

Rozase Tedavisinde %5 Permetrin Krem İle %0.75 Metronidazol Jel'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

A COMPARISON OF EFFICACY OF 0.75% METRONIDAZOLE GEL AND 5% PERMETHRIN CREAM IN THE TREATMENT OF ROSACEA

Kenan AYDOĞAN*, Emel BÜLBÜL BAŞKAN*, Şükran TUNALI**

* Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, BURSA

Özet

Amaç: Bu çalışmada amaç klinik ve histopatolojik olarak demodetik rozase tanısı konan olgularda %5 permetrin krem ve %0.75 metronidazol jelin rozase şiddet skoruna ve lezyonlardan demodex eradikasyonu üzerine olan etkileri karşılaştırmaktır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı.

Materyel ve Metod: 13'ü eritematölenjiektazik (ETR), 17'si papulopüstüler (PPR) toplam 30 rozaseli olguda %5 permetrin krem ile 15'i ETR 15'i PPR toplam 30 rozaseli olguda %0.75 metronidazol jel uygulandı. Rozase şiddet skorunda dört kriter (eritem, papül sayısı, püstül sayısı ve telenjiektazi) 0-3 şiddet skalasına göre kullanıldı. %5 permetrin krem günde bir kez, %0.75 metronidazol jel günde 2 kez toplam olarak 12 hafta uygulanan olgular iki haftada bir kontrole çağrılarak rozasea şiddet skoru belirlendi. Tedavi bitiminde lezyon tiplerine göre iyileşme yüzdeleri saptandı ve lezyonlardan Demodex arandı.

Bulgular: Tedavi esnasında permetrin uygulanan 3, metronidazol uygulanan 4 olgu tedaviye uyumsuzluk, ek ilaç kullanımı, kontrollere gelmeme gibi nedenlerle çalışma dışı bırakılarak klinik ve parazitolojik inceleme sırasıyla 27 ve 26 hastada değerlendirilip karşılaştırıldı. Tedavi sonunda klinik tipe göre ortalama iyileşme oranları karşılaştırıldığında; orta derecede iyileşme gösteren ETR olgularında %5 permetrin kullanılanlardaki iyileşme oranı (%59.9±8.4), %0.75 metronidazol jel kullanılanlardaki orana (%49.9±10.1) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken (p=0.02), orta derecede iyileşme gösteren PPR olgularında her iki ilaç (permetrin: %59.3±8.4, metronidazol jel: %63±9.6) arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki tedavi grubu ilaçları iyi tolere etmişlerdi. Tedavi sonunda permetrin uygulanan grupta

Geliş Tarihi: 15.09.2000

Yazışma Adresi: Dr.Kenan AYDOĞAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, 16059, Görükle, BURSA

Summary

Purpose: The purpose of the study was to compare the effects of 5% permethrin cream and 0.75% metronidazole gel on rosacea severity score and the eradication of Demodex from the lesions in patients diagnosed as demodectic rosacea both clinically and histologically.

Place of the study: Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Dermatology

Material and Methods: 5% permethrin cream was applied to a total of 30 patients including 13 patients with erythematotelangiectatic rosacea (ETR), 17 patients with papulopustular rosacea (PPR) and 0.75% metronidazole gel was applied to a total of 30 patients including 15 patient with ETR, 15 patients with PPR. Four criteria for the rosacea severity score (erythema, number of papules, number of pustules and telangiectasia) were compared before and after the therapy according to the 0-3 severity scale. The rosacea severity score was determined every two weeks in the patients who were given 5% permethrin cream once a day and 0.75% metronidazole gel twice a day for a total of 12 weeks. At the end of the treatment the rates of healing were determined and Demodex was detected from the lesions.

Results: Three of the permethrin group and 4 of the metronidazole group were dropped out of the study because of discordance, concomitant use of other drugs and not attending to control visits. The remaining 27 and 26 patients, were compared by clinical and parasitologic parameters. At the end of the treatment, the rates of healing were compared according to the clinical types. The rate of healing in 5% permethrin group (59.9±8.4%) among the mildly healing ETR cases was significantly higher than 0.75% metronidazole gel (49.9±10.1%) (p=0.02) group. On the other hand, the difference between the efficacy of two drugs was not significant among the mildly healing PPR cases. (Permethrin; 59.3±8.4%, metronidazole; 63±9.6%). Both groups tolerated the drugs well. At the end of treatment, Demodex was eradicated from the skin in 18 cases from permethrin group (66.6%) and 9 from metronidazole group (34.6%). The difference was found to be statistically significant (p< 0.05).

18 (%66.6), metronidazol uygulanan grupta ise 9 olguda (%34.6) deri kazıntısında Demodex eradikasyonu sağlandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: 1) Rozasede %5 permetrin kremin Demodex üzerine akaroidal etkisi ile birlikte antiinflamatuvar etkilerinin de olabileceği ve tedavide yeni bir alternatif ilaç özelliği taşıyabileceği, bu nedenlerle de Demodexlerin patogenezdaki rolünün desteklendiği; 2) Rozasenin PPR formunun tedavisinde %5 permetrin krem %0.75 metronidazol jel kadar etkili iken, ETR formunda ise metronidazolden daha üstün olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Rozase, Permetrin, Metronidazol, Demodex folliculorum

T Klin Dermatoloji 2001, 11:94-101

Conclusion: It is concluded that 1) 5% permethrin cream could have antiinflammatory effects in addition to acaricidal effects and it might be an alternative therapeutic regimen in the treatment of rosacea; and that these results confirm the role of Demodex in the pathogenesis; 2) 5% permethrin cream is more efficient than metronidazole gel in the ETR form, while its efficiency is equivalent in the PPR form.

Key Words: Rosacea, Permethrin, Metronidazole, Demodex folliculorum

T Klin J Dermatol 2001, 11:94-101

Rozase yüzde flushing epizodları, telenjektazi ve simetrik rekürren inflamatuvar papül ve püstüllerle karakterize bir hastalıktır (1). Genellikle orta yaştan sonra yüzün orta kesimlerinde daha çok kadınlarda görülen, fakat erkeklerde daha şiddetli seyreden bu kronik inflamatuvar hastalığın erite-matötelenjektazik, papulopüstüler ve hiperplastik/ glandüler rozase gibi klinik tipleri vardır (2,3).

Rozasenin etyolojisi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Endokrin bozukluklar, vazomotor stimuluslar, fokal enfeksiyon odakları, psikojenik etkiler, seboreik yapı, sıcaklık ve güneş ışığı gibi fiziksel faktörler üzerinde durulmaktadır (1-3). Ayrıca özellikle papulopüstüler rozasede kıl folliküllerinde kontrol gruplarına göre fazla miktarda saptanan Demodex Folliculorum'un provokatif bir faktör olduğu ifade edilmektedir (2-13).

Rozasede topikal ajanlar uzun süreli kullanılmakta olup tam bir remisyona devamlılığını sistemik antibiyotiklere göre daha az oranda sağlayabilmektedir. Daha potent topikal ajanların tedaviye girmesi memnuniyet vericidir (3,9,11).

Geniş spektrumlu antiparaziter ve antibakteriyel etkili bir ajan olan metronidazol, rozasede topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Orta şiddetteki rozasede etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Papül ve püstüllerde etkili ancak eritem, telenjektazi veya flushing etkisizdir (14).

Rozaseye benzeyen Demodicidosis'in %5 (15,16) ve %1'lik permetrin krem (17,18) ile

başarılı tedavilerin bildirilmesi, demodektik rozasede topikal permetrin kullanımının klinik denemelerini akla getirmiştir. Literatür incelemesinde Aralık 1966-Haziran 2000 yılları arasında kapsayan dönemde, konu ile ilgili olarak tek pilot çalışmayı Signore ve Park (19) 6 papulopüstüler rozaseli hastada yapmıştır.

Biz bu çalışmada demodektik rozaseli olgularımızda %5 permetrin krem ile %0.75 metronidazol jel'in klinik bulgulara ve Demodex eradikasyonu üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı ve Demodex Folliculorum'un patogenezdaki rolünü literatür verileri ile tartışmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Aralık 1999-Haziran 2000 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak rozase tanısı alan 37-64 yaşları arasında 17'ü (%56.7) kadın, 13'ü (%43.3) erkek toplam 30 olgu %5 permetrin krem uygulanacak grup olarak, 33-62 yaşları arasında 16'sı (%53.3) kadın, 14'ü (%46.7) erkek toplam 30 olgu da %0.75 metronidazol jel uygulanacak grup olarak çalışmaya alındı. Her hastaya onay formu imzalatıldı. Olgular aşağıdaki kriterlere göre seçildi.

