

## Rozasealı hastalarda *Demodex* ve yüzeysel bakteri florasının araştırılması

### Investigation of *Demodex* and superficial flora in patients with Rosacea

Özlem AYTAÇ<sup>1</sup> (ID), Neşe GÖÇER GÜROK<sup>2</sup> (ID), Feray Ferda ŞENOL<sup>1</sup> (ID), Zülal AŞÇI TORAMAN<sup>3</sup> (ID), Savaş ÖZTÜRK<sup>2</sup> (ID)

#### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda, rozasea tanılı hastalarda *Demodex* spp. varlığı ve bakteri popülasyonu araştırılarak hastalığın tedavi sürecine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Dermatoloji kliniğine başvuran, rozasea tanısı alan 90 hasta dahil edildi. Aktif lezyonları olan rozasea hastalarından standart yüzeysel deri biyopsisi (SYDB) ile örnekler alındı. Alandaki *Demodex* parazitinin varlığı ışık mikroskobu ile araştırıldı. Eş zamanlı lezyondan alınan örneklerin bakteriyolojik olarak aerob ve anaerob kültürleri yapıldı. Kültürde üreyen mikroorganizmaların Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker, Almanya) kütle spektrometresi ile tanımlanmaları yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 74 (%82,2)'ü kadın, 16 (%17,8)'si erkek olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Bunların 63 (%70)'ünde *Demodex* pozitifliği saptandı. Hastaların 65 (%72,2)'i eritematotelanjiektatik rozasea (ETR) ve 25 (%27,8)'i ise papülopüstüler rozasea (PPR) hastası idi. Lezyonlardan yapılan mikrobiyolojik kültürde üreyen *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) saptanma

#### ABSTRACT

**Objective:** In our study, it was aimed to investigate the presence of *Demodex* spp. and bacterial population in rosacea patients and to contribute to the treatment process of the disease.

**Methods:** In the study, 90 patients who applied to Elazığ Fethi Sekin City Hospital Dermatology polyclinic were diagnosed with rosacea were included. Samples were taken from rosacea patients with active lesions by standard superficial skin biopsy (SSSB). Aerobic and anaerobic cultures were performed bacteriologically on the samples taken from the simultaneous lesion. Microorganisms grown in culture were identified by Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker, Germany) mass spectrometry.

**Results:** A total of 90 patients, 74 (82.2%) females and 16 (17.8%) males, were included in the study. *Demodex* positivity was observed in 63 of them (70%). Of the patients, 65 (72.2%) were ETR and 25 (27.8%) were PPR patients. The growth rate of *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) was found to be significantly higher in ETR patients (29.2%) than in PPR

<sup>1</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

<sup>2</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Elazığ

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD., Elazığ



İletişim / Corresponding Author : Özlem AYTAÇ

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Elazığ - Türkiye

E-posta / E-mail : ozlemozlem5@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted : 15.05.2022

oranı ETR hastalarında (%29,2) PPR hastalarına göre (%8) anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edildi ( $p<0,05$ ). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) üreme oranı ise ETR hastalarında (%30,8) PPR hastalarına göre (%56) anlamlı şekilde düşük olarak bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak hastalar rozasea klinik subtiplerine göre incelendiğinde, *Bacillus cereus* (*B. cereus*) ( $p=1,000$ ), *Bacillus pumilus* (*B. pumilus*) ( $p=1,000$ ), *Escherichia coli* (*E. coli*) ( $p=0,435$ ) ve *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ( $p=0,557$ ) bakterilerinin üreme durumları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. *Demodex* pozitif ETR hastalarında *B. cereus* üremesi, PPR hastalarındaki üreme oranından anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre daha önceki çalışmalarda üzerinde fazla durulmayan *Bacillus* türlerinin (*B. cereus*, *B. pumilus* gibi) ve *S. aureus*'un hastalığın klinik subtiplerinin gelişimine katkısı olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak; *Demodex* tedavisinin bu durum göz önüne alınarak planlanması hastalığın klinik semptomlarının iyileştirilmesinde faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Rozasea, *Demodex*, yüzeysel bakteri forası

