.05$) batma semptomunda değişiklik görülmedi ($p=0.15$). Bunda hastaların başlangıçta zaten batma semptomlarının düşük olmasının da rolü olabilir. Muayene bulguları karşılaştırıldığında ise; eritem, foliküler çıkıntı ve kserozin birinci ve ikinci kontrollerde başlangıca göre anlamlı olarak azalmış olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Çalışmamızda sadece iki hastada hafif şiddette eritem, yanma şeklinde yan etki gelişti. Biri çalışmayı bırakırken diğer hastada kısa süreli topikal kortikosteroid kullanımı ile yan etki geriledi ve bir daha tekrarlamadığı görüldü. Demodeks tedavisinde parazit sayısını azaltmak kadar hastanın semptomlarının da giderilmesi hedeflendiği için permetrin uygun bir ajan

olmayabilir. Çalışmamızda kullandığımız dimetikon muayene bulgularında düzelmeyi sağlarken hastaların semptomlarında da belirgin gerileme sağlamıştır.

Topikal ivermektinin rozase hastalarının kliniğinde iyileşme sağlayıp, remisyon sürelerini uzattığını gösteren çok sayıda çalışma vardır.^{9,80,108} FDA tarafından papülopüstüler rozase tedavisinde kullanımına onay verilmiştir. Demodikozisteki antiparaziter etkisinin araştırıldığı çalışmalar ise oldukça az sayıdadır. Schaller ve ark.⁴³ 20 hasta ile yaptıkları çalışmada 12 hafta süreyle %1'lik ivermektin krem kullanımının demodeks sayısını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiş ve hastalarda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. İvermektinin demodikozis tedavisinde sistemik kullanımı ile ilgili yayınlar ise olgu düzeyindedir.¹⁵⁰⁻¹⁵² Demodeks sayısı fazla olan standart tedavilere dirençli rozase hastalarında sistemik tek doz kullanımının hem klinik iyileşme sağladığı hem de demodeks sayısını azalttığı gösterilmiştir.¹⁵³ Maalesef ivermektinin ülkemizde insanlarda kullanımı için topikal veya sistemik herhangi bir preparatı bulunmamaktadır.²¹

Demodikozis tedavisinde kullanılan ajanların tedavi başarıları yüksek bulunsa da; tedavi bırakıldıktan sonra %62-68 oranında relaps meydana geldiği bildirilmiştir.²⁰ Bu nedenle demodikozis tedavisinde seçilecek ajanın uzun süre kullanıma uygun ve hasta tarafından tolere edilebilir olması önemlidir. Tedavide kullanılan ajan irritasyon, kuruluk, yanma gibi yan etkilere yol açarsa tedavilerini sürdürmekte zorlanıp ara verebilirler. Tedavinin bu gibi nedenlerle etkin şekilde yapılamaması ilaçlara karşı direnç gelişimine neden olabilmektedir.^{20,154}

Dimetikon bit parazitinin solunum ve sindirim sistemini tıkayarak fiziksel yolla etkisini göstermektedir. Literatürde baş biti tedavisindeki etkinliği ile in vivo ve in vitro çalışmalar da gösterilmiş olmakla beraber ulusal ve uluslararası literatürde demodikoziste kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık.^{23,24,25,115,119-121} Dimetikonun ülkemizde baş biti tedavisinde çeşitli yüzdelerdeki formülasyonları kullanılmaktadır.²⁵ Literatürdeki çalışmalarda yüksek dimetikon oranına sahip ajanların baş bitinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir.¹¹⁹ Ülkemizde de daha yüksek oranda dimetikon içeren, baş biti tedavisinde ve yara bakımında önerilen tedavi ajanları da mevcut olmakla beraber; içeriğindeki dimetikon dışı diğer maddeler açık şekilde belirtilmediği için çalışmamızda %4 dimetikon

+%96 siklometikon içeren sprey formundaki ajan kullanıldı. Çalışmamızda dimetikon ile tedavinin birinci haftasında ve tedavi bitimi olan üçüncü haftanın sonunda demodeks yoğunluğunun tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.001$). Çalışmamızın sonucuna göre dimetikon için şu ana kadar literatürde bildirilen demodikozis tedavisinde etki süresi en kısa olan tedavi ajanı diyebiliriz. Literatürde dimetikona bağlı yan etki olarak az sayıda, geçici alerjik hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, çalışmayı tamamlayan bir hastada olmak üzere toplamda iki hastada, eritem ve yanma şeklinde yan etki gelişmiş olup; bu yan etkiler hafif derecede irritasyon olarak değerlendirilmiştir.

Demodikozis hastaları yüzde yanma, batma, kuruluk, kaşıntı ve papülopüstüler lezyonlar gibi yakınmalarla doktora başvururlar. Demodeks akarı pençeleri, kesici ağız parçaları, sekresyonları veya öldüklerinde açığa çıkan kitin parçaları nedeniyle deri bariyerini bozabilir. Ayrıca akarın sebum tüketmesine bağlı ciltte kuruluk ve yanma yakınmaları meydana gelir.¹⁹ Nemlendirici kullanılmasıyla demodikozis arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere bazı çalışmalar da yapılmıştır. İsa ve ark.¹¹⁸ 2011 yılında Malezya'da yaşları 20-25 arasında değişen 390 tıp öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada; nemlendirici kullanımı ile demodeks sayısının anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Yağlı bir formulasyona sahip olan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle seboreik dermatit, skabiyez gibi deri hastalıklarında kullanılan çay ağacı yağının birçok çalışmada demodeks blefaritinde de tek başına kullanımının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ Fasyal demodikozisteki etkinliği ile ilgili henüz bir çalışma yoktur.¹⁵⁹ Çalışmamızda kullanılan spreydeki silikon yapıda olan %4 dimetikonun okluzif ve emolyent etkili nemlendirici özelliklerinin olması;²² hastaların kuruluk, kaşıntı, yanma yakınmalarını azaltmada etkili olmuş olabilir, bu nedenle çalışmamızda ikinci kontrolde tedavi öncesine göre hastaların bu yakınmalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,05$). Muayene bulgularındaysa kserozisin birinci ve ikinci kontrollerde başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı görüldü (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0,001$). Kullandığımız spreyin içeriğindeki dimetikonun nemlendirici özelliklerinin olması ve çalışma sonucunda demodeks sayısını azaltması; İsa ve ark.nın yaptığı nemlendirici kullanımı ile demodeks sayısının azaltıldığını gösteren çalışma bulguları ile uyumludur. Yani demodikozis tedavisinde dimetikon;