- * Gebe olmamalı ve 14 yaşından büyük olmalı,
- * 2-3 hafta öncesinde topikal ya da sistemik steroid kullanmamalı,
- * Haftalar öncesinde topikal ve sistemik an-

Tablo 1. Rozase şiddet skoru

	Şiddet skalası			
	0	1	2	3
Eritem	Lezyon yok	Hafif derece	Orta derece	İleri derece
Papül sayısı	0	1-10	11-20	>20
Püstül sayısı	0	1-10	11-20	>20
Telenjiektazi	Lezyon yok	Hafif derece	Orta derece	İleri derece

Tablo 2. Hastalara ait demografik ve klinik bilgileri

	%5 Permetrin grubu			%0.75 Metronidazol grubu		
	ETR	PPR	Toplam	ETR	PPR	Toplam
Cins						
Erkek	8	4	12	5	7	12
Kadın	4	11	15	8	6	14
Toplam	12	15	27	13	13	26
Ortalama						
Yaş (yıl)	47.7 (31-61)	42.7 (34-64)		45.1 (33-62)	45.3 (36-60)	
Hastalık süresi (yıl)	2.4 (0.6-5)	2.6 (0.5-8)		2.9 (1-5)	2.8 (1-7)	
Şiddet skoru*	7.7 (6-10)	7.4 (6-10)		7.4 (6-9)	7.7 (6-10)	

ETR: Eritematotelenjiektatik rozase

PPR: Papulopüstüler rozase

* : 0-3 şiddet skalasında eritem, telenjiektazi derecesi, papül ve püstül sayısı değerlendirilmiştir.

tibiyotik kullanmamalı,

* Rozase şiddet skoru 6 ve üzerinde olmalı,

* ETR veya PPR olmalı,

* Demodektik rozase olmalı (cm²'de en az 3 Demodex) (7,13).

Her iki tedavi grubunda cm²'de folliküler skuamalar, inflamatuvar papül ve püstüllerden kazınan materyal %20'lik KOH ile muamele edilerek mikroskopta (x100, x400) incelendi. Mikroskop alanında görülen parazit sayısı tespit edildi. Her bir hasta için 3-4 preparat hazırlandı. Bir alanda 1-2 Demodex görülmesi (+), 3-5 Demodex görülmesi (++) , 5'ten fazla parazit tespiti ise (+++) olarak değerlendirildi. Literatürde follikül başına ya da cm²'de 1-2 parazitin normalde de bulunabileceği bildirildiğinden (7,13) çalışmanın başında ve sonunda (++) ve (+++) olan değerler patolojik ve anlamlı olarak ele alındı. Saptanan Demodex folliculorumlar fotoğraflandı (Şekil 1). Tedavi için %5 permetrin kremin için günde 1 kez ,%0.75

metroni-dazol jelin ise günde iki kez uygulanması önerildi. Tedavi 12 hafta süre ile uygulandı. 2 haftada bir kontrollere çağrılan tüm olgularda klinik, şiddet skoru ile değerlendirilirken tedavi sonunda klinik formlara göre iyileşme yüzdeleri belirlendi ve lez-yonlarda da Demodex varlığı araştırıldı. Klinik tablo tedavi öncesi ve sonrası fotoğraflandı. Rozase şiddet skorunda 4 kriter (eritem, papül sayısı, püstül sayısı ve telenjiektazi) 0-3 şiddet skalasına göre değerlendirildi (Tablo 1). Tedavi sonunda her iki tedavi grubunda klinik formlara göre rozase şiddet skorundaki değişimler ortalama iyileşme yüzdeleri olarak karşılaştırıldı. Tüm olguların tedavi sonrası izlemleri sürdürüldü.

Biyoistatistiksel analizlerde; 1) Her iki tedavi grubunun demografik ve klinik özellikleri "Kolmogorov-Smirnov" iki örnek testi ile, 2) Ortalama iyileşme yüzdeleri "Mann-Whitney U Testi" ile, 3) Demodex eradikasyon oranları ve yan etkiler "Fisher exact test" ile karşılaştırıldı.

Tablo 3. Tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

Klinik tip	Tedavi	Hasta sayısı (n)	Ortalama iyileşme (%) ±SD	p
ETR	P	12	59.9± 8.4	0.02
	M	13	49.9±10.1	
PPR	P	15	59.3±8.4	>0.05
	M	13	63.0±9.6	

ETR: Eritematötelenjiyektatik rozase

PPR: Papulopüstüler rozase

P : %5 permetrin krem

M : %0.75 metronidazol jel

Tablo 4. Tedavi sonunda deri kazıntısında Demodex sonuçları ve yan etkiler

	Kazıntıda Demodex Pozitifliği				Yan etkiler				
	Başlangıç n	Bitiş	Eradikasyon n	Toplam	Deskuamasyon	Yanma	Kaşınıntı	Kızarıklık	Toplam
%5 permetrin (12 ETR,15 PPR)	++ (5) +++ (3) ++ (1)	++ ++ +++							
Toplam	9		18 (%66.6) (8 ETR,10 PPR)	27	5 ^a	3 ^b	5 ^a	3 ^b	8
%0.75 metronidazol (13 ETR,13 PPR)	++ (10) +++ (4) ++ (3)	++ ++ ++							
Toplam	17		9 (%34.6) (4 ETR, 5 PPR)	26	4	5	3 ^c	3 ^c	12

++: deri kazıntısında 3-5 demodex, +++: >5 demodex.

() içindeki sayılar hasta sayısını göstermektedir.

a, b, c: aynı hastalar anlamında kullanıldı.

Bulgular

Tedaviyi tamamlayan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Permetrin ve metronidazol ile tedaviyi tamamlayan gruplardaki hastalar cins, ortalama yaş, hastalık süresi ve tedavi öncesi rozase şiddet skoru açısından farklı değillerdi ($p>0.05$). Olgular iki haftada bir kontrollerle değerlendirildiğinde lezyonlu alana uygulanan %5 permetrin krem ve %0.75 metronidazol jel ile tedrici olarak iyileşme görülmüştür. Permetrin uygulanan üç olguda (1 ETR, 2 PPR), metronidazol uygulanan dört olguda (2 ETR, 2 PPR), tedavilerinin 2. haftalarından sonra uyumsuzluk, ek ilaç kullanımı ve kontrollere gelmeme

nedeniyle çalışmadan çıkarılarak sadece yan etkiler konusunda değerlendirmeye alındı. Klinik ve parazitolojik incelemeye sırasıyla 27 ve 26 olgu üzerinden devam edildi. 12 haftanın sonundaki lezyon tipine göre tedavi sonuçları incelendiğinde; ortalama iyileşme oranları ETR'de %5 permetrin kullananlarda %59.9±8.4 (%50-75), %0.75 metronidazol jel kullananlarda %49.9±10.1(%33.3-62.5) idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$). PPR'de her iki ilaç arasında ortalama iyileşme yüzdeleri (şiddet skorlarındaki azalma yüzdelerinin ortalaması) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 3). Tedavi sonunda deri kazıntısında Demodex



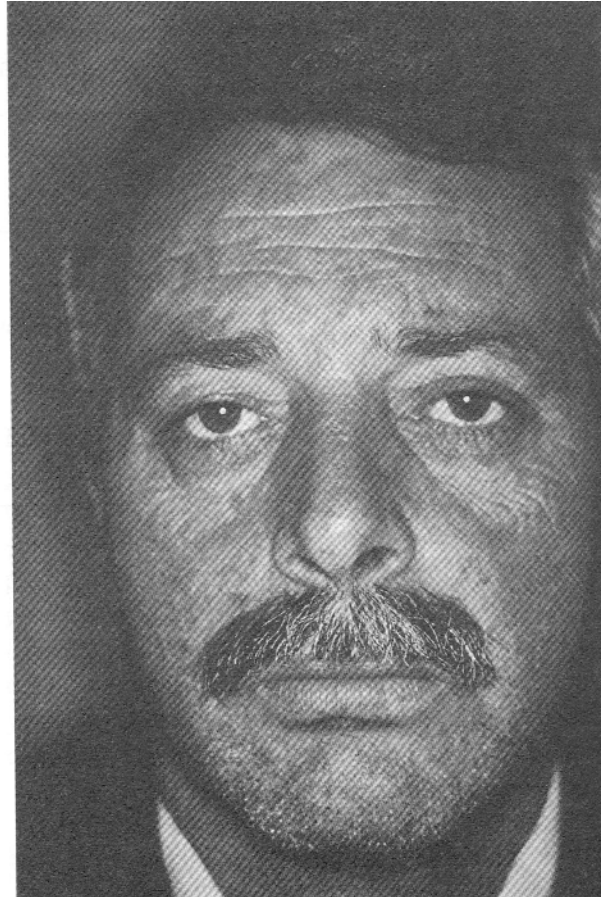
Şekil 1. Deri kazıntısında %20 KOH preparasyonunda Demodex Folliculorum (x100).



Şekil 2. Eritematotelenjiektatik rozaseli bir hastanın %5 permetrin krem ile tedaviden önceki görünümü.



Şekil 3. Olgunun %5 permetrin krem ile tedaviden sonraki görünümü.



Şekil 4. Eritematotelenjiektatik rozaseli bir hastanın %0.75 metronidazol jel ile tedaviden önceki görünümü.

Folliculorum sonuçları incelendiğinde %5 permetrin krem uygulanan olgulardan 18'inde (%66.6 ; 8 ETR, 10 PPR), %0.75 metronidazol jel uygulanan

grubun ise 9'unda (%34.6; 4 ETR, 5 PPR) deri kazıntısında Demodex Folliculorum eradikasyonu sağlandı. Bu bulgu istatistiksel olarak



Şekil 5. Olgunun %0.75 metronidazol jel ile tedaviden sonraki görünümü.

karşılaştırıldığında anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4). Şekil 2 ve 3'de ETR'li bir olgunun %5 permetrin krem ile Şekil 4 ve 5'te %0.75 metronidazol jel tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafı görülmektedir. Gerek permetrin grubu gerekse metronidazol tedavi grubu olguları ilaçları iyi tolere ettiler. Permetrin grubunda; 5'er olgu deskuamasyon ve kaşıntıdan, 3 olgu kısa süreli yanma hissi ve kızarıklık artışından, metronidazol grubunda ise 4 olgu deskuamasyon, 3'er olgu kaşıntı ve kızarıklık artışından, 5 olgu yanma hissinden şikayetçi oldu. Yan etki açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Demodex, ilk kez 1841 yılında Henle ve Berger tarafından tanımlanmıştır. İnsanlarda farklı iki tipi bulunur. Demodex folliculorum, pilosebace kanalda yaşayan uzun formu, Demodex

brevis ise sebace ve Meibomian bezlerde bulunan kısa formudur (8). Bu parazitoz genellikle asemptomatik olmakla birlikte immun ve immünsüpre hastalarda, perioral dermatit, demodicidosis, püstüler follikulit, granülomatöz rozase, soliter granuloma, papülonodüler dermatit, blefarit, saçlı derinin papulopüstüler erüpsiyonu, ünilateral rozase benzeri dermatit, spinülosis ve tüberopüstüloz oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (4-25).

Permetrin, sentetik pyretroidlerden olup akar, bit, kene, pire ve diğer artropodlara karşı etkili olan geniş spektrumlu topikal bir ajandır. Sinir membranlarında sodyum kanallarını bozarak paraliye neden olur. Memelilerde düşük toksisite göstermektedir (26).

Geniş spektrumlu antiparaziter ve antibakteriyel etkili bir ajan olan metronidazol, rozasede topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Papül ve püstüllerde etkili, ancak eritem ve telenjektazide etkisizdir (14). Metronidazolün etki mekanizması bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli görüşler vardır: a) Antibakteriyel etki (14), b) Antiinflamatuvar etki; PNL kemotaksisini engelleyebilir (14, 27), doku harabiyetine neden olan hidrojen peroksit gibi radikalleri azaltabilir (28), inflamasyon bölgesinde hücreli aracılı immun yanıtı baskılayarak immun supresyon yapabilir (29), c) Demodex folliculorum üzerine olan antiparazitik aktiviteye bağlı olabilir (30) ancak antiparazitik etkide Demodex'e bir ya da daha fazla aktif metabolitin ya da kendisinin mitisidal özelliği in vivo şartlarda tam olarak gösterilememiştir (31,32).

Rozasede Demodex'in rolü tam olarak bilinmemektedir. Sadece akar sayısında artma olduğu ifade edilmekte, nedensel faktör olarak düşünülmemektedir (2-13). Ancak Demodex ile ilişkili durumlarda (9,11,12,15-18,23) akarisidal tedaviyle (krotamiton, tiabendazol, permetrin) klinik iyileşmenin görülmesi patogenezdaki rolünü destekler görünmektedir.

Sahn ve Sheridan (15) ALL'li bir infantta fasial demodicidosis için kullanılan %5 permetrin krem ile oldukça iyi cevap almıştır. Dominey ve ark. (17,18) 51 yaşındaki AIDS'li bir olguda papulonodüler demodicidosis için %1 permetrin kremin

günde bir kez uygulanması ile 1 hafta içinde tam düzelmeden bahsederken, Pityriasis Folliculorumlu hastalarında %1 permetrin krem ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir.

Rozase patogeneğinde Demodex Folliculorum'un rolü hakkında farklı hipotezler öne sürülmüştür; (a) Folliküler hiperkeratinizasyon ve epitelyal hiperplazi ile mekanik folliküler blokaj (8,20,33), (b) Mikroorganizmalar (bakteri, basil) için vektör gibi davranmak (8,34), (c) Vasküler rozasede dermal papiller damar dilatasyonu, anjioneogenez ve telenjiektazide rol oynamak (13,35), (d) Akarın sahip olduğu lipaz ile hidrolize olan sebum trigliseridlerinden salınan yağ asitlerinin irritatif etkilere yol açması (36), (e) Allerjik veya inflamatuvar olayların provokasyonu. Bunu erken tip hipersensitivite, dolanan antikor üretimi ya da hücrel immun yanıtın ve Th hücre cevabının indüksiyonu ile yapabilir (8,20,33,37,38), (f) Demodex Folliculorum'un kendisinin veya bazı kısımlarının antijenik özellik kazanarak otoimmün bir olaya yol açması, oluşan antikorların dermis hücrelerinin çekirdekleri ile çapraz reaksiyona girmesi. Zira lezyonlu alanlarda immünopatolojik çalışmalarda IgG demodex antikorları saptanmıştır (35,39). (g) Demodexlerin kitinöz hücre iskeletinin yabancı cisim granülasyon dokusuna sebep olması (Lupoid rozase) (5,40).

Rozasede %5 permetrin kullanımına ait tek pilot çalışma Signore ve Park (19) tarafından 6 papulopüstüler rozaseli hastada yapılmıştır. Yüzün bir yarısına günde bir kez %5 permetrin krem, diğer yarısına günde iki kez %0.75 metronidazol jel uygulanmıştır. Hastalardan 5'i çalışmayı tamamlamış olup 7-10 haftalık tedavi süresinde 1 olguda tam remisyona diğer olgularda orta derecede yanıt gözlemiştir. Sonuçta PPR'de %5 permetrin kremin metronidazol jel gibi orta derecede iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde PPR olgularında hem %5 permetrin hem de %0.75 metronidazol jel ile orta derecede iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada tedavinin başında ve sonunda her olguda Demodex aranmadığı için araştırmamızdaki permetrin ile metronidazolün Demodex eradikasyonu üzerine olan etkileri kıyaslanamamıştır. Literatür incelemesinde, rozasede %5 permetrin krem ile %0.75 metronidazol jel'in bu denli ayrıntılı değerlendirilmesine ilişkin bir yayına rastlamadık.

Sonuç olarak; 1) Rozase'de %5 permetrin kremin Demodex üzerine akarısidal etkisi ile birlikte antiinflamatuvar etkilerinin de olabileceği ve tedavide yeni bir alternatif ilaç özelliği taşıyabileceği, bu nedenlerle de Demodex'lerin patogenezdaki rolünün desteklendiği; 2) Rozasenin PPR formunun tedavisinde %5 permetrin kremin %0.75 metronidazol kadar etkili, ETR formunda ise metronidazolden daha üstün olduğu kanısına varıldı. Ancak bu çalışmanın; tek kör olması, az sayıda olguda çalışılması ve kısa zamanlı izlemden dolayı, sonuçlarının güvenilirliği sınırlıdır. Daha geniş serilerde kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ertl GA, Levine N, Kligman A. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low dose oral isotretinoin in rosacea. Arch Dermatol 1994; 130: 319-24.
2. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrew's Diseases of the Skin. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 263-4.
3. Wilkin J. Rosacea-pathophysiology and treatment. Arch Dermatol 1994; 130: 359-62.
4. Ruffli T, Mumcuoğlu Y, Cojob A, Buchner S. Demodex folliculorum: Etiopathogenesis and therapy of rosacea and periorbital dermatitis. Dermatologica 1981; 162: 12-26.
5. Grosshans EM, Kremer M, Moleville J. Demodex folliculorum and histogenesis of granulomatous rosacea. Hautarzt 1974; 25: 166-77.
6. Skrlin J, Richter B, Juzbasic AB, Matica B, Ivacni B, Cvrlje M, et al. Demodicidosis and rosacea. Lancet 1991; 337:734.
7. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol 1993; 128:650-9.
8. Bonnar E, Eustace P, Powel FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 443-8.
9. Diaz Perez J. Demodex mites in rosacea (Letter to editor). J Am Acad Dermatol 1994; 30: 812-3.
10. Hoekzema R, Hulsebasch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: What did we treat? Br J Dermatol 1995; 133: 294-9.
11. Shelley WB, Shelley ED, Burmeister V. Unilateral demodectic rosacea. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 915-7.
12. Purcell SM, Hayes TJ, Dixon SL. Pustular folliculitis associated with Demodex folliculorum. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 1159-62.
13. Sibenge S, Gawkrödger DJ. Rosacea: A study of clinical pattern, blood flow and the role of Demodex folliculorum. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 590-3.
14. Bleicher PA, Charles JH, Dober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch Dermatol 1987; 123: 609-14.
15. Sahn E, Sheridan D. Demodicidosis in a child with

- leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 799-809.
16. Ivy SP, Mackall CL, Gore L, Gress RE, Hartley AH. Demodicidosis in children acute lymphoblastic leukemia: an opportunistic infection occurring with immunosuppression. *J Pediatr* 1995; 127: 751-4.
17. Dominey A, Rosen T, Tschén J. Papulonodular demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 197-201.
18. Dominey A, Tschén J, Rosen T. Pityriasis folliculorum revisited. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 81-4.
19. Signore RJ, Park T. A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazol gel acne rosacea. *Cutis* 1995; 56: 177-9.
20. Abd-EL-Al AM, Bayoumy AM, Abousalem EA. A study on Demodex folliculorum in rosacea. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27:183-95.
21. Barrio J, Lecona M, Hernanz JM, Sanches M, Garbindo MD, Lazaro P, et al. Rosacea-like demodicidosis in an HIV-positive child. *Dermatology* 1996; 192: 143-5.
22. Patrizi A, Neri I, Chierigato G, Misciali M. Demodicidosis in immunocompetent young children report of eight case. *Dermatology* 1997; 195: 239-42.
23. Pallotta S, Cianchini G, Martelloni E, Ferranti G, Girardelli CR, Di Lella G, et al. Unilateral demodicidosis. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 191-2.
24. Farina MC, Requena L, Sarasa JL, Martin L, Escalonilla P, Soriano ML, et al. Spinulosis on the face as a manifestation of demodicidosis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 901-3.
25. Grassman B, Jung K, Linse R. Tubero-pustular Demodicidosis. *Hautarzt* 1999; 50: 491-4.
26. Taplin D, Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. *Arch Dermatol* 1990; 126: 213-29.
27. Tanga MR, Antami JA, Kabad SS. Clinical evaluation of metronidazole as an anti-inflammatory agent. *Int Surg* 1975; 60: 75-6.
28. Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: A possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol* 1986; 114: 231-4.
29. Grove D, Mahmoud AAF, Warren KS. Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977; 54: 422-7.
30. Kürkçüoğlu N, Atakan N. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch Dermatol* 1984; 120: 837.
31. Persi A, Rebora A. Metronidazole and Demodex folliculorum. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981; 61: 182-3.
32. Persi A, Rebora A. Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch Dermatol* 1985; 121: 307-8.
33. Nutting WB. Pathogenesis associated with hair follicle mites (Acari:Demodicidae) *Acarologica* 1975; 17: 493-507 (Abstract).
34. English FP, Iwamoto T, Darrell RW, De Voe AG. The vector potential of Demodex folliculorum. *Arh Ophthalmol* 1970; 84: 83-5.
35. Nunzi E, Rebora A, Hamerlinck F, Cormane RH. Immunopathological studies on rosacea. *Br J Dermatol* 1980; 103: 543-51.
36. Jimenez-Acista F, Planos L, Penneys N. Demodex-mites contain immunoreactive lipase. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1436-7.
37. Platts Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: Immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755-75.
38. Ruffli T, Buchner SA. T cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica* 1984; 169: 1-5.
39. Ramelet AA. Rosacea. Disease or reaction pattern? *Dermatologica* 1986; 173: 53-5.
40. Ecker RI, Winkelmann RK. Demodex granuloma. *Arch Dermatol* 1979; 115: 343-4.