patients (8%). *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) growth rate was found to be significantly lower in ETR patients (30.8%) than in PPR patients (56%) ( $p<0.05$ ). However, there was no significant difference between the growth status of *B. cereus* ( $p=1,000$ ), *B. pumilus* ( $p=1,000$ ), *E. coli* ( $p=0,435$ ) and *S. pneumoniae* ( $p=0,557$ ) bacteria according to rosacea clinical subtypes of the patients. *B. cereus* growth in *Demodex* positive ETR patients was found to be significantly higher than in PPR patients ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** According to the data we obtained in our study, we think that *Bacillus* species (such as *B. cereus*, *B. pumilus*), which were not emphasized much in previous studies, and *S. aureus* may contribute to the development of clinical subtypes of the disease. As a result; Considering this situation in the treatment of *Demodex*, it will be beneficial to plan the clinical symptoms of the disease.

**Key Words:** Rozasea, *Demodex*, superficial bacterial flora

## GİRİŞ

*Demodex* akarları, insan cildi üzerinde ve içerisinde yaşayabilen geniş mikrobiyomun bir parçasıdır (1). *Demodex* ilk olarak 1841 yılında Henle ve Berger tarafından insanların saç köklerinde tanımlanmıştır. *Demodex*, 1963 yılında *Demodex folliculorum* (*D. folliculorum*) ve *Demodex brevis* (*D. brevis*) olarak iki farklı türe ayrılmıştır. *D. folliculorum*, genellikle foliküler infundibulumda yaşarken, *D. brevis* sebasöz ve meibomian bezlerinde bulunur (2, 3). Bu akarlar insan derisinde %100'e varan bir prevalansla yaşarlar,

ancak aşırı sayıda bulduklarında veya dermise nüfuz ettiklerinde patojenik olarak kabul edilirler (4). Yaşam süreleri yaklaşık 15 gündür. Sebum ve epitel içeriği ile beslenirler. Yakın temasla kişiden kişiye bulaştığı bilinmektedir (5). Demodikoz, *Demodex* akarlarının neden olduğu ve pitriyazis folliculorum, rozasea benzeri demodikoz, foliküler egzamatidis, *Demodex* folikülit, demodektik prurigo, izole enflamatuvar papüller, demodektik postenflamatuvar pigmentasyon ve oküler demodikoz gibi çeşitli klinik belirtilere neden olabilirler (6).

Rozasea, yetişkinlerde yüz gibi cildin yüksek oranda

görünür bölgelerini tercih eden ve sık karşılaşılan kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır (7). Ulusal Rozasea Derneği uzman komitesi rozaseayı, yüzün merkezi kısmında dört ana özellik olan; kızarma, kalıcı eritem, papüller-püstüller ve telenjektaziden en az birinin bulunması olarak tanımlamıştır. Komite aynı zamanda hastalığı eritematotelanjektatik rozasea (ETR), papülopüstüler rozasea (PPR), fimatöz rozasea ve oküler rozasea olarak dört alt tipe ayırmıştır (8). Hastalığın patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Birçok çalışmada rozasea UV'ye maruz kalma ile ilişkili bir vasküler sistem bozukluğu veya *Demodex* akarları gibi mikroorganizmalara karşı şiddetli bir tepki ile patern tanıma reseptörlerinin artan ekspresyonu sonucu bağışıklık bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (9).

Son çalışmalar, rozasea hastalarından alınan akarların yüzelelerinde patojenik bakteriler ve diğer mikroorganizmaları barındırdığını ve bu mikroorganizmaların enflamatuvar cilt tepkilerine neden olduğunu göstermiştir(1). Mikrobiyom profili, rozasea hastalığı alt tipine özgü olabilir. Çalışmamızda rozasea hastalarında *Demodex* spp. varlığı ve bakteri popülasyonu araştırılarak hastalığın tedavi sürecine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Dermatoloji kliniğinde rozasea tanısı almış, sözlü ve yazılı onamı alan 90 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların detaylı sorgulaması yapılarak örneklemeden bir ay öncesine kadar herhangi bir nedenle sistemik veya topikal steroid, antibiyotik ve antiparaziter ilaç alımı olanlar, gebeler, diabeti olanlar, immünsuprese hastalar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olanlar dahil edilmedi. Aktif lezyonları olan rozasea hastalarından standart yüzeyel deri biyopsisi (SYDB) adı verilen invazif olmayan bir yöntem kullanılarak örnekler alındı. *Demodex* parazitin varlığı mikroskopta x10'luk ve x40'luk büyütme ile 2-3

damla immersiyon yağı eklenip lamel ile kapatılarak incelendi. Çalışma alanında  $\geq 2/cm^2$  parazit varlığı ve hareketlilik artışı olumlu sonuç olarak kabul edildi. Bisturi ile hastaların lezyonlarından kazıma örneği alındı. Triptikaz soya agar ve % 5'lik koyun kanlı Columbia agara ekimleri yapıp, aerobik kültürler 37°C'de 48 saat, anaerobik kültürler 37°C'de 72 saat inkübe edildi. Kültürde üreyen koloniler, MALDI-TOF kütle spektrometresi ile tanımlandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki kare analizi kullanıldı. Veriler ortalaması±Standart sapma, sayı ve yüzde şeklinde gösterildi. Ölçümsel verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılıma uyan ikili ölçümsel veri karşılaştırıldığında ise Independent sample t testi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

Bu çalışma, Elazığ Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir [Tarih: 01.08.2019 ve Karar No: 12(24)].

## BULGULAR

Çalışmaya, 74 (%82,2)'ü kadın, 16 (%17,8)'sı erkek olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Kadınların yaş ortalaması  $44,28\pm 12$ , erkeklerin yaş ortalaması  $46,50\pm 20$  olarak bulundu. Kadın hastaların %71,6'sı, erkek hastaların ise % 62,5'i *Demodex* pozitif tespit edildi. İstatistiksel olarak cinsiyete göre *Demodex* pozitiflik oranı arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,470$ ). Aynı şekilde cinsiyet ile rozasea türü ( $p=0,732$ ) ve mikroorganizma üreme durumunu ( $p=0,726$ ) karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

*Demodex* pozitif 63 (%70) hasta ve *Demodex* negatif 27 (%30) hastanın rozasea klinik tabloları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,797$ ). Hasta gruplarında kültür sonuçları incelendiğinde *Demodex* pozitif olan

hastaların mikroorganizma üreme oranı (%84,1) ile *Demodex* negatif hastaların mikroorganizma üreme oranı (%81,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,764$ ). Hem *Demodex* pozitif olan hastalarda hem de *Demodex* negatif hastalarda en fazla oranda üreme olan bakteri türü *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) olarak bulundu. Fakat mikroorganizma türleri arasında *Demodex* pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,067$ ). Tablo 2' de *Demodex* pozitiflik durumuna göre üreyen mikroorganizma türlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Hastaların 65'i (%72,2) ETR ve 25'i (%27,8) PPR hastası idi. Her iki hasta grubunda da en fazla oranda üreyen bakteri türü *S. aureus* olarak bulundu. *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) üreme oranı ETR hastalarında (%29,2) PPR hastalarına

göre (%8) anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). *S. aureus* üreme oranı ETR hastalarında (%30,8) PPR hastalarına göre (%56) anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak hastaların rozasea klinik subtiplerine göre *Bacillus cereus* ( $p=1,000$ ), *Bacillus pumilus* ( $p=1,000$ ), *Escherichia coli* ( $p=0,435$ ) ve *Streptococcus pneumoniae* ( $p=0,557$ ) bakterisi üreme durumu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Tablo 3' de hastaların rozasea subtiplerinin üreyen mikroorganizma türüne göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

*Demodex* ve kültür pozitif olan hastalar değerlendirildiğinde, ETR ve PPR klinikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,132$ ). Tablo 4'te rozasea subtipleri ve *Demodex* pozitiflik durumu ile üreyen mikroorganizma türleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Cinsiyete göre *Demodex* pozitifliğinin, rozasea subtiplerinin ve mikroorganizma üreme durumunun karşılaştırılması

		Cinsiyet N(%)		P
		Kadın	Erkek	
<i>Demodex</i>	Pozitif	53(71,6)	10(62,5)	0,470
	Negatif	21(28,4)	6(37,5)	
Rozasea türü	ETR	54(73,0)	11(68,8)	0,732
	PPR	20(27,0)	5(31,3)	
Üreme	Üreme var	54(73,0)	11(68,8)	0,726
	Üreme yok	20(27,0)	5(31,3)	

ETR: Eritematotelanjiektatik rozasea; PPR: Papülopüstüler rozasea

**Tablo 2.** *Demodex* pozitiflik durumuna göre üreyen mikroorganizma türlerinin karşılaştırılması

		Demodex pozitif	Demodex negatif	P
		N:63 (%)	N:27 (%)	
Mikroorganizma türü	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18 (34,0)	3 (13,6)	0,067
	<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (41,5)	12 (54,5)	
	<i>Bacillus cereus</i>	3 (5,7)	1 (4,5)	
	<i>Bacillus pumilus</i>	3 (5,7)	1 (4,5)	
	<i>Escherichia coli</i>	7 (13,2)	2 (9,1)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	3 (13,6)	

Tablo 3. Rozasea subtiplerine göre üreyen mikroorganizma türlerinin karşılaştırılması

Mikroorganizma türü	ETR N (%)	PPR N (%)	P
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19 (29,2)	2 (8,0)	0,033
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (30,8)	14 (56,0)	0,027
<i>Bacillus cereus</i>	3 (4,6)	1 (4,0)	1,000
<i>Bacillus pumilus</i>	3 (4,6)	1 (4,0)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	8 (12,3)	1 (4,0)	0,435
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (4,6)	0	0,557

ETR: Eritematotelanjektatik rozasea; PPR: Papülopüstüler rozasea

Tablo 4. Rozasea subtipleri ve *Demodex* pozitiflik durumu ile üreyen mikroorganizma türleri arasındaki ilişki

Mikroorganizma türü	Rozasea türü	<i>Demodex</i> pozitif		P
		N (%)	<i>Demodex</i> negatif N (%)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ETR	16 (88,9)	3 (100,0)	0,544
	PPR	2 (11,1)	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ETR	13 (59,1)	7 (58,3)	0,966
	PPR	9 (40,9)	5 (41,7)	
<i>Bacillus cereus</i>	ETR	3 (100,0)	0	0,046
	PPR	0	1 (100,0)	
<i>Bacillus pumilus</i>	ETR	2 (66,7)	1 (100,0)	0,505
	PPR	1 (33,3)	0	
<i>Escherichia coli</i>	ETR	6 (85,7)	2 (100,0)	0,571
	PPR	1 (14,3)	0 (0)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ETR	0	3 (100,0)	-
	PPR	0	0	
Üreme olmadı	ETR	5 (50,0)	4 (80,0)	0,246
	PPR	5 (50,0)	1 (20,0)	

ETR: Eritematotelanjektatik rozasea; PPR: Papülopüstüler rozasea

## TARTIŞMA

Rozasea'nın patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Burada genetik yatkınlığı olduğu çok faktörlü bir etiyoloji muhtemel olduğu kabul edilmektedir. Doğal ve adaptif bağışıklık sisteminin düzensizliği, nötrofil enflamatuvar mekanizmalar, ultraviyole (UV) maruziyeti, kutanöz mikroorganizmalara lokal enflamatuvar yanıtlar ve ayrıca vasküler ve lenfoid damarların düzenlenmesindeki değişiklikler gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı görülmektedir (10). *Demodex* spp. saç köklerinde ve yağ bezlerinde pürül dermatit ve keratoz yapabilir, epitelyoma semptomlarına neden olabilir, rozasea ve akne oluşumunda rol alabilir ve yerleştiği bölgede alerjik ve enflamatuvar reaksiyonlara neden olarak foliküllerin tıkanmasına ve çeşitli mikroorganizmaların yerleşmesine neden olabilir (11).

Daha önce yapılan çalışmalarda *Demodex*'in rozasea hastalarında bulunma oranları araştırılmıştır. Yazısız ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, rozasea hastalarının %77,1'inde *Demodex* pozitifliği saptanmıştır (5). Yücel ve ark.'nın çalışmasında, rozasea ön tanılı 28 hastadan alınan kazıntı örneklerinde %60,7 oranında *Demodex* pozitifliği saptanmıştır (11). Özpınar ve Tosun. yaptıkları çalışmada 338 rozasea hastasının 166 (%49,1)'sında *Demodex* spp pozitif bulmuşlardır (12). Aycan ve arkadaşları rozasea hastalarının %61.5'inde, Koşar ve ark. rozasea hastalarının %87,2'sinde *Demodex* spp. tespit etmişlerdir (13,14). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla uyumlu olarak 90 hastanın 63 (%70)'ünde *Demodex* pozitifliği tespit edilmiştir.

*Demodex*'in rozasea subtiplerindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Chang ve ark. çalışmalarında *Demodex* yoğunluğunun, ETR'de PPR'den daha düşük olma eğiliminde olduğunu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, PPR ve ETR arasındaki bu farkın, patogeneizde küçük farklılıklar anlamına gelebileceğini belirtmişlerdir(15). Buna

karşılık Koşar ve ark. ETR'li hastalara kıyasla PPR'li hastalarda akar yoğunluğunun daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ancak aynı şekilde rozaseanın iki klinik alt tipinde *Demodex* yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (14). Bizim çalışmamızda, *Demodex* pozitif olan grubun %71,4'ü ETR, %28,6'sı PPR, *Demodex* negatif olan grubun ise %74,1'i ETR, %25,9'u ise PPR olarak tespit edilmiştir. Ancak bu oranlar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p=0,797$ ).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, kutanöz mikrobiyomun çeşitli kronik iltihaplı deri hastalıklarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Rozasea tedavisinde sadece bazı ilaçların etkili olduğu kanıtlanmış olması, hastalığın patogenezinde bilinmeyen bir bakterinin rol oynayabileceğini düşündürmüştür (16).

Yapılan çalışmalarda rozaseanın enflamatuvar mekanizmalarında *Demodex* türleri ve *B. oleronius* önemli rol oynadığı gösterilmiştir (16). *D. folliculorum*'dan izole edilen *B. oleronius*'un, PPR'li hastalarda nötrofillerde migrasyonu, degranülasyonu ve sitokin üretimini artırdığı ve böylece bağışıklık cevabını uyardığı düşünülmektedir (17). Lacey ve ark. *B. oleronius*'un PPR'li hastaların %79'unda enflamatuvar bir yanıtı uyardığını tespit etmişlerdir (17). Çalışmamızda *B. oleronius* saptanmamıştır, ancak *B. pumilus* ve *B. cereus*'u izole edilmiştir. Tatu ve ark. kültürde *Demodex* pozitif sekiz hastanın birinde (%12,5) *B. cereus* izole etmiştir (18). Bizim çalışmamızda *Demodex* pozitif üç (%5,7) hastada *B. cereus* izole edilmiştir. Bu hastalardan *Demodex* pozitif olup *B. cereus* üremesi olan hastaların tamamı ETR hastasıyken, *Demodex* negatif ETR hastasında *B. cereus* üremesi tespit edilememiştir. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bu da bize *B. cereus*'un *Demodex* pozitifliği ile birlikte rozaseada eritem ve vasküler komponentlerin gelişimine katkısı olabileceğini düşündürmüştür.

*Bacillus pumilus* sitotoksik özelliklere, hemolitik

aktiviteye sahiptir, lesitinaz üretebilir ve kazein üzerinde fotolitik etkiye sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı iltihaplı rozasea gelişimi ile ilişkili olması mümkündür (19,20). Çalışmamızda *Demodex* pozitif üç (%5,7) hastada *B. pumilus* izole edilmiştir. Bunlardan ikisi (%66,7) ETR hastasıdır. Bu durum bize *B. pumilus*'un da *B. cereus* gibi rozaseanın eritem ve vasküler komponentlerinin gelişimine katkısı olmuş olabileceğini düşündürmüştür.

*Staphylococcus epidermidis* püstüllerin oluşumunda rol oynayabilir. Rozasea hastalarının püstüllerindeki substrat kutanöz ortamın da *S. epidermidis*'in çoğalmasını sağlayabilir. Rozasea hastalarında *S. epidermidis* üremesinin arttığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (21,22). Dahl ve arkadaşları rozaseadaki olası rolü henüz belirsiz olmasına rağmen dört hastanın rozasea püstüllerinden *S. epidermidis* izole etmiştir (23). Çalışmamızda ETR türündeki hastalarda *S. epidermidis* üreme oranı (%29,2) PPR türündeki hastalardaki *S. epidermidis* üreme oranından (%8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,033$ ). Ancak *Demodex* pozitif olan hastalar tek başına değerlendirildiğinde; rozasea türüne göre *S. epidermidis* üreme durumu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,052$ ).

*Staphylococcus aureus* gibi gelişmiş enflamatuvar potansiyele sahip mikroorganizmaların lokal yayılımı, cilt hastalıklarında (ikincil) enflamasyon için potansiyel bir mekanizma olarak tanımlanmıştır (24). Rozasea hastalarında *S. epidermidis* üremesinin arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (22). Ancak patojenik bir tür olan *S. aureus*'un üremesi çoğunlukla atopik dermatit ile ilişkilendirilmiştir (25). *S. aureus*, son literatürler gözden geçirildiğinde rozasea patofizyolojisine dahil edilmemiştir (26). *Demodex* akarlarından salınan kitinin, rozasea hastalarında TLR2 reseptörlerini uyardığı düşünülmektedir. *S. aureus*'un rozasea'daki rolü, *S. aureus*'un örneğin alfa toksin yoluyla TLR2'yi uyarma yeteneğine dayalı olarak varsayılabilir (27). Çalışmamızda *Demodex* pozitif rozasea hastalarının

%41,5'inde *S. aureus* üremesi saptanmıştır. ETR türündeki hastalarda *S. aureus* üreme oranı (%30,8) PPR türündeki hastalarda *S. aureus* üreme oranından (%56) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ancak *Demodex* pozitif olan hastalar tek başına değerlendirildiğinde; rozasea türüne göre *S. aureus* ve diğer bakteriler üreme durumu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ( $p=0,112$ ).

Rozaseanın Gram pozitif bakterilere karşı topikal veya sistemik antibiyotiklerle (tetrasiklinler) uzun süreli tedavisi, Gram negatif bakterilerin artmasına yol açarak, Gram-negatif folikülite benzeyen enflamatuvar bir hastalığa neden olur. PPR'ye bu benzerlik nedeniyle, hastalık sıklıkla yanlış teşhis edilir. Ancak bu grup hastalarda kültürde *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* gibi Gram negatif bakterilerin saptanması ile tanı konulabilir (28). Çalışmamızda *Demodex* pozitif hastaların %13,2'sinde Gram negatif bakteri üremesi tespit edilmiştir. Ancak Gram negatif bakteri üremesi PPR ile ilişkilendirilirken, bizim çalışmamızda farklı olarak üreyen hastaların %85,7'si ETR' da tespit edilmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, yalnız rozasea tanısı almış hastalarda *Demodex* ve mikroorganizma varlığının araştırılması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Rozasea hastalığının patogeneğinde bakterilerin rolü, hastaların antibiyotik tedavisine gösterdiği yanıtla desteklenmektedir, ancak antibiyotiklerin rozasea bağlamında anti-enflamatuvar veya antimikrobiyal bir etkiye sahip olup olmadığı hala net değildir (29). Yeni antimikrobiyal tedavilerin geliştirilmesinde tek bir bakteri türü için hedeflenen tedavi önem kazanmaktadır. Bu yeni terapötiklerin kapsamını belirlemek için hangi spesifik mikroorganizmaların hastalıkta rol oynadığını anlamamız gereklidir.

Sonuç olarak; Rozasea tanılı hastalarda *Demodex* spp. varlığı ve bakteri popülasyonu araştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre her ne kadar *Demodex* pozitifliği ve üreyen bakteri türleri

arasında anlamlı ilişki tespit edemesek de daha önceki çalışmalarda üzerinde fazla durulmayan *Bacillus* türlerinin (*B. cereus*, *B. pumilus* gibi) ve *S. aureus*'un hastalığın klinik subtiplerinin gelişimine katkısı olabileceğini düşünmemize yol açmıştır.

Sonuç olarak *Demodex*'in ve bakteriyel floranın, rozasea hastalarında klinik semptomların gelişiminde ilişkili olabileceği düşünülse de, bunun için sağlıklı kontrol grubunda olduğu daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

#### ETİK KURUL ONAYI

\* Bu çalışma, Elazığ Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi [Tarih:01.08.2019 ve Karar No: 12(24)].

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.



## KAYNAKLAR

1. Moran EM, Foley R and Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*, 2017; 35 (2): 195-200.
2. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7 (5): 583-9.
3. Spickett SG. Studies on Demodex folliculorum Simon (1842). I. Life history. *Parasitolog*, 1961; 51 (1-2): 181-92.
4. 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 (2): 137-42.
5. Yazısız H, Çekin Y, Koçlar FG. Yüzünde Dermatolojik Semptomları olan Hastalarda Demodex Akartlarının Varlığı. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2019; 43 (3): 143-8.
6. Forton F, De Maertelaer V. Erythematotelangiectatic rosacea may be associated with a subclinical stage of demodicosis: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2019; 181 (4): 818-25.
7. Lanoue J, Goldenberg G. Therapies to improve the cosmetic symptoms of rosacea. *Cutis*, 2015; 96 (1): 19-26.
8. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002; 46 (4): 584-7.
9. Murillo N, Aubert J, Raoult D. Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls. *Microb Pathog*, 2014; 71-72: 37-40.
10. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, Schaller M, Gieler U, Schöfer H et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*, 2016; 14: 4-15.
11. Yücel A, Yılmaz M. Investigation of the prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in rosacea patients. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2013; 37 (3): 195-8.
12. Ozpinar N, Tosun M. Rosacea disease and Demodex spp. relationship; Retrospective study. *Cumhuriyet Med J*, 2018; 13: 366-9.
13. Aycan ÖM, Otlu HG, Karaman Ü, Daldal N, Atambay M. Çeşitli Hasta ve Yaş Gruplarında Demodex spp. Görülme Sıklığı. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2007; 31 (2): 115-8.
14. Koşar N, Sabancılar E, Karasartova D, Güreser AS, Öztekin A, Derici MK ve ark. Rozasea Hastalarında Demodex Spp'in Araştırılması. *Hitit Med J*, 2019; 1(1): 18-22.
15. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 77 (3): 441-7.
16. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*, 2012; 61: 1504-10.
17. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*, 2007; 157 (3): 474-81.
18. Tatu AL, Ionescu AM, Clatici VG, Cristea VC. Bacillus cereus strain isolated from Demodex folliculorum in patients with topical steroid-induced rosaceiform facial dermatitis. *An Bras Dermatol*, 2016; 91 (5): 676-8.

19. Hoult B, Tuxford AF. Toxin production by *Bacillus pumilus*. *J Clin Pathol*, 1991; 44 (6): 455-8.
20. Tatu A, Ionescu MA, Cristea V. Demodex folliculorum associated *Bacillus pumilus* in lesional areas in rosacea. *Indian J Dermatology Venereol Leprol*, 2017; 83 (5): 610-1.
21. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. *Staphylococcus epidermidis*: A possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64 (1): 49-52.
22. Holmes A. D. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69 (6): 1025-32.
23. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50 (2): 266-72.
24. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*, 2014; 346 (6212): 954-9.
25. Murillo N, Raoult D. Skin microbiota: Overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol*, 2013; 8 (2): 209-22.
26. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69 (6): 15-26.
27. Totté JEE, van der Feltz WT, Bode LGM, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. A systematic review and meta-analysis on *Staphylococcus aureus* carriage in psoriasis, acne and rosacea. *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis*, 2016; 35(7): 1069-77.
28. Jansen T MB, Plewig G. Gramnegative Follikulitis als Begleitkomplikation bei Rosazea. *Akt Dermatol*, 1994; 20: 381-84.
29. Bhatia ND, Del Rosso JQ. Optimal management of papulopustular rosacea: rationale for combination therapy. *J Drugs Dermatol*, 2012; 11 (7): 838-44.