



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE DEMODEKS ENFESTASYONU
İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?**

Dr. Ayşe TOPÇU DURSUN

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE DEMODEKS ENFESTASYONU
İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?**

Dr. Ayşe TOPÇU DURSUN

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Dilek BAYRAMGÜRLER

KOÜ GOKAEK-2018/19.8

2020

I. İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| I. İÇİNDEKİLER | I |
| II. KISALTMALAR | IV |
| III. TABLO DİZİNİ | V |
| IV. ŞEKİL DİZİNİ | VI |
| V. RESİM DİZİNİ | VII |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 DEMODEKS AKARLARI | 3 |
| 2.1.1. Tarihçe ve Taksonomi | 3 |
| 2.1.2. Yaşam Döngüsü ve Özellikleri..... | 4 |
| 2.1.3. Epidemiyoloji | 6 |
| 2.2.DEMODİKOZİS..... | 7 |
| 2.2.1.Demodikozis Sınıflaması ve Klinik | 7 |
| 2.2.2.Demodikozis Patogenezi..... | 11 |
| 2.2.3.Demodikozis Tanı Yöntemleri..... | 15 |
| 2.3. HİPOTİROİDİ..... | 18 |
| 2.3.1. Hashimoto Tiroiditi | 18 |
| 2.4. TİROİD HASTALIKLARI ve DERİ..... | 20 |
| 2.5. OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARI VE DEMODEKS İLİŞKİSİ | 23 |
| 3.GEREÇ ve YÖNTEMLER..... | 24 |
| 3.1. ETİK KURUL..... | 24 |
| 3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ..... | 24 |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER | 27 |
| 4.BULGULAR..... | 28 |
| 4.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri..... | 28 |
| 4.2. Çalışma Gruplarının Cilt Tipleri | 29 |
| 4.3. Hasta Grubunun Ortalama Hastalık Süreleri, Tiroid Fonksiyon Testi Sonuçları, İlaç Kullanım Durumları..... | 30 |
| 4.4. Çalışma Gruplarının Semptomları Açısından Değerlendirilmesi..... | 30 |
| 4.5. Çalışma Gruplarının Dermatolojik Muayene Bulguları Açısından Değerlendirilmesi..... | 31 |

| | |
|--|----|
| 4.6. Çalışma Gruplarının Standart Yüzeyel Deri Biyopsisi (SYDB) Sonuçları ve Birbirleriyle Karşılaştırılması | 32 |
| 4.7. Çalışma Gruplarının Demodeks Yoğunlukları ve Birbirleriyle Karşılaştırılması..... | 33 |
| 4.8. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Yaş ile İlişkisi..... | 34 |
| 4.9. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Yaş ile İlişkisi | 34 |
| 4.10. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cinsiyet ile İlişkisi | 35 |
| 4.11. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cinsiyet ile İlişkisi..... | 35 |
| 4.12. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cilt Tipi ile İlişkisi..... | 36 |
| 4.13. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cilt Tipi ile İlişkisi | 36 |
| 4.14. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Tiroid Fonksiyon Durumu ile İlişkisi..... | 37 |
| 4.15. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun İlaç (Levotiroksin) Kullanımı ve Hastalık Süresi ile İlişkisi..... | 37 |
| 4.16. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Hasta Semptomları ile İlişkisi ... | 38 |
| 4.17. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Hasta Semptomları ile İlişkisi | 38 |
| 4.18. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Dermatolojik Muayene Bulguları ile İlişkisi..... | 38 |
| 4.19. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Dermatolojik Muayene Bulguları ile İlişkisi..... | 38 |
| 5.TARTIŞMA..... | 39 |
| 6.SONUÇLAR..... | 48 |
| 7.ÖZET: Hashimoto Tiroiditi ile Demodeks Enfestasyonu İlişkili Olabilir mi? | 49 |
| 8. ABSTRACT: Could Hashimoto's Thyroiditis and Demodex Infestation be Related? | 51 |
| 9.KAYNAKLAR | 53 |
| 10.EK-1..... | 63 |
| 11.EK-2..... | 66 |

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince tecrübe ve bilgi birikimiyle bana her daim destek olan ve değerli vaktini benden esirgemeyen, tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Dilek Bayramgürler'e, eğitimim boyunca benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün Sayman, Prof. Dr. Rebiay Kıran, Prof. Dr. Aysun Şikar Aktürk ve Doç. Dr. Evren Odyakmaz Demirsoy'a en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte uyum içinde çalıştığımız ve çalışmaktan her daim mutluluk duyduğum çok değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. F.Cansu Alakbarov, Uzm. Dr. Seda Cebeci, Dr. Didem Kazan, Dr. Muhammed Adak, Dr. Damla Aydoğan, Dr. Selin İlchan, Dr. Hatice Eloğlu ve Dr. Göktuğ Eren Aslankoç'a katkıları ve kıymetli dostlukları için çok teşekkür ediyorum.

İyi günde kötü günde hep yanımda olan, yanlarında kendimi hep sevgi dolu hissettiğim başta poliklinik sorumlu hemşiremiz Hülya Pekdemir ve servis sorumlu hemşiremiz Funda Düzen Çilen olmak üzere birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezim vesilesiyle tanıma fırsatı bulduğum ve bu süreçte benden yardımlarını esirgemeyen istatistik uzmanı Dr. Öğr. Üyesi Sibel Balcı'ya teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve kardeşime, çok değerli varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Kadir Çağrı Dursun'a sonsuz sevgi dolu teşekkürlerimi sunuyorum.

II. KISALTMALAR

D. brevis: Demodex brevis

D. folliculorum: Demodex folliculorum

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

STAT-3: *Signal transducer and activator of transcription 3*

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

TLR-2: Toll benzeri reseptör-2

HLA: İnsan lökosit antijeni

SYDB: Standart yüzeysel deri biyopsisi

IL-8: İnterlökin-8

IL-1β: İnterlökin-1β

TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa

IFN-γ: İnterferon gama

B. oleronius: Bacillus oleronius

LL37: Katelisidin

CCL-2: C-C kemokin ligand-2

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4

HT: Hashimoto tiroiditi

sT4: Serbest tiroksin 4

sT3: Serbest tiroksin 3

TRH: Tirotropin salınım hormonu

TSH: Tiroid stimulan hormon

TPO: Tiroid peroksidaz

Tg: Tiroglobulin

OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

Tfh: Foliküler yardımcı T hücresi

Treg: Regülatör T hücresi

PKOS: Polikistik over sendromu

SSSB: *Standardized skin surface biopsy*

cm²: santimetre kare

III. TABLO DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Primer ve sekonder demodikozisli hastaların karakteristik özellikleri | 9 |
| Tablo 2: İnsan demodeks akarları ile ilişkili predispozan faktörler ve demodeks akarlarına karşı gelişen immün sistem yanıtları | 14 |
| Tablo 3: HT ile ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklar | 21 |
| Tablo 4: Çalışma gruplarının demografik özellikleri | 29 |
| Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının Fitzpatrick cilt tipine göre dağılımı | 29 |
| Tablo 6: Hasta grubunda tiroid bezi fonksiyonuna göre hasta sayı ve yüzdeleri | 30 |
| Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının semptomları açısından karşılaştırılması..... | 31 |
| Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının dermatolojik muayene bulguları açısından karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 9: Çalışma gruplarının SYDB sonuçları ve birbirleriyle karşılaştırılması..... | 33 |
| Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında demodeks yoğunluğunun yaşa göre dağılımı..... | 34 |
| Tablo 11: Hasta grubunda SYDB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı | 35 |
| Tablo 12: Kontrol grubunda SYDB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı..... | 35 |
| Tablo 13: Hasta grubunda SYDB sonuçlarının cilt tipine göre dağılımı..... | 36 |
| Tablo 14: Kontrol grubunda SYDB sonuçlarının cilt tipine göre dağılımı..... | 36 |
| Tablo 15: Hasta grubunda SYDB sonuçlarının tiroid fonksiyon durumuna göre dağılımı..... | 37 |
| Tablo 16: Demodeks görülme oranlarının cinsiyete göre araştırıldığı çalışmaların bizim verilerimiz ile karşılaştırılması | 45 |

IV. ŞEKİL DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Demodekslerin yaşam siklusu..... | 5 |
| Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması aÇısından karşılaştırılması..... | 28 |
| Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarında demodeks yoğunluğu..... | 33 |



V. RESİM DİZİNİ

Resim 1: Kıl folikülleri içerisinde gruplar halinde bulunan Demodeks akarları (A).
Kıl folikülünde gruplar halinde ve tek tek görülen demodeks akarları (B).....4

Resim 2: SYDB esnasında kullanılan gereçler (A) ve işlemin uygulanışı. Alkollü pamuk ile uygulama yapılacak alanın temizlenmesi (B). Üzerine işaret kalemi ile 1cm²'lik alanlar çizilen lam üzerine siyanoakrilat damlatılması (C). Siyanoakrilat damlatılan lamın örnek alınacak bölgeye yapıştırılması (D). Bir dakika bekledikten sonra lamın yanaktan çekilmesi (E). Diğer yanağa da aynı işlemlerin uygulanması (F)26



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demodeks akarları memeli derisinde zorunlu parazit olarak yaşayan, ortalama 0,2-0,4 mm vücut uzunluğuna sahip eklem bacaklılardır. Günümüzde memelilerde 8 cins ve 150 dolayında türle temsil edilen bu akarların *Demodex folliculorum* (*D.folliculorum*) ve *Demodex brevis* (*D.brevis*) olmak üzere 2 türü sadece insanları enfekte edebilmektedir.¹

Demodeks akarları sağlıklı kişilerin derisinde çoğu zaman hiçbir klinik semptom vermeden bulunabilse de zaman zaman fırsatçı patojen olmaktadır. Demodeks akarları günümüzde birçok cilt hastalığı ile ilişkilendiriliyor olmasına rağmen bu hastalıklardaki patolojik rolleri henüz tartışmalıdır. Güncel çalışmalarda başta rozase olmak üzere pitriazis folikülörum, akne vulgaris, perioral dermatit, püstüler folikülit, saçlı derinin papülopüstüler lezyonları, blefarit gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde demodeks akarlarının rolünün olabileceği ileri sürülmektedir.^{2,3}

Demodeks sayısında artma, klinik belirti varlığı ve akarisidal tedaviyle iyileşme olması demodikozis olarak tanımlanmaktadır.² Demodikozis primer bir deri hastalığı olarak ortaya çıkabildiği gibi akne, rozase, perioral dermatit gibi bazı deri hastalıklarının ve sistemik hastalıkların seyri sırasında ya da bazı ilaçların kullanımına bağlı sekonder olarak da gelişebilmektedir. Lösemi ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi belirgin immünyespresyon, topikal kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri dahil çeşitli immünyespresif tedaviler sekonder demodikozis nedeni olabilmektedir.^{4,5} Akilov ve ark.³'na göre; T hücre baskılanmasına ve sebace bezlerde disfonksiyona yol açan bazı internal veya eksternal faktörlerin varlığı demodikozis gelişimine yol açmaktadır. Primer veya sekonder immünyespresyon ise bu faktörlerin başında gelmektedir. Bu faktörler klinik belirti olmadan, sadece demodeks akarı sayısında artışa sebep olabileceği gibi aynı zamanda mevcut demodikozisin klinik belirtilerinde de kötüleşmeye yol açabilmektedir. Mikrolenfositotoksisite yöntemiyle yapılan bir çalışmada; demodeks insidansının insan lökosit antijeni (HLA) Cw2 ve HLA Cw4 haplotipleriyle ilişkili olduğu ve genetik yatkınlığı olan kişilerde demodikozis gelişebileceği öne sürülmüştür.⁶

Forton ve ark.⁷ ise demodikozis gelişimine lokal veya sistemik immundefektlerin yanı sıra rozasede olduğu gibi deride vaskülarite artışının ya da akne, seboreik dermatit gibi durumlarda gözlenen hiperseboreik zeminin de yol açabileceğini öne sürmüştür.

Bu mevcut literatür bilgilerine rağmen günümüzde demodeks akarlarının sayısındaki değişikliğe hangi faktör ya da faktörlerin neden olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Tiroid hormonlarının deri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır ve deri tiroid hormonlarının önemli hedeflerinden birisidir. Buna bağlı olarak otoimmün veya otoimmün dışı etiyojolojiye sahip hem hipertiroidi hem de hipotiroidi hastalarında çok sayıda deri bulgusu ortaya çıkmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda tiroid hormon ve reseptörlerinin *signal transducer and activator of transcription- 3* (STAT-3) aktivasyonu ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) gibi yolaklarla deride inflamasyonu baskılayan bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁸ Ayrıca bugüne kadar, birçok deri hastalığının otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^{9,10}

Hipotiroidi doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır. Hipotiroidi olgularının yaklaşık %99'unda temel patoloji tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir.¹¹

Primer hipotiroidinin en sık nedenlerinden olan Hashimoto tiroiditi (HT) hastalarında en sık rastlanan deri bulgularından biri deri kuruluğudur. Kuruluğa bağlı deri bariyer fonksiyonları bozulmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarının deride inflamatuvar yanıtları baskıladığı da bilinmektedir.⁸ Literatürde tiroid hastalıklarındaki deri bulgularını konu alan birçok çalışma mevcut olmasına rağmen tiroid hastalıklarında demodeks yoğunluğunun araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu veriler ışığında; çalışmamızda otoimmün hipotiroidizimin deride yol açtığı değişikliklerin demodeks sayısında değişikliğe yol açıp açmadığını diğer bir deyişle demodeks enfestasyonuna zemin hazırlayıp hazırlamadığını araştırmayı planladık.

Bu amaçla Kocaeli Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne Ocak 2019 -Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve HT tanısı ile takip edilen 78 hasta çalışmamızın hasta grubunu oluşturdu. Herhangi bir kronik sistemik veya dermatolojik hastalığı olmayan, laboratuvar tetkikleriyle hipotiroidi olmadığı gösterilmiş 41 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin, parazitlerin sık görüldüğü bölgelerden olan malar bölgelerinde demodeks yoğunluğu saptanarak birbirleriyle kıyaslandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DEMODEKS AKARLARI

Demodeks akarları, memelilerin pilosebase ünitelerinde yaşayan iğsi şekilli, transparan, konağa spesifik parazitlerdir. Akarların birlikte yaşadığı memeliyle olan ilişkisi simbiyotik, kommensal ve bazen de parazitizme dönüşebilmekte olup bu ilişki halen tam anlaşılammıştır.¹² Günümüzde memelilerde 8 cins ve 150 dolayında türle temsil edilen bu akarların sadece insanları enfekte edebilen 2 türü tanımlanmıştır: *D. folliculorum* ve *D. brevis*.¹ Demodeksler; insan dışında kedi, köpek, sığır, domuz, koyun gibi memelilerin mikroflorasında da doğal olarak bulunmaktadır.⁴

Demodeks akarları tarafından oluşturulan klinik tablo demodikozis olarak adlandırılmaktadır. İnsan demodeks akarları konağa spesifik fırsatçı organizmalar oldukları için in-vitro çalışmalar yetersiz kalmaktadır, dolayısıyla demodikozis terminolojisi ve sınıflandırması hakkında günümüzde kesin bir görüş birliği yoktur. İnsanlarda demodeks akarları çok nadiren immunolojik ve alerjik reaksiyonlara neden olurken özellikle kedi ve köpek olmak üzere diğer memelilerde gelişen demodikozis tablosu ölümcül seyirli olabilmektedir.⁴

2.1.1.Tarihçe ve Taksonomi

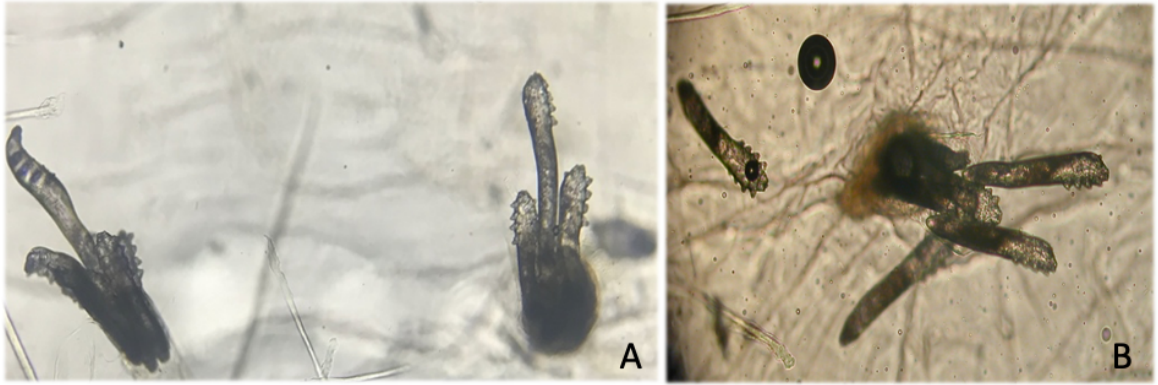
Demodeks akarları ilk olarak 1841 yılında Zürih'te Henle Jacob tarafından kurtçuk olarak tanımlanmıştır.¹³ Kısa bir süre sonra, 1842 yılında Berlin'de dermatolog Carl Gustav Theodor Simon tarafından akar olarak nitelendirilmişlerdir.³ 1963 yılında Akbulatova insanlardaki iki formu ayırmış; 1972 yılında Desh ve Nutting bu iki formu *D. folliculorum* ve *D. brevis* olarak isimlendirmiştir.¹⁴

Demodeks akarları taksonomik olarak Artropod şubesi, Araknida sınıfı, Demodicidae ailesinin bir üyesidir.⁴

D. brevis ve *D. folliculorum* türlerinin farklılıkları mitokondriyal ve nükleer belirteçler gibi moleküler yöntemlerle de gösterilmiştir.¹⁵ Pilosebase ünite infundibulumunda çoğunlukla gruplar halinde yaşayan daha uzun olan tür *D. folliculorum*, sebace ve Meibomian bezlerde tek tek bulunan, daha kısa ve derin yerleşimli olan tür ise *D. brevis*'tir.¹⁰ (Resim 1).

Demodeks akarlarının sayıca çoğaldıklarında veya dermise penetre olduklarında patojen olabildikleri bilinmektedir.¹⁶ Demodeks akarları tarafından oluşturulan hastalık demodikozis olarak adlandırılırken, aynı zamanda bu akarların Demodicidae ailesinin üyeleri olması nedeniyle bazı çalışmalarda demodisidozis adlandırması da kullanılmaktadır.¹⁷

Resim 1: Kıl folikülleri içerisinde gruplar halinde bulunan Demodeks akarları (A). Kıl folikülünde gruplar halinde ve tek tek görülen demodeks akarları (B).



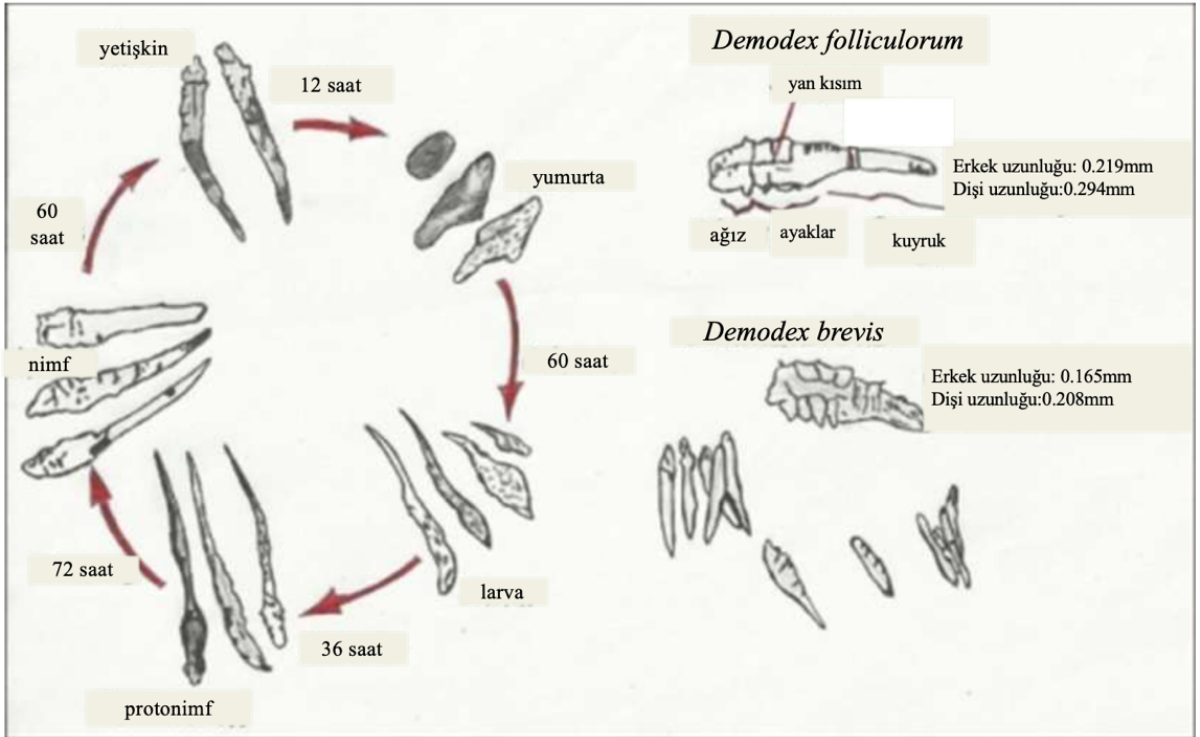
2.1.2.Yaşam Döngüsü ve Özellikleri

Demodekslerin uzun fuziform şekilli 0,06-0,4 mm uzunluğundaki vücutlarında ağız, 4 çift bacak, gövde ve kuyruk kısımları bulunur. Erişkin bir akar *gnathosoma* denilen beslenme amaçlı dokunaç (palp), iğneler içeren bir ağız, *podosoma* denilen her birinde iki çift pençe (kıskaç) bulunan dört çift bacağın çıktığı bir kısım ve *opisthosoma* olarak adlandırılan karın ve kuyruk kısmından oluşur.¹⁸ Dişi akarlar erkek akarlarla kıyasla daha büyüktür ve dış seksüel organlarıyla tanınabilmektedir.¹⁰ Gövdeleri kitin içeren ve karanlıkta floresan veren sert bir dış iskelet ile çevrilidir.¹⁹

Akarlar 8-16 mm/saat hızla hareket ederler. Delici ağız parçaları ve bacaklarında bulunan iki pençeleriyle dokuları tahrip ederek, foliküler keratinositler, glandüler epitel hücreleri ve sebum ile beslenirler.²⁰ Akarların üreme, beslenme ve deri üzerinde hareketleri genellikle gece olur. Bir follikül içerisinde çok sayıda bulduklarında follikül ağzında genişlemeye neden olabilirler. Follikül çevresinde lenfositik infiltrat görülebilir ve dermise penetre olduklarında kitin iskelete karşı granümatöz reaksiyona neden olurlar.²¹

Akarın yaşam siklusu sırasıyla; yumurta, larva, protonimf, nimf ve erişkin form şeklinde olup tüm bu evreler insan derisinde tamamlanmaktadır. Dişi ve erkek demodeks akarı sebace folikül açıklığında internal fertilizasyonla çiftleşir. Çiftleşme genellikle geceleri olur. Gebe dişinin sebace glanda penetre olarak döllenmiş yumurtalarını buraya bırakması ile yaşam döngüsü başlar. Yaklaşık 60 saat sonra larvalar oluşur. Larvaların erişkin döneme gelmesi 7 günü bulur. Larva, protonimf, nimf aşamalarından sonra erişkin formun oluşması yaklaşık 14 gün sürer. Erişkin demodeks akarı ortalama 4-6 gün kadar yaşar. Anüsleri olmayan demodeks akarları yaşamları boyu atıklarını vücutlarında depolarlar; bu sayede konak immun yanıtından kaçmayı başarırlar.²² Yaşamlarının sona ermesi ile birlikte çözünürler ve bu atıklar etrafa saçılır.²⁰ Demodeks akarları, 4 çift bacağına ucundaki pençeleri ve kesici ağız parçalarıyla, sekresyonlarıyla veya öldüklerinde açığa çıkan kitin parçaları nedeniyle deri bariyerini bozabilmektedir.²

Şekil 1: Demodekslerin yaşam siklusu.²³



2.1.3.Epidemiyoloji

Demodeksler vücutta sebace bezlerin yoğun olduğu bölgelere yerleşmektedir.¹⁸ *D. folliculorum* pilosebase ünitede folikülün sebace gland seviyesinin üzerinde yerleşirken; *D. brevis* ünitenin daha derinlerine, sebace glanda ve meibomian bezlerine yerleşir.^{10,23} *D. folliculorum* , *D. brevis* göre daha uzundur ve izole bulunmaktan ziyade kümeler halinde bulunmayı sever. *D. folliculorum* yüzde foliküler bölgelerde, *D. brevis* ise dış kulak yolu ve gövdede sebace glandların yoğun olduğu yerlerde daha çok bulunur.¹⁰ Akarlar, yüz ve dış kulak yolunun yanı sıra nazal vestibuldaki sebace bezlerde, areoladaki Montgomery bezlerinde, Moll ve modifiye Meibomian bezleri nedeniyle göz kapaklarında da bulunabilmektedir. Demodeks akarları saçlı deride terminal kıllarla ilişkili sebace bezlerde genel olarak bulunmamaktadır fakat terminal kılların yerini vellus kıllara bıraktığı androgenik alopeside saçlı deride de saptanabilmektedirler.¹⁸

Demodeks akarı ile enfestasyon toplumda sıktır. İnsanda en sık görülen ektoparazit *D. folliculorum* 'dur.²⁴ Demodeks akarlarının ilk olarak anne sütü alımı sırasında meme başı teması ile yenidoğan döneminde bulaştığı düşünülmektedir.²⁵ Ancak muhtemelen bebek ve küçük çocuklardaki düşük sebum üretimi nedeniyle kolonizasyonları zor olmaktadır. Puberte döneminde artan sebace salgılarla demodeks sayısında da artış olur.²⁵ Erişkin insan popülasyonunda normal sağlıklı deride demodeks %23,5-100 prevelansta ve santimetre kare (cm²)'de beş veya beşten az (≤ 5 Demodeks/cm²) bulunur.^{3,26} Yaşla birlikte derideki demodeks kolonizasyonu artmaktadır.^{27,28} Androjene bağlı sebum üretiminin daha fazla olması nedeniyle erkeklerde kadınlara göre demodeks prevelansının daha yüksek görülebileceği öne sürülmüştür.¹⁴

2.2.DEMODİKOZİS

Demodikozis; sıklıkla yüz bölgesini etkileyen demodeks akarlarıyla ilişkili pilosebase ünitenin tutulduğu bir deri hastalığıdır.⁴ İnsan demodikozis hastalığının terminolojisi oldukça belirsiz ve karışıktır. Bu hastalığa literatürde pitriazis folikülorum, rozase benzeri (rozeiform) dermatit, demodektik rozase, demodeks fasiyal dermatit, granülomatöz rozase benzeri dermatit, perioral/periorbital dermatit benzeri demodikozis, fasiyal demodikozis, pitiriazis folikülüti, saçlı deri folikülüti, favus benzeri saçlı deri demodikozisi, demodeks abseleri ve fasiyal abse benzeri konglomeratlar olarak rastlamak mümkündür.⁴

Standart yüzeysel deri biyopsisi tekniği (SYDB) yöntemiyle lezyonlu derinin bir cm²'sinde beşten fazla akar (>5 demodeks/cm²) bulunması anormal olarak kabul edilir.¹⁶ Bununla birlikte literatürde demodeks varlığını saptamak için bu yöntemin kullanıldığı yayınlarda örnek toplama ve ölçme metotları farklılık gösterdiği ve bu yayınlarda genellikle kontrol grubu bulunmadığı için akar sayısı eşiğinin farklı yaş ve cinsiyetlerde hastalığı tanımlayıcı olup olmadığı da belirsizdir.^{16,29} Dermoskopi, lazer taramalı konfokal mikroskopi, yüksek rezolüsyonlu optik koherans tomografi gibi yeni tanısal teknikler umut vadetmektedir. Ancak bu tekniklerin hassasiyet, geçerlilik ve klinik pratikte kullanılabilirliğinin araştırılması gerekmektedir.⁴

Demodikozis tanısı için akar sayısının artmasının yanında, deri belirtilerinin olması ve akarisidal tedavi ile kliniğin düzelmesi gerektiği de vurgulanmaktadır.¹²

2.2.1.Demodikozis Sınıflaması ve Klinik

Demodikozis konusunda günümüz literatür verilerinde farklı sınıflandırmalar ve adlandırmalar kullanıldığını görmekteyiz. Günümüzde bu konuda geniş hasta gruplarına yönelik çalışmalar olmayıp sınıflandırma konusunda da henüz görüş birliği bulunmamaktadır.

Chen ve ark.⁴'na göre demodikozisin klinik açıdan temel olarak primer ve sekonder tipleri vardır. **Primer demodikozis** diyebilmek için;

- (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.

Bu tanımlamaya göre; antiinflamatuvar özellikleri olan antibiyotik tedavilerinin (doksisisiklin, tetrasiklin veya makrolidler vs.) antiinflamatuvar etkisiyle de iyileşme olabileceği için bu tedavilere yanıt alınmış olması demodikozis tanısını desteklememektedir.⁴

Sekonder demodikozis ise; lokal veya sistemik immunsupresyon nedeniyle veya zemindeki akne, rozase, perioral dermatit gibi bir dermatoz varlığının neticesinde derideki demodeks akar yoğunluğunun artmasıyla ortaya çıkar.^{4,30} İmmunsupresyon topikal veya sistemik immunsupresif veya immunmodulator ilaç kullanımı ile olabileceği gibi; fototerapi alıyor olmak, HIV enfeksiyonu ve hematolojik maligniteler nedeniyle de olabilir.^{4,31-35} Her ne kadar aralarındaki ilişki belirgin olmasa da sekonder demodikozis ile ilişkilendirilen perioral dermatit, papülopüstüler rozase, seboreik dermatit, steroid dermatiti gibi çeşitli inflamatuvar dermatozlar; melanositik nevüsler, göz kapağı bazal hücreli karsinomu, mikozis fungoides gibi deri tümörleri, kronik renal yetmezlik gibi çeşitli tablolar vardır.^{4,36} Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü tedavisi ile de sekonder demodikozis görülen vakalar bildirilmiştir.³⁷

Chen ve ark.^{4'}na göre primer demodikozis; klinik olarak genellikle 40 yaşın üzerinde olmak üzere geç başlangıçlıdır. Tipik olarak periorifisyal alanları tutar. Asimetrik dağılımlı, çevresinde satellit lezyonları olabilen düzensiz şekilli gruplarla karakterize, folikül bağımlı, asemptomatik veya hafifçe kaşıntılı lezyonlarla seyreder. Etkilenen hastalar eritem, telenjektazi, geçici flushing gibi rozasenin tipik klinik belirtilerine sahip değildirler. Bunun aksine sekonder demodikozis ise daha erken yaşta ortaya çıkabilir; yüzde daha difüz bir dağılımla, bazen gövdenin de etkilendiği daha yoğun bir inflamasyonla karakterizedir. Hastalarda genellikle perioral dermatit, rozase gibi altta yatan inflamatuvar hastalığın belirtileri görülebilir.

Akilov ve ark.^{30'}nın klinik bulgulara göre primer ve sekonder demodikozis farklılıklarını araştırdıkları çalışmalarında; primer demodikozis hastalarında lezyonlar bilinen tetikleyici faktör olmaksızın, ani başlangıçlı olarak, önceden eritem olmaksızın sağlam deride meydana gelmiştir. Lezyonlar yüzün sebumdan zengin T bölgesinde ve hafif kaşıntılıdır.

Sekonder demodikoziste ise öncesinde bilinen bir dermatoz zemininde, yüzün yaygın tutulduğu, emosyonel veya ekzojen tetikleyicilerin rolünün olduğu yavaş başlangıçlı lezyonlar olur. Papülopüstüler lezyonlardan önce eritem vardır ve tedaviye rağmen eritemin devam ettiği gösterilmiştir.

Tablo 1: Primer ve sekonder demodikozisli hastaların karakteristik özellikleri.³⁰

| | 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 |

Primer demodikozis ise;

- (i) Spinulat demodikozis
- (ii) Papülopüstüler demodikozis, perioral/ periorbital/ periauriküler demodikozis
- (iii) Nodülökistik/konglobat demodikozis olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.⁴

İlk grupta yer alan spinulat demodikozis, pitriazis follikülorum olarak da adlandırılmaktadır ve kıl foliküllerinde akar sayısının artması fakat akara karşı yeterli immun yanıtın gelişmemesi olarak tanımlanabilir. Bu durumda tek bir kıl folikülünde onlarca akar bulunmaktadır ve akar kuyrukları deride dokunmakla rende hissi verir. Klinik olarak ayırık, sarımsı-beyaz, dikensi skuamlar ve soluk bir eritem görülebilir. Hastalar hekime kaşıntı, kuruluk, pürüzlülük veya hassasiyet şikayetiyle başvurabilir. Dokunmakla fark edilen demodeks kuyruklarının oluşturduğu rende hissi oldukça tipiktir ve akar

kuyrukları dermoskopik muayene ile de görülebilir.^{31,38} Hikayede seyrek yıkama, hatta yüzün yıkanmaması, cilt temizleyicileri kullanımı ve deride kuruluk nedeniyle sık nemlendirici kullanımı oldukça tipiktir.² Kıl follikülü içerisinde bulunan çok sayıdaki demodeks akarının sebum akışını engelleyerek deride kuruluk oluşturduğu düşünülmektedir.⁴ Spinulat demodikozis en sık rastlanan klinik formdur.³⁹

Papülopüstüler demodikozis, bilinen diğer adıyla rozase benzeri demodikozis; perioral, periorbital ve periauriküler bölgelere yerleşen, eritem, skuam ve papülopüstüllerle karakterize, inflamasyonun ilk gruba göre daha yoğun, akar sayısının ise daha az olduğu formdur. Bu form Forton ve ark.⁷'na göre papülopüstüler rozase ile aynı hastalıklardır.

Nodülokistik/konglobat demodikozis ise demodeks proliferasyonuna karşı gelişen yoğun immun reaksiyon sonucu oluşan şiddetli foliküler ve perifoliküler inflamatuvar infiltratlarla karakterize süpüratif abseler ile seyretmektedir.⁴

Hangi demodeks türünün etken olduğu da kliniği belirleyebilir. *D. brevis* pilosebase üniteye daha derin yerleşimli olup, sebase glandlara penetre olur. Bu özelliğinden dolayı özellikle malar bölgelerde, simetrik yerleşimli ve papülopüstüler ile karakterize bir erupsiyona neden olur. *D. folliculorum* ise pilosebase üniteye daha yüzeysel yerleşimlidir ve *D. brevis* gibi izole bulunmaktan ziyade kümeler halinde bulunmayı sever. Bu nedenle özellikle alın ve burun bölgesinde skuam, hafif eritem ve foliküler çıkıntı şeklinde bir görüntüye neden olur.³⁰

Demodikozis, bazı yazarlar tarafından lezyon morfolojisine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre; oligosemptomatik, eritemaskuamöz, papüler, papüloveziküler, papülopüstüler ve miks olmak üzere 6 alt tipe ayrılmıştır.⁴⁰

Forton ve ark.⁷ ise demodikozisi temel olarak noninflamatuvar ve inflamatuvar olmak üzere iki temel klinik formda sınıflandırmaktadır. Demodeks akarlarının kıl foliküllerinde sayıca çoğaldığı, fakat akara karşı immun yanıtın gelişmediği form noninflamatuvar olup pitriyasis follikülorum olarak tanımlanır. İnflamatuvar demodikozis ise; rozase benzeri demodikozis, demodeks folliküliti (yüzeysel ve derin), postinflamatuvar pigmentasyon, folliküler egzema ve izole inflamatuvar papüller olarak tanımlanmıştır.⁷

Forton ve Chen tarafından yapılan sınıflamalarda tam olarak yer almayan, lokalize unilaterale demodikozis, yüzeysel püstüle demodikozis, papüloskuamöz demodikozis, demodektik uyuz ve granüloamatöz lezyonlarla seyreden demodikozis gibi klinik formlar da vardır.^{31,39,41}

2.2.2. Demodikozis Patogenezi

Günümüzde insan demodikozisi patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Demodeks akarlarının immuniteden nasıl etkilendiği ve immün yanıtı nasıl etkilediği konusu henüz netlik kazanmamıştır.

Demodikozise yönelik patogenezi araştırmalarının çoğu rozaseli hasta grubunda yapılan çalışmalara dayanır. Rozaseli hastalarda SYDB yöntemiyle demodeks yoğunluğunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada *D. folliculorum* yoğunluğunun rozase hastalarında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.¹⁶ Rozase hastalarında pilosebase ünitede yerleşen *D. folliculorum*, doğal immunitiyi özellikle katelisin (LL37) üzerinden uyarır.⁴² Katelisinin kemotaksis ve anjiogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Rozasede meydana gelen damarlanma artışının demodeks parazitlerinin gelişimine de katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.⁴² Dolayısıyla demodeks akarlarının mı rozaseyi tetiklediği yoksa rozasede gelişen hipervasküler zeminin mi demodeks sayısını arttırdığı tartışmalıdır.

Turan ve ark.⁴³ papülopüstüle rozaseli hastalarda yüzün bazı bölgelerinde *D. folliculorum* ≥ 5 olanlarda, *D. folliculorum* < 5 olanlara göre; sebum miktarını normal, pH'sı daha asidik ve nem düzeyini de çok kuru olarak bulmuşlardır. Çalışmalarının sonucunda, düşük pH ve nem düzeylerinin rozase patogeneziinde suçlanan ajanlardan biri olan demodeksin patojenitesini kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir.

Demodeks akarları sahip oldukları kısıkaçlarıyla epidermisi tahrip ederek ilerlerler. Dolayısıyla deri bariyerinin bozulmasına sebep olurlar. Deri bariyerinin bozulması ve foliküldeki akarların çoğalarak dermise penetre olması sonucunda Toll benzeri reseptör-2 (TLR-2) uyarılır ve LL37 üretimiyle sonuçlanan bir dizi inflamatuvar olay tetiklenmiş olur. Yine sahip oldukları kitin iskelet nedeniyle de yabancı cisim reaksiyonuna ve TLR-2 aktivasyonuna neden olurlar.^{44,45}

Demodeks akarları rozase patogeneğinde rol alan bir diğer mikroorganizma olan *Bacillus oleronius* (*B. oleronius*) bakterisi için de yerleşim yeri olur. Papülopüstüler rozase hastalarında yapılan bir çalışmada, bu bakteri *D. folliculorum* parazitlerinin bağırsaklarından izole edilmiş olup aynı hastaların serumlarında bu bakteriye karşı yüksek seviyede immun reaksiyon gösterilmiştir.⁴⁶ *B. oleronius* hareketsiz, gram negatif, endospor oluşturan bir bakteridir. Demodeks akarları öldüğünde ortaya çıkan bu bakteriler tarafından nötrofil kemotaksisi indüklenmekte, aktive nötrofillerden salınan LL-37 ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör α (TNF- α) gibi sitokinler ile inflamasyon ve doku hasarı meydana gelmektedir.⁴⁷⁻⁴⁹ Ayrıca yapılan bir çalışmada yüksek demodeks sayılarının olduğu derilerde IL-8, interlökin 1 β (IL-1 β), TNF- α , siklooksijenaz-1 ve inflamazom için olan genlerin ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir.^{42,44}

Foliküler keratinosit , epitel ve sebum ile beslenen demodeksler, preoral sindirim için tükürük bezlerinden çeşitli enzimler salgılar.^{12,20} Bu enzimler sayesinde sıvılaştırdıkları sitoplazmaları sindirim kanallarına alarak beslenirler. Salgıladıkları tükürük enzimlerinin proteaz içerdikleri düşünülmektedir. Dolayısıyla atopik dermatitte de olduğu gibi proteaz- proteaz inhibitörü dengesinin bozulmasının da demodikozis gelişimine zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür.¹²

Lacey ve ark.⁵⁰ tarafından yayınlanan demodeks akarlarının sebositlerde kültüre edildiği bir çalışmada; kültüre edilen demodekslerin zaman ve akar sayısı değişkenleriyle TLR yolağında yer alan gen ve protein ekspresyonları kıyaslanmış olup, sonuçta demodeks akarlarının başlangıçta sayıları az iken sebositlerden TLR-2 ekspresyonunu engelleyen biyoaktif moleküller salgıladığı, sayılarının artması ile ise TLR-2 yolağını aktifleştirdikleri gösterilmiştir. Bu çalışmada demodekslerin kültüre edildikten sonra 8. saatte NF- κ B ve 24. saatte CD180 ekspresyonunu azaltarak inflamasyonu baskıladığı; 48. saatten sonra yani sayıları arttıkça ise özellikle kemokin ligand 2 (CCL2) olmak üzere TLR yolağında yer alan moleküllerin ekspresyonunu arttırarak inflamasyonu uyardığı görülmüştür. Demodeks akarları ile ilişkili predispozan faktörler ve akarlara karşı gelişen immun yanıtlar Tablo 2'de özetlenmiştir.⁵¹

Demodeks ile enfestasyona yatkınlığın araştırılmasına yönelik yapılan HLA çalışmalarında; Cw2 ve Cw4 fenotipine sahip kişilerin hastalığa daha yatkın oldukları gösterilmiştir. HLA A2 fenotipine sahip olmak ise enfestasyondan koruyucu olarak bulunmuştur. HLA A2 alleleline sahip olmayan kişilerde fonksiyonel olan lökositlerin yanıtı ve CD8 lenfositler azalmakta ve IgA antikorlarından zengin bir humoral yanıt oluşmaktadır. Bu humoral yanıt paraziti yok etmek için yetersiz olmakla beraber yoğun inflamasyonun oluşmasına neden olur.³⁰

Sonuç olarak; demodeks akarları lokal olarak muhtemelen kendilerinin sorumlu olduğu doğal ve edinsel parazite spesifik bir immün yetmezlik tablosuna sebep olarak başlangıçta sayılarını artırmakta ve artmış demodeks akarlarına bağlı olarak da immün yanıt gelişmektedir. Bununla birlikte başlangıçtaki immünyüpresyon etkilerinin hangi faktörlerle immünstimülan hale geldiği henüz bilinmemektedir.

Tablo 2: İnsan demodeks akarları ile ilişkili predispozan faktörler ve demodeks akarlarına karşı gelişen immün sistem yanıtları.⁵¹

| Predispozan faktörler |
|--|
| Lökosit antijenleri <ul style="list-style-type: none">• HLA sınıf I allelleri Bağışıklık durumu <ul style="list-style-type: none">• Primer veya sekonder immün yetmezlikler |
| Doğal immün yanıt |
| TLR ekspresyonu / sinyal yolağı <ul style="list-style-type: none">• Anlamsız düzeyde TLR-2 artışı• TLR yolağındaki genlerin ekspresyonunun azalması• TLR-2 ekspresyonunun azalması Lökosit <ul style="list-style-type: none">• Azalmış aktivite düzeyleri Sitokin salınımı <ul style="list-style-type: none">• Antiinflatuar veya immüsupresif sitokinler |
| Kazanılmış immün yanıt |
| T lenfositler <ul style="list-style-type: none">• Apoptozis/ T lenfosit düzeyinde azalma• Treg lenfositlerinin uyarılması• Th9 lenfositlerinin uyarılması B lenfositler <ul style="list-style-type: none">• Dolaşan immün kompleks düzeylerinde, serum kompleman aktivitesinde, fagositoz aktivitesinde, serum antikor düzeylerinde değişiklik olmaması• Yüksek IgM düzeyleri |

2.2.3.Demodikozis Tanı Yöntemleri

Demodikozis tanısı için paraziti göstermede kullanılan çok sayıda yöntem vardır. Selofan bant yöntemi, follikül içeriğinin / püstül içeriğinin / skuamlı lezyonlarda alınan kazıntının mikroskopta incelenmesi, kirpiğin mikroskopta incelemesi, siyanoakrilat ile yapılan SYDB gibi yöntemler sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.^{2,39,52-54} Bunların yanı sıra; dermoskopik muayene, konfokal lazer tarama mikroskobisi ve yüksek çözünürlüklü optik koherans tomografisi de geliştirilmekte olan, tanı için kullanılan diğer yöntemler arasındadır.^{18,38,55-57}

Basitçe sıkılarak veya komedon ekstraktörü kullanılarak elde edilen sebumun incelenmesi geçmişte kullanılan bir yöntemdir ancak bu yöntemin standardize edilmesi zordur ve hastalarda ağrı ve morarma gibi yakınmalar olabilir. Ayrıca bu yöntemle sebum içindeki akarları parçalamadan görmek de zordur.¹⁸

Yapışkan şeffaf bir bant (selofan bant) yardımıyla yüzeysel foliküler içeriğin ayrıştırılarak mikroskop ile incelenmesi de tanı için kullanılabilirse de bu yöntemle pilosebase ünitenin yalnızca yüzeysel kısmı örneklendiği için sayılan akar sayısı da muhtemelen daha az olacaktır.¹⁸

Optik koherans tomografi ve lazer taramalı konfokal mikroskopi gibi görüntüleme yöntemleri; yeni geliştirilen, in vivo ve oldukça pahalı yöntemlerdir. Bu yöntemler ile foliküler açıklıklardaki demodeks sayısı hakkında fikir edinilebilir ancak bu yöntemlerle görülebilen demodeks sayısının, diğer intrafoliküler faktörlerden etkilenebileceği için gerçeği yansıtmayabileceği de düşünülmektedir.^{18,58}

Dermoskopik incelemede demodeks kuyrukları, foliküler açıklıklar ve nonspesifik olarak retiküler dilate damarlar görülebilir. Dermoskopik inceleme pratik ve kolay bir incelemedir fakat konuyla ilgili yeterli çalışma olmaması, henüz standardize edilmiş tanı kriterlerinin bulunmaması ve deneyim gerektirmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.³⁸

Deri biyopsisi ile histopatolojik olarak folikül içerisinde veya sebese bezde demodeks akarları gösterilebilir. Demodeks akarları yarı transparan yapıda olduğu için zor boyanırlar ve histopatolojik preparatlarda görüntülenmeleri zordur. İnceleme esnasında floresan boya ve karanlık alan mikroskopu kullanılabilir.^{18,55}

Marks ve Dawber tarafından 1971 yılında yayınlanan yüzeysel deri biyopsisi tekniği günümüzde en sık kullanılan yöntemdir.^{16,18,52,59} Bu yöneme göre; yapıştırıcı damlatılmış lam örnek alınacak bölgede bir süre bekletildikten sonra çıkarılıp mikroskopta incelenmektedir. Standardizasyon sağlamak için lama bir cm²'lik bir kare çizilerek kare içerisindeki demodekslerin sayıldığı yöntem SYDB olarak adlandırılır. SYDB ile 1 cm²'lik alandaki demodeks sayısı yani demodeks yoğunluğu elde edilebilir.^{16,18,52,53}

SYDB tekniğinin aşamalarından bahsedilecek olunursa; öncelikle örnek alınacak bölgeler alkol ile temizlenir. Üzerine bir cm²'lik alan çizilen yine alkol ile temizlenmiş bir lamın diğer yüzüne bu alanın ortasına gelecek şekilde bir damla yapıştırıcı (siyanoakrilat) damlatılır. Siyanoakrilat damlatılmış lam örnek alınacak bölgeye hafifçe bastırılarak yapıştırıcının folikül açıklıklarına yayılması ve kurumması beklenir. Öncesinde yapılan alkolle temizleme işlemi ile yapıştırıcılık da artmaktadır. Bu aşamada, yapıştırıcının ve alkolün buharı nedeniyle gözde gelişebilecek yanma hissini önlemek amacıyla hastadan gözlerini kapatması istenebilir. Lam 1-2 dakika bekletildikten sonra ciltten nazikçe kaldırılır. Böylece deri yüzeyi ve pilosebace kanalların yüzeysel kısmının içeriği lama aktarılmış olur. Alınan biyopsi örneklerinin üzerine birkaç damla immersiye yağı damlatıldıktan sonra üzeri lamel ile kapatılarak ışık mikroskopunda 4x, 10x ve 40x büyütmelemlerde incelenir. İnceleme sırasında diyafram kısılarak demodeks akarlarının daha net görülmesi sağlanabilir. Biyopsi örneklerinde 5 adet/cm² ve üzerinde demodeks akarı sayılması durumunda örnek materyal demodeks bakımından pozitif olarak kabul edilir. Aynı bölgeye tekrarlayan uygulamalar ile yanlış negatif sonuç ihtimali de en aza indirilir.^{16,39,52,53,59}

SYDB sonrasında hastaların yüzünde hafif ve geçici bir eritem oluşabilir. Bazen küçük bir miktar siyanoakrilat deriye yapışık kalabilir ancak 1-2 saat içinde deriden kolaylıkla ayrılır. Ayrıca lamın deriden ayrılması sırasında hafif miktarda yanma hissedilebilir. İşleme bağlı gelişen kalıcı eritem, hiperpigmentasyon ve skar gibi yan etkiler ise şimdiye kadar bildirilmemiştir.¹⁶

Sonuç olarak SYDB yöntemi; tanı koyduruculuğu yüksek, kolaylıkla uygulanabilir, güvenilir, hem tanı hem tedavi takibinde kullanılabilen ve hasta tarafından tolere edilebilen bir yöntemdir. Bu sebeplerle günümüzde demodikozis tanısı için en sık kullanılan yöntemdir.



2.3. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının normalden az bulunmasına bağlı olarak doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren de etkisizliği sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Hipotiroidi tanısı tipik klinik belirtilerin özgüllüğünün bulunmaması nedeniyle laboratuvar testlerine dayanmaktadır.⁶⁰

Primer hipotiroidizm yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonu ve düşük serbest tiroksin 4 (sT4) konsantrasyonu ile karakterizedir. Sekonder hipotiroidi; TSH yetersizliğine bağlı, tersiyer hipotiroidi ise tiotropin salınım hormonu (TRH) yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir.⁶¹ Hipotiroidi olgularının yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir. Ciddi iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde en sık görülen primer hipotiroidi sebebi ise; kronik otoimmün tiroidit olan HT'dir.¹¹

2.3.1. Hashimoto Tiroiditi

HT; organa özgü otoimmün hastalıklar arasında birinci sırada yer alır. Hastalığın erken evrelerinde tiroid dokusunda hipertrofi ve tiroisitlerde meydana gelen aşırı inflamatuvar yanıt ile tiroid hormonlarının kana fazlaca salınması nedeniyle geçici bir hipertiroidi (haşitoksikoz) gelişir. Hastalığın son dönemlerinde ise tiroid dokusunda gelişen fibrozis sonucunda atrofi gelişir ve hastalık; ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi aşamaları ile ortaya çıkabilir.⁶²

HT'nin görülme insidansı kadınlarda yıllık ortalama 1000 vakada 3,5 iken erkeklerde 0,8'dir.^{63,64} Bir başka çalışmada ise; kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık 8-9 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁵ Sıklıkla 30-50 yaş grubunda görülmekle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilmektedir.⁶⁴ Dünyadaki HT insidansının her 1000 kişide 0,3-1,5 olduğu tahmin edilmektedir.⁶⁶

Hastalar başlangıç döneminde genellikle boyunda hassasiyet nedeniyle kliniğe başvururken ilerleyen dönemlerde gelişen hipotiroidiye bağlı olarak hipotiroidi semptomlarıyla başvurabilirler. Hipotiroidinin klinik bulguları; başlangıç yaşına ve tiroid hormon eksikliğinin süresi ve ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik gösterir ancak bu bulgular hipotiroidiye özgü değildir. En sık görülen semptomlar; yorgunluk, soğuk

intoleransı, kilo alma, kabızlık, cilt kuruluğu, miyalji ve menstrüel düzensizliklerdir. Diğer sık görülen belirti ve bulgular ise; saç dökülmesi, unutkanlık, iştahsızlık, depresyon, sinirlilik, dilde büyüme, yavaş konuşma, göz altlarında ve yüzde şişme ve kardiyak bulgulardır. Daha nadir olarak ciddi hipotiroidili hastalarda uyku apnesi, galaktore veya galaktore olmaksızın hiperprolaktinemi, karpal tünel sendromu ve hiponatremi görülebilir.⁶⁷⁻⁶⁹

HT'de tiroid dokusunda hücrel immünite aracılığıyla aşırı inflamatuvar bir yanıt oluşur. Bu immün yanıtta temel olarak T hücrelerinden sentezlenen proinflamatuvar sitokinler [IL-6, interferon gama (IFN- γ), TNF- α , IL-1 β vs.] rol oynar.⁷⁰ CD4 + T helper 1 hücreleri bu proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla, tiroid otoantikörlerinin reaktivitesi ve bağıklık tolerans kaybına neden olarak; T ve B hücrelerinin tiroid bezine infiltrasyonuna ve beraberinde tiroid bezinde özellikle CD8 + sitotoksik T helper 2 hücrelerinin çoğalmasına ve apoptoza yol açarak tiroid hücrelerinin tahrip edilmesine yol açar.⁷¹ Tiroid dokusunda hücrel immünitenin baskın olması sonucunda antijen olarak kabul edilen tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg)'e karşı otoantikörler (anti-TPO ve anti-Tg) gelişir.⁶⁶ Artan otoantikör düzeyleri ile de tiroid dokusunda hasarlanmada artış gözlenir.⁷² Özetle; HT'de artan inflamatuvar yanıt sonucunda direkt tiroisit yıkımı, tiroid hücrelerinin apoptozisi ve artan tiroid otoantikörleri ile tiroid foliküllerinin yıkımı ve neticede tiroid dokusunda yaygın fibrozis ile tiroid fonksiyon kaybı gözlemlenir.

HT tanısında laboratuvar testlerinden tiroid hormon düzeyleri, anti-TPO ve anti-Tg antikörler düzeylerine bakılır. Tiroid fonksiyon testleri hastalığın evresine bağı olarak (tirotoksikoz, ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi) değışkenlik gösterebilir. Tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanan hastalarda, detaylı bir fizik muayene ile birlikte tiroid otoantikörlerinin pozitifliğı ve/veya tiroid sonografik değılendirme bulguları veya tiroid doku biyopsi sonucu ile HT tanısı konulur.⁶²

Tiroid fonksiyon testleri normal saptanan olgularda, bezin küçük olduğı ve ağı, bası semptomları olmayan olgularda tiroid replasman tedavisi gereksinimi duyulmaz. Semptomatik olan büyük guatrlı olgularda ve gebe veya aşırı yüksek otoantikör düzeyleri saptanan subklinik hipotiroidi olgularında ise tiroid replasman tedavisi (levotiroksin sodyum) önerilmektedir.^{73,74}

2.4. TİROİD HASTALIKLARI ve DERİ

Deri tiroid hormonları için önemli bir hedef organ olup bazı hastalarda deri bulguları ve hastalıkları, tiroid hastalıklarının ilk bulgusu olabilmektedir.⁷⁵ Dermatolojik bulgular tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin veya artan tiroid otoantikörleri ile derinin çeşitli bileşenlerinin etkileşime girmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.⁷⁶ Tiroid bezi ve dermatolojik hastalıklar arasındaki bu ilişki nedeniyle dermatologların temel tiroid bezi fizyolojisini bilmesi ve tiroid ile ilişkili bulguları tanınması çok önemlidir.⁷⁶

Deri gelişimi ve fonksiyonlarında tiroid hormonlarının rolü iyi bilinmektedir. Tiroid hormonlarının özellikle fetal epidermal farklılaşmada, saç büyümesinde, sebum üretiminde, yara iyileşmesinde, epidermal oksijen tüketiminde, keratinosit çoğalmasında ve keratin gen ekspresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.⁷⁷⁻⁷⁹ Bu gözlemlerle uyumlu olarak tiroid hormonu reseptörlerinin ekspresyonunun yanı sıra tiroid hormonu deiyodinazlarının ekspresyonu da farklı deri hücrelerinde gösterilmiştir.

Tiroid hastalıklarında saçlı deri ve tırnaklarda da birçok değişiklik gözlenmektedir.⁷⁷ Hipotiroidide deride kalınlaşma, kuruluk, saçlı deride diffüz veya bölgesel alopesiye yol açan kıllarda incelme-kabalaşma-kırılganlık gibi bulgular, pubik ve aksiller kıllarda seyrelme, kaş laterallerinde dökülme, palmoplantar hiperkeratoz görülebilir. Benzer şekilde tırnaklarda incelme, çizgilenme, kırılganlık ve onikoliz gibi bulgular görülebilir. Hipotermiye bağlı olarak gelişen refleks kutanöz vazospazm sonucu deride solukluk ve soğukluk meydana gelebilir.^{76,80} Vitiligo, diffüz alopesi, kronik ürtiker ve kserozis hipotiroidizmde sık karşılaşılan deri hastalıklarıdır. Artantaş ve ark.⁹ yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında bu hastalıklardan vitiligo ve difüz alopesinin hipotiroidi tanımlı hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha sık olduğunu, vitiligonun ise özellikle otoimmün hipotiroidi hastalıklarına daha sık eşlik ettiğini saptamışlardır. HT'de deride kalınlaşma, vitiligo, hiperkeratoz, alopesi, kserosis, dermatitis herpetiformis, middermal elastosis ve büllöz hastalıklar da sık görülmektedir. Bu dermatolojik tutulumlar yalnızca hipotiroidi fazında değil, ötiroidi fazında da görülmektedir.^{80,81} HT ile ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklar.⁸⁰

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Akantozis nigrikans | Lepra |
| Akral papülokeratotik lezyonlar | Liken sklerozis |
| Alopesi areata | Melazma |
| Alopesi totalis | Dermal elastozis |
| Difuz alopesi | Morfea |
| Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu | Onikolizis |
| Kronik mukokutanöz kandidiyazis | Primer lokalize kutanöz amiloidozis |
| Dermal musinozis | Palmoplantar püstülozis |
| Dermatitis herpetiformis | Retiküler eritematoz musinozis |
| Epidermolizis bülloza | Vitiligo |
| Granuloma annulare | Vogt-Koyanagi-Harada sendromu |
| Keratozis pilaris | Ürtiker |

Not: Hastalıklar alfabetik sırayla yazılmıştır.

Hipertiroidide ise tiroid hormonlarının direkt etkisiyle deride sıcaklık, nem artışı ve kaşıntı gelişebilir. İmmun reaksiyon sonucu ise fibroblast proliferasyonu ve glikozaminoglikan ve sitokin üretiminin artması nedeniyle deride kalınlaşma meydana gelmektedir. Bu durum pretibial miksödem olarak adlandırılmaktadır ve vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilmektedir. Bu bulgu yalnızca hipertiroidi durumunda değil ötiroid fazda da görülebilir. Yine saçlarda incelme, cansızlık ve dökülme, tırnaklarda onikoliz gibi bulgular hipotiroidide olduğu gibi hipertiroidide de karşılaşılan deri bulgularıdır.^{76,80}

Tiroid hastalıklarında görülen deri bulgularının otoimmunité ve tiroid fonksiyon durumu açısından araştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında; otoimmün (n=173) ve otoimmün olmayan tiroid hastalığı (n=127) olan toplam 300 kişiden oluşan hasta grubu ile tiroid hastalığı olmayan 100 kişilik kontrol grubu deri bulguları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; tiroid hastalığı olan 300 kişinin 243'ünde (%81) ve kontrol grubunda yer alan 100 kişinin 57'sinde (%57) çeşitli deri bulguları saptanmıştır. Hasta grubunda yer alan hipertiroid hastaların %96,4'ünde, hipotiroid hastaların %85,4'ünde ve ötiroid hastaların ise %89,5'inde deri tutulumu gözlenmiştir. Çalışmada; alopesi, tırnak

incelmesi ve kırılabilirliği, onikoliz, kaşıntı, difüz hiperhidroz, flushing, kuruluk, periorbital ödem, psoriasis ve palmoplantar hiperkeratoz gibi deri bulgularının kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda (özellikle otoimmün tiroid hastalarında) anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Çalışmada en sık gözlenen dermatolojik bulgu kserozis olarak değerlendirilmiş ve tiroid hastalarında kserozis gelişimine sebep olan faktörlerin; periferik vazokonstriksiyon, hipohidroz, sterol ve sebace bez sekresyonlarının azalması olduğu öne sürülmüştür.⁸²

Niepomniszcze ve ark.⁸³ tiroid tutulumuna göre deri hastalıklarını sınıflandırırken iki ana gruba ayırmışlardır:

- (i) Tiroid bezi anomalileri ile ilişkili dermopatiler
- (ii) Tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen dermopatiler.

Birinci grupta özellikle otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişkili olan bazı bağ doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, skleroderma, Sjögren sendromu), büllöz hastalıklar (pemfigus, dermatitis herpetiformis), premenstrual akne, lepra, psoriasis, kandida endokrinopati sendromu, hamartomatoz sendromlar (Cowden hastalığı, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu), melazma, vitiligo, atopik dermatit, ürtiker gibi hastalıklar yer alırken ikinci grupta tiroid hormonlarının fonksiyon değişikliğinin yol açtığı miksödem, alopesi, onikodistrofi, hipo- hiperhidroz, ksantoma, intraepidermal büller, karotenodermi, pruritus, flushing, palmoplantar keratoderma ve ekimoz gibi dermatolojik tutulumlar yer almaktadır. İkinci grupta yer alan durumlar tiroid fonksiyonlarının medikal tedaviyle düzenlenmesi sonucu iyileşebilmektedir.

Sonuç olarak tiroid hastalıkları hem tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklere hem de otoimmün etiyolojilerine bağlı olarak deri üzerinde bazılarının moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılmamış birçok değişikliğe sebep olmaktadır. Bu değişiklikler ise birçok dermatolojik hastalığa zemin hazırlayabilmektedir.

2.5. OTOİMMUN TİROİD HASTALIKLARI VE DEMODEKS İLİŞKİSİ

OİTH organa özgü otoimmün bozukluklar arasında birinci sırada yer almaktadır⁸⁴. OİTH gelişiminde immün yanıt dengesizliğinin rolünü aydınlatan çok sayıda çalışma vardır.⁸⁵⁻⁸⁸ İmmün sistemin vazgeçilmez bileşenleri olan T lenfositleri ve bunların spesifik sitokinleri, OİTH patogenezinde ve hastalık seyri sırasında önemli rol oynamaktadır. OİTH'da T lenfositlerin infiltrasyonu tiroid dokusunun doğrudan tahrip olmasına neden olurken, T hücre alt kümeleri de otoimmün yanıtın kapsamını korumak ve büyütmek için çeşitli sitokinler salgılamaktadır.

OİTH; lenfositik infiltrasyon, otoreaktif tiroid antijenleri, serumda saptanan tiroid otoantikörlerinin varlığı ile karakterizedir. HT patogenezinde baktığımızda ise T hücre alt kümelerinden T helper 1 ağırlıklı bir immün yanıt paterni görmekteyiz. Bunun yanında CD4+ T lenfositlerinin diğer alt tipleri olarak tanımlanmış Th2, Th17, Th22, foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh) ve regülatör T hücrelerinin (Treg) ve IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 gibi sitokinlerin de otoimmün süreçteki rolleri günümüzde araştırılmaya devam edilmektedir. Yapılan çalışmalarda genel olarak OİTH'da bu T hücre alt kümelerinde immünite ile ilgili anormallikler saptanmış ve bu durumun tiroid dokularına karşı otoimmüniteye ve immün disfonksiyona neden olduğu öne sürülmüştür.⁸⁴

OİTH etiyojisi multifaktöriyeldir ve gösterilmiş genetik ve çevresel faktörler olmasına rağmen otoimmün patogeneze tamamen açıklanamamıştır. Bu hastalıkların patogenezinde çeşitli mikroorganizmaların da rol oynayabileceği bildirilmiştir.⁸⁸ Günümüzde mikrobiyaya kompozisyonundaki değişikliklerin otoimmünitenin gelişimini tetiklediği yönünde birçok çalışma mevcuttur fakat immün sistemin mikrobiyatayı nasıl şekillendirdiği ve mikrobiyal hastalıklara nasıl katkıda bulunduğu tam olarak tanımlanamamıştır.⁸⁹ Deri mikrobiyotasının primer immün yetmezlik durumlarında ve psoriasis, atopik dermatit, sistemik lupus eritematozus gibi deri hastalıklarında farklılık gösterdiğine dair kanıtlar olmasına rağmen OİTH'da özellikle deri mikrobiyatasındaki değişikliklere odaklanan herhangi bir çalışma yoktur.⁸⁹ Dolayısıyla deri mikrobiyotasının bir parçası olan demodeks akarlarının OİTH gelişimi süresinde ve seyrinde yukarıda bahsedilen bir dizi immün sistem değişikliği sonucunda derideki yoğunluklarının değişmesi ve buna bağlı olarak demodikozis gelişmesi öngörülebilir ancak günümüzde bu ilişkiyi aydınlatan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1.ETİK KURUL

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KÜ GOKAEK 2018/19.8 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma Ocak 2019 - Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Kocaeli Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine Ocak 2019- Mart 2020 tarihleri arasında başvurmuş HT tanılı ve bilinen başka kronik sistemik veya dermatolojik hastalığı olmayan kişiler ile çalışma grubu oluşturuldu. Aynı zaman aralığında dermatoloji ya da endokrinoloji polikliniklerine başvurmuş ancak herhangi bir kronik sistemik veya dermatolojik hastalığı olmayan, laboratuvar tetkikleriyle otoimmün tiroid hastalığı olmadığı gösterilmiş, gönüllü onam formunu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden ve hasta grubuna benzer yaş ve cinsiyet dağılımında olan kişiler ile kontrol grubu oluşturuldu. Bu şartları sağlayan toplam 78 kişi hasta grubunu oluştururken, 41 kişi de kontrol grubuna dahil edildi.

Her iki grup için de;

- Gebelik ya da emzirme döneminde olmak
- 18 yaş altında ve 65 yaş üstünde olmak
- Yüzüne son 1 ayda herhangi bir nedenle herhangi bir topikal tedavi kullanmış olmak
- Doğuştan ya da kazanılmış immün yetmezliği olmak
- Son 1 ay içerisinde antiparaziter tedavi almış olmak dışlanma kriterleri olarak belirlendi ve bu kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubundaki hastalar ve kontrol grubundaki kişiler çalışma hakkında detaylı bilgilendirildikten sonra poliklinik şartlarında aydınlatılmış onamları alındı (Ek-1).

Tüm katılımcılar için;

- Tarafımızca önceden belirlenmiş olan, yüz bölgesindeki dermatolojik semptomları (kuruluk hissi, yanma-batma hissi, kaşıntı, pürüzlülük-rende hissi, sivilce benzeri döküntü) ve dermatolojik muayene bulguları (eritem, kserozis, foliküler dikensi çıkıntı, papül, püstül, nodül)
- Fitzpatrick cilt tipleri

Hasta grubu için;

- HT tanısı ile kaç yıldır takipte oldukları
- Kullanmakta oldukları ilaçlar
- Tiroid fonksiyon testleri olgu rapor formuna (Ek-2) not edildi ve çalışma için uygun şartlar sağlandı.

Demodeks yoğunluğunu saptamak amacıyla SYDB yöntemi kullanılarak hasta ve kontrol grubuna dahil edilen tüm katılımcıların sağ ve sol yanaklarından birer örnek alındı.

Bunun için;

1. Öncelikle her katılımcının sağ ve sol yanaklarında örnek alınacak bölgeler alkol ile temizlenip kurulandı.
2. Temiz bir lam alınarak üzerine bir cm²'lik alan çizildi. Lamın diğer yüzüne bu alanın ortasına gelecek şekilde bir damla siyanoakrilat damlatıldı.
3. Siyanoakrilat damlatılmış lam alkol ile temizlenen sağ ve sol yanağa hafifçe bastırıldı ve o esnada yapıştırıcının buharı nedeniyle gözde gelişebilecek yanma hissini önlemek amacıyla hastadan gözlerini kapatması istenildi.
4. Lam bir dakika yanakta bekletildikten sonra yavaşça kaldırıldı. Böylece deri yüzeyi ve pilosebace kanalların yüzeysel kısmının içeriği lama aktarıldı (Resim 2).
5. Biyopsi örneklerinin üzerine birkaç damla immersiyon yağı damlatıldıktan sonra üzeri lamel ile kapatıldı ve ardından ışık mikroskopunda (*Leica DM500*) 4X, 10X, 40X büyütmelede, sorumlu araştırmacı tarafından en geç bir saat içinde incelendi. İnceleme sırasında diyafram kısılarak demodeks akarlarının daha net görülmesi sağlandı. Biyopsi örneklerinde 5 adet/cm² üzerinde demodeks akarı sayılması durumunda örnek materyali demodeks bakımından pozitif olarak kabul edildi. Katılımcılardan alınan iki örnek arasından demodeks sayısı daha fazla olan örnek o katılımcının 1 cm² deki demodeks yoğunluğu olarak belirlendi.

6. SYDB pozitif saptanan ve semptomu olan katılımcılara topikal antiparaziter tedavi düzenlendi.

Resim 2: SYDB esnasında kullanılan gereçler (A) ve işlemin uygulanışı. Alkollü pamuk ile uygulama yapılacak alan temizlenir (B). Üzerine işaret kalemi ile 1cm² lik alan çizilen lam üzerine siyanoakrilat damlatılır (C). Siyanoakrilat damlatılan lam örnek alınacak bölgeye yapıştırılır (D). Bir dakika bekleddikten sonra lam yanaktan yavaşça çekilir (E). Diğer yanağa da aynı işlemler uygulanır (F).



3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

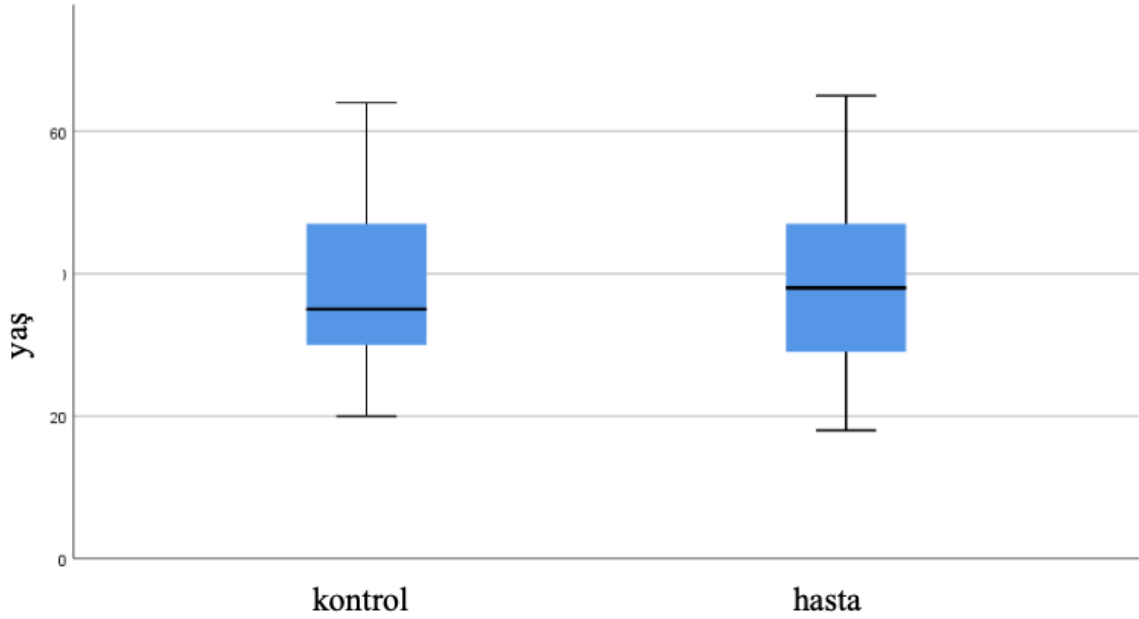
Çalışmaya 78 HT hastası alınırken 41 kişi de kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta grubunda yaş ortalaması $38,18 \pm 11,147$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $37,63 \pm 10,31$ idi (Şekil 2).

Kontrol grubunda yer alan 41 kişinin 6'sı (%14,6) erkek, 35'i (%85,4) kadın iken hasta grubunda yer alan 78 kişinin 9'u (%11,5) erkek, 69'u (%88,5) kadın idi.

Cinsiyet dağılımı bakımından ($p=0.847$) ve yaş dağılımı bakımından ($p=0.795$) hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması açısından karşılaştırılması.



Tablo 4: Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

| | Hasta n=78 | Kontrol n=41 | p |
|------------------------|----------------------|------------------------|-----------|
| Cinsiyet, n (%) | | | p=0.847* |
| Erkek | 9 (11,5) | 6 (14,6) | |
| Kadın | 69 (88,5) | 35 (85,4) | |
| Yaş, ort. ± SS | 38,18 ± 11,147 | 37,63±10,31 | p=0.795** |

* Ki-kare testi, ** T-test, SS: standart sapma

4.2. Çalışma Gruplarının Cilt Tipleri

Cilt tipi açısından baktığımızda hasta grubunun 16'sında (%20,5) Fitzpatrick tip 2, 51'inde (%65,4) Fitzpatrick tip 3 ve 11'inde (%14,1) Fitzpatrick tip 4 cilt tipleri mevcutken kontrol grubunun 8'inde (%19,5) Fitzpatrick tip 2, 26'sında (%63,4) Fitzpatrick tip 3, 7'sinde (%17,1) ise Fitzpatrick tip 4 cilt tipleri mevcuttu (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grupları cilt tipi dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p= 0,919).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının Fitzpatrick cilt tipine göre dağılımı.

| | Hasta n=78 | Kontrol n=41 | p* |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|-------|
| Fitzpatrick cilt tipi, n (%) | | | 0,919 |
| Tip 2 | 16 (20,5) | 8 (19,5) | |
| Tip 3 | 51 (65,4) | 26 (63,4) | |
| Tip 4 | 11 (14,1) | 7 (17,1) | |

* Ki-kare testi.

4.3. Hasta Grubunun Ortalama Hastalık Süreleri, Tiroid Fonksiyon Testi Sonuçları, İlaç Kullanım durumları

Hasta grubunda yer alan olguların hastalık süresi ortalaması $5,212 \pm 5,0159$ yıl idi.

Hasta grubundaki olguların tiroid fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon durumları açısından değerlendirildiğinde ise; hastaların 64'ü (%82,1) ötiroidik, 12'si (%15,4) hipotiroidik ve 2'si (%2,6) hipertroidik idi (Tablo 6).

Hastaların 58'i (%74,4) levotiroksin kullanırken, 20'si (%25,6) herhangi bir tedavi kullanmıyordu.

Tablo 6: Hasta grubunda tiroid bezi fonksiyonuna göre hasta sayısı ve yüzdeleri.

| | Hasta n=78 |
|---------------------------------------|---------------|
| Tiroid fonksiyon durumu, n (%) | |
| Hipotiroid | 12 (15,4) |
| Ötiroid | 64 (82) |
| Hipertroid | 2 (2,6) |

4.4. Çalışma Gruplarının Semptomlarının Değerlendirilmesi

Hasta grubunda yer alan 78 kişiden 56'sında (%71,8) demodikozis ile ilişkili sorgulanan semptomlardan en az biri mevcuttu. Bu grubun 42'sinde (%53,8) kuruluk hissi, 26'sında (%33,3) pürüzlülük-rende hissi, 21'inde (%26,9) sivilce benzeri döküntü, 16'sında (%20,5) yanma-batma ve 15'inde (%19,2) kaşıntı şikayetleri mevcuttu.

Kontrol grubunda yer alan 41 kişiden en az bir semptomu olan kişi sayısı ise 21 (%51,2) idi. Bu grubun 13'ünde (%31,7) kuruluk hissi, 13'ünde (%31,7) sivilce benzeri döküntü, 4'ünde (%9,8) yanma-batma, 4'ünde (%9,8) pürüzlülük-rende hissi ve 3'ünde (%7,3) kaşıntı şikayetleri mevcuttu.

Her iki grup en az bir semptom varlığı açısından birbiriyle karşılaştırıldığında hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edildi ($p=0,042$).

Her iki grup her semptom açısından birbiriyle karşılaştırıldığında ise; kuruluk hissi ($p=0,035$) ve pürüzlülük-rende hissi ($p=0,01$) açısından hasta grubu lehine anlamlı fark saptanırken, yanma-batma ($p=0,217$), sivilce benzeri döküntü ($p=0,737$) ve kaşıntı ($p=0,146$) arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının semptomları açısından karşılaştırılması.

| | Hasta n=78 | Kontrol n=41 | p* |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|-----------|
| Semptom(lar), n(%) | | | |
| Var [#] | 56 (%71,8) | 21 (%51,2) | 0,042 |
| Yok | 22 (%28,2) | 20 (48,8) | |
| Semptom(lar), n (%) | | | |
| Kaşıntı | 15 (19,2) | 3 (7,3) | 0,146 |
| Yanma- batma | 16 (20,5) | 4 (9,8) | 0,217 |
| Kuruluk hissi [#] | 42 (53,8) | 13 (31,7) | 0,035 |
| Pürüzlülük-rende hissi [#] | 26 (33,3) | 4 (9,8) | 0,01 |
| Sivilce benzeri döküntü | 21 (26,9) | 13 (31,7) | 0,737 |

* Ki-kare testi, [#] $p < 0.05$

4.5. Çalışma Gruplarının Dermatolojik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Klinik bulgular açısından bakıldığında; hasta grubunda en az bir dermatolojik muayene bulgusu saptanan kişi sayısı 61 (%78,2) idi. Bu grubun 46'sında (%59) eritem, 42'sinde (%53,8) kserozis, 17'sinde (%21,8) papül, 13'ünde (%16,7) foliküler dikensi çıkıntı, 7'sinde (%9) püstül saptandı.

Kontrol grubuna baktığımızda ise; 16'sında (%39) eritem, 12'sinde (%29,3) kserozis, 7'sinde (%17,1) papül, 5'inde (%12,2) püstül ve 3'ünde (%7,3) foliküler dikensi çıkıntı bulguları olmak üzere toplam 24 (%58,5) kişide en az bir muayene bulgusu saptandı. Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de klinik muayenede nodül saptanmadı.

Her iki grup en az bir dermatolojik muayene bulgusu varlığı açısından birbiriyle karşılaştırıldığında hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edildi (p=0,041).

Her iki grup klinik bulgular açısından tek tek birbiriyle karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak kserozis açısından hasta grubu lehine anlamlı fark saptanırken (p=0,018); eritem (p=0,06), foliküler dikensi çıkıntı (p=0,255), papül (p=0,712) ve püstül (p=0,75) bulguları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının dermatolojik muayene bulguları açısından karşılaştırılması.

| | Hasta n=78 | Kontrol n=41 | p* |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|-----------|
| Klinik bulgu(lar), n(%) | | | |
| Var [#] | 61 (%78,2) | 24 (%58,5) | 0,041 |
| Yok | 17 (%21,8) | 17 (%41,5) | |
| Klinik bulgu(lar), n (%) | | | |
| Eritem | 46 (59,0) | 16 (39,0) | 0,06 |
| Kserozis [#] | 42 (53,8) | 12 (29,3) | 0,018 |
| Foliküler dikensi çıkıntı | 13 (16,7) | 3 (7,30) | 0,255 |
| Papül | 17 (21,8) | 7 (17,1) | 0,712 |
| Püstül | 7 (9,00) | 5 (12,2) | 0,75 |
| Nodül | 0 (0,00) | 0 (0,00) | ** |

* Ki-kare testi, #p< 0.05, ** nodül olmadığı için analize dahil edilmedi.

4.6. Çalışma Gruplarının SYDB Sonuçları ve Birbirleriyle Karşılaştırılması

SYDB hasta grubunda 78 kişinin 37'sinde (%47,4) kontrol grubunda ise 41 kişinin 9'unda (%22) pozitif (5 adet/cm² üzerinde demodeks akarı varlığı) olarak saptandı.

SYDB sonuçları açısından her iki grup arasındaki fark hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,012) (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma gruplarının SYDB sonuçları ve birbirleriyle karşılaştırılması.

| | Hasta n=78 | Kontrol n=41 | p* |
|------------------------------|---------------|-----------------|-------|
| SYDB sonuçları, n (%) | | | 0,012 |
| Pozitif | 37 (47,4) | 9 (22) | |
| Negatif | 41 (52,6) | 32 (78) | |

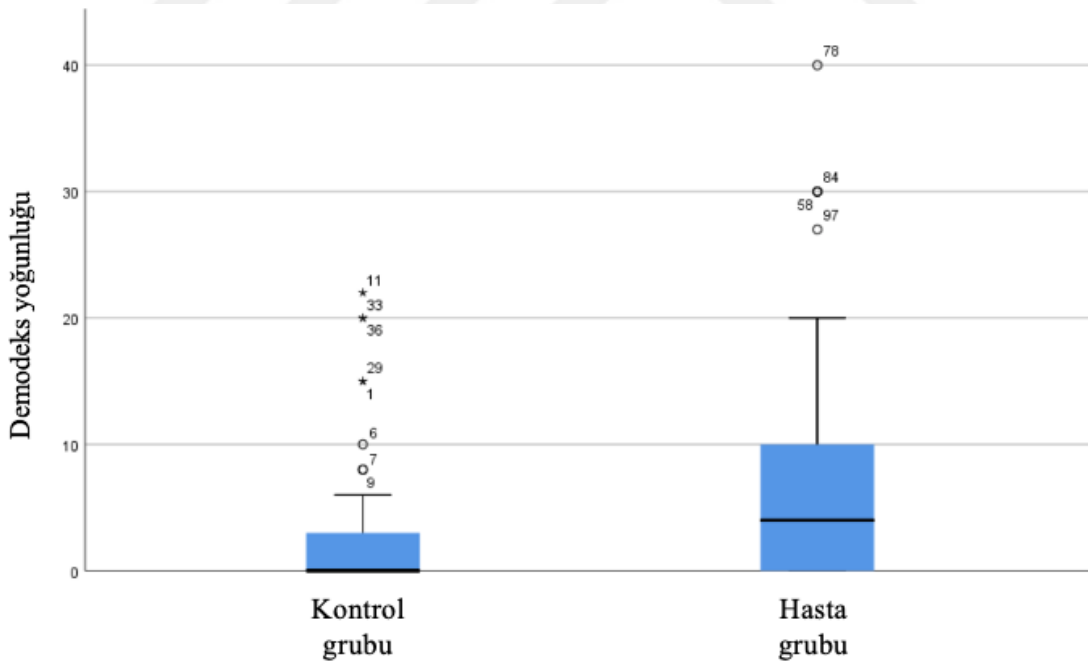
* Ki-kare testi.

4.7. Çalışma Gruplarının Demodeks Yoğunlukları ve Birbirleriyle Karşılaştırılması

Hasta grubundaki demodeks yoğunluğu ortalaması $7,04 \pm 8,603$, demodeks yoğunluğu ortancası 4,00 (00,00-10,00) idi.

Kontrol grubunun demodeks yoğunluğu ortalaması $3,24 \pm 6,304$, demodeks yoğunluğu ortancası 00,00 (00,00-3,00) olarak saptandı (Şekil 3).

Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarında demodeks yoğunluğu.



Hasta ve kontrol grupları demodeks yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında hasta grubu lehine anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$).

4.8. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Yaş ile İlişkisi

Hasta grubunda demodeks ortancası 30 yaş altında; 3,00 (0,00-6,00), 30-39 yaş aralığında; 4,50 (0,00-10,00), 40-49 yaş aralığında; 4,50 (0,25-15,25) ve 50 yaş üzerinde ise; 7,00 (0,00-15,00) olarak saptandı.

Hasta grubunda yaş ile demodeks yoğunluğu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,795$).

4.9. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Yaş ile İlişkisi

Kontrol grubunda demodeks ortancası 30 yaş altında; 0,00 (0,00-2,75), 30-39 yaş aralığında; 0,00 (0,00-13,25), 40-49 yaş aralığında; 0,00 (0,00-0,00) ve 50 yaş üzerinde; 2,00 (0,00-4,50) olarak saptandı (Tablo 10).

Kontrol grubunda yaş ile demodeks yoğunluğu arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,191$).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında demodeks yoğunluğu ortanca değerlerinin yaşa göre dağılımı (sırasıyla $p=0,795$ ve $p=0,191$).

| | Hasta (n=78) | Kontrol (n=41) |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| DY, medyan (Q1-Q3) | | |
| 30 yaş altı | 3,00 (0,00-6,00) | 0,00 (0,00-2,75) |
| 30-39 yaş | 4,50 (0,00-10,00) | 0,00 (0,00-13,25) |
| 40-49 yaş | 4,50 (0,25-15,25) | 0,00 (0,00-0,00) |
| 50 yaş ve üzeri | 7,00 (0,00-15,00) | 2,00 (0,00-4,50) |
| | $p=0,795^*$ | $p=0,191^*$ |
| Toplam | 4,00 (00,00-10,00) | 00,00 (00,00-3,00) |

DY: Demodeks yoğunluğu, Q1-Q3: 25.-75. persentil
*Mann-Whitney U Testi

4.10. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cinsiyet ile İlişkisi

Hasta grubundaki 69 kadının 32'sinde (%46,4) ve 9 erkeğin 5'inde (%55,6) SYDB pozitif saptandı. Hasta grubunda demodeks yoğunluğu ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,729$) (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta grubunda SYDB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.

| | SYDB | | p* |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | Negatif n=41 | Pozitif n=37 | |
| Cinsiyet, n (%) | | | 0,729 |
| Erkek | 4 (9,8) | 5 (13,5) | |
| Kadın | 37 (90,2) | 32 (86,5) | |
| Toplam | 41 (100,0) | 37 (100,0) | |

* Ki-kare testi.

4.11. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cinsiyet ile İlişkisi

Kontrol grubundaki 35 kadından 9'unda (%25,7) SYDB pozitif saptanırken, 6 erkeğin tümünde negatif saptandı. Kontrol grubunda demodeks yoğunluğu ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,309$) (Tablo 12).

Tablo 12: Kontrol grubunda SYDB sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.

| | SYDB | | p* |
|------------------------|-----------------|----------------|-------|
| | Negatif n=32 | Pozitif n=9 | |
| Cinsiyet, n (%) | | | 0,309 |
| Erkek | 6 (18,7) | 0 (0,00) | |
| Kadın | 26 (81,3) | 9 (100) | |
| Toplam | 32 (100) | 9 (100) | |

* Ki-kare testi.

4.12. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cilt Tipi ile İlişkisi

Çalışmada hasta grubunda cilt tipiyle demodeks yoğunluğunu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,946$) (Tablo 13).

Tablo 13 : Hasta grubunda SYDB sonuçlarının cilt tipine göre dağılımı.

| SYDB | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------|
| | Negatif n=41 | Pozitif n=37 | Toplam n=78 | p* |
| Fitzpatrick cilt tipi, n (%) | | | | 0,946 |
| Tip 2 | 9 (56,3) | 7 (43,7) | 16 (100,0) | |
| Tip 3 | 26 (51,0) | 25 (49,0) | 51 (100,0) | |
| Tip 4 | 6 (54,5) | 5 (45,5) | 11 (100,0) | |

* Ki-kare testi.

4.13. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Cilt Tipi ile İlişkisi

Kontrol grubunda cilt tipiyle demodeks yoğunluğunu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,546$) (Tablo 14).

Tablo 14: Kontrol grubunda SYDB sonuçlarının cilt tipine göre dağılımı.

| SYDB | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|-------|
| | Negatif n=32 | Pozitif n=9 | Toplam n=41 | p* |
| Fitzpatrick cilt tipi, n (%) | | | | 0,546 |
| Tip 2 | 5 (62,5) | 3 (37,5) | 8 (100) | |
| Tip 3 | 21 (80,8) | 5 (19,2) | 26 (100) | |
| Tip 4 | 6 (85,7) | 1 (14,3) | 7 (100) | |

* Ki-kare testi.

4.14. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Tiroid Fonksiyon Durumu ile İlişkisi

Hasta grubundaki ötiroidik hastaların 32'sinde (%50), hipotiroidik hastaların 5'inde (41,6) SYDB pozitif saptanırken, hipertiroidik durumda olan 2 hastanın SYDB sonucu negatif saptandı (Tablo 15).

Test anındaki tiroid fonksiyon durumuyla demodeks yoğunluğunun ilişkisi değerlendirilirken grupta bulunan kişi sayısının azlığı nedeniyle hipertiroidi grubu analiz dışı bırakıldı. Hipotiroidi ile ötiroidi hastaları demodeks yoğunluğu açısından kıyaslandığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,830$).

Tablo 15: Hasta grubunda SYDB sonuçlarının tiroid fonksiyon durumuna göre dağılımı.

| | SYDB | | | p* |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------|
| | Negatif n=41 | Pozitif n=37 | Toplam n=78 | |
| Tiroid fonksiyon durumu, n (%) | | | | |
| Hipotiroidi | 7 (58,3) | 5 (41,7) | 12 (100,0) | 0,830 |
| Ötiroidi | 32 (50,0) | 32 (50,0) | 68 (100,0) | |
| Hipertiroidi | 2 (100,0) | 0 (0,00) | 2 (100,0) | |

* Ki-kare testi.

4.15. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun İlaç (Levotiroksin) Kullanımı ve Hastalık Süresi ile İlişkisi

Hasta grubunda yer alan 78 kişinin 58'i (%74,4) levotiroksin kullanmaktaydı. Çalışmamızda levotiroksin kullanımıyla demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,995$).

HT süresiyle demodeks yoğunluğu arasında da istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($r=0,112$, $p=0,328$).

4.16. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Hasta Semptomları ile İlişkisi

Hasta grubundaki kişilerin; kaşıntı ($p=0,825$), yanma- batma ($p=0,283$), kuruluk hissi ($p=1,000$), pürüzlülük- rende hissi ($p=1,000$) ve sivilce benzeri döküntü ($p=0,455$) şikayetleriyle demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4.17. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Hasta Semptomları ile İlişkisi

Kontrol grubundaki kişilerde kaşıntı ($p=0,116$) ve sivilce benzeri döküntü ($p=0,113$) şikayetleriyle demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; yanma- batma ($p=0,028$), kuruluk hissi ($p=0,018$) ve pürüzlülük- rende hissi ($p=0,028$) şikayetleriyle demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

4.18. Hasta Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Dermatolojik Muayene Bulguları ile İlişkisi

Hasta grubundaki kişilerin; dermatolojik muayenelerinde saptanan eritem ($p=0,217$), papül ($p=1,000$) ve püstül ($p=0,702$) ile demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; kserozis ($p=0,010$) ve foliküler dikensi çıkıntı ($p=0,008$) bulgularıyla demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

4.19. Kontrol Grubunda Demodeks Yoğunluğunun Dermatolojik Muayene Bulguları ile İlişkisi

Kontrol grubundaki kişilerin dermatolojik muayenelerinde saptanan; eritem ($p=1,000$), papül ($p=0,637$) ve püstül ($p=1,000$) ile demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; kserozis ($p=0,011$) ve foliküler dikensi çıkıntı ($p=0,008$) bulgularıyla demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

5.TARTIŞMA

İnsan derisi; mikroorganizmaların kolonize olması için zemin hazırlayan çok sayıda ve çeşitlilik gösteren mikroçevrelerin bileşiminden oluşmaktadır. Bu mikroçevrelerde gelişen değişiklikler deride kolonize olan mikroorganizmaların sayısında da değişikliklere yol açarak birçok deri hastalığının gelişmesine yol açmaktadır.⁴⁷ Memelilerin pilosebase ünitesinde yaşayan ve insana spesifik türleri olan demodeks akarları da bu mikroorganizmalar arasında yer almaktadır. Demodeks akarlarının insanda primer olarak deriyi etkilemesi nedeniyle bu konu geçtiğimiz yüzyılda dermatologların ilgisini çekmiştir. Bu ilginin sonucu olarak literatürde demodeksler üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.

Literatürde tiroid hastalıklarındaki deri bulgularını konu alan birçok çalışma mevcut olmasına rağmen tiroid hastalıklarında derideki demodeks yoğunluğunun araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Tiroid hormonlarının derideki inflamasyon üzerinde birtakım etkilerinin olduğu bilinmektedir.⁸ Yine özellikle otoimmün tiroid hastalıklarına bağlı olarak deride başta kserozis olmak üzere birçok değişiklik ve immun yanıtta da değişkenlikler meydana gelmektedir.⁸⁰ Bu çalışma, tiroid hastalıklarına bağlı olarak deride gelişen bu değişikliklerin sekonder demodikoze yol açabileceği hipotezinden yola çıkarak planlanmış olup bu amaçla primer hipotiroidinin en sık nedenlerinden olan HT hastalarında demodeks yoğunluğu bakılarak sonuçlar, bilinen bir kronik sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan kontrol grubuyla kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda demodeks akarlarını saptamak ve demodeks yoğunluğunu değerlendirmek için tanı yöntemi olarak ucuz, kolay ulaşılabilir, non-invazif ve hızlı bir yöntem olan SYDB kullanıldı.

İnsanlarda yaşayan demodeks sayısının yaş ile birlikte giderek arttığı bilgisinden ve bu konuda çelişkili veriler olsa da cinsiyete bağlı olarak da demodeks sayısı değişkenlik gösterebileceğinden, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmamızın sonucunda HT hastalarında demodeks yoğunluğu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Demodikozis; demodeks akarlarının sayısının artması ile oluşan ve etyolojisi günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış inflamatuvar veya non-inflamatuvar lezyonlarla seyredabilen bir deri hastalığıdır.³⁹ Demodikozis, alta yatan hiçbir hastalık bulunmaksızın primer olarak oluşabileceği gibi çeşitli deri ve sistemik hastalıkların seyri sırasında veya bazı sistemik veya topikal ilaç tedavilerinin yan etkilerine bağlı olarak oluşabilmektedir.^{4,90} Diğer bir deyişle sekonder demodikozis ya inflamatuvar dermatozların zemininde ya da sistemik veya kutanöz immün yanıtın etkilendiği durumlarda karşımıza çıkabilmektedir.

Literatürde sekonder demodikozis etiyolojisine katkı sağlamak amacıyla yapılmış ve demodikozis ile çeşitli sistemik hastalıkların ilişkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Kocaçya ve ark.⁹¹ yayınladıkları bir vaka kontrol çalışmasında; alkol bağımlılığı tanısı almış 24 hasta ile benzer yaşta ve cinsiyette herhangi bir psikiyatrik ve dermatolojik hastalığı bulunmayan 24 kişilik kontrol grubunun yüzünde SYDB tekniği ile demodeks akarlarının varlığını araştırmış olup; sonuçta alkol bağımlılarının %37.5'inde, kontrol grubunun ise %4.1'inde SYDB pozitifliği saptamışlar ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Yazarlar yorum olarak alkol bağımlılığı hastalarında immün sistemin zayıflaması, sosyal davranışların sıklıkla bozulmuş olması ve öz bakımın azalması gibi nedenlerle demodeks akarlarının daha sık görüldüğünü öne sürmüşlerdir.

Kaya ve ark.³⁵ çocuklarda malnütrisyon ve malignite sonucu gelişen immüsupresyona bağlı olarak demodeks yoğunluğunun arttığını kanıtlayan bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada; malnütrisyonu olan 100 çocukta, malignitesi olan 31 çocukta ve herhangi bir kronik hastalık ve enfeksiyon öyküsü olmayan 61 çocukta SYDB yöntemi kullanılarak demodeks yoğunluğu araştırılmış ve sonuç olarak malnütrisyonu olan çocukların %25'inde, malignitesi olan çocukların %32,3'ünde ve kontrol grubundaki çocukların %1,6'sında demodeks akarı tespit edilmiştir. Buna göre yazarlar demodikozis riskinin malignite ve malnütrisyon durumlarında sırasıyla 27,29 ve 17,37 kat arttığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Douglas ve ark.³⁴ immüsuprese çocuklarda demodeks yoğunluğunun arttığını öne süren ve 2'si Langerhans hücreli histiyositoz tanısıyla kemoterapi almış biri ise serebral palsy ve epilepsi tanılı olguların da yer aldığı toplam 5 olgudan oluşan bir olgu serisi yayınlamıştır.

Bu yayında da immunsupresyonun demodikozis gelişimine yol açabileceğinin üzerinde durulmuştur.

Konuyla ilgili Chovatiya ve ark.³² da tümü sistemik immunsupresif tedavi alan böbrek nakil hastalarından oluşan ve demodikozis tanısı almış dört olguluk bir seri yayınlamışlardır. Yazarlar bu hastalarda gözlenen demodikozis tablosunun immunsupresif duruma bağlı olabileceğini ve solid organ transplant hastalarında demodikozis gelişebileceğini öne sürmüşlerdir. Literatürde benzer şekilde immunsupresyon nedeniyle diyabetes mellitusta, son dönem böbrek yetmezliğinde, hemodiyaliz hastalarında, allojenik kök hücre nakli sonrasında ve AIDS hastalarında demodeks yoğunluğunun arttığını öne süren olgu serileri ve çalışmalar bulunmaktadır.^{33,36,92-95}

Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada yine bu verilere paralel olarak; sistemik immunsupresif tedavi alan hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında demodeks akarı sayısında anlamlı düzeyde artış olduğu gösterilmiştir.⁵ Tüm bu çalışmalara genel olarak baktığımızda; ortak noktalarının immun sistemin etkilenmesine bağlı olarak demodeks yoğunluğunun değişmesidir.

Literatüre baktığımızda; bazı hormonal hastalıkların da sebace bezleri etkileyerek sekonder demodikozis ile muhtemel ilişkisinin araştırıldığını görmekteyiz. Örneğin polikistik over sendromu (PKOS) ile demodikozis ilişkisinin araştırıldığı vaka kontrol çalışmalarında PKOS lehine artmış demodeks yoğunluğu saptanmıştır.⁹⁶⁻⁹⁸ Bu pozitif korelasyon, Eser ve ark.'nın yayınladığı çalışmada; PKOS nedeniyle artmış akne lezyonlarıyla ilişkilendirilmiş olup Eroğlu ve ark.'nın çalışmasında ise PKOS hastalarında bozulmuş glikoz regülasyonuna bağlı olarak deride sebace bez fonksiyonlarının etkilenmesine bağlanmıştır. Gebeliğe bağlı maternal immun yanıtın azalması ve gebelik nedeniyle sebace bez aktivitesinin değişmesi hipotezlerinden yola çıkılarak gebelik ve demodeks ilişkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada gebelik ile demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.⁹⁹

HT'de tiroid bezinde artan inflamatuvar yanıtta hem hücrel hem de humoral immunité etkilidir.^{71,81} Son yıllarda çeşitli çalışmalarda otoimmun tiroid hastalıklarında sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) gen polimorfizminin rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Kromozom 2q33'te lokalize olan insan CTLA-4 geni CTLA-4 antijenini kodlar ve bu antijen T hücre proliferasyonunun ve IL-2 akümülyasyonunun düzenlenmesini sağlar. Ayrıca antijen sunan hücrelerde B7 molekülüne bağlanarak T hücre apoptozunun da düzenlenmesinde önemlidir. Yani özetle bu antijen, T hücre cevabında negatif bir düzenleyici olarak işlev görür. CTLA-4 bu nedenle T-hücre ilişkili otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynayabilecek güçlü bir aday olarak görülmüş ve yapılan çalışmalarda HT'de dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunmuştur.¹⁰³ Yapılan bir çalışmada serumda çözülmüş CTLA-4 düzeyinin OİTH olanlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Bu verilerle yola çıkıldığında; OİTH'da artan CTLA-4 düzeyine bağlı T hücre fonksiyonlarının azalması sonucunda hücrel immun yanıtın da baskılanmasına bağlı olarak demodeks parazitlerinin sayıca artması mümkün olabilir.

Tiroid otoantikorları ve dermal fibroblastlar arasında çapraz reaksiyon gelişimi otoimmün tiroid hastalıklarındaki deri hastalıklarının gelişiminde patolojik rol oynayabilir. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda HT hastalarının serumlarında ekstraselüler matriks proteinlerine karşı otoantikor varlığı saptanmıştır. Bei ve ark.⁸¹ tarafından yayınlanan ekstraselüler matriks proteinlerine karşı serum otoantikor düzeylerinin karşılaştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında; 50 HT hastasından 34'ünde ve 20'si otoimmün kökenli olmayan tiroid hastası ve 31'i sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 51 kişilik kontrol grubunun 6'sının serumlarında ekstraselüler matriks proteinlerine karşı otoantikor saptanmıştır. Aynı çalışmada herhangi bir semptomatik deri tutulumu olmayan 18 HT hastasının deri biyopsileri incelendiğinde hastaların 11'inde bazal membranda, 13'ünde stromada ve 9'unda hem bazal membran hem de stromada yapısal değişiklikler ve defektler saptanmış olup bu hastaların serumunda da ekstraselüler matriks proteinlerine karşı otoantikor saptanmıştır. Dolayısıyla HT'de gelişen otoantikorların deride de bazı değişikliklere yol açarak deri hastalıklarının gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda hasta grubunda yer alan kişilerin tiroid fonksiyonlarının demodeks yoğunluğuna olan etkisi incelendiğinde, çalışmaya dahil olduğu sırada hipertiroidi fazında olan hasta sayısı yalnızca 2 kişi olduğu için hipertiroidi grubu analiz dışı bırakıldı ve hipotiroidik ve ötiroidik fazda olan hastalarda demodeks yoğunluğunun tiroid fonksiyon durumuyla ilişkisi incelendi. Bu bağlamda çalışma için elde ettiğimiz veriler istatistiksel

olarak değerlendirildiğinde, tiroid fonksiyonlarının demodeks yoğunluğu ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı tespit edildi. Bu sonuç bize deride demodeks yoğunluğu artışına tiroid fonksiyon değişikliklerinden ziyade otoimmün tiroid hastalığı zemininde gelişen immunité değişikliklerinin yol açabileceğini düşündürdü.

OİTH'da gelişen kserozis gibi deri bulgularının tiroid fonksiyon durumundan bağımsız olarak ötiroid durumda da gelişebildiği ve bu durumda tiroid otoantikörlerinin da deri hastalıklarında rolü olabileceği bildirilmiştir.⁸¹ Ayrıca HT seyrinde hipertiroidi- ötiroidi- hipotiroidi dönemleri birbirini takip edebilir ve ötiroid olan HT hastalarında yılda yaklaşık % 5 oranında hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir.¹⁰⁵ Ek olarak çalışmamızdaki HT hastalarının 58'i (%74,4) çalışma anında levotiroksin kullanmaktaydı. Bu hastalar ötiroid fazda olmalarına rağmen hipotiroidik zeminlerinin olduğunu düşünülebilir. Dolayısıyla tiroid fonksiyon durumu ile demodeks yoğunluğu ilişkisi araştırılırken tedavi almayan hastaların değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verebilir.

Tiroid hastalık süresinin deri belirtilerinde farklılık yaratıp yaratmayacağı konusunda literatürde herhangi kanıt rastlamadık. Bizim çalışmamızda SYDB pozitif saptanan 36 HT hastasının 17'si (%47) 0-5 yıl, 11'i (%31) 5-10 yıl ve 8'i (%22) 10 yılı aşkın süredir HT tanılı idi. Çalışmamızda HT hastalık süresinin demodeks yoğunluğu üzerinde etkisi olabilir mi diye bakıldığında; hastalık süresi ile demodeks yoğunluğu arasında istatistiksel bir korelasyon saptanmadı.

Turan ve ark.⁴³ yayınladıkları bir çalışmada papülopüstüler rozase tanılı hastalarda SYDB pozitif saptanan grubun SYDB negatif saptanan gruba göre deri nem düzeyinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarının sonucunda ise derideki düşük nem düzeyinin demodeksin patojenitesini kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir. Kserozis tiroid hastalıklarında sık görülen bir dermatolojik bulgudur.^{73,75,76,82,106,107} Çalışmamızda; her iki grup şikayetleri açısından birbiriyle kıyaslandığında hasta grubunda kuruluk ve pürüzlülük hissinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Muayene bulguları açısından kıyaslandığında da bu veriye paralel olarak kserozis bulgusu hasta grubunda anlamlı olarak yüksek oranda saptandı. Dolayısıyla hasta grubunda saptadığımız artmış demodeks yoğunluğunun, yukarıda bahsedilen veriler de göz önüne alındığında kserozis zemininde gelişmiş olabileceği düşünülebilir.

Demodikozis; yüzde, gözde hafif batma hissi, kaşıntı, deride rende hissi veren pütürlü bir görünüm ve yoğun inflamasyon geliştiğinde papül, püstül hatta nodüler lezyonlarla seyreden farklı kliniklerle karşımıza çıkabilir.² Literatür verilerinde demodeks enfestasyonunun kıl foliküllerinin ve sebace kanalların mekanik olarak tıkanmasına yol açarak epitelyal hiperplazi ve hiperkeratinizasyona neden olabildiğini ve akarların dermise infiltre olduklarında ise inflamatuvar yanıtı uyararak bu klinik görünümlere yol açtığı bildirilmiştir.⁵¹ Bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda yer alan kişiler kaşıntı, kuruluk hissi, yanma-batma hissi, pürüzlülük-rende hissi, sivilce benzeri döküntü şikayetleri açısından sorgulandı ve eritem, kserozis, foliküler dikensi çıkıntı, papül, püstül, nodül klinik bulguları açısından muayene edildi. Hasta grubunun %71,8'inde kontrol grubunun ise %51,2'sinde bu şikayetlerden en az biri mevcuttu. Hasta grubunun %78,2'sinde, kontrol grubunun ise %58,5'inde en az bir dermatolojik muayene bulgusu saptandı. Daha yüksek oranda demodeks yoğunluğu saptadığımız hasta grubunda hem en az bir şikayeti hem de en az bir muayene bulgusu saptanan kişi yüzdeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuç, yukarıda da değindiğimiz demodikoziste eritem, kserozis, foliküler dikensi çıkıntı, papül, püstül gibi klinik bulguların gelişebileceği şeklindeki literatür verilerini desteklemektedir.

Demodikozisin pitriazis follikulorum olarak adlandırılan klinik tipinde; muhtemelen akarların kuyruk kısmından kaynaklanan, ayrık, bazıları gruplaşmış, sarımsı veya beyazımsı, eritemin eşlik edebileceği foliküler dikensi çıkıntılar görülmektedir.⁴ Bu bulgu bu form için oldukça tipik kabul edilmektedir. Literatür verilerine paralel olarak çalışmamızda her iki grupta da foliküler dikensi çıkıntı bulgusu ile artmış demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptadık. Literatür verilerinin aksine çalışmamızda dikkate alınan diğer muayene bulgularıyla (eritem, papül, püstül, nodül) demodeks yoğunluğu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda; bilinen sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan, kontrol grubuna dahil edilmiş ve demodeks yoğunluğu yüksek saptanan kişilerde yanma- batma, kuruluk ve pürüzlülük- rende hissi şikayetlerinin sık olduğunu ve bu şikayetleri ile demodeks yoğunluğu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Hasta ve kontrol grupları arasında, kuruluk ve pürüzlülük-rende hissi şikayetlerinde hasta grubu

lehine anlamlı bir fark saptanmasına rağmen, hasta grubunda bu yakınmalarla demodeks yoğunluğu arasında aynı pozitif ilişki saptanmadı. İki grup arasındaki bu farklı istatistiksel sonuç, bize HT nedeniyle de benzer şikayetlerin özellikle kuruluk şikayetinin gelişebileceğini ve bu yakınmaların yalnızca demodeks akarlarına özgün olmadığını düşündürdü.

Çalışmamıza dahil edilen HT hastalarının büyük çoğunluğu kadın hastalardan (%88,5) oluşmaktaydı ki bu HT'nin kadınlarda daha sık (4-10 kat) görüldüğü şeklindeki literatür verileriyle uyumlanmaktaydı.¹⁰⁸

Literatürde; cinsiyetin demodeks yoğunluğu üzerindeki etkisinin incelendiği bazı çalışmalar mevcut olup bu çalışmaların sonuçları Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Demodeks görülme oranlarının cinsiyete göre araştırıldığı çalışmaların bizim verilerimiz ile karşılaştırılması.

| | Kadın sayısı (toplam) | Demodeks (+) kadın sayısı ve yüzdesi, n (%) | Erkek sayısı (toplam) | Demodeks (+) erkek sayısı ve yüzdesi, n (%) | p |
|--------------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|---|--------|
| Roihu ve ark.¹⁰⁹ | 102 | 31 (30,0) | 56 | 33 (%59) | p<0.05 |
| Baysal ve ark.¹¹⁰ | 67 | 8 (11,9) | 34 | 4 (%11,7) | - |
| Aycan ve ark.¹¹¹ | 121 | 60 (49,6) | 76 | 37 (%48,7) | p>0.05 |
| Nutting ve ark.¹¹² | 5 | 4 (80,0) | 18 | 12 (% 66,6) | - |
| Arıcı ve ark.¹¹³ | 254 | 61 (24,1) | 246 | 71 (% 28,9) | p=0,09 |
| Bizim çalışmamız | | | | | |
| Hasta grubu | 69 | 32 (46,4) | 9 | 5 (55,6) | p=0,73 |
| Kontrol grubu | 35 | 9 (25,7) | 6 | 0 (0,00) | p=0,31 |

Kadınlarda *D.folliculorum* 'un, erkeklerde *D.brevis* 'in daha yoğun olarak bulunduğu çalışmalar da mevcuttur.^{14,20} Görüldüğü üzere cinsiyetin demodeks üzerindeki etkisinin incelendiği bu çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermekte olup bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubundaki erkeklerin hiç birisinde pozitiflik saptanmaz iken kadınların %25,7'sinde; hasta grubundaki erkeklerin %55,6'sında ve kadınların %46,4'ünde SYDB ile pozitiflik saptanmıştır. Hasta

grubumuzdaki erkeklerde kadınlara göre demodeks yoğunluğu daha yüksek oranda gözlenmesine karşın cinsiyet ile demodeks yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birçok çalışmada; demodeks akarlarının yenidoğan döneminde bulunmazken yaşla birlikte sayılarının giderek arttığı ve erişkin insan derisinin normal florasının bir üyesi haline geldiği ve yaş ile birlikte demodeks yoğunluğunun giderek arttığı saptanmıştır.^{25,114,115} Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de yaş ile demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonucu çalışmaya dahil edilen HT tanımlı kişilerin genellikle bu hastalığın sık görülen yaş aralığı (30-50 yaş) arasında olması ve kontrol grubunun da yaş olarak hasta grubuna benzer şekilde seçilmesi ve dolayısıyla çalışma gruplarının yaş dağılımının dar bir aralıkta olmasına bağlayabiliriz.

Rozasenin açık tenlilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{116,117} Bu bilgiden ve rozase ile demodikozisin bugüne dek kanıtlanmış kuvvetli ilişkisinden yola çıkarak katılımcıların Fitzpatrick cilt tipleri ile demodeks yoğunluğu arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık. Çalışmamızdaki her iki grupta da cilt tipleri açısından bakıldığında Fitzpatrick tip 2, tip 3 ve tip 4 yer almakta idi. Rozase konusu ile ilgili epidemiyoloji çalışmalarında rozasenin Fitzpatrick tip 1-3 cilt tipine sahip kişilerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda demodeks yoğunluğu ile bu cilt tipleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu durum çalışma gruplarımızın örneklem sayılarının küçük olmasına bağlanabilir.

Günümüzde insanlarda tiroid hastalıkları ile demodikozis ilişkisinin incelendiği herhangi bir çalışma olmamasına rağmen hayvanlar üzerinde bu konuda yapılan bir çalışma dikkatimizi çekmiştir. Veterinerlik kliniği tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada; erişkin başlangıçlı demodikozis tanısı olan köpeklerde hipotiroidizm sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.¹¹⁸ *D. folliculorum* ve *D. brevis* türleri yalnızca insanlarda hastalık oluşturabilmektedir. Dolayısıyla köpekler üzerinde yapılan bu çalışmada farklı demodeks türleri incelenmiş olup yine de bu veri ışığında insanlarda da tiroid hastalıkları ile demodikozis arasında benzer bir ilişkinin olabileceği düşünülebilir.

HT gelişimi ve seyrinde ya immun yanıtlardaki bir dizi dengesizlik sonucu ortaya çıkan disfonksiyon ya da direkt doku hasarına bağlı gelişen tiroid fonksiyon değışiklikleri ve bunların deri üzerindeki etkileri, tek başına ya da beraberce demodeks enfestasyonuna zemin hazırlayabilir. Çalışmamızda bu hipotezimizi destekleyen bir sonuç olarak; HT hastalarında kontrol grubuna kıyasla demodeks yoğunluğunun arttığını saptadık. Buna bağlı olarak da sekonder demodikozis etiyolojisinde HT'nin de rolü olabileceğini düşündük. Çalışmamız ulaşabildiğimiz kadarı ile literatürde bu konuya dikkat çeken ilk insan çalışması niteliğinde olup elde ettiğimiz bu sonuç, tiroid hastalıkları ve demodikozis ilişkisini inceleyecek ileri çalışmalara ışık tutabilir.



6. SONUÇLAR

HT tanılı hastalarda demodeks yoğunluğunun araştırıldığı bu prospektif vaka kontrol çalışmasında;

1. Hasta grubunda yer alan 78 kişinin 9'u (%11,5) erkek, 69'u (%88,5) kadın ve yaş ortalaması $38,18 \pm 11,147$ iken kontrol grubundaki 41 kişinin 6'sı (%14,6) erkek, 35'i (%85,4) kadın ve yaş ortalaması $37,63 \pm 10,31$ idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmadı.
2. Hasta ve kontrol grupları demodeks yoğunluğu ve SYDB sonuçları açısından karşılaştırıldığında hasta grubu lehine anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$, $p = 0,012$).
3. Her iki grup şikayetleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; kuruluk hissi ($p = 0,035$) ve pürüzlülük-rende hissini ($p = 0,01$) görülme sıklığında hasta grubu lehine anlamlı fark saptanırken, yanma-batma ($p = 0,217$), sivilce benzeri döküntü ($p = 0,737$) ve kaşıntı ($p = 0,146$) arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.
4. Her iki grup dermatolojik muayene bulguları açısından karşılaştırıldığında; kserozisin hasta grubunda istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptanırken ($p = 0,018$); eritem ($p = 0,06$), foliküler dikensi çıkıntı ($p = 0,255$), papül ($p = 0,712$) ve püstül ($p = 0,75$) bulguları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.
5. Hem hasta hem kontrol grubunda kserozis ($p = 0,010$, $p = 0,011$) ve foliküler dikensi çıkıntı ($p = 0,008$, $p = 0,008$) bulgularıyla demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, semptomlar açısından sadece kontrol grubunda; yanma- batma ($p = 0,028$), kuruluk hissi ($p = 0,018$) ve pürüzlülük- rende hissi ($p = 0,028$) şikayetleriyle demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.
6. Her iki grupta da yaş ($p = 0,795$, $p = 0,191$), cinsiyet ($p = 0,729$, $p = 0,309$) ve cilt tipiyle ($p = 0,946$, $p = 0,546$) demodeks yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
7. Hasta grubunda; test anındaki tiroid fonksiyon durumu ($p = 0,830$), levotiroksin kullanımı ($p = 0,995$) ve HT süresiyle ($r = 0,112$, $p = 0,328$) demodeks yoğunluğu arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

7. ÖZET: Hashimoto Tiroiditi ile Demodeks Enfestasyonu İlişkili Olabilir mi?

Giriş ve Amaç: İnsan demodeks akarları, pilosebase ünitelerde yaşayan ve demodikozis olarak adlandırılan hastalığa neden olabilen parazitlerdir. Demodikozis primer bir deri hastalığı olarak ortaya çıkabildiği gibi immunsupresyona neden olan hastalıklar, topikal veya sistemik immunsupresif tedaviler sekonder demodikozise neden olabilmektedir. Tiroid hormonlarının derideki inflamasyon üzerinde birtakım etkilerinin olduğu, özellikle otoimmün tiroid hastalıklarına bağlı olarak deride başta kserozis olmak üzere birçok değişiklik ve immun yanıtlarda da değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir. Kserozis ve immun yanıtındaki değişikliklerin demodikozise zemin hazırladığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiş olup literatürde tiroid hastalıklarında demodeks infestasyonunun araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, primer hipotiroidinin en sık nedenlerinden olan HT hastalarında deride meydana gelen değişikliklerin demodeks infestasyonuna zemin hazırlayıp hazırlamadığını araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne Ocak 2019 -Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve HT tanısı ile takip edilen 78 hasta çalışmamızın hasta grubunu oluşturdu. Herhangi bir kronik sistemik veya dermatolojik hastalığı olmayan, laboratuvar tetkikleri ile tiroid hastalığı olmadığı gösterilmiş 41 hasta ise kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin, parazitin sık görüldüğü bölgelerden olan malar bölgelerindeki demodeks yoğunluğu SYDB yöntemi kullanılarak saptandı ve birbirleriyle kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grupları demodeks yoğunluğu ve SYDB sonuçları açısından karşılaştırıldığında hasta grubu lehine istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,012$). Her iki grupta da yaş, cinsiyet ve cilt tipiyle demodeks yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hem hasta hem kontrol grubunda kserozis ($p = 0,010$, $p = 0,011$) ve foliküler dikensi çıkıntı ($p = 0,008$, $p = 0,008$) bulgularıyla demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, semptomlar açısından sadece kontrol grubunda;

yanma- batma (p=0,028), kuruluk hissi (p=0,018) ve pürüzlülük- rende hissi (p=0,028) şikayetleriyle demodeks yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda; HT hastalarında demodeks yoğunluğunun benzer yaş ve cinsiyette oluşturulmuş kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı. Buna göre HT hastalarında sıklığı artmış olan kserotik derinin ve/veya otoimmün değişikliklerin sonucunda bozulmuş immun yanıtların bir zemin hazırlayarak sekonder demodikozise yol açabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: demodeks, demodikozis, otoimmün tiroid hastalıkları, Hashimoto tiroiditi



8.ABSTRACT: Could Hashimoto's Thyroiditis and Demodex Infestation be Related?

Introduction and Aim: Human demodex mites are parasites that live in pilosebaceous units and can cause disease called demodicosis. While demodicosis may occur as a primary skin disease, diseases that cause immunosuppression, topical or systemic immunosuppressive treatments can cause secondary demodicosis. It is known that thyroid hormones have some effects on the inflammation in the skin, especially due to autoimmune thyroid diseases, many changes, especially xerosis, and variations in immune responses occur. It has been reported in various studies that xerosis and changes in immune response predispose to demodicosis, but there is no study investigating demodex infestation in thyroid diseases in the literature. In this study, we planned to investigate whether changes occurring in the skin of patients with HT, one of the most common causes of primary hypothyroidism, predispose to demodex infestation.

Materials and Methods: 78 patients who applied to Kocaeli University Endocrinology Outpatient Clinic between January 2019 and March 2020 and were followed up with a diagnosis of HT constituted the patient group of our study. 41 patients who did not have any chronic systemic or dermatological disease and were shown to have no thyroid disease by laboratory tests were included as the control group. Demodex intensity in the malar regions of the patient and control groups, which is one of the regions where the parasite is common, was determined using the standardized skin surface biopsy (SSSB) method and compared with each other.

Results: No statistically significant difference was found between the patient and control groups in our study in terms of gender and age distribution. When the patient and control groups were compared in terms of demodex density and SSSB results, a statistically significant difference was found in favor of the patient group ($p < 0.001$, $p = 0.012$, respectively). There was no statistically significant relationship between age, gender, skin type and demodex density in both groups. While a significant correlation was found between the findings of xerosis ($p = 0.010$, $p = 0.011$) and spiny follicular papules ($p = 0.008$, $p = 0.008$) with demodex intensity in either patient or control groups respectively; there was a significant correlation between the symptoms of burning-stinging sensation (p

= 0.028), feeling of dryness ($p = 0.018$), and feeling of roughness ($p = 0.028$) with the density of demodex only in the control group.

Conclusion: As a result of our study it was found that the density of demodex in HT patients was statistically significantly increased compared to a control group of similar age and gender. Accordingly, we thought that the xerotic skin and / or impaired immune responses as a result of autoimmune changes in patients with HT may lead to secondary demodicosis.

Keywords: demodex, demodicosis, autoimmune thyroid diseases, Hashimoto's thyroiditis



9.KAYNAKLAR

1. Izdebska JN, Fryderyk S, Rolbiecki L. *Demodex castoris* sp. nov. (Acari: Demodecidae) parasitizing *Castor fiber* (Rodentia), and other parasitic arthropods associated with *Castor* spp. *Dis Aquat Organ*. 2016;118:1-10.
2. Aytakin S, Yaşar Ş, Göktay F. Demodeks İnfestasyonları. *Türkiye Klin J Dermatol-Spec Top*. 2017;10:169-174.
3. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:440-444.
4. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*. 2014;170:1219-1225.
5. Keleş H, Pancar Yüksel E, Aydın F ve ark. Pre-treatment and post-treatment demodex densities in patients under immunosuppressive treatments. *Medicina (Mex)*. 2020;56:107-112.
6. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:70-73.
7. Forton FM, Germaux E, Thibaut SC ve ark. Demodicosis: descriptive classification and status of Rosacea, in response to prior classification proposed. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:829-832.
8. Contreras-Jurado C, Garcia-Serrano L, Gomez-Ferreria M ve ark. The thyroid hormone receptors as modulators of skin proliferation and inflammation. *J Biol Chem*. 2011;286:24079-24088.
9. Artantaş S, Gül U, Kılıç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;20:158-161.
10. Nutting WB. Hair follicle mites (*Demodex* spp.) of medical and veterinary concern. *Cornell Vet*. 1976;66:214-231.
11. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician*. 2012;86:244-251.
12. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:19-28.
13. Weyers W. Jacob Henle--a pioneer of dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:6-12.