antiparaziter etkinliğine ek olarak nemlendirici özelliği ile de klinik bulguların düzelmesinde ve semptomların azaltılmasında tedavide ek fayda sağlamış olabilir.

Demodikozişte tedaviye ek olarak yüz temizliğine de dikkat edilmelidir. Zeytin ve ark.¹¹⁷ 2017 yılında yaptıkları 1076 kişinin dahil edildiği çalışmada günlük yüz yıkama alışkanlığı azaldıkça demodeks ile enfeste olma oranının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tümüne her gün düzenli olarak sindet formundaki bir temizleyici ile yüzlerini yıkamaları önerildi. Çalışma sonuçlarımızı etkileyebileceği için hastalarımıza yüz temizliğinde veya nemlendirici amaçlı çay ağacı yağı içeren ürün kullanmaması önerildi.

Literatürde demodikozis tedavisine yönelik kısıtlı hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar bulunduğu ve bu çalışmaların birbiriyle çelişen sonuçları olduğu görülmektedir. Bu nedenle demodikozis tedavisinde standart bir tedavi ajanı yoktur. İlaç seçiminde hastanın kliniğine göre karar verilmesi önemlidir. Çalışmada kullandığımız dimetikon; antiparaziter etkisini fiziksel yolla göstermesi, etkisinin kısa sürede başlaması, yan etki profilinin düşük olması ve bu nedenle uzun süreli kullanıma da uygun olması, şimdiye kadar kullanıldığı diğer hastalıklarda direnç gelişiminin meydana gelmemesi ve ciddi bir yan etkiye yol açmamış olması gibi avantajlı yönlerinin olması nedeniyle demodikozis tedavisinde önerilebilecek etkili bir ajan olarak görünmektedir. Dimetikon demodeks sayısını azaltmanın yanı sıra (3.hafta sonunda $n:6/cm^2$, $p<0.001$), nemlendirici etkisinin olması nedeniyle klinik bulgularında iyileşme ($p<0.05$) ve hastaların semptomlarında azalma sağladığı görüldü. Ancak çalışma grubumuzda üçüncü haftanın sonunda cm^2 deki ortalama parazit sayısının 6 olduğu, sadece 9 hastada bu değer 5 in altına indiği, 1 hastada ise parazitin tam olarak ortadan kaldırıldığı görüldü. Parazitin tam olarak eradikasyonunun mümkün olup olamadığının, tedavi sonrasında nüks görülüp görülmediğinin tespiti için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda kısıtlı süre olduğu için bunlar incelenemedi.

Sonuç olarak çalışmamız, dimetikonun demodikozis tedavisinde hem parazit sayısını azaltmada hem de semptomların giderilmesinde daha kısa sürede etkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Tedavi sürecinde belirgin bir yan etki izlenmemiş olması da önemlidir.

Parazitin tüm hastalarda sayısının cm^2 'de 5'in altına indiği gösterilemese de tedavi süresinin uzatılarak ve hastalara dimetikon ile beraber çay ağacı yağı gibi ürünlerin kombine kullanılması önerilerek başarı oranlarının daha da arttırılabileceğini düşünöyoruz. Bu fikrimiz daha fazla hasta sayısına sahip daha uzun süre takip yapılacak yeni çalışmalar ile desteklenebilir.



6.SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 25 hasta dahil edildi. İki hasta düzenli takibe gelmemesi nedeniyle, bir hasta da hafif şiddette yan etki gelişmesi nedeniyle çalışmaya devam etmedi.
2. Çalışmaya devam eden 22 hastanın 19'u kadın (%86.4) , 3'ü erkekti (%13.6). Yaş aralığı 21-56 olup ortalaması normal dağılıma uyacak şekilde 39.9 (± 12.53) idi.
3. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik olarak 18'i (%81.8) pitriyazis folikülorum , 4'ü (%18.1) rozaseiform tip demodikozis ile uyumluydu.
4. Tedavi öncesi yüzdeki ortalama demodeks sayısı 20.17 /cm² iken tedavinin 1. haftasında 12.3 /cm² 'ye geriledi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.01).
5. Tedavinin bitimi olan 3. haftanın sonunda demodeks sayısı 6.0 /cm² 'ye geriledi ve tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001).
6. Yirmi iki hastanın 9 tanesinde (%41) tedavi bitimi olan 3. haftanın sonunda demodeks sayısı <5 /cm² değerine geriledi ve tedavi edilmiş kabul edildi.
7. Araştırmacı muayene bulgularına göre elde edilen skorlar değerlendirildiğinde birinci kontrolde sadece foliküler çıkıntı skorunda istatistiksel anlamlı azalma görülürken (p<0.001), ikinci kontrolde foliküler çıkıntı ile birlikte eritem (p=0.001) ve kserozis skorlarında da (p<0.001) başlangıca göre istatistiksel anlamlı azalma görüldü.
8. Araştırmacı muayene bulgularına göre elde edilen skorlar değerlendirildiğinde başlangıç skor ortalaması 7.0 (± 1.7) ile "orta" derece olarak değerlendirilirken; tedavi bitimi olan 3. haftada 3.1 (± 1.8) puan ile "iyi" derece olarak değerlendirildi.
9. Hasta yakınmaları anketine göre elde edilen skora bakıldığında birinci kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmazken ikinci kontrolde eritem (p=0.031), kızarıklık (p=0.031), kuruluk (p=0.003), kaşıntı (p=0.035) skorlarında tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Batma skorunda değişiklik olmadı (p=0.15).
10. Hasta yakınmalarının değerlendirildiği anketin başlangıç skor ortalaması 14.4 (± 4.8) skor ile "orta" derece olarak değerlendirilirken, tedavi bitimi olan 3. hafta sonunda 9.0 (± 5.2) ile "iyi" derece olarak değerlendirildi.
11. Çalışmayı tamamlayan 22 hastanın birinde yan etki olarak hafif şiddette eritem, kaşıntı izlendi. Kısa süreli düşük potens topikal kortikosteroid kullanımı ile yan etki geriledi ve tekrarlamadığı görüldü.

7.ÖZET: DEMODİKOZİS TEDAVİSİNDE %4 DİMETİKONUN ETKİNLİĞİ

Giriş ve amaç: Demodikozis pilosebase üniteye yerleşen *D.folliculorum* ve *D.brevis*'in neden olduğu bir grup deri hastalığıdır. Genellikle asemptomatik seyredilebilmekle beraber yüzde yanma, batma, kaşıntı, kızarıklık ve kuruluk gibi semptomlara da neden olabilmektedir. Etiyolojisi ise henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tedavisi ile ilgili literatürde çeşitli topikal ve sistemik ajanlarla yapılan çalışmalar mevcut olsa da, kesin görüş birliğine varılamamıştır. Baş biti tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılan dimetikon, fiziksel etkiyle paraziti öldüren, yan etkinin oldukça az görüldüğü ve direnç gelişiminin bildirilmediği bir ajandır. Ulusal ve uluslararası literatürde bilgilerimize göre demodikozis tedavisinde dimetikon kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda demodikozis tedavisinde %4 dimetikonun etkinliğini araştırmayı planladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda demodikozis hastalarında üç hafta süreyle %4 dimetikon ve %96 siklometikon içeren sprey formundaki ajan kullanıldı. Tedavi öncesi, tedavinin birinci haftası (birinci kontrol) ve tedavi bitimi olan üçüncü haftanın sonu (ikinci kontrol) olmak üzere toplamda üç kez hastalar değerlendirildi. Her değerlendirmede alın, sağ ve sol yanak olmak üzere yüzün üç alanından standart yüzeysel deri biyopsisi yapılarak ortalama demodeks sayıları hesaplandı. Tedavi öncesinde ve her kontrolde yapılan hasta semptomlarının ve klinik muayene bulgularının değerlendirilmesi ile elde edilen skorlar ile ortalama demodeks sayıları karşılaştırılarak dimetikonun demodikozis tedavisinde etkili olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Çalışmamızı toplam 22 hasta tamamlayabildi. Dimetikon tedavisi öncesi 20,17 (14,50-34,42) /cm² olan ortalama demodeks sayısı, birinci kontrolde 12,3 (3,4-29,2)/cm²'ye, ikinci kontrolde ise 6,0 (2,0-14,5)/cm²'ye geriledi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Hasta yakınmalarının değerlendirilmesiyle elde edilen toplam ortalama skor tedaviden önce 14.4 (±4.7) ile “orta” derece iken; birinci kontrolde 12,2 (±5,8) puan ile “orta”, ikinci kontrolde ise 9.0 (±5.2) ile; “hafif” derece olarak değerlendirildi. Ortalama semptom skorlarındaki azalma tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Tedavi başlangıcında klinik muayene sonucu elde edilen toplam skor ortalaması 7.0 (±1.7) ile “orta” derece iken, birinci kontrolde 3.8 (±1.6) ile “hafif” derece, ikinci kontroldeyse toplam skor ortalaması 3.1

(± 1.8) ile “hafif” derece olarak değerlendirildi. Bu skorlardaki azalma da tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, hem birinci ve hem de ikinci kontrolde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü. Çalışmayı tamamlayan hastalardan sadece bir tanesinde yan etki olarak hafif şiddette eritem ve kaşıntı meydana geldi. Bu yan etkiler semptomatik tedaviyle kısa sürede geriledi ve tekrarlamadı.

Sonuç: Demodikozis tedavisinde %4 dimetikon içerikli spre; hem demodeks sayılarının azaltılmasında, hem de hasta semptomlarının ve klinik bulgularının şiddetinin azaltılmasında üç hafta gibi kısa bir sürede istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili bulundu. Tüm hastalarda parazitin sayısının cm^2 'de 5'in altına indiği gösterilemese de 9 hastada 5 in altına indiği, bir hastada tamamen ortadan kalktığı izlendi. Dimetikonun demodeks tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmasının ve tedavi süresinin biraz daha uzatılmasının dimetikonun tedavi başarısını daha da artırabileceğini düşünüyörüz.

Anahtar kelimeler: Demodeksler, demodikozis, tedavi, dimetikon.

8.ABSTRACT: EFFICACY OF %4 DIMETHICONE IN DEMODICIDOSIS TREATMENT

Introduction and aim: Demodicidosis is a group of skin diseases caused by *D.folliculorum* and *D.brevis*, which are localized to pilosebaceous unit. Although it is generally asymptomatic, it may also cause symptoms such as burning, stinging, itching, redness and dryness. It's etiology has not been fully clarified yet. Although there are studies with various topical and systemic agents in the literature on its treatment, there is no consensus. Dimethicone, which has been used successfully in the treatment of head lice for years, is an agent that kills the parasite with its physical effect, the side effect is very rare and the development of resistance is not reported. According to our knowledge in the national and international literature, there is no study on the use of dimethicone in the treatment of demodicosis. Therefore, in our study, we planned to investigate the effectiveness of 4% dimethicone in the treatment of demodicosis.

Materials and Methods: In our study, a spray agent containing 4% dimethicone and 96% cyclomethicone was used in patients with demodicosis for three weeks. Patients were evaluated three times in total, before the treatment, the first week of treatment (first control) and the end of the third week of treatment (second control). In each evaluation, standard superficial skin biopsy was performed from three areas of the face, forehead, right and left cheeks, and average demodex numbers were calculated. The evaluation of clinical examination findings and patient symptoms made before each treatment and the average demodex counts were compared with the previous controls to see if dimethicone was effective in the treatment of demodicosis.

Results: A total of 22 patients completed our study. The average number of demodex, which was 20.17 (14.50-34.42) / cm² before dimethicone treatment, was 12.3 (3.4-29.2) / cm² in the first control and 6.0 (2, Fell to 0-14.5) / cm² in the second control and this decrease was found statistically significant (p<0,001). The mean total score obtained from the clinical examination at the beginning of the treatment was 7.0 (± 1.7) with a "moderate" degree. In the first control, it fell to "mild" degrees with 3.8 (± 1.6). In the second control, the mean score was

evaluated as 3.1 (\pm 1.8) with a "mild" degree. When the decrease in these scores was compared with the pre-treatment values, it was seen that there was a statistically significant decrease in both the first and second control. The total average score obtained by evaluating the patient's complaints was 14.4 (\pm 4.7) and "moderate" before the treatment. In the first control, it was "mild" with a score of 12.2 (\pm 5.8). In the second control, with 9.0 (\pm 5.2); It was evaluated as "mild" degree. The decrease in mean symptom scores was found statistically significant compared to the start of treatment ($p < 0,001$). Only one of the patients who completed the study had mild erythema and itching as a side effect. These side effects were suppressed in a short time with symptomatic treatment and did not recur.

Conclusion: In the treatment of demodicosis, a spray with 4% dimethicone content was found to be statistically significant in a short period of three weeks, both in reducing demodex counts and in decreasing the severity of patient symptoms and clinical findings. Although it was not shown that the number of parasites decreased below 5 in cm^2 in all patients, it decreased below 5 in 9 patients and disappeared completely in one patient. We think that using dimethicone in combination with other agents used in the treatment of demodex and prolonging the duration of treatment may further increase the success of the treatment.

Keyword: Demodex, demodicidosis, demodicosis, treatment, dimethicone.

9.KAYNAKLAR

1. Akbulatova LK. Demodicosis In Man. Vestn Dermatol Venerol. 1964;38:34-42.
2. Desch C, and Nutting W. *Demodex folliculorum* (Simon) and *D. brevis* Akbulatova of man: redescription and reevaluation. J. Parasitology. 1972;58:169.
3. Ayres S. Pityriasis folliculorum (Demodex). AMA Arch. Dermatol. Syphilol. 1930;21:19.
4. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br J Dermatol 2014;170:1219-1225.
5. Nutting W. Host parasite relations: Demodicidae. Acarologia 1965;7:301.
6. Nutting W. Studies on the genus *Demodex*.unpublished PhD thesis. Cornell University Library.161p.
7. Nemeseri L, Szeky A. Demodicosis in cattle. Acta Vet Acad Sci. Hungaricae 1961;1: 209.
8. Gmeiner F. *Demodex folliculorum* des Menschen und der Tiere. Arch Dermatol Syphilol. 1908; 92:25.
9. Jacob S, VanDaele MA, Brown JN. Treatment of Demodex associated inflammatory skin conditions: A systematic review. Dermatologic Therapy. 2019; e13103.
10. Rather PA, Hassan I. Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance. Indian J Dermatol. 2014;59(1):60-6.
11. Spickett S. Studies on *Demodex folliculorum* Simon (1842). I. Life history. Parasitology. 1961; 51:181.
12. Fuss F. Parasitic life of *Demodex folliculorum hominis*. Ann. Dermatol. Syphiligraph. 1933; 4:1053.
13. Kligman A M, Christensen M S. J Invest Dermatol 2011; 131: 8–10.
14. Herron MD, O'Reilly MA, Vanderhooft SL. Refractory Demodex folliculitis in five children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Dermatol 2005; 22: 407–11.
15. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Br J Dermatol 2001; 144: 139–42.
16. Akilov OE, Butov YS, Mumcuoglu KY. A clinicopathological approach to the classification of human demodicosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2005; 3: 607–14

17. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993; 128: 650-9.
18. Forton F, Seys B, Marchal JL, Song AM. *Demodex folliculorum* and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 461-466.
19. Aytekin S, Yasar S. Demodeks İnfestasyonları. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji.* 2017; 10(2):169-74.
20. Ebbelear F, Venema W. Topical Ivermectin in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Systematic Review of Evidence and Clinical Guideline Recommendations. *Dermatol Ther.* 2018; 8: 379-387.
21. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schaubert J. Over 25 Years of Clinical Experience With Ivermectin: An Overview of Safety for an Increasing Number of Indications. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(3): 325-32.
22. Nolan K, Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatologic Therapy.* 2012; 25: 229-33.
23. Burgess IF. The mode of action of dimeticone 4% lotion against head lice. *Pediculus capitis.* *BMC Pharmacol.* 2009, 9:3.
24. Burgess IF, Brunton RE, Burgess AN. Single application of 4% dimeticone liquid gel versus two applications of 1% permethrin creme rinse for treatment of head louse infestation:a randomised controlled trial. *BMC Dermatology.* 2013;13:5.
25. Kurt O, Balcioglu IC, Burgess IF. Treatment of head lice with dimeticone 4% lotion: comparison of two formulations in a randomised controlled trial in rural Turkey. *BMC Public Health.* 2009; 9:441.
26. Henle J. *Demodex folliculorum.* *Ber. Verhandl. Naturf. Gesellsch.* 1841.
27. Loser C, Plewig G. In pantheon of dermatology: outstanding historical figures. Berlin Heidelberg: Springer. 2013;1039-45.
28. Norn MS. *Demodex folliculorum.* Incidence, regional distribution, pathogenicity. *Dan Med Bull.* 1971;1 8:14-7.
29. Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin.* 2007; 53(1): 63-7.

30. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 7:583–9.
31. Elston CA, Elston DM. Demodex mites. *Clin Dermatol.* 2014; 32: 739–43.
32. Boge-Rasmussen T, Christensen JD, Gluud B ve ark. Demodex folliculorum hominis (Simon): incidence in a normomaterial and in patients under systemic treatment with erythromycin or glucocorticoid. *ActaDerm Venereol.* 1982; 62:454–6.
33. Bikowski JB, Del Rosso JQ. Demodex dermatitis: a retrospective analysis of clinical diagnosis and successful treatment with topical crotamiton. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009; 2: 20–5.
34. Ruffli T, Mumcuoglu Y, Cajacob A et al. Demodex folliculorum: zur aetiopathogenese und therapie der rosacea und perioralen dermatitis. *Dermatologica.* 1981; 162: 12±26.
35. Nutting WB. Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) of man. *Int J Dermatol.* 1976; 15: 79±98.
36. Plant JD, Lund EM, Yang M. A case–control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the U.S.A. *Vet Dermatol.* 2011; 22: 95–9.
37. Purcell SM, Hayes TJ, Dixon SL. Pustular folliculitis associated with Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:1159–62.
38. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 3–6.
39. Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O ve ark.ları. The clinical importance of Demodex folliculorum presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *J Dermatol.* 2004;31:618–26.
40. Miskijan S. Demodicidosis (Demodex infestation of the scalp). *Arch Dermatol.* 1951;63:282–3.
41. Farina MC, Requena L, Sarasa JL et al. Spinulosis of the face as a manifestation of demodicidosis. *Br J Dermatol.* 1998;138:901±903.
42. Ayres S Jr, Ayres S III. Demodectic eruptions (Demodicidosis) in the human. *Arch Dermatol.* 1961;83:816–827
43. Schaller M, Sander CA, Plewig G. Demodex abscesses: Clinical and therapeutic challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:272±274.
44. Dhingra KK, Saroha V, Gupta P et al. Demodex-associated dermatologic conditions. A coincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. *Pathol Res Pract.* 2009; 205(6):423-6.

45. Damian D, Rogers M. Demodex infestation in a child with leukemia: treatment with ivermectin and permethrin. *Int J Dermatol.* 2003;42:724.
46. Herron MD, O'Reilly MA, Vanderhooft SL. Refractory demodex folliculitis in five children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:407–11.
47. Antille C, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol.* 2004;140:457–60.
48. Lubbe J, Stucky L, Saurat JH. Rosaceiform dermatitis with follicular Demodex after treatment of facial atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Dermatology.* 2003;207(2):204–5.
49. Ljubojeviae S, Basta-Juzbasiae A, Lipozeneiae J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:121–6.
50. Patrizi A, Bianchi F, Neri I. Rosaceiform eruption induced by erlotinib. *Dermatol Ther.* 2008;21(2):43–5.
51. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA et al. Density of *Demodex folliculorum* in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology.* 2011;222:144–7.
52. Nakagawa T, Sasaki M, Fujita K et al. Demodex folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:148–50.
53. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S ve ark. Clinical importance of *Demodex folliculorum* in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol.* 2008;47:72–7.
54. Ayres S Jr. Rosacea-like demodicidosis. *Calif Med.* 1963;98:228–330.
55. Falkow S. Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. *Rev Infect Dis.* 1988;10(2):274–6.
56. Chen W, Plewig G. Are Demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea?. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(2):67-72.sanflipp
57. Forton F, Germaux MA, Brasseur T et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatological practice. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:74–87.
58. Casas C, Paul C, Lahfa M et al. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* 2012;21:906–10.

59. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13:975–80.
60. Lacey N, Russell-Hallinan A, Zouboulis CC et al. Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):420-430.
61. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:70-73.
62. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol.* 2007;157:474–81.
63. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to demodex-associated bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol.* 2012;167:1032–6.
64. Nutting, W, Green A, Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) from Australian aborigines. *Aust J Dermatol.* 1974;15:10.
65. Delfos NM, Collen AF, Kroon FP. Demodex folliculitis: a skin manifestation of immune reconstitution disease. *AIDS.* 2004;18:701–702.
66. Bachmeyer C, Moreno SA. Demodex folliculitis. *Canadian Medical Association Journal.* 2017;189(25):E865.
67. Basta-Juzbasic A, Subic JS, Ljubojevic S. *Demodex folliculorum* in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clin Dermatol.* 2002;20(2):135–140.
68. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(3):443–448.
69. Amichai B, Grunwald MH, Avinoach I et al. Granulomatous rosacea associated with *Demodex folliculorum*. *Int J Dermatol.* 1992;31:718-719.
70. Ecker RI, Winkelmann RK. Demodex granuloma. *Arch Dermatol* 1979;115:343–344.
71. Güleç U, Aktürk AŞ. Seboreik dermatit etyolojisinde *D.folliculorum*'un rolü. 2014.
72. Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O et al. The clinical importance of *Demodex folliculorum* presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *J Dermatol.* 2004;31(8):618–626.
73. Dolenc-Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of *Demodex folliculorum* in perioral dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:211–5.

74. Sanfilippo AM, English JC III. Resistant scalp folliculitis secondary to Demodex Infestation. *Cutis*. 2005;76:321–324.
75. Sengbusch H, Hauswirth W. Prevalence of hair follicle mites, *Demodex folliculorum* and *D. brevis* (Acari: Demodicidae) in a selected human population in western New York, USA. *Med Entomol*. 1986; 23:i84-8.
76. Farina MC, Requena L, Sarasa JL et al. Spinulosis of the face as a manifestation of demodicidosis. *Br J Dermatol*. 1998;38:901-903.
77. Tatu AL, Cristea VC. Pityriasis folliculorum of the back thoracic area: pityrosporum, keratin plugs, or *Demodex* Involved?. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017;21(5):441.
78. Vollmer RT. Demodex-associated folliculitis. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:589–59.
79. Segal R, Mimouni D, Feuerman H et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol*. 2010; 49:1018–23.
80. Stein L, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:316- 23.
81. Tan J, Blume-Peytavi U. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *British Journal of Dermatology*. 2013.;169(3):555-62
82. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf*. 2014;12(4):273–284.
83. Murphy O, O’Dwyer V, Lloyd-McKernan A. The efficacy of tea tree face wash, 1, 2-Octanediol and microblepharoexfoliation in treating *Demodex folliculorum* blepharitis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41(1):77–82.
84. Kabataş N, Doğan AŞ, Kabataş EU et al. The effect of demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *Eye Contact Lens*. 2017;43(1):64-67.
85. Gonzalez-Hinojosa D, Jaime-Villalonga A, Aguilar-Montes G et al. Demodex and rosacea: is there a relationship?. *Indian J Ophtalmol*. 2018;66:36-8.
86. Saraç G. A comparison of the efficacy and tolerability of topical agents used in facial Demodex treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019; 00: 1-4.

87. Hachfi W, Slama D, Ben LN et al. Demodicosis revealing an HIV infection. *New Microbes New Infect.* 2019;31:100525.
88. Cohen SJ, Dicken CH. Generalized lichen spinulosus in an HIV-positive man. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:116–18.
89. Friedman SJ. Lichen spinulosus. Clinicopathologic review of thirty- five cases. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 261 – 4.
90. Boyd AS. Lichen spinulosus: case report and overview. *Cutis.* 1989; 43: 557 – 60.
91. Ecker RI, Winkelmann RK. Demodex granuloma. *Arch Dermatol.* 1979;115:343–344.
92. De Dulanto F, Camacho-Martinez. Demodicose ‘gravis’. *Ann Dermatol Venerol.* 1979;106:699–704.
93. Aytekin S, Göktay F, Yaşar Ş et al. Tips and tricks on Demodex density examination by standardized skin surface biopsy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(11):e126-e128.
94. Vahedi M, Davis G, Coleman MJ et al. Smartphone-based video of Demodex folliculorum In biopsied human eyelash follicles. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4(2):36-8.
95. Sattler EC, Maier T, Hoffmann VS. Noninvasive in vivo detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol.* 2012;167:1042-7.
96. Turgut EA, Gurel MS, Koku AE et al. Reflectance confocal microscopy vs. standardized skin surface biopsy for measuring the density of demodex mites. *Skin Res Technol.* 2014;20:435–9.
97. Askin U, Seckin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of Demodex folliculorum: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *Br J Dermatol.* 2010;162:1124–1126.
98. Baksht BP. Demodex folliculorum hominis mite in human skin pathology. *Vestn Dermatol Venerol.* 1965;39(7):31-6.
99. Marks R, Dawber RP. Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer. *Br J Dermatol.* 1971;84:117–123.
100. Cardwell LA, Alinia H, Tuchayi SM et al. New developments in the treatment of rosacea,role of once- daily ivermectin cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:71-7.

101. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:584–7.
102. Koçak M, Yağlı S, Vahapoğlu G et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(3):265-270.
103. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327-334.
104. EMEA. Permethrin summary report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1998.
105. Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M et al. Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2105-2117.
106. Luo Y, Luan XL. Effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel on repair of rosacea skin lesions: A randomized, single-blind and vehicle-controlled study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;2725-2733.
107. del Giudice P, Chosidow O, Caumes E. Ivermectin in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2003;2(1):13-21.
108. Taieb A. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *British Journal of Dermatology*. 2015;172:1103–1110.
109. Turgut H. Metronidazol ve diğer 5-nitroimidazoller. *Türkiye Klinikleri*. 2017;10:113-6.
110. Salem DA. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17:e343–e347.
111. Kane N, Hirschberg B. Drug-resistant *Drosophila* indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulisporic acid and ivermectin. *PNAS*. 2000;13949-13954.
112. Halioua B, Cribier B, Frey M et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:163–8.

113. Draelos ZD, Raymond I. The E cacy of a Ceramide-based cream in mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(5):30–32.
114. Ihde ES, Boscamp JR, Loh JM et al. Safety and efficacy of a 100% dimethicone pediculocide in school-age children. *BMC Pediatr*. 2015;15:70.
115. Heukelbach J, Sonnberg S, Becher H, Melo I, Speare R, Oliveira FA. Ovicidal efficacy of high concentration dimeticone: a new era of head lice treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(4):e61–2.
116. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of Demodex mites: Challenges and Solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):764-75.
117. Zeytun E. The effect of skin moisture, pH, and temperature on the density of Demodex folliculorum and Demodex brevis in students and staff of the Erzincan University, Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2007; 1–5.
118. Isa NH, Loong LW, Fang GH. Demodicosis among university medical students in Malaysia and the effects of facial cleanser and moisturizer usage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(6):1375-80.
119. Heukelbach J, Pilger D, Oliveira FA et al. A highly efficacious pediculicide based on dimeticone: randomized observer blinded comparative trial. *BMC Infect Dis*. 2008;8:115.
120. Oliveira, R Speare, J Heukelbach. High in vitro efficacy of Nyda L, a pediculicide containing dimeticone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(10):1325-9.
121. Burgess IF, Brown CM, Lee PN. Treatment of head louse infestation with 4% dimeticone lotion: randomised controlled equivalence trial. *BMJ*. 2005, 330:1423–1425.
122. Wacker T, Lang GK. Demodex folliculorum: diagnosis and therapy today. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014;231:241–5.
123. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1775–91.
124. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):432–45.
125. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global rosacea consensus [ROSCO] panel. *Br J Dermatol*. 2017;176:431-8.

126. Wilkin J, Dahl M, Detmar M et al. Standard classification of rosacea: Report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:584-7.
127. Patrizi A, Neri I, Chiericato C. Demodicidosis in immunocompetent young children: report of eight cases. *Dermatology.* 1997;195(3):239-42.
128. Persi A, Rebra A. Metronidazole and Demodex folliculorum. *Acta Derm Venereol.* 1981;61(2):182-3.
129. Bradley WG, Karlsson IJ, Rassol CG. Metronidazole neuropathy. *Br Med J.* 1977;2:610-611.
130. Salvatore M, Meyers B. Metronidazole. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005:388Y396.
131. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976;39:403-405.
132. Duffy LF, Daum F, Fisher SE et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology.* 1985;88:681-685.
133. Kafadar I, Moustafa F, Yalçın K. A rare adverse effect of metronidazole nervous system symptoms. *Pediatric Emergency Care.* 2013;29(6):751-752.
134. Hecht I, Melzer-Golik A, Sadi Szyper N. Permethrin cream for the treatment of demodex blepharitis. *Cornea.* 2019;38(12):1513-1518.
135. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:973–980.
136. Bertek Pharmaceuticals. Acticin (permethrin) cream 5% package insert. Research Triangle Park. 2002.
137. Ebneyamin E, Mansouri P, Rajabi M. The efficacy and safety of permethrin 2.5% with tea tree oil gel on rosacea treatment: A double-blind, controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2019;00:1–6.
138. Fritz TM, Burg G, Krasovec M. Allergic contact dermatitis to cosmetics containing melaleuca alternifolia (tea tree oil). *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:123–126.
139. Groot AC. Airborne allergic contact dermatitis from tea tree oil. *Contact Dermatitis.* 1996;35: 304–305.

140. Aspres N, Freeman S. Predictive testing for irritancy and allergenicity of tea tree oil in normal human subjects. *Exogenous Dermatology*. 2003;2:258–261. 27.
141. Knight TE, Hausen BM. Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:423–427.
142. Pirker C, Hausen BM, Uter W, et al. Sensitization to tea tree oil in Germany and Austria. A multicenter study of the German Contact Dermatitis Group [in German]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1:629–634.
143. Rutherford T, Nixon R, Tam M et al. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol*. 2007;48:83–87.
144. Khanna M, Qasem K, Sasseville D. Allergic contact dermatitis to tea tree oil with erythema multiforme-like id reaction. *Am J Contact Dermatology*. 2000;11:238–242.
145. Varma S, Blackford S, Statham BN et al. Combined contact allergy to tea tree oil and lavender oil complicating chronic vulvovaginitis. *Contact Dermatitis*. 2000;42:309–310.
146. Tighe S, Gao Y, Tseng SCG. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill *Demodex* mites. *Transl Vis Sci Technol*. 2013;2(7):2.
147. Coleman C, Gillespie EL, White CM. Probable topical permethrin induced neck dystonia. *Pharmacotherapy*. 2005;25(3):448–450.
148. Kasat K, Go V, Pogo B. Effects of pyrethroid insecticides and estrogen on WNT10B protooncogene expression. *Environment International*. 2002;28:429–432.
149. Boffetta P, Desai V. Exposure to permethrin and cancer risk: a systematic review. *Crit Rev Toxicol*. 2018;48(6):433–442.
150. Allen KJ, Davis CL, Billings SD et al. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis*. 2006;80(2):149–151.
151. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(5):775–777.

152. Guerrero-González GA, Herz-Ruelas ME, Gómez-Flores M et al. Crusted demodicosis in an immunocompetent pediatric patient. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:458046.
153. Brown M, Hernández-Martín A, Clement A et al. Severe *Demodex folliculorum*-associated oculocutaneous rosacea in a girl successfully treated with ivermectin. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):61–63.
154. Mumcuoglu KY, Hemingway J, Miller J, Ioffe-Uspensky I, Klaus S, Ben-Ishai F. Permethrin resistance in the head louse *Pediculus capitis* from Israel. *Med Vet Entomol*. 1995;9(4):427–32. 447.
155. Thomas J, Carson CF, et al. Therapeutic potential of tea tree oil for scabies. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(2):258-266.
156. Walton SF, McKinnon M, Pizzutto S et al. Acaricidal activity of *melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: in vitro sensitivity of *sarcoptes scabiei* var *hominis* to terpinen-4-ol. *Arch Dermatol*. 2004;140(5):563-566.
157. Gao YY, Di Pascuale MA, Elizondo A. Clinical treatment of ocular demodicosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea*. 2007;26(2):136-143.
158. Koo H, Kim TH, Kim KW et al. Ocular surface discomfort and demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in demodex blepharitis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1574-1579.
159. Lam NSK, Long XX. Can the tea tree oil (Australian native plant: *melaleuca alternifolia* cheel) be an alternative treatment for human demodicosis on skin? *Parasitology*. 2018; 1510-1520.

10. EK-1

Demodikozis Tedavisinde %4'lük Dimetikonun Etkinliği

HASTA TAKİP FORMU

HASTA NO:

İsim-Soyisim:

Doğum Tarihi:

Tc No: Dosya No:

Tel:

Adres:

Başvuru Tarihi:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

Bilinen alerjisi:

Sigara: Alkol:

	var	yok	sıklık
Yüz yıkama alışkanlığı			
Banyo yapma sıklığı			
Makyaj alışkanlığı			
Nevresim değiştirme sıklığı			
Yüz yıkamada kullandığı ürün			

Dermatolojik Muayene:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Dermatolojik Muayene— Başlangıç	Var(+,++,+++)	Yok(-)
Eritem		
Kserozis Foliküler Çıkıntılar Papül		
Püstül		
Hiperpigmentasyon		

Hasta Yakınmaları —Başlangıç	0	1	2	3	4	5
Yanma						
Batma						
Kaşıntı Kızarıklık Kuruluk						

	Sağ yanak	Sol yanak	Alın	Ortalama
1.Yüzeysel Biyopsi Tarihi:				
2.Yüzeysel Biyopsi Tarihi:				
3.Yüzeysel Biyopsi Tarihi:				

Dermatolojik muayene — 1.Hafta	Var(+,++,+++)	Yok(-)
Eritem		
Kserozis		
Foliküler Çıkıntılar		
Papül		
Püstül		
Hiperpigmentasyon		

Hasta Yakınmaları —1.Hafta	0	1	2	3	4	5
Yanma						
Batma						
Kaşıntı						
Kızarıklık						
Kuruluk						

Yan Etki:

Dermatoloji muayene — 3.Haftanın sonu	Var(+,++,+++)	Yok(-)
Eritem		
Kserozis Foliküler Çıkıntılar Papül		
Püstül		
Hiperpigmentasyon		

Hasta Yakınmaları— 3.Haftanın sonu	0	1	2	3	4	5
Yanma						
Batma						
Kaşıntı Kızarıklık Kuruluk						

Yan etki:

11.EK-2

ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

DEMODİKOZİS TEDAVİSİNDE %4 DİMETİKON DENEYİMİ

Katılacağınız çalışmanın amacı ;baş ve vücut biti tedavisinde yüksek başarı oranı ve çok düşük yan etki ile yıllardır kullanılmakta olan %4 dimetikon içeren tıbbi ilacı ; demodikozis hastalığında deneyip başarılı olup olmadığını incelemektir. Araştırmaya katılmak/ bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda değilsiniz. Katılmayı kabul etmediğinizde size karşı tutumumuzda değişiklik olmayacak ve tedaviniz mevcut tedaviler ile sürdürülecektir. Araştırmayı katılmayı kabul ederseniz paraziti göstermek amacıyla; sağ ve sol yanağınızdan ve alnınızdan siyanoakrilat (Japon yapıştırıcı) ile kaplanmış mikroskop camının 1 cm 2 lik işaretli alanı derinizde 1 dakika tutulduktan sonra kaldırılması yöntemiyle alınacak olan yüzeysel deri biyopsisi mikroskop altında incelenecektir. Bu işlem demodikozis tanısı koymak için normal şartlarda poliklinikte rutin olarak uyguladığımız bir işlemdir. Alınan bu kıl örnekleri mikroskop altında incelenerek parazitin varlığı ve varsa sayısına bakılacaktır. Ortalama sayı 5 in üzerinde olduğunda demodikozis tanısı almış olacaksınız ve bit tedavisinde kullanılan silikon bazlı tıbbi ilaç(%4 dimetikon) tarafımızca size verilecek ve nasıl kullanacağınız anlatılacaktır. Tedavinin 1. ve 3.haftalarında kontrol amaçlı tekrarlanan yüzeysel deri biyopsilerinizdeki parazit (demodeks akarı) sayısı başlangıç ile karşılaştırılacaktır. Araştırmaya katılmanızın herhangi bir dezavantajı veya riski yoktur. Deri örneği alınan alanlarda birkaç dakika süren hafif bir kızarıklık ve yanma olabilir,geçicidir. Araştırma kapsamında sizden veya bağlı olduğunuz SGK'dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Demodikozis hastalığınız sebebiyle zaten 1. ve 3.haftada kontrole geleceğiniz için ve hastaneye geleceğiniz kontrol tarihlerinde ayrıca randevu almanız gerekmeyeceği için ekstra ulaşım ve zaman kaybı olmayacaktır. Eğer araştırma süresi içinde herhangi bir dermatolojik yakınmanız ortaya çıkar ise gerekli tedavi tarafımızdan düzenlenecektir. Kimlik bilgileriniz ve elde edilen veriler gizli tutulacaktır. Araştırma sonunda size sözel olarak bilgi verilecektir. Araştırma sonuçları daha sonra bilimsel yayın olarak sunulacaktır.

Çalışma hakkında ben Dr. Fadime Cansu Alakbarov'a 262 303 8162 nolu telefondan ulaşip her zaman bilgi alabilirsiniz. Araştırmacıların adları, kurumları, ve iletişim numaraları:

Dr.F.Cansu Alakbarov , Kocaeli Üniversitesi Dermatoloji AD, tel: 2623038162

Doç.Dr. Aysun Şikar Aktürk, Kocaeli Üniversitesi Dermatoloji AD, tel:

2623037403

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı:	DEMODİKOZİS TEDAVİSİNDE %4 DİMETİKONUN ETKİNLİĞİ
--------------------------	---

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih: