

# Rozase Tedavisinde %5 Permetrin Kremin Etkisi: Çift Kör Plasebo Kontrollü Klinik Deneme

THE 5% PERMETHRIN CREAM IN THE TREATMENT OF ROSACEA:  
A DOUBLE -BLIND, PLASEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL

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:** Plasebo kontrollü ve çift kör olarak planlanan bu çalışmada; demodektik rozaseli olgularda %5 permetrin kremin klinik bulgulara ve lezyonlardan demodex eradikasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacı ile yapıldı.

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

**Materyel ve Metod:** Klinik ve histopatolojik rozase tanısı konan 60 olgu randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba günde bir kez %5 permetrin krem, diğer gruba permetrin krem baz maddesi (plasebo) 12 hafta süre ile uygulandı. Klinik bulguların değerlendirilmesi rozase şiddet skorunda 4 kriter (eritem, papül sayısı, püstül sayısı ve telenjiek-tazi), 0-3 şiddet skalasına göre tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Hastalar 2 haftalık aralıklarla kontrollere çağrılarak klinik tiplere göre rozase şiddet skoru değerlendirilerek iyileşme yüzdeleri belirlendi ve lezyonlardan Demodex arandı.

**Bulgular:** Çalışmayı tamamlayan; 27'si (12 eritematötelengiektatik rozasea: ETR, 15 papülopüstüler rozasea: PPR) % 5 permetrin krem uygulanan grupta, 25'i (13 ETR,12 PPR) plasebo grubunda olmak üzere toplam 52 hasta değerlendirmeye alındı. Tedavi esnasında 8 hasta (4 ETR, 4 PPR) uyumsuzluk, ek ilaç kullanımı, kontrollere gelmeme gibi nedenlerle çalışma dışı bırakılarak, sadece yan etkiler açısından ele alındı.Tedavi sonunda ortalama iyileşme yüzdeleri karşılaştırıldığında; %5 permetrin kullanılan hastalarda hem ETR hem de PPR 'de, plasebo kullanılanlara göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ). Hastalar her iki preparatu iyi tolere etmişlerdi. 12 haftanın sonunda permetrin grubunda 18 hastada (8 ETR,10 PPR), plasebo grubunda ise 3 hastada (1 ETR, 2 PPR) deri kazıntısında Demodex eradikasyonu sağlandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak; rozasede %5 permetrin kremin akarisi-dal etkisi ile birlikte antiinflamatuvar etkilerinin de olabileceği ve tedavide yeni bir alternatif ilaç özelliği taşıyabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Rozase, Permetrin, Demodex folliculorum  
T Klin Dermatoloji 2001, 11:81-87

**Geliş Tarihi:** 28.08.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Kenan AYDOĞAN

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

T Klin J Dermatol 2001, 11

## Summary

**Purpose:** This study, having been planned as a placebo controlled and double-blind one, has been performed in order to demonstrate the effects of 5% permethrin cream on the clinical findings and the eradication of demodex from the lesions in the demodectic rosacea cases.

**Place of the study:** Uludag University Faculty of Medicine, Department of Dermatology.

**Materials and Methods:** 60 subjects, having been diagnosed as rosacea clinically and histopathologically, were randomized into two groups.The 5% permethrin cream was given to one group and permethrin cream base material (placebo) was given to the other group for 12 weeks. Four criteria at the rosacea severity score (erythema, number of papules, number of pustules and telengiectasia) were evaluated before and after the treatment according to the 0-3 severity scala. The patients were evaluated every two weeks; the rates of healing were determined by the calculation of rosacea severity scores according to the clinical type and Demodex was detected from the lesions.

**Results:** Among 52 subjects, who completed the study; 27 from the 5% permethrin cream group (12 eryhematotelengiectatic rosacea: ETR, 15 papulopustular rosacea: PPR) and 25 from the placebo group (13 ETR,12 PPR) were evaluated. 8 patient dropped out of the study because of disagreement, concomitant treatment and not attending to control visits and only aduers effects were evaluated in these subjects. The rates of healing were compared at the end of the therapy; 5% permethrin group demonstrated statistically significant differences than the placebo group in both the ETR and the PPR subjects. ( $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ , respectively). The subjects could tolerate both of the drugs. At the end of 12 weeks, Demodex was eradicated at 18 of the permethrin group (8 ETR,10 PPR) and 3 of the placebo group (1 ETR, 2 PPR). The difference was found to be very significant statistically ( $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** Finally, it was concluded that 5% permethrin cream could have antiinflammatory effects in addition to acaricidal effects and it might constitute an alternative therapeutic regimen in the treatment of rosacea.

**Key Words:** Rosacea, Permethrin, Demodex folliculorum

T Klin J Dermatol 2001, 11:81-87

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 çeşitli tipleri vardır. Burunda sebese bezlerin ve bağ dokusunun hipertrofisi ile oluşan ve daha çok erkeklerde görülen özel bir tipine rinofima denir. Nadiren lenfödematöz form görülebilir. Lenfödem, keratit ve rinofima kötü prognozu gösterir. Daha sık görülen formlar eritematötelenjektazik rozase ve papulopüstüler rozasedir (2,3).

Rozase'nin etyolojisi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Endokrin bozukluklar, vazomotor stimuluslar, fokal enfeksiyon odakları, psikojenik etkenler, 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 faktör olduğu ifade edilmektedir (2-13).

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

Rozaseye benzeyen Demodicidosis'in %5 permetrin krem (14,15) ve %1 permetrin krem (16-17) ile başarılı tedavilerinin bildirilmesi demodektik rozasede topikal permetrin kullanımının klinik de-nemelerini akla getirmiştir. Literatürde konu ile ilgili olarak tek pilot çalışmayı Signore 6 papulopüstüler rozaseli hastada yapmıştır (18).

Biz bu çalışmada demodektik rozaseli olgularımızda %5 permetrin kremin klinik bulgulara ve Demodex eradikasyonu üzerine olan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

### Materyel ve Metod

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak rozase tanısı alan 29-64 yaşları arasında 60 olgu ele alındı. 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 antibiyotik kullanmamalı,

\* Rozase şiddet skoru 6 ve üzerinde olmalı,

\* Eritematötelenjektazik rozase veya papulopüstüler rozase olmalı,

\* Demodektik rozasea olmalı (cm<sup>2</sup>'de en az üç Demodex) (7,13).

Çalışmaya uygun olan ve izin alınan hastalar randomize olarak iki gruba ayrılarak %5 permetrin krem ve baz maddesi ( plasebo) verildi. Tedavide nemlendirici ajanlar dışında topikal ya da sistemik hiçbir ilaç eklenmedi. Klinik değerlendirme ve sitolojik değerlendirme 2 haftada bir yapıldı.

#### a. Klinik Değerlendirme

Çalışma süresince kullanılan ilacı ne hasta ne de klinik değerlendirmeyi yapan hekimin bilmediği çalışmada hastalar 2 hafta aralar ile 12 hafta aynı hekim tarafından kontrol edildi. Tedavi için permetrin ve plasebo grubunda ilaçların günde bir kez kullanması önerildi. Tedavi öncesi ve sonrasında rozase şiddet skorunda 4 kriter (eritem, papül sayısı, püstül sayısı ve telenjektazi) 0-3 şiddet skalasına göre değerlendirildi (Tablo 1) ve klinik tiplere göre değişmeler iyileşme yüzdeleri olarak incelendi. Tüm olgular tedavi sonrası da klinik izleme alınmıştır.

#### b. Sitolojik Değerlendirme

Her olguda tedavi öncesi ve sonrasında cm<sup>2</sup>'deki folliküler skuamalar, inflamatuvar papül ve püstüllerden kazınan materyal %20'lik KOH ile muamele edilerek mikroskopta (x 100, x 400) incelendi. Mikroskop alanında görülen parazit sayısı tespit edildi. Bir alanda 1-2 Demodex görülmesi (+), 3-5 Demodex görülmesi (++) , >5 parazit görülmesi ise (+++) olarak değerlendirildi. Follikül başına ya da cm<sup>2</sup>'de 1-2 parazitin normalde de bulunabileceğinden (7,13) çalışmanın başında ve sonunda (++) ve (+++) olan değerler patolojik ve anlamlı olarak ele alındı. Saptanan Demodexler fotoğraflandı. Tedavi sonunda her iki grupta Demodex eradikasyonu araştırıldı.

#### c. Biyoistatistiksel Analiz

1) Her iki tedavi grubu demografik ve klinik

**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			Plasebo grubu		
	ETR	PPR	Toplam	ETR	PPR	Toplam
Cins						
Erkek	8	4	12	9	4	13
Kadın	4	11	15	4	8	12
Toplam	12	15	27	13	12	25
Ortalama						
Yaş (yıl)	44.9 (31-61)	46 (34-64)		39.5.1 (35-45)	42.2 (35-47)	
Hastalık süresi (yıl)	2.3 (0.6-5)	2.4 (0.5-8)		2.3 (1-5)	2.5 (0.7-4)	
Şiddet skoru*	7.9 (7-10)	7.6 (6-10)		7.6 (6-9)	7.8 (6-10)	

ETR : Eritematotelenjiektatik rozase

PPR : Papulopüstüler rozase

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

özellikleri Kolmogorov-Smirnov iki örnek testi ile, 2)-Ortalama iyileşme yüzdeleri " Mann-Whitney U testi" ile 3) Demodex eradikasyon oranları "Fischer exact test" ile karşılaştırıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 60 olgunun 27'si %5 permetrin krem, 25'i plasebo grubundan olmak üzere toplam 52 olgu 12 haftalık tedavi protokolünü tamamlayarak değerlendirildi. Tedaviye uyumsuzluk, ek ilaç kullanımı, kontrollere gelmeme gibi nedenlerle 8 olgu çalışma dışı bırakılarak, sadece yan etkiler konusunda değerlendirmeye alındı.

Permetrin (P) ve plasebo (T) gruplarının klinik formlara göre demografik özelliklerinin ve ortalama şiddet skorlarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu özellikler açısından her iki tedavi grubu farklı değillerdi ( $p>0.05$ ). Tedavi sonunda permetrin grubu hem ETR hem de

PPR olgularında plasebo grubu aynı klinik formlara göre ortalama iyileşme yüzde oranları (şiddet skorlarındaki azalma yüzdelerinin ortalaması) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak çok anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ) (Tablo 3). Tedavi sonunda deri kazıntısında Demodex folliculorum sonuçları incelendiğinde permetrin grubunda 18 olguda (8 ETR, 10 PPR), plasebo grubunda 3 olguda (1 ETR, 2 PPR) deri kazıntısında Demodex folliculorum eradikasyonu sağlandı. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında oldukça anlamlıydı ( $p<0.0001$ ) (Tablo 4). Şekil 1 ve 2'de ETR'li bir olgunun tedavi öncesi ve sonrası fotoğrafı görülmektedir. Gerek permetrin grubu gerekse de plasebo grubu olguları ilaçları iyi tolere etmişlerdi. Çalışma grubunda 5'er hasta deskuamasyon ile kaşıntıdan 3'er olgu kızarıklık ve kısa süreli yanma hissinden, plasebo grubunda ise 2'şer hasta deskuamasyon (kuruluk), kaşıntı ve kızarıklık-

**Tablo 3.** Tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

Klinik tip	Tedavi	Hasta sayısı (n)	Ortalama iyileşme (%) ±SD	p
ETR	P	12	59.9± 8.4	<0.0001
	T	13	18.9±10.5	
PPR	P	15	59.3±8.4	<0.0001
	T	12	20.1±10.8	

ETR : Eritematötelenjiyektatik rozase

PPR : Papulopüstüler rozase

P : %5 permetrin krem

T : %5 permetrin krem baz maddesi (plasebo)

**Tablo 4.** Tedavi sonunda deri kazıntısında Demodex sonuçları

	Kazıntıda Demodex Pozitifliği			P
	Başlangıç n	Bitiş	Eradikasyon n	
%5 permetrin n=27 (12 ETR,15 PPR)	++ (5) +++ (3) ++ (1)	++ ++ +++		
Toplam	9		18 (%66.6) 27 (8 ETR,10 PPR)	
Taşıyıcı (Plasebo) n=25 (12 ETR,10 PPR)	++ (15) ++ (5) +++ (1) +++ (1)	++ +++ +++ ++		
Toplam	22		3 (%12) 25 (1 ETR, 2 PPR)	<0.0001

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

( ) içindeki sayılar hasta sayısını göstermektedir

**Tablo 5.** Yan etkiler

	Deskumasyon	Yanma	Kaşıntı	Kızarıklık	Toplam	p
%5 permetrin grubu n=27	5 <sup>a</sup>	3 <sup>b</sup>	5 <sup>a</sup>	3 <sup>b</sup>	8	>0.05
Taşıyıcı grubu (Plasebo) n=25	2 <sup>+</sup>	3 <sup>-</sup>	2 <sup>+</sup>	2 <sup>+</sup>	5	

a, b, +, - : aynı hastalar anlamında kullanılmıştır.

tan, 3 hasta yanma hissinden şikayetçi olmuştu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 5).

## Tartışma

Demodex ilk kez 1841 yılında Henle ve



**Şekil 1.** Eritematotelenjiyektatik rozaseli bir hastanın % 5 permetrin krem ile tedaviden önceki görünümü.



**Şekil 2.** Olgunun %5 permetrin krem ile tedaviden sonraki görünümü.

Berger tarafından tanımlanmıştır. İnsanlarda farklı iki tipi bulunur. Demodex folliculorum, pi-

losebase kanalda yaşayan uzun formu, Demodex brevis ise sebace ve Meibomian bezlerde bulunan kısa formudur (8). Parasitizm genellikle asemptomatikdir. Ancak immün ve immüsuprese hastalarda, perioral dermatit, demodicidosis, püstüler follikulit, granulomatöz rozase, soliter granuloma, papulonodüler dermatit, blefarit, saçlı derinin papulopüstüler erüpsiyonu, unilateral rozase benzeri dermatit, spinulosis ve tuberopüstüloz oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (4-24).

Permetrin sentetik pyretroidlerden olup akar, bit, kene, pire ve diğer arthropodlara karşı etkili olan geniş spektrumlu topikal ajandır. Sinir membranlarında sodyum kanallarını bozarak paraliziyeye neden olur. Memelilerde düşük toksisite göstermektedir (25).

Rozasede Demodex'in rolü tam olarak bilinmemektedir. Sadece akar sayısında artma olduğu ifade edilmekte, nedensel faktör olarak düşünülmektedir (2-13). Ancak Demodectik rozase (11,18, 19) ve diğer Demodex ile ilişkili durumlarda (9,11,12,14-17) akarisidal tedaviyle klinik iyileşmenin görülmesi patogeneze rolünü destekler görünmektedir.

Diaz-Perez (9) invitro olarak Demodex akarlarının yaşam ömrünü anlamlı derecede azaltan tiabendazol'un rozasede etkinliğini göstermiştir. Shelley ve ark.(11) 36 yaşındaki unilateral demodectik rozaseli erkek olgularında uzun süreli krotamiton krem ile iyi yanıt almışlardır. Percell ve ark (12) Demodex folliculorumla ilişkili unilateral püstüler follikülitli 49 yaşındaki erkek olgusunda 14 gün süre ile günde iki kez krotamiton krem kullanımı ile lezyonların tamamen gerilediğini bildirmiştir. Pallotta ve ark (22) 45 yaşında unilateral demodicidosisli erkek olguda krotamiton krem ile başarılı tedaviden bahsederken, Abd-El-Al ve ark. (19) 16 PPR hasta ile 16 sağlıklı kadında %10 krotamiton krem kullanımı ile çalışma grubu olgularında daha anlamlı sayıda akar azalışı saptarken, üç hastada (%18.75) tam, 10 hastada orta derecede iyileşme gözlemiş (%62.5), üç hastada ise yanıt alamamıştır.

Sahn ve Sheridan (14) ALL'li infantta fasial demodicidosis için %5 permetrin krem ile oldukça iyi cevap almıştır. Dominey ve ark.(16,17) 51 yaşında AIDS'li bir olguda papulonodüler demodicidosis için %1 permetrin kremin günde bir kez

uygulanması ile bir hafta içinde komplet düzelmeden bahsederken, pityriasis folliculorumlu hastalarını %1 permetrin krem ile başarılı şekilde tedavi etmişlerdir.

Rozase patogenezinde Demodex folliculorum'un rolü hakkında farklı hipotezler öne sürülmüştür; (a) Folliküler hiperkeratinizasyon ve epitelial hiperplazi ile mekanik folliküler blokaj (8,19,26), (b) Mikroorganizmalar (bakteri, basil) için vektör gibi davranmaktadır (8,27), (c) Vasküler rozaseada dermal papiller damar dilatasyonu, anjiyoneogenez ve telenjiektazide rol alabilir (13,28), (d) Akarın sahip olduğu lipaz ile hidrolize olan sebum trigliseridlerinden salınan yağ asitleri irritatif etkilere yol açabilir (29), (e) Demodex allerjik veya inflamatuvar olayların provokasyonunu sağlayabilir. Bunu erken tip hipersensitivite, sirkulatuar antikor üretimi yada hücreselel immun yanıtın ve Th hücre cevabının indüksiyonu ile yapabilir (8,19,26,30,31), (f) Demodex folliculorum'un kendisi veya bazı kısımları antijenik özellik kazanarak otoimmun bir olaya yol açıyor, oluşan antikorlar dermis hücrelerinin çekirdekleri ile çapraz reaksiyona giriyor olabilir Zira lezyonlu alanlarda immunopatolojik çalışmalarda IgG demodex antikorları saptanmıştır (28,32). (g) demodexlerin kitinöz hücre iskeleti yabancı cisim granülasyon dokusuna sebep olabilir. (Lupoid rozase) (5,33).

Literatür incelemesinde rozasede %5 permetrin kremin kullanımına ait tek pilot çalışma Signore(18) tarafından 6 papulopüstüler rozasealı 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 bir olguda komplet remisyon diğer olgularda orta derecede (ortalama iyileşme oranı: permetrin %66.6, metronidazol %66.5) klinik yanıt bildirilmiştir. Tedavi sonunda ise bir olguda deri kazıntısında Demodex folliculorum saptanmıştır. Bizim araştırmamızda ise çalışmayı tamamlayan permetrin grubunda 27 hastanın sadece 9'unda, plasebo grubunda ise 25 hastanın 22'sinde tedavi sonunda Demodex folliculorum saptanmıştır. Lezyonlarda Demodex eradikasyonu karşılaştırıldığında çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı miticidal etkinlik bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). ETR hastaların-

da ortalama iyileşme oranı  $\%59.9\pm 8.4$  (aralık;  $\%50-75$ ) iken bu oran PPR hastalarında  $\%59.3\pm 8.4$  (aralık;  $\%44.4-71.4$ ) olarak bulunmuştur. Bu her iki oran aynı klinik tip plasebo olguları ile karşılaştırıldığında oldukça anlamlı derecede yüksek iyileşme oranı saptanmıştır (sırasıyla  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ).

Klinik gözlemler dışında hastalar da günlük %5 permetrin krem kullanımında lezyonlarda klinik iyileşme tariflemektedir. 9 olguda permetrin ile tedaviden sonraki Demodex persistansı birkaç ihtimali düşündürmektedir. Bunlardan biri, permetrine dirençli Demodex vardır ve populasyon azalmakta ancak eradike edilememektedir, diğeri ise hastanın tedaviye uyum sağlayamamasıdır.

Sonuç olarak rozasea'da %5 permetrin kremin günde bir kez uygulanmasında akarisidal etkileri yanında antiinflamatuvar etkileri de olabilir ve tedavide alternatif topikal ilaç olarak seçilebilir. Ancak az sayıda olguyu kapsamaması ve kısa zamanlı izlemden dolayı bu çalışmanın sonuçlarının güvenilirliği sınırlıdır. Bununla birlikte başta ETR olmak üzere PPR' de de topikal %5 permetrin krem kullanıma değer bir ilaç olabilir. 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, Matića B, Ivagić 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. Sahn E, Sheridan D. Demodicidosis in a child with leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 799-809.
15. 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.
16. Dominey A, Rosen T, Tschen J. Papulonodular demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 197-201.
17. Dominey A, Tschen J, Rosen T. Pityriasis folliculorum revisited. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 81-4.
18. Signore RJ, Park T. A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazole gel acne rosacea. *Cutis* 1995; 56: 177-9.
19. Abd-EL-Al AM, Bayoumy AM, Abousalem EA. A study on Demodex folliculorum in rosacea. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27: 183-95.
20. Barrio J, Lecona M, Hernanz JM, Sanches M, Garbindo MD, Lazaro P, et al. Rosacea like demodicosis. *Dermatology* 1996; 162: 143-5.
21. Patrizi A, Neri I, Chierigato G, Misciali M. Demodicidosis in immunocompetant young children report of eight cases. *Dermatology* 1997; 195: 239-42.
22. Pallotta S, Cianchini G, Martelloni E, Ferronti G, Girardelli CR, Di Lella G, et al. Unilateral Demodicidosis. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 191-2.
23. 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.
24. Grassman B, Jung K, Linse R. Tuberopustular demodicidosis. *Hautarzt* 1999; 50: 491-4.
25. Taplin D, Meinking TL. Pyrethrins and pyretroids in dermatology. *Arch Dermatol* 1990; 126: 213-29.
26. Nutting WB. Pathogenesis associated with hair follicle mites (Acari: Demodicidae). *Acarologica* 1975; 17: 493-507.
27. English FP, Iwamoto T, Darrell RW, De Voe AG. The vector potential of Demodex folliculorum. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 83-5.
28. Nunzi E, Rebora A, Hamerlinck F, Carmane RH. Immunopathological studies on rosacea. *Br J Dermatol* 1980; 103: 543-51.
29. Jimenez-Acista F, Planos L, Penneys N. Demodex-mites contain immunoreactive lipase. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1436-7.
30. Platts Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: Immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755-75.
31. Ruffli T, Buchner SA. T cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum. *Dermatologica* 1984; 169: 1-5.
32. Ramelet AA. Rosacea. Disease or reaction pattern? *Dermatologica* 1986; 173: 53-5.
33. Ecker RI, Winkelmann RK. Demodex granuloma. *Arch Dermatol* 1979; 115: 343-4.