14. Aylesworth R, Vance JC. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:583-589.
15. Palopoli MF, Minot S, Pei D, Satterly A, Endrizzi J. Complete mitochondrial genomes of the human follicle mites *Demodex brevis* and *D. folliculorum*: novel gene arrangement, truncated tRNA genes, and ancient divergence between species. *BMC Genomics*. 2014;15:1124.
16. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*. 1993;128:650-659.
17. Zhao Y, Guo N, Xun M, Xu J, Wang M, Wang D. Sociodemographic characteristics and risk factor analysis of *Demodex* infestation (Acari: Demodicidae). *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12:998-1007.
18. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of *Demodex* mites: Challenges and Solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:764-775.
19. Aytekin S, Yaşar Ş, Göktay F, Güneş P. Spontaneous fluorescence of *Demodex* in the dark. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:359-360.
20. Spickett SG. A preliminary note on *Demodex folliculorum* Simon (1842), as a possible vector of leprosy. *Lepr Rev*. 1961;32:263-268.
21. Moran EM, Foley R, Powell FC. *Demodex* and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35:195-200.
22. Litwin D, Chen W, Dzika E, Korycinska J. Human permanent ectoparasites; recent advances on biology and clinical significance of *demodex* mites: Narrative review article. *Iran J Parasitol*. 2017;12:10.
23. Rather PA, Hassan I. Human *Demodex* Mite: The Versatile Mite of Dermatological Importance. *Indian J Dermatol*. 2014;59:60-66.
24. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:3-6.
25. Elston CA, Elston DM. *Demodex* mites. *Clin Dermatol*. 2014;32:739-743.
26. Ruffli T, Mumcuoglu Y. The Hair Follicle Mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: Biology and Medical Importance. *Dermatology*. 1981;162:1-11.
27. Bikowski JB, Del Rosso JQ. *Demodex* dermatitis: a retrospective analysis of clinical diagnosis and successful treatment with topical crotamiton. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2009;2:20-25.

28. Boge-Rasmussen T, Christensen JD, Gluud B, Kristensen G, Norn MS. *Demodex folliculorum hominis* (Simon): incidence in a normomaterial and in patients under systemic treatment with erythromycin or glucocorticoid. *Acta Derm Venereol.* 1982;62:454-456.
29. Kligman AM, Christensen MS. *Demodex folliculorum*: Requirements for understanding its role in human skin disease. *J Invest Dermatol.* 2011;131:8-10.
30. Akilov OE, Butov YS, Mumcuoglu KY. A clinico-pathological approach to the classification of human demodicosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3:607-614.
31. Aytekin S. Outbreak of *Demodex folliculitis* on the face and upper trunk during 311-nm UVB therapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:236-238.
32. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016;16:712-716.
33. Delfos NM, Collen AF, Kroon FP. *Demodex folliculitis*: a skin manifestation of immune reconstitution disease. *AIDS.* 2004;18:701-702.
34. Douglas A, Zaenglein AL. A case series of demodicosis in children. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:651-654.
35. Kaya S, Selimoglu MA, Kaya OA, Ozgen U. Prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in childhood malnutrition and malignancy. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2013;55:85-89.
36. Karıncaoglu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail.* 2005;27:495-499.
37. Brodell LA, Hepper D, Lind A, Gru AA, Anadkat MJ. Histopathology of acneiform eruptions in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Cutan Pathol.* 2013;40:865-870.
38. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, Pagovitz O, David M. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol.* 2010;49:1018-1023.
39. Forton F, Germaux M-A, Basseur T, et al. Demodicosis and rosacea: Epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:74-87.
40. Akbulatova LK. Demodicosis in man. *Vestn Dermatol Venerol.* 1964;38:34-42.
41. Hsu C-K, Hsu MM-L, Lee JY-Y. Demodicosis: A clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:453-462.

42. 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;21:906-910.
43. Turan N, Kapicioglu Y, Sarac G. The effect of skin sebum, ph, and moisture on demodex infestation in acne vulgaris and rosacea patients. *Turk J Parasitol*. 2017;41:143-147.
44. Koller B, Müller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PloS One*. 2011;6:e16594.
45. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci*. 2016;17.
46. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*. 2007;157:474-481.
47. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:1025-1032.
48. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2012;166:753-760.
49. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol*. 2012;167:1032-1036.
50. Lacey N, Russell Hallinan A, Zouboulis CC, Powell FC. Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol*. 2018;179:420-430.
51. Gazi U, Taylan-Ozkan A, Mumcuoglu KY. Immune mechanisms in human and canine demodicosis: A review. *Parasite Immunol*. 2019;41:e12673.
52. Aşkın Ü, Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of *Demodex folliculorum*: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *Br J Dermatol*. 2010;162:1124-1126.
53. Aytekin S, Göktay F, Yaşar Ş, Gizlenti S. Tips and tricks on Demodex density examination by standardized skin surface biopsy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:126-128.

54. Yun CH, Yun JH, Baek JO, Roh JY, Lee JR. Demodex mite density determinations by standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination and their relations with clinical types and distribution patterns. *Ann Dermatol.* 2017;29:137.
55. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Cambazard F. Reflectance confocal microscopy for cutaneous infections and infestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:754-763.
56. Karadağ Köse Ö, Borlu M. Definition of videodermoscopic features of demodicosis. *Int J Dermatol.* 2019;58:1153-1159.
57. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, et al. Reflectance confocal microscopy vs. standardized skin surface biopsy for measuring the density of Demodex mites. *Skin Res Technol.* 2014;20:435-439.
58. Pampin A, Floristan U, Gamo R, Ascanio ML, Lopez-Estebanz JL. Facial spinulosis caused by *Demodex folliculorum* : diagnostic assessment by means of reflectance confocal microscopy. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:348-350.
59. Marks R, Dawber RPR. Skin surface biopsy: An improved technique for the examination of the horny layer. *Br J Dermatol.* 1971;84:117-123.
60. Garber JR, Cobin RH, Gharib H ve ark. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22:1200-1235.
61. Persani L. Clinical Review: Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:3068-78.
62. Caturegli P, Remigis A, Rose N R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews.* 2014;13:391.
63. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD ve ark. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-499.
64. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM ve ark. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
65. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646-2655.
66. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.

67. Kajantie E, Phillips DIW, Osmond C, Barker DJP, Forsen T, Eriksson JG. Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4953-4956.
68. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: A 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95:1095-1104.
69. McDermott MT. In the Clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 1;151:ITC6-2-ITC6-16.
70. Mikos H, Mikos M, Obara-Moszynska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol.* 2014;65:150-155.
71. Berger A. Th1 and Th2 Responses: What are they? *BMJ.* 2000;321:424.
72. Chiovato L, Bassi P, Santini F ve ark. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1700-1705.
73. Yazgan Aksoy D, Kerimoglu Ü, Okur H. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J.* 2005;52:337-343.
74. Papapetrou PD, MacSween RN, Lazarus JH, Harden RM. Long-term treatment of hashimoto's thyroiditis with thyroxine. *Lancet.* 1972;2:1045-1048.
75. Mullin GE, Eastern JS. Cutaneous signs of thyroid disease. *Am Fam Physician.* 1986;34:93-98.
76. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin Dermatol.* 2006;24:247-255.
77. Törma H, Karlsson T, Michaelsson G, Rollman O, Vahlquist A. Decreased mRNA levels of retinoic acid receptor α , retinoid x receptor α and thyroid hormone receptor α in lesional psoriatic skin. *Acta Derm Venereol.* 2000;80:4-9.
78. Refetoff S, Matalon R, Bigazzi M. Metabolism of L-thyroxine (T₄) and L-triiodothyronine (T₃) by human fibroblasts in tissue culture: evidence for cellular binding proteins and conversion of t₄ to t₃. *endocrinology.* 1972;91:934-947.
79. Dentice M, Luongo C, Huang S ve ark. Sonic hedgehog-induced type 3 deiodinase blocks thyroid hormone action enhancing proliferation of normal and malignant

keratinocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:14466-14471.

80. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. J Am Acad Dermatol. 2003;48:641-659.
81. Bei R, Mentuccia D, Trono P ve ark. Immunity to extracellular matrix antigens is associated with ultrastructural alterations of the stroma and stratified epithelium basement membrane in the skin of Hashimoto's thyroiditis patients. Int J Immunopathol Pharmacol. 2006;19:661-673.
82. Takir M, Özlü E, Köstek O ve ark. Skin findings in autoimmune and nonautoimmune thyroid disease with respect to thyroid functional status and healthy controls. Turk J Med Sci. 2017;47:764-770.
83. Niepomniszcz H, Huaier Amad R. Skin disorders and thyroid diseases. J Endocrinol Invest. 2001;24:628-638.
84. Li Q, Wang B, Mu K, Zhang J-A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes - cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. J Cell Physiol. 2019;234:2204-2216.
85. Vitales-Noyola M, Serrano-Somavilla A, Martinez-Hernandez R ve ark. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:3359-3367.
86. Martin A, Davies TF. T Cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems. Thyroid. 1992;2:247-261.
87. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015;14:174-180.
88. Cuan-Baltazar Y, Soto-Vega E. Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. Autoimmun Rev. 2020;19:102614.
89. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. Clin Immunol. 2017;183:63-74.
90. Chen C, Timerman D, Finnin CY, Gallitano SM. Sparing of the scalp in severe Demodex folliculitis after stem cell transplantation. JAAD Case Rep. 2018;4:1055-1058.
91. Kokaçya M, Kaya Ö, Çöpoğlu Ü, Elmacioğlu S. Prevalence of Demodex spp among alcohol-dependent patients. Cukurova Med J. 2016;41:259-263.
92. Akdeniz S, Bahceci M, Tuzcu AK, Harman M, Alp S, Bahceci S. Is *Demodex*

- folliculorum* larger in diabetic patients? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16:539-541.
93. Arli C, Ozsan M, Gurkan E, Aycan Kaya O, Kokacya S. The incidence of *Demodex folliculorum* in the combination of allergic rhinitis and diabetes mellitus. Iran J Parasitol. 2019;14:459-464.
94. Aytan P, Yeral M, Gereklioğlu Ç ve ark. Demodicidosis accompanying acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Turk J Haematol. 2018;35:313-314.
95. Yagdiran Düzgün O, Aytekin S. Comparison of *Demodex folliculorum* density in haemodialysis patients with a control group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:480-483.
96. Benk Silfeler D, Keskin Kurt R, Kaya OA ve ark. *Demodex folliculorum* in polycystic ovary syndrome patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19:1141-1145.
97. Eroglu S, Cakmakliogullari M, Kal Cakmakliogullari E. Is the presence of *Demodex folliculorum* increased with impaired glucose regulation in polycystic ovary syndrome? J Obstet Gynaecol. 2020;40:546-550.
98. Eser A, Erpolat S, Kaygusuz I, Balci H, Kosus A. Investigation of *Demodex folliculorum* frequency in patients with polycystic ovary syndrome. An Bras Dermatol. 2017;92:807-810.
99. Aydingoz IE, Dervent B, Guney O. *Demodex folliculorum* in pregnancy. Int J Dermatol. 2000;39:743-745.
100. Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T ve ark. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3162-3170.
101. Fathima N, Narne P, Ishaq M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease. Endocrine. 2019;64:591-604.
102. Hu Y, Xu K, Jiang L, Zhang L, Shi H, Cui D. Associations between three CTLA-4 polymorphisms and Hashimoto's thyroiditis risk: An updated meta-analysis with trial sequential analysis. Genet Test Mol Biomark. 2018;22:224-236.
103. Benhatchi K, Jochmanova I, Habalova V, Wagnerova H, Lazurova. CTLA4 exon1 A49G polymorphism in Slovak patients with rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis-results and the review of the literature. Clin Rheumatol. 2011;30:1319-1324.

104. Saverino D, Brizzolara R, Simone R ve ark. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: Relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. Clin Immunol. 2007;123:190-198.
105. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: Differential Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2000;61:1047-1052.
106. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. Clin Dermatol. 2008;26:283-287.
107. Özbağcıvan Ö, Akarsu S, Fetil E. Tip II diabetes mellitus ve tiroid hastalarında gözlenen deri bulguları ve karşılaştırılması. DEÜ Tıp Fakültesi Derg. 2014;28:7-14.
108. Ragusa F, Fallahi P, Elia G ve ark. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33:101367.
109. Roihu T, Kariniemi A-L. Demodex mites in acne rosacea. J Cutan Pathol. 1998;25:550-552.
110. Baysal V, Aydemir M, Yorgancıgil B, Yıldırım M. Akne vulgaris etyopatogenezinde *D. folliculorum*'ların rolünün araştırılması. Türkiye Parazitol Derg. 1997;21:265-268.
111. Aycan ÖM, Otlu GH, Karaman Ü, Daldal N, Atambay M. Çeşitli hasta ve yaş gruplarında Demodex sp. görülme sıklığı. Türkiye Parazitol Derg. 2007;31:115-118.
112. Nutting WB, Green AC. Pathogenesis associated with hair follicle mites (Demodex spp.) in Australian Aborigines. Br J Dermatol. 1976;94:307-312.
113. Arıcı MK, Sümer Z, Toker MI, Erdoğan H, Topalkara A, Akbulut M. The prevalence of *Demodex folliculorum* in blepharitis patients and the normal population. Ophthalmic Epidemiol. 2005;12:287-290.
114. Sędzikowska A, Osęka M, Skopinski P. The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on Demodex mite infection. Arch Med Sci. 2018;14:353-356.
115. Elston DM. Demodex mites: Facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28:502-504.
116. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. Ann Dermatol Vénéréologie. 2011;138:179-183.
117. Moustafa F, Hopkinson D, Huang KE, Feldman S. Prevalence of rosacea in community settings. J Cutan Med Surg. 2015;19:149-152.
118. Pinsenschaum L, Chan DHL, Vogelnest L, Weber K, Mueller RS. Is there a

correlation between canine adult-onset demodicosis and other diseases? Vet Rec.
2019;185:729.



10.EK-1



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KATILIMCI BİLGİLENDİRME FORMU

HASHİMOTO TİROİDİTİ VE DEMODEKS ENFESTASYONU İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?

Katılacağınız çalışmanın amacı; Hashimoto tanılı hastaların derilerinde demodeks olarak adlandırılan bir parazitin yoğunluğunda bir değişiklik 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 siyanoakrilat (Japon yapıştırıcı) ile kaplanmış mikroskop camının 1 cm² lik işaretli alanı derinizde 1 dakika tutulduktan sonra kaldırılması yöntemiyle alınacak olan yüzeysel deri biyopsisi mikroskop altında incelenerek parazitin varlığı ve varsa sayısına bakılacaktır.

Araştırmaya katılmanızın herhangi bir dezavantajı veya riski yoktur. Deri örneği alınan alanlarda birkaç dakikalık hafif bir kızarıklık ve yanma geçicidir. Araştırma kapsamında sizden veya bağlı olduğunuz SGK'dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Mevcut hastalığınız için hastaneye geleceğiniz kontrol tarihlerinde bu incelemeler yapılacaktır, ayrıca randevu almanız gerekmeyecektir. Dolayısıyla 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. Test sonucu derinizde demodeks paraziti saptamamız halinde gerekli tedaviniz düzenlenecektir. Araştırma sonuçları daha sonra bilimsel yayın olarak sunulacaktır.

Çalışma hakkında ben Dr. Ayşe Topçu'ya 262 303 8162 nolu telefondan ulaşım her zaman bilgi alabilirsiniz.

Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları:

Dr. Ayşe Topçu, Kocaeli Üniversitesi Dermatoloji AD, tel: 2623038162

Prof.Dr. Dilek Bayramgürler, Kocaeli Üniversitesi Dermatoloji AD, tel: 2623037004

| | | | |
|---|------------|-----------------------|-------|
| KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için Aydınlatılmış Onam Formu | Belge Kodu | Rev. Tarihi / No.su: | Sayfa |
| | Form 5 | 12.12.18/KÜGOKAEK19.8 | 1/2 |



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: HASHİMOTO TİROİDİTİ VE DEMODEKS ENFESTASYONU İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?

| | 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: |

| | | | |
|---|------------|-----------------------|-------|
| KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için Aydınlatılmış Onam Formu | Belge Kodu | Rev. Tarihi / No.su: | Sayfa |
| | Form 5 | 12.12.18/KÜGOKAEK19.8 | 2/2 |

11.EK-2:

HASTA NO:

**“HASHİMOTO TİROİDİTİ İLE DEMODEKS ENFESTASYONU
İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?”**

KONULU TEZ ÇALIŞMASI HASTA TAKİP FORMU

TARİH: / / 2019

ADI-SOYADI:

TC KİMLİK NO:

YAŞI:

DOSYA NO:

TELEFON:

OTOİMMUN HİPOTİROİDİ SÜRESİ:

ÖZGEÇMİŞ (diğer hastalıklar):

SOYGEÇMİŞ:

İLAÇ ÖYKÜSÜ:

LABORATUVAR

TSH:

sT3:

sT4:

anti-TPO:

anti-TG antikor:

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLDİĞİ ANDAKİ DURUMU

| ÖTİROİD | HİPOTİROİDİK | HİPERTİROİDİK |
|---------|--------------|---------------|
| | | |

ŞİKAYETİ

| | var | yok |
|-------------|-----|-----|
| Kaşıntı | | |
| Yanma-batma | | |
| Kuruluk | | |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Pürüzlülük – rende hissi | | |
| Sivilce benzeri döküntü | | |

DERMATOLOJİK MUAYENE

| FİTZPATRİCK CİLT TİPİ | I | II | III | IV | V | VI |
|-----------------------|---|----|-----|----|---|----|
| | | | | | | |

| | var | yok |
|------------------------------|-----|-----|
| Eritem | | |
| Kserozis | | |
| Foliküler dikensi çıkıntılar | | |
| Papül | | |
| Püstül | | |
| Nodül | | |

YÜZEYEL DERİ BİYOPSİSİ

| | Sağ yanak Sayı / 1cm ² | Sol yanak Sayı / 1cm ² |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | |