

## Rozasea Hastalarında Demodex Spp'nin Araştırılması

### Investigation of Demodex Spp in Patients With Rosacea

Nezahat Koşar<sup>1</sup>, Emine Sabancılar<sup>2</sup>, Djursun Karasartova<sup>1</sup>, A. Semra Güreşer<sup>1</sup>, Aynure Öztekin<sup>3</sup>, M. Kürşat Derici<sup>4</sup>, Umut Gazi<sup>5</sup>, R. Ferda Artuz<sup>3</sup>, Ayşegül Taylan Özkan<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye.

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

<sup>4</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye.

<sup>5</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

**Geliş Tarihi/Received:** 14.10.2019

**Kabul Tarihi/Accepted:** 27.10.2019

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Dr. Nezahat Koşar,

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,

Çorum, Türkiye

e-posta: nezahatkosar@hotmail.com

#### Anahtar Sözcükler:

Rozasea

Demodex Spp

Standart Yüzeysel Deri Biyopsisi

#### Key Words:

Rosacea

Demodex Spp

Standardized Skin Surface Biopsy

Bu çalışma; 20. Ulusal Uluslararası Katılımlı Parazitoloji Kongresinde (25-29 Eylül 2017, Eskişehir) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

#### ÖZ

**Amaç:** Rozasea, yüz bölgesinde çeşitli klinik bulgularla seyreden, değişik alt tipleri olan ve sebebi tam olarak bilinmeyen kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır. *Demodex* spp. rozasea etyolojisinde rol oynadığı düşünülen insan derisinin zorunlu paraziti olan bir akardır. Çalışmanın amacı rozasea tanılı kadın hastalarda demodeks saptanma sıklığını ve rozasea alt tipleri ile parazitin saptanma yoğunluğu arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine Şubat-Aralık 2017 tarihleri arasında rozasea nedeniyle başvuran 27-73 yaş arasındaki 39 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan burun, yanak ve çene derisinden ayrı ayrı olmak üzere birer adet toplamda üç adet örnek standart yüzeysel deri biyopsisi yöntemi ile alınarak ışık mikroskopunda incelenmiştir.

**Bulgular:** Otuz dokuz hastanın 34 (%87,2)'ünde demodeks saptanmıştır. Hastaların 14 (%35,9)'üne eritematotelanjektatik; 25 (%64,1)'ine papülopüstüler rozasea tanısı konulmuştur. Eritematotelanjektatik hasta grubundakilerin 11 (%78,5)'inde, papülopüstüler hasta grubundakilerin 23 (%92)'inde demodeks saptanmıştır. İki grup arasında yapılan istatistiksel analizde demodeks yoğunluğu ile rozasea alt tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,276$ ).

**Sonuç:** Rozasea hastalarında demodeks enfestasyonun yüksek oranlarda görülmesi nedeniyle tanıda araştırılması gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca rozasea alt tiplerinde parazitin etkisini ve hastalığın etiopatogenezini daha iyi ortaya koymak için daha fazla sayıda hasta grubu ile ilave çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

#### ABSTRACT

**Objective:** Rosacea is a chronic inflammatory skin disease of the face with various subtypes and unknown etiology. *Demodex* mite, an obligate parasite of human skin, is thought to play a role in the etiology of rosacea. The aim of this study was to determine the frequency of *Demodex* detection in female patients with rosacea, and the relationship between rosacea subtypes and parasite detection intensity.

**Material and Method:** Thirty-nine female patients aged between 27 and 73 years who applied to the skin and venereal diseases polyclinics of Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital between February and December 2017 were included in the study. A total of three skin samples, one from the nose, cheek and chin, were collected by standard superficial skin biopsy and examined under light microscopy.

**Results:** *Demodex* was detected in 34 of 39 patients (87.2%). Fourteen patients (35.9%) were diagnosed as erythematotelangiectasic rosacea and 25 patients (64.1%) were diagnosed as papulopustular rosacea. *Demodex* was detected in 11 (78.5%) of the erythematotelangiectasic patients and 23 (92%) of the papulopustular patients. There was no significant relationship between *Demodex* density and rosacea subtype in the statistical analysis between the two groups ( $p: 0.276$ ).

**Conclusion:** It should be kept in mind that *Demodex* infestation is high in rosacea patients and should be investigated in diagnosis. Further studies are needed with more patient groups in order to better determine the efficacy of the parasite in rosecea subtypes and the etiopathogenesis of the disease.

## Giriş

Rozasea, yüzdeki cilt üzerinde gelişen papül, püstül, eritem, geçici eritem (flushing) ve telenjektazi ile karakterize kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2). Rozasea prevalansı %1 ile %22 arasında değişmekte olup ekstrakutan cilt değişiklikleri hastaların sosyal yaşamını olumsuz etkilemekte ve yaşam kalitesini ciddi anlamda bozmaktadır (1-3). Hastalığın klinik görünümüne göre farklı alt tipleri bulunmaktadır ve eritematotelenjektatik tip rozasea en sık gözlenen alt tiptir (4,5).

Hastalık prevalansı kadınlarda ve özellikle 50'li yaşlarda tepe noktasına ulaşmaktadır (1,2,5-8). Ayrıca açık tenlilerde (deri fototipi 1-3) daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5,8).

Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte ultraviyole maruziyeti ile özellikle eritematotelenjektatik tip rozasea şiddeti arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (9). Rozaseanın sigara-alkol tüketimi, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, depresyon, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, anksiyete bozukluğu, dislipidemi, diyabet, migren, romatoid artrit, ülseratif kolit ve demans gibi birçok sistemik hastalıkla birlikteliği de bildirilmiştir (6,8,10-12).

*Trombidiformes* takımının *Demodicidae* familyasının bir üyesi olan *Demodex spp*, solucan benzeri gövde, dört çift kısa bacak ve halkalı yapıda abdomene sahip mikroskobik olarak görülebilen ufak (0,1-0,4mm) insan folikül akarıdır (16,17). Demodeks cinsinin sadece iki türü insanda hastalık etkeni olarak bulunmuştur; *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis*. Fotofobik olan bu akarların üreme döngüleri karanlıkta gerçekleşir. On beş gün süren yaşam evresinin tümünü kıl folikülleri ve derinin yağ bezleri içerisinde geçirirler (18-21).

Demodeks, enfeste ettiği bölgelerde ortaya çıkardığı çeşitli klinik belirtilerin yanı sıra, insanların çoğunda asemptomatik olarak da bulunabilen, zorunlu bir deri parazittir. Son yıllarda, *Demodex spp*. enfestasyonu ile rozasea arasında ilişki olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (13-15). Rozasea dışında akne, komedon, blefarit, kafa derisinde anormallikler gibi birçok dermatit tipi ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir (16). Demodeks tanısında selofan bant, deri kazıntısı, komedon ekstraksiyonu, normal deri biyopsisi, siyanoakrilik yapışkan ile yapılan yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) ya da konfokal mikroskopi gibi yöntemler kullanılmaktadır (22-24).

Bu çalışmada rozasea tanısıyla gelen hastalardan alınan SYDB örneklerinde demodeks saptanma sıklığı ve rozaseanın farklı iki alt tipi olan eritematotelenjektatik tip (ETR) ile papülopüstüler tip (PPR) de parazitin saptanma yoğunluğu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Şubat -Aralık 2017 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine rozasea şikayeti ile başvuran ardışık 39 erişkin kadın hasta dahil edildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve "Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu" doldurularak onayları alındı.

Hastaların ETR veya PPR tipi rozasea tanısı (Şekil 1) iki Dermatoloji Uzmanı tarafından onaylandıktan sonra SYDB yöntemi ile burun, yanak ve çene derisinden ayrı ayrı olmak üzere toplamda üç adet cilt örneği alındı. Örnek alınacak bölgeler önce alkol ile dezenfekte edilip ardından kurulandı. Temiz bir lam üzerine bir damla siyanoakrilat damlatıldıktan sonra lam etken araştırılan bölgeye yapıştırıldı. Yaklaşık bir dakika beklendikten sonra lam yavaşça yerinden kaldırıldı. Lamın örnek alınan bölgesine 2-3 damla immersiyon yağı damlatılıp lamelle kapatılarak ışık mikroskopunda 10X ve 40X büyütmede incelendi. Preparatlar demodeks sayısı, yoğunluğu ve motilitesi açısından değerlendirildi. Alınan örneklerde tespit edilen demodeks yoğunluğu (Dd) cm<sup>2</sup> de görülen parazit yoğunluğuna göre negatif (0/cm<sup>2</sup>), 1+ (1/cm<sup>2</sup>), 2+ (2/cm<sup>2</sup>), 3+ (3-4/cm<sup>2</sup>) ve 4+ (≥5/cm<sup>2</sup>) olarak derecelendirildi.



Şekil 1. Rozasea tanılı hastalar (sol: PPR, sağ ETR), Çorum, 2017.

Hastalardan ayrıca, demodekse bağlı rozaseayı diğer otoimmün hastalıklardan ayırt etmek amacıyla kan alınarak, hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), Romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikorlar (ANA), anti-double stranded DNA antikorlar (anti-dsDNA) testleri de çalışıldı.

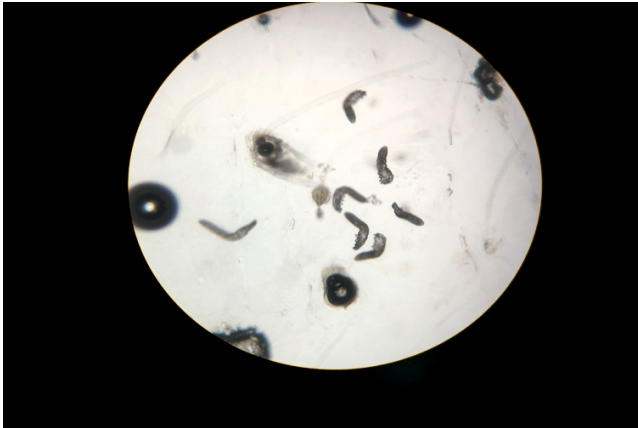
Veriler, SPSS 20 paket programı ile değerlendirildi. Tüm hastaların klinik parametrelerinin ortalaması ve standart sapması hesaplandı. Gruplar arası farklılıkların tespitinde normal dağılım gösterenlerde iki grup için Student t-testi, ikiden fazla grup olduğunda ANOVA testi, göstermeyenlerde iki grup için Mann Whitney U, ikiden

fazla grupta ise Kruskal Wallis testi; kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde düzenlendi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 39 kadın hasta, 27-73 yaşları arasındaydı. Yaş ortalaması 47.65 olarak hesaplandı.

Otuz dokuz hastanın 34 (%87,2)'ünde demodex saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Demodex Spp'nin mikroskopta görünümü, Çorum, 2017.

Hastaların %48,71'inde herhangi bir ek hastalık belirlenemezken, %51,29'unda bronşial astım, hipotiroidi, hipertansiyon ve diyabet gibi çeşitli sistemik hastalıkların olduğu tespit edildi.

Hastaların dermatolojik muayenesinde 14 (%35,9)'üne ETR; 25 (%64,1)'ine PPR tanısı konuldu (Şekil 1). ETR grubundaki rozasealı hastaların 11 (%78,5)'inde demodex paraziti saptandı ve yoğunluğu 4 (%36,35)'ünde 1+; 3

(%27,3)'ünde 2+; 4 (%36,35)'ünde 4+ olarak belirlendi. PPR grubu rozasealı hastaların 23 (%92)'ünde demodex pozitif bulundu ve bunların: 4 (%17,4)'ünde 1+; 4 (%17,4)'ünde 2+; 5'inde (%21,7) 3+; 10 (%43,5)'ünde 4+ olarak saptandı. İki grup arasında yapılan istatistiksel analizde Dd ile rozasea alt tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p:0,276$ ). ETR ve PPR grubundaki bireylerin demodex yoğunluk oranları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Rozasea türü	Demodex yoğunluğu					Toplam n (%)	$p=0,276$
	Negatif n (%)	1 Pozitif n (%)	2 Pozitif n (%)	3 Pozitif n (%)	4 Pozitif n (%)		
ETR	3 (7,7)	4 (10,3)	3 (7,7)	-(-)	4 (10,3)	14 (35,9)	
PPR	2 (5,1)	4 (10,3)	4 (10,3)	5 (12,8)	10 (25,6)	25 (64,10)	
<b>Toplam</b>	<b>5 (12,8)</b>	<b>8 (20,5)</b>	<b>7 (17,9)</b>	<b>5 (12,8)</b>	<b>14 (35,9)</b>	<b>39 (100,00)</b>	

Tablo 1. Rozasea alt türüne göre Demodex Spp yoğunluğu, Çorum, 2017.

Hastalarda çalışılan laboratuvar testlerinin sonuçları normal sınırlarda tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Rozasea erişkinlerde sık görülen, sıklıkla yüzün orta bölgesini etkileyen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber pek çok etyolojik faktör üzerinde durulmaktadır. İmmün sistemle birlikte sinir sistemindeki regülasyon bozukluğunun patogeneze katkıda bulunduğu, pek çok çevresel etmenin (UV, sıcak ve soğuk yiyecekler, baharatlı ve acı yiyecekler, alkollü içecekler, kişisel hijyenine dikkat edilmemesi gibi) yanı sıra kalıtsal ve kronik hastalıkların da tetikleyici faktör olarak aşırı duyarlı bir deriye yol açtığı veya rozaseayı şiddetlendirdiği bildirilmektedir (25-29).

	ETR		PPR		Toplam		$p$
	ort $\pm$ SS (medyan)	min-max	ort $\pm$ SS (medyan)	min-max	ort $\pm$ SS (medyan)	min-max	
Yaş	45,54 $\pm$ 12,01 (44)	29-70	48,74 $\pm$ 12,18 (46,5)	27-73	47,65 $\pm$ 12,063 (46)	27-73	0,610
Beyaz küre sayısı (WBC)	7544,6 $\pm$ 1364,9 (7940)	4790-9320	7338,7 $\pm$ 1745,4 (7050)	4480-11870	7411,0 $\pm$ 1605,4 (7100)	4480-11870	0,786
Hemoglobin	13,59 $\pm$ 0,893 (13,8)	12-15	12,91 $\pm$ 1,208 (13,05)	10-15	13,15 $\pm$ 1,14 (13,4)	10-15	0,116
Sedimentasyon	13,94 $\pm$ 9,877 (8)	2-34	15,29 $\pm$ 12,081 (11)	1-35	14,81 $\pm$ 11,233 (11)	1-35	0,761
C reaktif protein	7,04 $\pm$ 5,232 (5,2)	3,1-17,8	6,12 $\pm$ 5,167 (3,22)	3,1-21,8	6,44 $\pm$ 5,136 (3,3)	3,1-21,8	0,828
Romotoid faktör	11,12 $\pm$ 4,810 (11)	0,4-23,4	14,6 $\pm$ 14,387 (11,2)	9,1-79,2	13,3 $\pm$ 11,949 (11)	0,4-79,2	0,573
Anti nükleer antikor	0,64 $\pm$ 0,443 (0,49)	0,3-1,6	0,56 $\pm$ 0,365 (0,5)	0,24-1,7	0,595 $\pm$ 0,3900 (0,5)	0,24-1,7	0,987
Anti-dsDNA	34,07 $\pm$ 28,081 (36,02)	4,21-93,75	38,20 $\pm$ 30,778 (37,66)	0,9-98,32	36,75 $\pm$ 29,531 (36,02)	0,9-98,32	0,633

Tablo 2. Rozasea alt türlerine göre hastaların yaş ve laboratuvar sonuçlarının dağılımı, Çorum, 2017.

Rozasea, klinik bulgular temel alınarak National Rozasea Society (NRS) tarafından dört alt tipe ayrılmıştır: ETR,PPR, fimatöz rozasea ve oküler rozasea (30). Demodeks enfestasyonları ise “insan demodikozisi” olarak adlandırılır ve Chen ve Plewig tarafından primer ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (31). Primer demodikozis, spinulat demodikozis (SD),papülopüstüler demodikozis (PPD) ve nodülokistik/konglobat demodikozis olarak da üç grupta sınıflandırılmıştır. Sekonder demodikozis lösemi ve HIV enfeksiyonu gibi immünoşüpresyon yapan hastalıklarda ya da immünoşüpresif tedavi alan hastalarda artmış demodeks akarı ile ilişkilendirilmiştir (32).

Primer demodikozis tiplerinden biri olan SD, başlıca kıl foliküllerini tutan, beyaz-sarımsı, dikensi skuamlar gözlenen, hafif bir enflamasyonla karakterize bir cilt tutulumudur. Bu formda NRS tarafından yapılan rozasea sınıflandırmasındaki dört klinik alt tipten farklı olarak enflamasyon bulunmaz veya çok az bulunur. SD akarisitlerle tedavisi önerilen bir formdur. PPD ise daha çok yüzü etkileyen, eritem, skuam ve papülopüstüllerle karakterize, enflamasyonun ilk gruba göre daha yoğun, akar sayısının ise nispeten daha az olduğu, ağız, göz ve kulak bölgesinde gözlenen cilt tutulumudur. Bu form Forton'a göre papülopüstüler rozasea ile aynı hastalıktır (32).

Bu kavram karmaşasına rağmen rozaseanın demodeks dışı etyolojik nedenleri olduğu gibi her demodeks enfestasyonu da rozaseaya neden olmamaktadır. Rozasealı hasta ve kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda, rozaseanın demodeks ile ilişkili olduğu, hastaların kıl foliküllerinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla sayıda *D. folliculorum* türleri saptandığı tespit edilmiştir (33).

Rozaseanın demodeksle ilişkili olabileceğinin saptanması, farklı rozasea alt tiplerinden hangisi ile parazitin daha fazla ilişkili olduğu sorusunu akıllara gelmiştir. Çeşitli

çalışmalarda, Dd'nin PPR'li hastaların yanaklarında, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15,34-38). Çalışmamızda PPR'li hastalarda, ETR'li hastalara göre akar yoğunluğunun daha fazla olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen, rozaseanın bu iki klinik alt tipinde Dd'ler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,276$ ).

Ülkemizden yapılan çalışmalarda Yücel ve ark. rozasealı 19 kadın, dokuz erkek toplam 28 hastanın yüz bölgesinden alınan kazıntı örneklerinin 17 (%60,7)'sinde *Demodex spp.* saptamıştır (14). Aycan ve ark. çeşitli hasta ve yaş gruplarında SYDB yöntemi ile yaptıkları çalışmalarında; rozasealı 117 hastanın 72 (%61,5)'sinde *Demodex spp* bulmuşlardır (39). Bizim çalışmamızda da ülkemiz literatürü ile uyumlu şekilde rozasealı hastalarda %87,2 gibi yüksek bir oranında demodeks saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca rozasea tanısında kullanılan bazı laboratuvar parametreleri ile rozasea tipi arasındaki ilişki de araştırılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Hasta sayısının azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Sonuç olarak, rozasea tanısında ve sınıflamasında gelişmelerin devam ettiği, bu alanda daha çok çalışmaya ve daha çok bilgiye ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Demodeksin geçici parazitlik yapmasından, rozasea patogenezi ve klasifikasyonunda standartizasyonun tam olarak sağlanamamasından dolayı çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen rozasealı hastalarda demodeks oldukça yüksek bir oranda pozitif olarak saptanmıştır. Bu nedenle rozasea ön tanılı hastalarda demodeks akarı araştırılması unutulmamalıdır. Rozasea ve demodikozis sınıflandırmasının standardize edilmesi ve yapılacak geniş katılımlı kontrollü çalışmalar demodeks ile rozasea hastalığı arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

## Kaynaklar

- 1- Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, et al. Rozasea: a Clinical Review. *Dermatol Reports* 2016;8:6387.
- 2- Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rozasea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;28:CD003262.
- 3- Tan J, Berg M. Rozasea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:27-35.
- 4- Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, et al. Prevalence of rozasea in the general population of Germany and Russia -The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:428-434.
- 5- Moustafa F, Hopkinson D, Huang KE, et al. Prevalence of rozasea in community settings. *J Cutan Med Surg* 2015;19:149-152.
- 6- Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. A study on the epidemiology of rozasea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012;167:598-605.
- 7- Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rozasea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol* 2010;90:269-273.
- 8- Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rozasea: updated data. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:179-183.
- 9- Bae YI, Yun SJ, Lee JB, et al. Clinical evaluation of 168 korean patients with rozasea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol* 2009;b21: 243-249.
- 10- Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rozasea: a cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatol* 2015;151:1213-1219.)
- 11- Yorulmaz A, Kulcu SC. *Helicobacter pylori* and inflammatory skin diseases. *World J Dermatol* 2015;4:120-8.

- 12- Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rozasea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:786-792.
- 13- Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, et al. Demodex mites in acne rozasea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatol* 2017;58:26-30.
- 14- Yücel A, Yılmaz M. Investigation of the prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in rozasea patients. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2013;37:195-198.
- 15- Zhao YE, Wu LP, Peng Y, et al. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rozasea. *Arch Dermatol* 2010;146:896-902.
- 16- Patrick R Murray, Ken S Rosenthal, Michael A Pfaller. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı, Elsevier, 2010; 899-901
- 17- Tilki E , Zeytun E ve Doğan S , (2017) "Demodicidae familyasının (Acari) tür listesi", III. International Congress on Zoology and Technology, Afyonkarahisar, Türkiye, 81.
- 18- Mathieu EM, Wilson BB. Mites (Including Chiggers). (Ed LM Gerald, EB John, D.Raphel) Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 50 th Ed Vol II USA 2000. p. 2980.
- 19- Markell E.K, Voge M, John D.T. *Medical Parasitology*, 7 th Philadelphia Ed WB Saunders Company USA 1992. p. 348.
- 20- Yazar S, Özcan H, Çetinkaya Ü. Üniversite öğrencilerinde Selofan- Bant yöntemiyle Demodex sp araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2008; 32: 238-240.
- 21- Özçelik S. Allerjik ve Dermatit nedeni olabilen akarlar. *Parazitolojide Artropod hastalıkları ve Vektörler*. *Türkiye Parazitoloj Derg* 1997; 13: 349-353.
- 22- Rather PA, Hassan I. Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol* 2014;59:60-66.
- 23- Dhingra KK, Saroha V, Gupta P, Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions—A coincidence or an etiologic correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. *Pathol Res Pract* 2009;205:423-6.
- 24- Yun CH, Yun JH, Baek JO, et al. 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
- 25- Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rozasea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:4-15.
- 26- Two AM, Wu W, Gallo RI, et al. Rozasea part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:749-758.
- 27- Dahl MV. Rozasea: pathogenesis, clinical features, and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/rozasea-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>. Nov 21.2017.
- 28- Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New sights into rozasea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:15-26.
- 29- Woo RY, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rozasea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci* 2016;17:1562.
- 30- Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and rozasea. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:43-52.
- 31- Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2014;170:1219-1225.
- 32- Forton FM. Papulopustular rozasea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:19-28.
- 33- Skrlin J, Richter B, Basta-Juzbaisic A, et al: Demodicidosis and rozasea. *Lancet* 1991;337:734.
- 34- Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rozasea: a casecontrol study using standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128: 650-659.
- 35- Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rozasea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28: 443-448.
- 36- Abd-El-Al AM, Bayoumy AM, Abou Salem EA. A study on Demodex folliculorum in rozasea. *J Egypt Soc Parasitol* 1997;27: 183-195.
- 37- Erbagci Z, Ozgoztasi O. The significance of Demodex folliculorum density in rozasea. *Int J Dermatol* 1998;37: 421-425.
- 38- El Shazly AM, Ghaneum BM, Morsy TA et al. The pathogenesis of Demodex folliculorum (hair follicular mites in females with and without rozasea). *J Egypt Soc Parasitol* 2001;31: 867-875
- 39- Aycan ÖM, Otlı GH, Karaman Ü, Daldal N, Atambay M. Çeşitli hasta ve yaş gruplarında Demodex sp görülme sıklığı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2007; 31: 115-118.