

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA DEMODEX
YOĞUNLUĞUNA SEBUM
KONFIGÜRASYONUNUN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hatice Gamze DEMİRDAĞ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hamdi ÖZCAN**

MALATYA-2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA DEMODEX
YOĞUNLUĞUNA SEBUM
KONFIGÜRASYONUNUN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hatice Gamze DEMİRDAĞ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hamdi ÖZCAN**

Bu tez, İnönü Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2009/27 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Demodex Folliculorum</i> ve <i>Demodex Brevis</i>	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Morfoloji ve Evrim	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Prevalans	8
2.1.5. Klinik Özellikleri	8
2.1.6. Tanı Yöntemleri	12
2.1.7. Tedavi	13
2.2. Diyabetes Mellitus	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Epidemiyoloji	15
2.2.3. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	15
2.2.4. Diabetes Mellitus Tanısı	18
2.2.5. Diyabetes Mellitus'un Patolojik ve Klinik Özellikleri	19
2.2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	19
2.2.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	19
2.2.6. Diyabetes Mellitus'ta Laboratuvar Bulguları	20
2.2.7. Diyabetes Mellitus'un Tedavisi	20
2.2.8. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	21
2.3. Derinin Sebum, Nem ve pH Özellikleri	21
2.3.1. Sebum	21
2.3.2. Derinin Nemi	28
2.3.3. Derinin pH'sı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta Grubu	31

3.2. Sebum Örneklerinin Alınması	32
3.3. Derinin Sebum, Nem ve pH Değerlerinin Ölçümü	32
3.4. Demodex Parazitinin Araştırılması	33
3.5. HPTLC Metodu	34
3.5.1. Solventlerin Hazırlanması	34
3.5.2. Standartların Hazırlanması	34
3.5.3. HPTLC Plakalarının Aktivasyonu	35
3.5.4. HPTLC Plakalarının Hazırlanması	35
3.5.5. Sebum Örneklerinin ve Standartların Tatbik Edilmesi	36
3.5.6. Plakaların Yürütme İşlemi	36
3.5.7. Lipid Bantlarının Görünür Hale Getirilmesi	37
3.6. Dansitometre ile Plakaların Taranması	40
3.7. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Tüm Gruplara Ait Demografik Bulgular	42
4.2. Gruplara Ait Biyokimyasal Bulgular ve Vücut Ölçümleri	45
4.3. Gruplara Ait Sebum Lipidlerinin Dansitometrik Sonuçları	46
4.4. Grupların <i>Demodex spp.</i> /cm ² Yoğunlukları	49
4.5. Gruplara Ait Sebum, Nem ve pH Ölçümleri	49
4.6. Diyabetes Mellitus Grubunun Demografik Verileri	53
4.7. Diyabetes Mellitus Grubundaki <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 Olan Hastaların Biyokimyasal Verileri ve Vücut Ölçümleri	54
4.8. Diyabetes Mellitus Grubundaki <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 Olan Hastaların Sebum Lipidlerinin Dansitometrik Sonuçları	55
4.9. Diyabetes Mellitus Grubundaki <i>Demodex spp.</i> ≥5 Olan Hastaların <i>Demodex spp.</i> /cm ² Yoğunluğu	57
4.10. Diyabetes Mellitus Grubundaki <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 Olan Hastaların Sebum, Nem ve pH Ölçümleri	57
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	72
7. ÖZET	74
8. SUMMARY	76
9. KAYNAKLAR	78

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Grupların yaş dağılımı.	42
Tablo 2. Grupların sigara ve alkol kullanımı açısından dağılımı.	43
Tablo 3. Gruplar arasında eşlik eden hastalıkların dağılımı.	44
Tablo 4. Grupların AKŞ, TG, TK, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, HbA1c, C-peptid, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi açısından karşılaştırılması.	45
Tablo 5. Sebum lipid içeriklerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 6. Gruplarda tüm yüz bölgesinde bakılan <i>Demodex spp.</i> /cm ² yoğunluğu.	49
Tablo 7. Tüm yüz bölgesindeki sebum ölçümlerinin gruplar arasındaki dağılımı.	50
Tablo 8. Tüm yüz bölgesinde ölçülen nem değerlerinin gruplar arasında dağılımı.	51
Tablo 9. Tüm yüz bölgesinden bakılan pH değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.	52
Tablo 10. Diyabetes mellituslu hastaların <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 ayırımına göre demografik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.	54
Tablo 11. Diyabetes mellituslu hastaların <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 ayırımına göre sebum lipid içerikleri pik değerlerinin karşılaştırılması.	56
Tablo 12. <i>Demodex spp.</i> ≥5 olan DM'lu hasta grubundaki <i>Demodex spp.</i> /cm ² yoğunluğu.	57
Tablo 13. <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 olan DM'lu hasta gruplarında tüm yüz bölgesinden ölçülen sebum değerlerinin dağılımı.	58
Tablo 14. <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 olan DM'lu hasta gruplarının tüm yüz bölgesinden bakılan nem değerlerinin karşılaştırılması.	59
Tablo 15. <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥5 olan DM'lu hasta gruplarının tüm yüz bölgesinden ölçülen pH değerlerinin dağılımı.	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Standartlara ve sebum örneklerine ait HPLTC plağı.	39
Şekil 2. Sebum lipidlerine ait HPTLC kromatogramının dansitometrik analiz örneği.	41
Şekil 3. Grupların cinsiyete göre dağılımı.	43
Şekil 4. Diyabet grubunda saptanan sebum konfigürasyonunun yüzde dağılımları.	48
Şekil 5. Demodikozis grubunda saptanan sebum konfigürasyonunun yüzde dağılımları.	48
Şekil 6. Kontrol grubunda saptanan sebum konfigürasyonunun yüzde dağılımları.	48
Şekil 7. Gruplarda tüm yüz bölgesinde bakılan $\mu\text{gr sebum}/\text{cm}^2$ değerlerinin şematik görünümü.	50
Şekil 8. Gruplarda tüm yüz bölgesinde ölçülen ortalama nem değerlerinin şematik görünümü.	51
Şekil 9. Gruplarda tüm yüz bölgesinde ölçülen ortalama pH değerlerinin şematik görünümü.	52
Şekil 10. Diyabetes mellituslu hastaların kullandıkları ilaçlara göre % dağılımları.	53
Şekil 11. <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥ 5 olan DM'lu hasta gruplarının $\mu\text{gr sebum}/\text{cm}^2$ ölçümlerinin şematik görünümü.	58
Şekil 12. <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥ 5 olan DM'lu hasta gruplarının nem ölçümlerinin şematik görünümü.	59
Şekil 13. <i>Demodex spp.</i> <5 ve <i>Demodex spp.</i> ≥ 5 olan DM'lu hasta gruplarında pH değerlerinin şematik görünümü.	60

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Acquired immune deficiency syndrome Edinsel immün yetersizlik sendromu
AKŞ	: Açlık kan şekeri
<i>D. Brevis</i>	: <i>Demodex brevis</i>
<i>D. Folliculorum</i>	: <i>Demodex folliculorum</i>
DM	: Diyabetes mellitus
DNF	: Doğal nemlendirici faktör
HDL-K	: HDL kolesterol High-density lipoprotein cholesterol Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HLA	: Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
HPTLC	: High Performance Thin Layer Chromatography Yüksek Verimli İnce Tabaka Kromatografisi
IGF	: Insulin-like growth factor İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: Interleukin (İnterlökin)
K	: Kolesterol
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KE	: Kolesterol esteri
LDL-K	: LDL kolesterol Low-density lipoprotein cholesterol Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LXR	: Liver X receptor (Karaciğer X reseptörleri)
NK	: Natural killer (Doğal öldürücü)
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PPARs	: Peroxisome proliferator-activated receptors Peroksizom çoğaltıcısı ile uyarılan reseptörler
SDYB	: Standart deri yüzey biyopsisi
SF	: Sfingozin
SK	: Stratum korneum
TEWL	: Transepidermal water loss (Transepidermal su kaybı)

TG	: Triaçilgliserol veya trigliserit
TK	: Total kolesterol
VLDL-K	: VLDL kolesterol Very low-density lipoprotein cholesterol Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
YA	: Yağ asidi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demodex folliculorum (*D. folliculorum*) ve *Demodex brevis* (*D. brevis*) insanlarda pilosebase ünitenin sık görülen ektoparazitleridir. *D. folliculorum* genellikle foliküler infundibulumda, *D. brevis* ise sebase kanallarda ve meibomian bezlerinde bulunur (1). Parazitlerden *D. folliculorum* daha sık görülmesine rağmen, *D. brevis* vücutta daha geniş alanlarda dağılım gösterir. Yüz, saçlı deri ve yanakların üst kısımları sık tutulan alanlardır. *D. folliculorum* sebümü besin olarak kullanır (2). *Demodex spp.*'nin yaşla birlikte prevalansı da artmaktadır. İnsanlarda bu parazitler yaygın görülmesine rağmen, küçük bir kısmında deri lezyonları gelişmektedir (1). *Demodex spp.* bazı durumlarda patojen rol oynarken, bazı durumlarda zararsız olabilmektedir (3). *Demodex spp.*'nin papülopüstüler rozase başta olmak üzere birçok hastalıkta rol oynadığı, immünsüpresyon ve bazı malignitelerde sayılarının arttığı görülmüştür.

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, aktivitesi veya her ikisindeki bozukluk sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (4). Dünya çapında prevalansı artmakta olan bu hastalık grubunun çeşitli tipleri vardır. Deri belirtileri DM'de sık görülmektedir ve en sık enfeksiyonlara rastlanmaktadır (5).

Diyabetes mellitusta derinin fonksiyonel ve mekanik özellikleri değişmektedir. Bu değişikliklerin tümü, ya DM'un indüklediği deri metabolizmasındaki anormalliklerin yada vaskülopati ve nöropati gibi DM'a bağlı komplikasyonların sebep olduğu deri homeostazının bozulmasından kaynaklanır (6). Diyabetes mellitusta inflamatuvar yanıtta bozukluklar olduğu gösterilmiştir (7). Bu temelden yola çıkarak *Demodex spp.* akarlarının DM'lu hastalardaki yoğunluğunu, bu yoğunluğa etki

edebilecek sebum salgı miktarı, nem, pH değerleri ve sebum konfigürasyonunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Demodex Folliculorum* ve *Demodex Brevis*

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

İnsanlarda kıl folikül akarları ilk olarak 1841’de birbirinden bağımsız çalışan Henle ve Berger tarafından keşfedilmiştir (8,9). 1842’de Alman dermatolog Gustav Simon tarafından akarlar detaylı tanımlanmıştır (8,10). 1843 yılında Richard Owen, *Demodex* terimini bulmuştur (10). Desch ve Nutting 1972’de birbirinden bağımsız türler olduğunu düşündükleri *D. folliculorum* ve *D. brevis* olan iki form ayırt etmişlerdir (9). Bu iki formun anatomik detaylarını tanımlamışlardır (10).

2.1.2. Morfoloji ve Evrim

Parazit kutikül ile kaplıdır ve baş, göğüs ve karından oluşan 3 segmenti vardır. Kafadan dışarı çıkan ağız parçaları iğne gibidir ve bunlar deri hücrelerine zarar vermek için kullanılır. Göğsün her bir tarafında 4 bacak vardır, her biri 3 ekleme ve 3 terminal çengele sahiptir. Karın ve göğüs yarı geçirgen ve çizgilidir (11).

Demodex folliculorum akarları yaklaşık 280 µm olup *D. brevis*’e göre daha uzundur. Arka segmentleri (opistosoma), toprak solucanına benzer şekilde daha uzun ve tübülerdir. Yumurtaları 100 µm üzerinde ve ok başını andırır. Parazit gruplar halinde

bulunur (9). *Demodex folliculorum*, pilosebace ünitenin içinde, sebace bez seviyesinin üzerinde, kıl şaftına komşu kıl folikülü içinde bulunur, sırtı kıl şaftına doğrudur (12).

Demodex brevis akarları yaklaşık 170 µm olup *D. folliculorum*'a göre daha kısadır. Daha küçük arka segmentleri vardır. Yumurtaları ovaldır ve 65 µ'dan küçüktür. Sebace bezlerde veya sebace kanalların içinde tek başlarına bulunurlar (9).

Demodex folliculorum'un yaşam döngüsü yaklaşık 14.5 gündür. Akarlar hareketlidir ve 16 mm/saat'e varan bir hızda seyahat edebilir. Karanlıkta hareketleri artarken parlak ışıktaki hareketsizdir. Akarlar zaman zaman deri yüzeyinde bulunur. Bu onların foliküllerden çıktığını ve yüz derisi üzerinden göç ettiğini gösterir (10).

Demodex folliculorum ve *D. brevis*'nin 16-22°C ısıda, insan serumu ve 1640/serokültür solusyonunda daha uzun süre canlı kaldıkları gösterilmiştir (13). Konağın ölümünden sonra da 1-2 hafta kadar canlılıklarını korumaktadır (12).

2.1.3. Patogenez

Demodex spp. akarlarının normalde insanlarla simbiyotik bir ilişkisi vardır. Normal koşullarda konak sebace ile beslenip kommensal olarak yaşarlar. Bu durumda foliküler kanaldaki bakterileri veya diğer organizmaları yiyerek mutualistik etki ile de konağa yarar verirler. Konağın doğal immün sistemi bu akarların varlığını tolere etmektedir. İmmün sistemin, inflamatuvar cevabı indüklemeksizin akar çoğalması üzerine inhibitör etkileri vardır. Böylelikle foliküler kanal içinde akar sayıları kontrol altında tutulur (10). Akarın salgıladığı virülans faktörleri de konak savunmasından kaçmayı sağlar. Fakat *Demodex* akarının kommensal veya mutualist bir organizma mı veya konak için tehlikeli bir patojen mi olduğunu, sonunda konak cevabının etkinliği belirlemektedir. Konağın savunması değiştiğinde kommensalistik veya mutualistik etkiden, parazitik etkiye kadar değişkenlik gösterebilir. Aynı mikroorganizma, farklı zamanlarda farklı rol oynayabilir (14).

Demodikozis için birçok patojenik mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar;

1. Kıl folikülü ve sebase kanalların akarlarla veya reaktif hiperkeratoz ile tıkanması
2. Konağın humoral ve hücre aracılıklı immün reaksiyonlarının, akarlar ve onların atık ürünleri ile uyarılması
3. Parazitin kitin iskeletine karşı yabancı cisim tipi granümatöz reaksiyon gelişmesi
4. Bakteri için vektör rolü üstlenmesi (1).

Demodex spp. parazitlerinin, sayılarındaki aşırı artışlarda veya dermise penetre olduğu durumlarda patojenik rol oynadıkları ve inflamasyonu tetikledikleri düşünülmektedir (1,2). Akar sayısının kritik seviyeye yükselmesiyle sitokin/kemokin salınımı başlar. Ardından humoral immün inflamatuvar cevap gelir ve klinik olarak görülebilir deri değişiklikleri ortaya çıkar. Eğer folikül yırtılıp hasar görürse granülatöz yabancı cisim reaksiyonu ile sonuçlanır (10). Parazit yoğunluğundaki artış, perifoliküler inflamasyon ve klinik bulguların artışı ile uyumludur (1).

Demodex spp. akarlarının lipaz enzimi içerdikleri bilinmektedir. *Demodex spp.* akarları içerisinde lipaz bulunması, foliküler kanal ve sebase bezlere olan yatkınlığını açıklamaktadır. *Demodex spp.* lipazının lipolitik aktivitesi ile sebumdaki trigliseridler hidrolize olur ve iritan özellikteki yağ asitlerinin salınımıyla hastalıklara neden olabilir veya onları agreve edebilir (15).

Demodex spp.'nin yüzeylelerinde bakteri taşıdıkları ve endobakteri içerebildikleri gösterilmiştir (10,16). Rozaseli hastalarda yüzde *Demodex spp.*'nin arttığı bilinmektedir. Son zamanlarda Lacey ve arkadaşları (16), *D. folliculorum*'dan izole edilen *Bacillus oleronius*'a bağlı antijenik proteinlerin papülopüstüler rozaseli hastalarda inflamatuvar yanıtı uyurabildiğini bildirmiştir. *Bacillus oleronius*'un *Demodex spp.* akarları ile simbiyotik ilişkisi söz konusudur. Bu tür simbiyotik mikroorganizmalar terapötik hedef oluştururlar veya konağı enfeksiyona maruz bırakırlar. Rozaseli hastaların foliküllerindeki cansız akarların sayıca fazla olması, bakteriyel antijen yükünü

artırabilir. Tek bir folikül içinde çok sayıdaki hem canlı hem ölü akarların varlığı, folikülleri şişirerek, foliküler bütünlüğe zarar verir. Böylelikle foliküler duvar boyunca parazitle ilişkili bakteriyel antijenler yayılıp, perifoliküler konak bağışıklık yanıtı tetiklenir. Antibiyotikler papülopüstüler rozasenin inflamatuvar değişikliklerini azaltarak etkilidir ancak etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Antibiyotiklerin *Bacillus oleroni* veya diğer foliküler veya akar ilişkili mikroorganizmaları etkileyerek rol oynayabildiği düşünülmüştür (16).

Akilov ve Mumcuoğlu (17), *Demodex spp.* yoğunluğundaki artışın lenfositlerdeki apoptoz artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum lokal immünsüpresyona yol açmakta, bu da konakta parazitlerin canlı kalmalarını sağlamaktadır. İmmün sistemin efektör fonksiyonu zayıf iken akarların pilosebase bezlere invazyonu kolaylaşmaktadır. Derinin *Demodex spp.* ile invazyonunun, konağın immün yanıtının göstergesi olabileceği belirtilmiştir.

Georgala ve ark. (18) rozasede *Demodex spp.* infestasyonunu gecikmiş tip 4 hipersensitivite reaksiyonu olarak bildirmiştir. Perifoliküler inflamatuvar infiltratta CD4+ T helper hücrelerinin baskınlığı, sadece *Demodex spp.* ile infeste rozase hastalarında görülen Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücrelerin sayısındaki artış ve makrofajların toplanması, rozasede gecikmiş tip 4 hipersensitivitenin hücre aracılı immün yanıtına işaret etmektedir. İnflamatuvar infiltratın dağılımına bakılırsa, bu yanıt muhtemelen *Demodex spp.*'ye bağlı foliküler kaynaklı antijenler tarafından sağlanmıştır. Bu gecikmiş tip reaksiyon ise rozasenin papülopüstüler evreye gidişini uyarmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, *Demodex spp.* parçaları çevresindeki dermal granümatöz infiltratta bulunan T hücrelerinin çoğunun T helper hücreleri olduğu bulunmuştur. Parazitlerin yok edilmesi ve destrüktif sürecin eşlik ettiği folikül inflamasyonu, akar sayısında artışla sonuçlanır. Akarların ektrafoliküler yer değişimi lenfositik baskınlığı artırmaktadır. Daha sonra akarların vücutları çevresinde giderek artan epiteloid hücre granülomları oluşmaktadır (19).

Periferik kanda natural killer (NK) hücrelerinin, lenfositlerin ve alt grubu olan T hücrelerinin sayılarında anlamlı derecede olan azalma ve immünglobulin M seviyelerindeki belirgin artış da *Demodex spp.*'nin konağın hücresel immün yanıtını etkilediğine işaret etmektedir (20).

Yüzün az yıkanması ve yağlı veya kremli preparatların aşırı kullanımının extra lipid besin kaynağı sağlayarak *Demodex spp.*'yi artırdığı öne sürülmüştür. Bu şekilde, akarların çoğalmasının tetiklendiği, akarların pilosebase kanalları tıkayarak rozase benzeri yüz döküntüsüne yol açtığı düşünülmüştür (2). Yapılan diğer bir çalışmada demodikozisli hastaların %62'sinin yüzlerini yıkamak için sabun kullanmadıkları saptanmıştır (21). Bu durum, hijyenin önemini göstermektedir.

Demodikozis ve insan lökosit antijeni (HLA) ilişkisini araştıran bir çalışmada demodikozisli hastalarda HLA Cw2 ve Cw4 varlığında klinik semptom gelişme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca NK2 hücrelerinin *Demodex spp.* eliminasyonundan sorumlu oldukları düşünülmüş ve bu allellerin sıklığı ile NK hücrelerinin düşüklüğü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine aynı çalışmada HLA A2 antijenine sahip bireylerin demodikozise daha dirençli oldukları bulunmuştur (22).

Gözyaşı sitokinleri, göz yüzeyini etkileyen birçok patolojik durumda büyük rol oynayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, *Demodex spp.* blefariti olan olgularda, *Demodex spp.*'ye bağlı olmayan blefarit grubuna göre interlökin (IL)-17 konsantrasyonlarında anlamlı derecede artış saptanmıştır. IL-17 inflamatuvar, otoimmün ve allerjik reaksiyonları tetikleyebilmekte, foliküllerin mekanik blokajına sebep olabilmektedir. Göz kapağı sınırında ve göz yüzeyinde parazitin kendisinin veya salgılarının, IL-17 gibi sitokinlerin yükselmesi ile inflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir. Bunların sonucunda göz kapağı sınırında telenjiyektazi ve göz yüzey hasarı ortaya çıkmaktadır (23).

2.1.4. Prevalans

Sağlıklı erişkinlerde *Demodex spp.* prevalansı %23.5 ile %100 arasında değişir (17). Yaşla birlikte *Demodex spp.* infestasyonu artmaktadır (9). Yaşlı kişilerde %100'e kadar ulaşır (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 17-25 yaş arasındaki bireyler ile 46-55 yaş arasındaki bireylerin %90'ında *Demodex spp.* görülmüştür (24). Cinsiyet ve *Demodex spp.* görülme durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (24,25). Yapılan başka bir çalışmada, dermatoloji polikliniğine başvuran ve bir tanı alan 4372 hastanın %2.6'sında demodikozis belirlenmiştir (21).

Ardışık alınan deri biyopsilerinin %10'unda, foliküllerin %12'sinde *Demodex spp.* saptanmıştır. *D. brevis*, *D. folliculorum*'a göre daha az sıklıkta görülür. Yüz en çok tutulan alandır. Ancak *D. brevis*'in boyun, göğüs gibi vücudun diğer alanlarına yayılımı daha fazladır. Biyopsilerde erkeklerin kadınlara göre daha infeste olduğu görülmüştür (9). Erkeklerin daha infeste olmasının muhtemel nedeni de erkeklerde sebace bezlerin daha fazla oluşudur (26). Vellüs sebace foliküller ise, terminal foliküllere göre daha fazla tutulmuştur. Vellüs foliküllerinde sebum üreten hücrelerin kaynağı boldur (9).

Yenidoğanlara *Demodex spp.* yakın fiziki temas ile bulaşır, düşük sebum üretimine bağlı infantlarda ve çocuklarda *Demodex spp.* kolonizasyonu düşüktür (2).

Pilosebace ünitedeki akarların etkisi ile foliküler dilatasyon, perifoliküler inflamasyon ve akar çevresinde yoğun homojen eozinofilik materyal olduğu gözlenmiştir. Foliküler hücreler, beslenen akarlar tarafından yıkıma uğratılmaktadır (9).

Demodikoziste mevsimsel farklılık gözlenmemektedir (21).

2.1.5. Klinik Özellikleri

Deri bariyeri ve doğal immünitinin kurduğu hassas denge, deri sağlığını sürdürmektedir. Bu dengedeki karışıklık konakta deri enfeksiyonlarına ve inflamatuvar yanıtı öncülük eder (14). *Demodex spp.* akarlarının neden olduğu deri hastalıklarına demodikozis veya demodisidozis adı verilir (1).

En sık semptomu foliküler kepeklerdir (21). Yüzeyel lezyonlar, yüzeye daha yakın yaşayan *D. folliculorum* ile ortaya çıkarken, sebace bezlerde yaşayan *D. brevis* ile papülopüstüler lezyonlar oluşmaktadır. Nazolabial kıvrım, burun, yanaklar, alın ve göz kapakları sık tutulan yerlerdir (9). Nadir yerleşim yerlerinden biri de saçlı deridir (27). Oküler bölge, kirpik folikülleri ve Meibomian bezlerinde de hastalık yapmaktadır (28). Gözlerde kızarıklık ve kaşıntıya neden olabilmektedir (29).

Akilov ve ark. (30) demodikozisi primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayırmıştır.

1) Primer demodikozis: Belirtiler normal deride, aniden görülür. Kaşıntı, deri bulguları ile eş zamanlı gelişir. Eritem, inflamasyon sonucu meydana gelir. Papülopüstüler lezyonlar oluşuktan sonra eritem görünür hale gelir ve tedavi ile kaybolur. Lezyonlar mevsimsel farklılık göstermez. Primer demodikoziste baskın parazit tipi *D. folliculorum*'dur. Eritemato-skuamoz form bu tipte daha siktir. Yüzün T bölgesi ve sadece bir tarafını tutan asimetrik tipte lezyonlar daha sık görülmektedir (30).

2) Sekonder demodikozis: Semptomlar altta yatan bir dermatoz üzerinde kademeli olarak gelişir. Kaşıntı, kepek oluşumundan daha sonra ortaya çıkar. Papülopüstüler lezyonlardan önce eritem gelişir ve tedavi sonrası kaybolmaz. Eritemin anormal vasküler reaktivite sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Genellikle altta yatan dermatozlar; postmenapozal akne, rozase ve perioral dermatittir. Lezyonlar yaz aylarında veya tüm yıl boyunca ortaya çıkar. Akilov ve ark. sekonder tip demodikoziste *D. Brevis*'i daha fazla saptamış olup, total akar sayısını anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Akar infestasyonu için veziküler mikro-püstüllerin tipik olduğu belirtilmiştir. Papülopüstüler erüpsiyonlar bu tipte daha siktir. Kistik lezyonlar sadece bu tipte görülmüştür. Yüz derisinde ortalama etkilenen alan, sekonder tipte anlamlı derecede daha yüksektir. Lezyonların yerleşim yerleri de farklılık göstermektedir. Lezyonların simetrik dağıldığı yüzün orta hattında tutulum olan mediyal tip, saçlı deriye yakın yerleşen lateral tip ve tüm yüzün eşit tutulduğu difüz tip sekonder tipte daha siktir (30).

Tüm hastalarda kaşıntı ve ekskoriyasyonun ortak özellikler olduğu belirtilmiştir (30).

Primer demodikozisli olgular antiparazitik tedaviye ihtiyaç duyarken, sekonder demodikoziste altta yatan durumların tedavisi gerekmektedir. Bu durumlarda semptomatik tedavi sonrası akarisitler kullanılmadan genellikle akar sayısında dramatik düşüş izlendiği bildirilmiştir (30).

Demodex spp. parazitinin patojenik rol oynadığı hastalıklar arasında papülopüstüler rozase, pitriazis folikülorum, rozase benzeri demodikozis, demodikozis gravis, demodeks granülomu, püstüler folikülit, perioral dermatit, *Demodex* apsesi, eosinofilik folikülit, papüloveziküler yüz döküntüsü, papülopüstüler saçlı deri döküntüsü, saçlı deri folikülit, Grover hastalığı, kronik blefarit bulunmaktadır. (1,2,8,17,18,21,29,31-35). Yukarıda sıralanan deri rahatsızlıklarına bu akarların hangi derecede etki ettiklerine dair görüş birliği yoktur (1).

Demodikozis için tipik olan klinik formlar dışında, atipik bulgu ve belirtilerle seyreden klinik formlar da görülmektedir. Non spesifik eritemin görüldüğü yüz kaşıntısında, eritemin görülmeyişi sadece yüz kaşıntısında, akneiform lezyonlarda veya non-spesifik pitriaziform skuamlı lezyonlarda *D. folliculorum*'un rol oynadığı bildirilmiştir (36).

Ayrıca oftalmik zona benzeri tek taraflı demodikozis olgusu bildirilmiştir. Uzun süren topikal steroid kullanımları lokal immünsüpresyona yol açarak *D. folliculorum*'da artış yapıp, tipik veya atipik lezyonların oluşmasına öncülük edebilmektedir (37).

Bazı sık görülen deri hastalıklarında ve deri tümörlerinde *Demodex spp.* araştırılıp, altta yatan hastalıkla ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

Seboreik dermatit hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derilerinden alınan örneklerde *Demodex spp.* parazitleri anlamlı derecede yüksek saptanmış ve etiolojide doğrudan veya dolaylı rolleri olabileceği düşünülmüştür (38).

Nevüslerin biyopsi örneklerinden yapılan retrospektif bir çalışmada dermal nevüsü olanlarda *Demodex spp.* oranı yüksek bulunmuştur. Bu bulguya dayanarak parazitin melanin pigmentine eğiliminin olabileceği düşünülmüştür (39).

Klinik patern olarak hiperpigmentasyonu olan olgularda da *Demodex spp.* gözlenmiştir (21).

Epidermal neoplaziler açısından bakıldığında, bu neoplazilerin nazal yerleşim bölgesinde, yüzdeki diğer yerleşim bölgelerine kıyasla *D. folliculorum*'un yüksek infestasyon oranları saptanmıştır. Ayrıca bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, seboreik keratoz ve trikilemmoma tanılı olgular arasında, en yüksek demodikozis oranı bazal hücreli karsinomda bulunmuştur (40).

Başka bir çalışmada, sebace adenomu olan bir hastada tümör içinde çok sayıda *Demodex spp.* akarları saptanmıştır. Benzer alanlarda oluşmaya yatkınlık gösteren bu iki durumun koincidental mi olduğu ya da *Demodex spp.*'nin patojenik rol mu oynadığı açıklığa kavuşmamıştır (41).

Demodex spp. ile ilgili yapılan çalışmalar arasında immünsüpresyon yapan bazı sistemik ve yerel tedaviler de bulunmaktadır.

Fototerapi alan hastalarda kontrol grubuna kıyasla *Demodex spp.* yoğunluğunda anlamlı artış saptanmıştır. En yüksek oran yanaklarda görülmüştür. Bu artış, fototerapinin sebace bezlerde genişleme yapması ve immünsüpresif etkisi ile açıklanmıştır (42).

Takrolimus kullanımının *Demodex spp.* akar yoğunluğunu artırabildiği gösterilmiştir. Takrolimus, immünsüpresif etki ile yatkın kişilerde *Demodex spp.*'nin aşırı çoğalmasını kolaylaştırabilmektedir. Ayrıca takrolimus merhem vazooaktif özelliği ile yan etki olarak yüzde kızarıklık yapabilmektedir. Bölgesel vazomotor değişkenlik rozasenin bir özelliği olsa da, takrolimus merhem hassas hastalarda uzun dönemde ek bir risk faktörü oluşturabilir. Bu nedenle, yangısal yüz dermatozlarının alternatif tedavisinde takrolimus merhem kullanımı tartışmalıdır (43).

Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü tedavisi alanlarda *Demodex spp.* yoğunluğunda artış saptanmış ve bu tedavinin antimikrobiyal savunma mekanizmalarında bozukluğa yol açtığı düşünülmüştür (44).

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan son dönem kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda, kuruluk ve sebase bez atrofisine rağmen *D. folliculorum* yoğunluğu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen, yüksek sonuç immünsüpresyon ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Diyaliz uygulanan hastalarda NK hücre aktivitesinin değiştiği bilinmektedir. NK hücre sayısında, hareketinde ve T hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler, diyaliz uygulanan hastalarda akarların anormal çoğalmasına neden olmaktadır (25).

Benzer şekilde, Özçelik ve ark. (45) tarafından KBY'li hastalarda yapılan bir çalışmada yüz ve kirpik foliküllerinden alınan örneklerde, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda *D. folliculorum*'a rastlanmıştır. Ancak bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Yüz bölgesinde sıkça rastladığımız *Demodex spp.*'nin kronik kaşıntılı dış kulak yolu iltihabı ve kulak zarı iltihabına da neden olduğu bildirilmiştir (46).

Demodikozis çok farklı klinik belirti ve bulgulara neden olduğu için sıkça gözden kaçmakta ve diğer tanılar arkasına gizlenmektedir (21). Bu nedenle tanıda akılda bulundurmak önemlidir.

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Siyanoakrilik yapıştırıcı ile yapılan deri yüzey biyopsi tekniği, *Demodex spp.* yoğunluğunu ölçmek için sık kullanılan bir metoddur (2,47). Boynuzsu tabakanın üst kısmının ve pilosebase ünitenin içeriğinin toplanmasını sağlar (2,47,48). Lam üzerine çizilen 1 cm²'lik standart bir yüzey alanı ile yapılan deri yüzey biyopsisine standart deri yüzey biyopsisi (SDYB) denir. Bu yöntemde nadir de olsa yanlış negatif sonuçlar çıkabilir. Yapılan örnekte akar yoksa ve klinik olarak yüksek demodikozis şüphesi varsa

aynı alandan ikinci bir SDYB almakta yarar vardır. Deriyi ve camı eter ile sistematik bir şekilde silmek, SDYB'nin değerini artırabilmektedir (48). Standart deri yüzey biyopsisi ile direkt mikroskopik inceleme tekniği arasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmaya göre SDYB daha duyarlı bulunmuştur (47).

Mikroskop ile *Demodex spp.* varlığını ölçmede kullanılan diğer örnekleme metodları; yapıştırıcı bantlar, deri kazınması, deriye baskı uygulanması, foliküler içeriğin sıkılması, komedon ekstraksiyonu, kıl epilasyonu ve punch biyopsidir (2).

Lezyonlu deride cm^2 yüzey alanda ≥ 5 parazit olması patojenik kabul edilmektedir (1,8).

Segal ve ark. (49) yaptıkları bir çalışmada demodikozisin tanısında dermoskopiye kullanmışlardır. '*Demodex tail*' (kuyruk, arka kısım) ve '*Demodex* foliküler açıklığı' olarak isimlendirdikleri iki bulguyu *Demodex spp.*'e özgü olarak tanımlamışlardır. Dermoskopinin demodikozisin tanısında yararlı bir yöntem olduğu savunulmuştur.

2.1.7. Tedavi

Tedavide topikal krotamiton %10, benzil benzoat %10, permetrin %5, sistemik ve topikal metronidazol, topikal permetrin ile oral metronidazol tedavisi kombinasyonu ve ivermektin kullanılmaktadır. (2,3,33,35,36,50).

Demodex spp. blefariti tedavisinde ise %4 pilokarpin jel ve gözlerin bebe şampuanı ile temizlenmesi uygulanabilir (29). Fluorometolon %0.1 göz damlası, suni göz yaşı damlaları kullanılmakta, çay ağacı yağı ile gözkapağının ovalanması da yapılmaktadır (23). Sistemik ivermektin 200 $\mu\text{g/kg}$ dozda göz ile ilişkili bulguların tedavisinde etkili bulunmuştur (28).

Parazitin oluşturduğu hastalık, yüzün ve ellerin dikkatlice yıkanması ile azaltılabilir (29).

Demodex spp.'e bağlı saçlı deri foliküliti olan bir olguda metilaminolevulinat ile fotodinamik tedavi etkili bulunmuştur (32).

Metronidazol krem ve kriyoterapinin birlikte uygulanması da hızlı sonuç verebilmektedir (51).

Hindiba bitki özünün ve bunun gibi geleneksel in tedavilerinin in vitro olarak akar öldürme süresini kısaltarak *D. folliculorum*  zerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Toksik etkisi ise saptanmamıştır (52,53).

2.2. Diyabetes Mellitus

2.2.1. Tanım

Diyabetes mellitus, ortak özelliği hiperglisemi olan heterojen bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetes mellitusun birçok değişik tipi olup, bu tiplerin oluşmasında genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzının rolü vardır (54).

Pankreastaki beta (β) hücrelerinin otoimmün yıkımından, insülin aktivitesine karşı dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar DM'un oluşumda çeşitli patojenik mekanizmalar rol oynamaktadır (4).

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitusun prevalansı dünya çapında giderek artmaktadır. Hem tip 1 hem de tip 2 DM'un görülme sıklığı yaşanan bölgelere göre önemli değişiklikler göstermektedir. Tip 1 DM en fazla İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Bazı Pasifik adalarında ise tip 2 DM sıklığı yüksek düzeylere çıkmaktadır. Kuzey Avrupa ve ABD'de tip 1 DM sıklığı yılda 8-17/100.000 civarındadır. Bu değişkenlikler hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlıdır (54).

Ülkemizde yapılan 20 yaş üzeri 24.788 hastadan oluşan, toplum tabanlı bir çalışmada DM prevalansı %7.2, önceden tanı almamış DM %2.3, glukoz tolerans bozukluğu %6.7 saptanmıştır. Bu değerler kadınlarda erkeklere göre ve kentte yaşayanlarda kırsal kesime oranla daha yüksek bulunmuştur. Glukoz tolerans bozukluğunun yaşla birlikte arttığı görülmüştür (55).

2.2.3. Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 DM (β hücre harabiyeti olup, genellikle mutlak insülin eksikliğine bağlıdır)

İmmün tip

İdyopatik tip

II. Tip 2 DM (kısmi insülin eksikliği ile ilişkili insülin direncinden, insülin direncinin eşlik ettiği salınım bozukluğuna kadar değişebilir)

III. Diyabetes mellitusun diğer özel tipleri

A. β hücre fonksiyonlarında genetik kusur

MODY (maturity onset diabetes of the young) tip 1, 2, 3, 4, 5, 6

Mitokondriyal DNA

Diğerleri

B. İnsülin etkisinde genetik defektler

Tip A insülin direnci

Leprechaunism

Rabson-Mendenall sendromu

Lipoatrofik diyabetes mellitus

Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreatit

Travma/pankreatektomi

Neoplazi

Kistik fibrozis

Hemokromatozis

Fibrokalküloz pankreatopati

D. Endokrinopatiler

Akromegali

Cushing sendromu

Glukagonoma

Feokromasitoma

Hipertiroidizm

Somatostatinoma

Aldosteronoma

Diğerleri

E. İlaç veya kimyasalla indüklenen diyabetes mellitus

Vakor

Pentamidin

Nikotinik asit

Glukokortikoidler
Tiroid hormonları
Diazoksit
 β adrenerjik agonistler
Tiyazidler
Dilantin
 γ -interferon
Diğerleri

F. İnfeksiyonlar

Konjenital rubella
Sitomegalovirüs
Diğerleri

G. İmmün aracılı diyabetes mellitusun nadir formları

Stiff-man sendromu
Anti-insülin reseptör antikorları
Diğerleri

H. Diyabetes mellitusun bazen eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

Down sendromu
Klinefelter sendromu
Turner sendromu
Wolfram sendromu
Friedreich ataksisi
Huntington koresi
Laurence-Moon-Biedl sendromu
Miyotonik distrofi
Porfiryia
Prader-Willi sendromu
Diğerleri

IV. Gebelikle ilişkili diyabetes mellitus (4).

2.2.4. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes mellitus tanısında kullanılan kriterler aşağıda gösterilmiştir.

Diyabetes Mellitus Tanısı İçin Kriterler
HbA1c $\geq$ % 6.5 * veya
AKŞ $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) * veya (Açlık; en azından 8 saat kalori alınmaması olarak tanımlanır.)
75 gr glukoz verilerek yapılan OGTT esnasında 2. saatteki plazma glukoz değeri $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) * veya
Hipergliseminin veya hiperglisemik krizin klasik semptomları olan bir hastada rastgele ölçülen plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

* Belirgin bir hipergliseminin yokluğunda tekrarlanmalıdır (4). (AKŞ: Açlık kan şekeri, OGTT: Oral glukoz tolerans testi)

Diyabetes mellitus için tanı kriterlerini karşılamayan ancak normalden yüksek glukoz seviyeleri olan kişiler için bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olmak üzere tanımlamalar getirilmiştir. Bozulmuş açlık glukozunda, AKŞ düzeyi 100 mg/dl (5.6 mmol/l) ile 125 mg/dl (6.9 mmol/l) arasındadır. Bozulmuş glukoz toleransında, OGTT'nin 2. saatteki değerleri 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ile 199 mg/dl (11.0 mmol/l) arasındadır. Bu kişiler pre-diyabet olarak kabul edilir ve gelecekte DM olma riskleri yüksektir (4).

HbA1c, geriye dönük 8-12 hafta boyunca kan şekeri seyrini gösteren bir kriterdir (54). Diyabetes mellitus tanısını koymak için sıklıkla kullanılmaktadır. Aynı zamanda ileride DM gelişimi için risk altında olan bireyleri de tanımlamaktadır. HbA1c değerinin %5.7-6.4 arasında olması bu riskin arttığına işaret eder ve bu kişiler için de pre-diyabet terimi kullanılabilmektedir (4).

2.2.5. Diyabetes Mellitus'un Patolojik ve Klinik Özellikleri

2.2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İmmün aracılı DM : DM'lu hastaların %5-10 kadarını oluşturur. Daha önceden insülin bağımlı DM, tip 1 DM veya juvenil başlangıçlı DM olarak da isimlendirilmiştir. İnsülin salınımında yetersizlik vardır. Pankreasın β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanır ve genetik faktörler rol oynar. HLA ile ilişkisi kuvvetlidir. Ancak halen tanımlanamayan çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Başlangıçta açlık hiperglisemisi saptanan bireylerin %85-90'ında, bir ve genelde birden fazla otoantikor bulunmaktadır. Genelde çocuk ve ergenlerde görülmekle birlikte herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (4).

İdyopatik DM : Tip 1 DM'un bazı formlarında etiyoloji bilinmemektedir. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülin düşüklüğü ve ketoasidoza yatkınlık vardır ancak otoimmüniteye ait kanıt yoktur. Tip 1 DM'lu hastaların küçük bir bölümü bu gruba dahildir (4).

Aşırı yeme, fazla su içme, aşırı miktarda idrar çıkışı, kilo kaybı, baş dönmesi, güçsüzlük, his kaybı ve uyuşma tip 1 DM'un klinik bulguları arasındadır. İnsülin eksikliği çok fazlaysa ve kısa süre içinde meydana gelmişse, bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, hipotansiyon, Kussmaul tip solunum, bilinç bozukluğu ve koma (diyabetik ketoasidoz koması) meydana gelir (54).

2.2.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellituslu hastaların %90-95'ini etkiler. İnsüline bağlı olmayan DM veya erişkin başlangıçlı DM olarak da isimlendirilmiştir. İnsülin direnci ve göreceli olarak insülin eksikliği olan bireyleri kapsamaktadır. İnsülin salınımında bozukluk vardır ve insülin direncini dengelemek için yetersizdir. İnsülin seviyeleri normal veya yükselmiştir. En azından başlangıçta ve sıklıkla da hayatları boyunca bu bireyler insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Tip 2 DM'lu hastaların çoğu obezdir. Yaş, obezite ve fiziksel aktivite yapılmaması ile bu tip diyabetin gelişme riski artmaktadır. Gebelikle

ilişkili DM öyküsü olan kadınlarda ve hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde daha sık gözlenmektedir. Genetik yatkınlık ile ilişkisi güçlüdür ancak mekanizma karışık olup net açıklanamamıştır (4).

Tip 2 DM'un başlıca semptomları aşırı miktarda idrar çıkışı, fazla su içme, görme bulanıklığı, his kaybı ve yorgunluktur. Kadınlarda yaygın kaşıntılar ve vajinit sık görülen belirtilerdir. Ancak asemptomatik hastalar olduğu gibi, başlangıç yakınması DM'un komplikasyonlarına ait olan hastalar da olabilmektedir (54).

2.2.6. Diyabetes Mellitus'ta Laboratuvar Bulguları

Diyabetes mellitusun temel özellikleri hiperglisemi ve glukozüridir. Bunların yanında, glikozillenmiş hemoglobin, fruktozamin, keton cisimleri, kan yağları, insülin ve C-peptid düzeylerinden de yararlanılmaktadır (54).

C-peptid, tip 1 ve tip 2 DM ayırımında yardımcı olur. Her bir insülin molekülü ile birlikte bir C-peptid molekülü, az miktarda proinsülin ve proinsülinin tam bölünmemiş kalıntısı des31,32-proinsülin salgılanır. Klinik dönem tip 1 DM başladıktan sonra C-peptid azalmaya başlayıp, sıfıra yakın bir noktaya gelebilir. C-peptidin ileri derecede düşüklüğü ortaya çıkınca, mutlak insülin gereksinimi nedeniyle ekzojen insüline ihtiyaç duyulur (54).

2.2.7. Diyabetes Mellitus'un Tedavisi

Diyet, beslenme ve fiziksel aktivite ile birlikte yaşam tarzının değiştirilmesi, kan şekerini ölçme eğitimleri, kişiye özel DM eğitimi ve DM'un bireysel yönetimi diyabetin kontrol altına alınmasında uygun yaklaşımlardır. Bunlar medikal tedavi ile birlikte yürütülmektedir.

İnsülin tedavisi tip 1 ve tip 2 DM'ta kullanılmaktadır. Tip 2 DM'ta başlanan diğer farmakolojik ajanlar ise; metformin, insülin salgı artırıcıları (sülfonilüreler, repaglinid, netaglinid), tiazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon), α -glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol), dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (sitagliptin,

saksagliptin), uzun etkili glukagon benzeri peptid-1 analogları (eksenatid), safra asidi bağlayıcı ilaçlar (kolesevelam) ve pramlintiddir (56,57).

2.2.8. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar nonketotik sendrom, hipoglisemi ve laktik asidozdur (54).

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları; katarakt, görme kaybı ile birlikte retinopati, mikroalbuminüri, böbrek yetmezliğine yol açan nefropati, ayak ülserleri, amputasyon ve Charcot eklemi riskinin olduğu periferik nöropati, gastrointestinal, genitouriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona yol açan otonomik nöropatidir. Deride meydana gelen komplikasyonlardan bazıları ise kronik piyogenik enfeksiyonlar, erüptif ksantom, nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, kandidal enfeksiyonlar gibi deri ve müköz membran komplikasyonlarıdır (4,58). Diyabetes mellituslu hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması anomalileri sıklıkla bulunmaktadır (4).

2.3. Derinin Sebum, Nem ve pH Özellikleri

2.3.1. Sebum

İnsanlarda sebase bezler ayak tabanı ve avuç içi hariç vücudun tamamında bulunmaktadır. Sebase bezler yüz ve saçlı deri gibi alanlarda çok sayıda iken sırt gibi alanlarda seyrek. Yüz bölgesinde sayıları 400-900 bez/cm² olabilmektedir. Sebase bezler genelde bir kıl folikülü ile ilişki içindedir ve bu birliktelik pilosebace ünitesi olarak adlandırılmaktadır. Sebase bezlerin büyük çoğunluğu pilosebace ünitesinin parçası olmasına rağmen bazı bezlerin kıl folikülü ile ilişkisi yoktur. Bu bezler vücuttaki yerleşim yerlerine göre özel olarak isimlendirilmiştir. Bunlar dudak ve yanak mukozasında bulunan Fordyce lekeleri, göz kapaklarındaki Meibomian ve Zeiss bezleri, laktiferöz kanallarla ilişkisi olan Montgomery areolar tüberkülleridir (59).

Sebase bezler yenidoğanda iyi gelişmiş olmakla beraber, doğumdan birkaç hafta sonra büyüklükleri dramatik bir şekilde azalmaktadır. Çocukluk çağında neredeyse saptanamazlar. Adrenarş ile birlikte büyüklükleri tekrar artar, 3. dekatta maksimuma ulaşır. Yedinci dekatta yavaşça azalmaya başlar. Sebase bez sayıları yaşam boyu hemen hemen aynı kalmakla birlikte yaşın etkisi ile büyüklükleri değişmektedir. Yüz derisinde yaşlılardaki deri yüzey lipid seviyeleri prepubertal çocuklarınkine benzerdir. Kadınlarda ise ortalama sebum seviyeleri erkeklere göre daha azdır. Androjen seviyelerinin azalmasıyla, yaşlanan sebase bezlerde hücresel döngü de azalmaya başlar ve bu durum yaşlılarda glandüler hiperplazi ile sonuçlanır. Sebase bezlerin yaşla ilişkili olarak salgı çıkışları azalır, yüzey lipid seviyelerinde düşüş olur. Ancak bu duruma zıt bir şekilde yüzdeki sebase bez büyüklükleri artar. Fotoyaşlanma benign ve malign sebase tümörlerin ortaya çıkmasında rol oynar. Ultraviyole radyasyonun uzamış etkisi ile farelerde sebase bezlerde belirgin hiperplazi gözlenmiştir. Sebase bezlerin yaş ilişkili değişikliklerinden en belirgin klinik bulgusu deri kuruluğudur. Aynı zamanda sebase foliküllerin olduğu alanlarda (yüz ve gövde üstü) gözlenen sebase bez hiperplazisi ve sebase karsinomadır (60).

Sebase bezler, holokrin tipte bezlerdir ve her bir sebosit holokrin rüptürü yolu ile sebum salgılar. Sebase bezlerde iki çeşit sebosit hücre grubu bulunur, bunlar periferel ve santral hücrelerdir. Periferel hücreler immatürdür ve lipid içermez. Sebositler gland merkezine doğru ilerledikçe matür olmaya başlar. Santral hücreler periferel olanlardan daha büyüktür ve boyutlarındaki artış sitoplazmik lipidlerindeki artışla ilişkilendirilir. Sonunda hücreler farklılaştıkça bezin merkezine ulaşırlar, burda parçalanıp içeriklerini foliküle bırakırlar (59).

Sebase bezin görevleri, sebum salgılamak, aşırı neme karşı ve ısı yalıtımı olması için hidrofobik koruma oluşturarak deriyi kaplamaktır. Ek olarak birçok türde özelleşmiş sebase benzeri yapılar, koku salınımından da sorumludurlar. Ayrıca sebase bezin deri yaşlanmasında, ısı düzenlenmesinde, yara iyileşmesinde rolü olup, ektopeptidaz salınımı, vitamin D reseptör ve vitamin D'yi metabolize eden enzim salınımı ve derinin endokrin bezi olma gibi özellikleri de bulunmaktadır (61).

Deri yüzey lipidleri, epidermis ve sebase bez olmak üzere 2 kaynaktan köken almaktadır. Skualen ve mum esterleri sebase bez orjinlidir, kolesterol ve kolesterol esterleri epidermis kökenlidir. Trigliceridler hem epidermis hem de sebase bez kökenlidir. Yüzey lipidlerinin bileşimi, farklı deri bölgelerindeki sebase bezin katkısına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Alın bölgesinde lipidlerin % 95'i sebase kökenlidir. Bu nedenle bu bölgede gözlenen değişikliklerin sebase bezde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sebase lipidler bezlerde oluşturulur ve kana absorbe olmazlar. Dolayısıyla mum esterleri ve skualen kanda bulunmaz (62).

İnsan sebase lipidleri nitelik ve nicelik olarak diğer türdeki sebase lipidlerden anlamlı derecede farklıdır. İnsan sebumunun eşsiz olduğu görülmektedir (63).

İnsan sebumu non-polar lipidlerin karışımından oluşmaktadır (63). Kolesterol, kolesterol esterleri, skualen, yağ asitleri, digliserid, trigliserid ve mum esterleri içermektedir. Sebum lipidlerinin dağılım oranlarına bakıldığında, %57'si trigliserid, digliserid ve serbest yağ asitleri, %26'sı mum esterleri, %12'si skualen ve %2'si kolesterolden meydana gelmektedir (59).

Kolesterol, sebase bez lipidlerinin %2'sini oluşturmaktadır (59). Esteri ile beraber total lipidlerin %4.5'unu oluşturur (64). Sebase beze özgü olmayıp vücudun her tarafında bulunur ve hücre membranlarının bileşenidir (59).

Skualen, kolesterol biyosentezinde birinci derece ara maddedir, diğer dokularda hızlıca lanosterole ve sonunda kolesterole dönüştürülür. Skualen, sebum lipidlerinin %12'sini oluşturur. İç organlarda ve diğer epidermal yüzey lipidleri arasında bulunmamaktadır. Sebase hücrelerde üretilen skualen kolesterole dönüştürülmemektedir (59). Skualen oksidasyon ürünlerinin, ultraviyoleten koruyucu fakat aynı zamanda irritasyon yapıcı etkisi vardır. Bu ürünler doymamış yağ asiti ile birlikte komedojenik olarak etki ederler (63). Akne hastalarında sebumda skualen düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve akne ile ilişkili bir lipid belirteci olabileceği düşünülmektedir (65).

Mum esterleri de skualen gibi vücudun diğer kısımlarında üretilmemektedir. Sebase bez lipidlerinin yaklaşık %26'sını oluşturmaktadır. Mum esterlerinin üretimleri

sebase bezlerin hayatta kalmasında önemlidir (59). Miktarı sebase bez farklılaşması ile doğru orantılıdır. Mum esterlerinin deriyi koruyucu ve kayganlaştırıcı etkileri vardır. Kendi aşırı hidrasyonlarına engel olurken, dokuların nemini sızdırmazlar (63).

Sebase bezlerde üretilen diğer lipidlerin, vücudun diğer alanlarında bulunabilmesine rağmen bu lipidlerin bazılarının sebuma özgü özellikleri vardır. Örneğin sebase bez yağ asitleri, dallı zincirli yağ asitleridir ve bu durum diğer organlarda nadirdir. Sebase lipidleri diğer lipidlerden ayıran bir özellik de doymamış patern gösteriyor olmasıdır. Doymamış yağ asitlerinin sebase bezde belirgin rolleri vardır (59). Sebumdaki baskın yağ asiti sapienik asittir. Sebuma özgüdür ve vücutta başka yerde bulunmaz (63).

Diyetle elde edilen esansiyel yağ asitleri olan linoleik ve alfa linolenik asitle ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar, deri ile olan ilişkisini ortaya koymuştur. Sebase bez biyolojisinde önemli rolleri vardır. Linoleik asitin oksidasyonu sebase hücrelere özgüdür, sebase hücrelerinin farklılaşması ve sapienat üretimi ile doğru orantılıdır (63).

Vücudun büyük bir kısmı kendi lipidlerini dolaşan lipidlerin alımı yolu ile sağlar. Sebase bez, dolaşan lipidlerin alımında gereken en az 2 farklı reseptör eksprese eder. Bunlar FATP4 (fatty acid transporter) ve LDL reseptörleridir. Dolaşımdaki lipidlerin alımı, sebase lipidlerin üretiminde önemli bir basamaktır (59).

Keratinositlerin ürettiği epidermal lipidlerde ise eşit miktarda serbest yağ asidi, kolesterol ve seramid vardır. Epidermiste aktif sentez edilirler. Bu lipidler derinin bariyer fonksiyonunda başlıca rol oynamaktadır. Hem mikroorganizmaların invazyonuna karşı hem de su ve elektrolitlerin hareketine karşı bariyer görevleri vardır. Özellikle su ve mineral kısıtlayan geçirgen bariyer, epiderminin en dış tabakası olan stratum korneum (SK) lokalizedir (63).

Sebumun işlevine bakıldığında, antioksidan özelliği olduğu görülmektedir. Deri yüzeyindeki α - tokoferol ile sebase bez skualen seviyesi arasında karşılıklı ilişki vardır. Sebum yoluyla vitamin E'nin dağılımı, yaşlanmayı önlemede ve sağlıklı deri bariyerinin devamlılığında önemli rol oynamaktadır (59). Sebum, yağda çözünen antioksidanları

taşıır ve ultraviyole-B ışınına karşı doğal bir fotokoruyucu aktivite sergiler (61). Sebumun antibakteriyel etkileri de vardır. İçeriğindeki oleik ve palmitoleik asitlerin yüksek antibakteriyel etkinlikleri olduğu düşünülmektedir. Sebum, stratum korneumun hidrasyonu için gereklidir. Pilosebace foliküldeki gliserol üretimi bu hidrasyonda önemli rol oynamaktadır (59). Ayrıca sebace bez lipidleri proinflatuar ve antiinflatuar özellikler de göstermektedir (61).

Sebace bez fonksiyonunun düzenlenmesinde bazı faktörler rol oynar. Bunlar ;

1) Androjenler: Sebace bezin büyümesini ve sebum üretimini uyarır. Androjen reseptörleri sebace bezin bazal tabakasında ve kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunan keratinositlerde bulunur. Serbest testosteron hücreye girdiğinde 5- α redüktaz enzimi ile hızlıca 5- α dihidrosterone dönüştürülür. 5- α redüktaz aktivitesi bezin büyüklüğü ile orantılı olarak artış gösterir (59). Androjene duyarsız hastalarla yapılan çalışmada sebum üretiminin olmadığı ve preadrenarş dönemindeki çocuklarla benzer olduğu bulunmuştur (66).

2) Östrojenler: Östrojenlerin bifazik etkisi vardır (60). Bilinen etkisi sebum üretimini baskılamasıdır. Siklik progestin ve östrojen tedavisi alan kadınlarda sebum salgısının baskılandığı ve akne lezyonlarının orantılı olarak iyileştiği saptanmıştır (67). Östrojenlerin sebum üretimini baskılamasında birkaç hipotez öne sürülmüştür. Östrojen doğrudan androjen aktivitesini antagonize eder. Negatif geri besleme aracılığı ile gonadal doku tarafından androjen üretimini inhibe eder. Lipid üretiminde yer alan genleri düzenler (59).

Diğer yandan östrojen yetersizliği, sebace lipid üretiminde azalmaya yol açabilmektedir. Ek olarak 17- β östrodiol, keratinosit çoğalmasını insülin benzeri büyüme faktör (IGF)-1/IGF-1 reseptör yolağı ile düzenlemekte ve kollajen sentezini uyarmaktadır. Menapozal kadınlarda yüz derisine uygulanan yerel östrojen tedavisi, sebace bez aktivitesini uyarıp sebum salgısında artış yapmaktadır (60).

3) Büyüme hormonu ve IGF: Sebace bez gelişiminde etkileri vardır. Büyüme hormonunun aşırı yapımı ile giden akromegalide sebum çok miktarda üretilir. Büyüme

hormonu doğrudan sebace hücre farklılaşmasını uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktör-1 ise DNA sentezinde güçlü bir etkidir. Yüksek dozda insülin, sebosit büyüme ve farklılaşmasında önemlidir. İnsülin varlığında büyüme hormonu, dihidrotestosteronun farklılaşma üzerindeki etkisini IGF-1'den daha fazla artırmaktadır (68).

4) Retinoidler: İzotretinoin (13-cis retinoik asit) sebum üretiminin en güçlü inhibitörüdür. Sebace bez büyüklüğünü, salgılamasını ve lipid içeriğini belirgin biçimde azaltmaktadır. Hücre döngüsünü bloke edip, ölümsüzleştirilmiş insan sebosit hücre dizisi olan SEB-1 sebositlerde apoptozu uyarır (69).

5) Peroksizom çoğaltıcısı ile uyarılan reseptörler (PPARs): PPARs nükleer hormon reseptör ailesi üyesidir. SEB-1 hücrelerinde ve insan derisinde eksprese edilir. Bu reseptör agonistleri sebace bezlerde lipid üretimini değiştirirler. Lipogenezi artırır. Hiperlipidemi tedavisi için PPAR- α ligandı olan fibrat alan ve DM tedavisi için PPAR- γ ligandı olan tiazolidindion alan hastalarda, yaş, cinsiyet ve hastalık uyumlu kontrol grubuna kıyasla sebum salgılanmasında artış saptanmıştır (70).

6) Liver X reseptörleri (LXR): Lipid metabolizması ve kolesterol homeostazında hayati rolleri vardır. Kolesterol algılayıcı olarak çalışarak, aşırı kolesterol ve fosfolipidin hücre akışıyla ilgili genlerin düzenlenmesinden sorumludur. Karaciğer ve kalpte etkileri olan bu reseptörler deride de önemli rol oynamaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalar LXR α ve β izoformlarını epidermiste, kıl folikülünde ve sebace bez hücrelerinde tespit etmiştir. Sentetik LXR'e özgü agonistlerin, in vitro keratinosit ve sebosit hücre çoğalmasını engellediği, ölümsüzleştirilmiş insan sebosit hücre dizisi olan SZ95 sebositlerde lipogenezi uyardığı ve kıl büyümesini azalttığı gösterilmiştir (71).

7) Melanokortinler: Vücut ağırlığı, cinsel davranış, inflamasyon, ağrı ve nöronal rejenerasyon gibi birçok fizyolojik süreçte ve adrenal korteksteki steroidogeneizde düzenleyici etkileri vardır. Deride melanokortinler başlıca pigmentasyon, immün cevap ve ekzokrin bez salgısının düzenlenmesinde rol oynar. İnsan derisinde melanokortin reseptörü 1 ve 5 saptanmıştır. Melanokortin-5 reseptörünün sebosit farklılaşmasına özgü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu reseptör eksikliği, sterol ester gibi sebace lipidlerin

azalması ile sonuçlanmıştır. Melanosit uyarıcı hormon- α 'nın sebosit farklılaşmasını ve sebase lipid üretimini artırabildiği gösterilmiş olup bu süreç içinde melanokortin-5 reseptör ifadesi de uyarılmaktadır (72).

8) Diğer: Açlıkta sebum üretiminin azaldığı ancak skualen düzeylerinin sabit kaldığı gösterilmiştir (62). Yağ ve karbonhidratın aşırı tüketimi sebum üretimini artırmaktadır (64). Sebositlerde ve sebase bezde histamin reseptörlerinin varlığı saptanmış ve histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sitotoksik olmayan dozlarda, skualen seviyelerinde anlamlı derecede azalma yaptığı belirlenmiştir. Antihistaminlerin akne tedavisinde sebumu azaltarak etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (73). Ultraviyole A, deri yüzey lipidlerindeki fotooksidasyonu uyarır. Ultraviyole A etkisi ile skualen seviyelerinde azalma saptanırken, in vivo ve in vitro skualen monohidroperoksit izomerlerinin arttığı gösterilmiştir. Deri yüzey lipidleri yıkım ürünlerinin, in vitro ve in vivo fotooksidatif stres belirtici olabileceği üzerinde durulmuştur (74).

Sebum bileşimi, pilosebase birimde yaşayan *Malassezia* mantarı ve *Propionibacterium acnes* gibi kommensal mikroorganizmalar tarafından da etkilenmektedir. Bu mikroorganizmalar sebase trigliseridlerden yağ asidi salınımı yapar (75).

Sebase bez aktivitesini saptamak için sebum üretimi ölçülmektedir. Skualen ve mum esterleri sebum üretiminin en güvenilir ölçümleridir. Çünkü bunlar sebuma özgüdür ve diğer deri hücrelerinin lipidlerinden etkilenmezler (59). Sebum salgı miktarı, yaşa, deri tipine (normal, kuru veya yağlı), derideki anatomik bölgeye (alın, burun, yanak veya çene) göre bireysel değişkenlik gösterir. Sebum salgısını ölçmek için kullanılan tekniklerden bazıları; nötral çözücü kullanılarak lipid çıkartma yöntemi, sigara kağıdı ile emme tekniği, bentonit kil tekniği, sebutape metodu, sebumetre, floresan dijital görüntüleme sistemidir (76).

2.3.2. Derinin Nemi

Su, deri yüzeyine ekrin terleme ve epidermisten difüzyon yolu ile gelir. Epidermisten difüzyon, SK'un düşük geçirgenliğinden dolayı sınırlı miktardadır (77).

Stratum korneumun hidrasyon durumu 3 faktöre bağlıdır; (1) terleme veya transepidermal taşıma ile yüzeye gelen su, (2) buharlaşma yoluyla yüzeyden kaybedilen su, (3) stratum korneumun nemi koruma kapasitesi (77).

Transepidermal su kaybı (TEWL) erişkinlerde yaklaşık 85-170 ml/gün arasında değişir. Nem, deri geçirgenliğinde belirgin artış yapar. Deri ısısındaki yükselmeler terlemeden bağımsız olarak TEWL'ni artırır (77).

Stratum korneum deri bariyerinden primer sorumlu olup, pasif su kaybını düzenler. Stratum korneumda paralel, çözünmeyen, fibröz protein yapısında olan korneosit tabakaları ile bunların arasında bulunan hidrofobik lipid katmanları vardır. Korneositler doğal nemlendirici faktör (DNF) olarak adlandırılan suda çözünen materyaller içerir (78,79). Doğal nemlendirici faktör, filagrin kökenlidir ve yaşa bağlı olarak seviyeleri azalır (80). Bunlar; serbest aminositler, organik asitler, üre ve inorganik iyonlardan meydana gelir. Doğal nemlendirici faktör, SK'un total kuru ağırlığının %5-30'unu oluşturur (78,79). Profilagrin sentezi ve defosforilasyonu, filagrin hidrolizi ve DNF oluşması, korneosit matürasyonu, deskuamasyonu, SK'un hidrasyonunda ve devamlılığında gereklidir (80).

Stratum korneumda hücreler arasındaki lipidler ise epidermisin daha derin ve nemli tabakalarından, nispeten nem içeriğinin daha az olduğu yüzeyel tabakalara doğru pasif su akışını düzenler. Bu lipidler yaklaşık %40 seramid, %10 serbest yağ asiti, %25 kolesterol ve az miktarda kolesterol sülfat ve trigliseritten oluşur (78,79). Yapısal lipidlerden özellikle seramidin, SK'un su tutma özelliğinde ciddi rolü vardır (77).

Stratum korneumun su emme kapasitesi organik çözücüler, deterjan veya suyla azalır. Bunlar hücreler arası lipidleri ve DNF'lerin bir kısmını ortadan kaldırır. Su,

lipidler ve DNF, SK'un mekanik, fiziksel özelliklerini ve moleküler yapılarını etkiler (79).

Stratum korneumun hidrasyonuna, epidermal yapı ve fonksiyonuna, dış çevredeki nem de etkilidir. Nem oranı düşük olduğunda çeşitli deri hastalıkları oluşmaya başlar veya şiddetlenir. Örneğin kseroziste ve diğer kurulukla seyreden hastalıklarda kısmen derinin yüzey tabakalarında korneositlerin birikimi vardır. Bu da DNF seviyelerinin azalmasının, seramid biyokimyası ve yapısındaki değişikliklerin ve hasarlı korneodesmozomal parçalanmanın sonucudur (80).

2.3.3. Derinin pH'sı

Deri yüzeyinin asidik olduğu uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu asit yüzeyin (asit manto) yapısı veya fonksiyonu hakkında az bilgi bulunmaktadır. Asit manto ile ilgili yapılan çalışmalarda kaynağın ekzojen, mikrobiyal, sebace bez ve/veya ekrin bez olduğu düşünülmüştür. Bazı endojen yolaklar da asiditeye katkıda bulunmaktadır. Salgısal fosfolipaz A2 veya non-enerji bağımlı sodyum-proton pompasının blokajı veya inhibisyonunun SK pH'sını yükselttiği gösterilmiştir (81).

Stratum korneumun asit pH'sı, SK'un yapışmasına ve bütünlüğüne öncülük eder. Deri pH'sının yükselmesi, SK'un bütünlüğünü, geçirgenliğini, bariyer homeostazı ve onarımını bozmakta, korneodesmozomların serin proteaz aracılı yıkımına ve lipid yapımında hataya neden olmaktadır (81).

Derinin tamamen tıkanıp kapandığı durumlarda ve nemli iklime maruziyette, SK'un deri yüzey pH'sı artmaktadır (80). Akut ekzema, atopik dermatit, seboreik dermatit ve diaper dermatit gibi durumların yüksek pH ile ilişkisi ortaya konmuştur (81).

Tüm bu verilerin ışığında; toplumda sık görülen DM, deri komplikasyonlarına sıklıkla sebep olmakta ve enfeksiyon gelişmesine yatkınlık oluşturmaktadır. DM'ta yüksek seyreden AKŞ ve bozulmuş bağışıklık, demodikozis gelişmesine eğilim yaratabilir. *Demodex spp.* deri yüzeyindeki sebum tarafından beslenen bir akar

olduğundan, deri yüzey lipidlerinin cinsi ve miktarı da çoğalmasına katkıda bulunabilir. Yine parazitin sayısının artmasına deri sebumu, nem ve pH'sı da etki edebilir. Tüm bu faktörlerden yola çıkarak çalışmamızda DM'lu hastalarda *Demodex spp.* yoğunluğu, buna etkisi olabilecek derinin sebum miktarı, nem ve pH değerleri ile sebum konfigürasyonunu araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve serviste yatan hastalar ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yatan hastalar ve Diyabet polikliniğine başvuran hastalar alındı. Hasta grubuna DM tanılı 48 hasta, DM tip ayrımı gözetilmeksizin dahil edildi. Kontrol grubu ise ikiye ayrıldı. Birinci kontrol grubuna DM tanısı olmayan *Demodex spp.* pozitif saptanmış 45 olgu ile ikinci kontrol grubuna DM ve demodikozis tanısı olmayan sağlıklı 40 kişi alındı.

Gebe ve laktasyon döneminde olan olgular, 18 yaşın altındaki bireyler, demodikozisle ilişkili hastalığı olanlar, deri sebum, nem ve pH'sına etki edebilecek ilaç kullananlar, yüzde başka bir dermatolojik hastalığı bulunanlar (akne vulgaris, akne rozase, seboreik dermatit gibi) ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alındı.

Hasta ve kontrol grupları için çalışma formları oluşturuldu. Bu formlara; yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, sigara içimi, alkol kullanımı, diyabetin süresi ve tipi, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, AKŞ, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), HDL-kolesterol

(HDL-K), LDL-kolesterol (LDL-K), VLDL-kolesterol (VLDL-K), HbA1c ve C-peptid düzeyleri kaydedildi.

Alkol alımı haftada 1 kezden fazla ise alkol kullanımı, sigara içimi günde 1 adetten fazla ise sigara kullanımı olarak kabul edildi.

Vücut yağ yüzdesi, Tanita Body Composition Analyzer (TBF 300) cihazı ile belirlendi.

Bel çevresi ölçümü için esnemeyen bir mezur kullanıldı. Ölçüm çıplak veya minimum giysili halde, ayakta iken yapıldı. En alt kaburga kemiği ile krista iliakanın en üst noktası bulunup, aralarındaki mesafenin ortası, yere paralel olarak ölçüldü. Bel çevresinin erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm olması abdominal obezite olarak kabul edildi (82).

3.2. Sebum Örneklerinin Alınması

Sebum örneklerinin alınması için, alın bölgesi temiz ıslak bir bezle birkaç kez silindi. Örnekler yaklaşık 3-4 saat sonra, alın bölgesinden n-hekzan ile ıslatılmış ucu pamuklu aplikatörler ile alınıp, içinde 1 ml n-hekzan olan cam tüp içine konuldu. Cam tüplerin ağzı sıkıca kapatılıp parafilm ile sarıldı.

3.3. Derinin Sebum, Nem ve pH Değerlerinin Ölçümü

Derinin sebum, nem ve pH değerlerinin ölçümünde Sebumeter SM 810, Corneometer CM 825, Skin-pH-Meter pH 900 (Courage + Khazaka Electronic GmbH, Cologne, Germany) kombine ünitesi kullanıldı. Bu kombine üniteye bağlı 3 farklı prob ile sırasıyla sebum, nem ve pH değerleri ölçüldü. Tüm ölçümler oda ısısında, alın, sağ yanak, sol yanak, burun ve çeneden yapıldı.

Sebum ölçümü için sebumetre kasedinin ölçüm başı, 30 sn süreyle ölçülecek deri alanına sabit bir basınçla bastırılarak tutuldu. Ardından cihaza takılıp, $\mu\text{grsebum}/\text{cm}^2$ olarak değeri kaydedildi. Bu ölçümler alın, burun ve çene bölgesinde 100'den küçük

ise deri tip kuru, 100-220 arasında ise deri tipi normal, 220'den yüksekse yağlı olarak değerlendirildi. Yanaklarda ise sebum değeri 70'den küçükse kuru, 70-180 arasında ise normal, 180'den büyükse yağlı olarak belirtildi.

Corneometer CM 825 ile nem ölçümü, direkt olarak deri üzerinde prob yaklaşık 2 sn tutularak gerçekleştirildi. Ölçülen değerler tüm bölgeler için, 50'nin altında ise çok kuru, 50-60 arasında ise kuru ve 60'ın üzerinde ise yeterli nem olarak kaydedildi.

Skin-pH-meter 900'de pH ölçümü, direkt deri üzerinde prob 3 sn tutularak yapıldı. Ölçülen pH değerleri, kadınlar için 4.5'in altında ise asidik, 4.5-5.5 arası normal, 5.5 üzeri ise alkali olarak, erkeklerde; 4.3'ün altında ise asidik, 4.3-5.5 arası normal, 5.5 üzeri ise alkali olarak değerlendirildi.

3.4. Demodex Parazitinin Araştırılması

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'nda, SDYB yöntemi ile *Demodex spp.* yoğunluğuna bakıldı. *Demodex spp.* varlığı, tüm hasta ve kontrollerde araştırılıp, örnekler alın, sağ yanak, sol yanak, burun ve çeneden alındı. Örnek alınacak yerin kuru olmasına dikkat edildi. Mikroskop lamının üzerine hasta adı ve örneğin alındığı yer yazıldı. Lamın bir yüzüne 1 cm²'lik alan çizildi. Diğer yüzüne siyanoakrilik yapıştırıcı damlatılıp, 1 dk süreyle uygulanacak bölgeye bastırılarak tutuldu. Bir dk sonunda lam yavaşça kaldırılıp üzerine immersiyon yağı veya gliserol damlatılarak lamel ile kapatıldı. Bu yöntemle korneum tabakasının üst kısmı ve folikül içeriği toplanmış oldu. Örnekler alındıktan hemen sonra ışık mikroskobu altında, x10 ve x40 büyütmelerde incelendi. 1 cm²'lik alandaki parazit sayısı her bölge ve her hasta için kaydedildi. Herhangi bir bölgede *Demodex spp.* yoğunluğu 1 cm²'de 5 ve üzeri ise demodikozis olarak kabul edildi.

Diyabetes mellitus grubu ise *Demodex spp.*/cm² yoğunluğuna göre *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.5. High Performance Thin Layer Chromatography (HPTLC) (Yüksek Verimli İnce Tabaka Kromatografi) Metodu

3.5.1. Solventlerin Hazırlanması

Kromatografide üç ayrı çözücü karışımı ile yürütme işlemi gerçekleştirildi. Bu çözücü karışımları şunlardır:

Çözücü 1:

Metanol: 20 ml.

Kloroform: 95 ml.

Distile su: 1 ml.

Çözücü 1, polar lipidlerin ayrıştırılması için kullanıldı.

Çözücü 2:

n-hekzan: 80 ml.

Dietileter: 20 ml.

Asetik asit: 7 ml.

Çözücü 2, nötral lipidlerin ayrıştırılması için kullanıldı.

Çözücü 3:

Petroleum benzin

Çözücü 3, non-polar lipidlerin ayrıştırılması için kullanıldı.

Çözücüler hazırlandı ve 500 ml'lik vida kapaklı şişelerde saklandı. Her yeni çalışma taze çözücüler ile yapıldı.

3.5.2. Standartların Hazırlanması

Kullanılan lipid standartları şu şekilde sıralanmıştır:

1. Skualen

2. Kolesterol oleat
3. Gliseril triolat
4. Palmitik asit
5. Kolesterol
6. N-palmitoil-D sfingozin
7. Galaktoserebrozid mix (tip1 ve tip 2)
8. Kolesterol-3-sülfat
9. Fosfatidil etanolamin
10. Fosfatidil kolin

1, 2, 3, 4, 5 numaralı standartlar 3 mg olarak tartıldı. Beş ml n-hekzan, üzerlerine eklenerek çözüldü.

6, 7, 8, 9, 10 numaralı standartlar 3 mg olarak tartıldı. Beş ml kloroform/metanol (1:1, v/v) üzerlerine eklenerek çözüldü.

Her bir lipid solüsyonundan 100'er µl alınıp kombine bir lipid standardı elde edildi.

3.5.3. HPTLC Plakalarının Aktivasyonu

Kullanılacak HPTLC plakaları, oda ısısında 30 dakika (dk) bekletildikten sonra 100 °C'de otoklav içinde 30 dk süreyle aktive edildi.

3.5.4. HPTLC Plakalarının Hazırlanması

Sebum örnekleri, 20x10 cm'lik HPTLC plakaları üzerine uygulandı. Plakalar, örneklerin tatbik noktaları arasında 1.6 cm boşluk olacak şekilde ve her iki yan kenardan 1.8 cm boşluk bırakılarak işaretlendi. Bu şekilde her plakaya 6 ayrı örnek tatbik edildi. Örneklerin uygulandığı nokta, plakaların alt kenarından 2 cm yükseklikte olacak şekilde gerçekleştirildi. Birinci çözücü için plakanın alt kenarından itibaren 8 cm, ikinci çözücü için 10.5 cm, üçüncü çözücü için 15 cm yürütme mesafesi uygulandı. Bu hizalar, plakanın kenarına kurşun kalem ile işaretlendi.

Her bir plakanın sol üst köşesine bir numara verildi. Bu numaraya uygulanan örneklerin isimleri kaydedildi.

3.5.5. Sebum Örneklerinin ve Standartların Tatbik Edilmesi

Sebum ve standart örneklerinin aplikasyonu için 5 µl'lik mikropipetler kullanıldı. Tatbik aşamalarında plakalara el ile temas edilmedi. Standartlar 10 µl, sebum örnekleri ise 10-30 µl arasında farklı hacimlerde, plakalara ılık hava akımı altında tatbik edildi.

3.5.6. Plakaların Yürütme İşlemi

Sebum örneklerinin yürütme işlemi kapalı bir yürütme tankında (Twin Through Chamber) yapıldı. Tankın tabanından itibaren 1 cm'lik yüksekliğe denk gelen kısım bir çizgi ile işaretlendi. Bu çizgi ile solventin tank içindeki hacmi (75 ml) belirlendi. Yürütme tankının tabanına uygun ölçülerde süzgeç kağıtları hazırlandı. Bu süzgeç kağıtlar katlanarak tankın alt kısmına yerleştirildi. Yürütme tankının üst kısmı, içine solvent eklendikten sonra kendi kapağı ile kapatıldı. Süzgeç kağıdına çözücü emdirilerek tankın içi, çözücü ile tamamen doygunlaştırıldı. Çözücü değişimlerinde tankın içine yeni bir süzgeç kağıdı konuldu ve her değişimden sonra tankın içindeki çözücünün tamamının uçması beklendi. Yeni çözücü eklenmeden önce tankın içi steril kağıt havlu ile temizlendi ve kullanılacak çözücü ile birkaç kez çalkalandı. Çözücüler plakalardan 20 dk önce tank içine konuldu ve böylece tankın içi çözücü ile tamamen doygunlaştırıldı.

Çözücülerin hazırlanmasından, tank içindeki yürütme işlemine kadar tüm süreçler oda ısısında ve çeker ocak içinde yapıldı.

Her bir çalışmada, tank içinde iki ayrı plaka, aynı anda karşılıklı olarak çalışıldı. HPTLC plakaları yürütme tankı içine tabandan itibaren 0.5 cm'lik kısmı solvent içinde kalacak şekilde ve hafifçe eğik olarak yerleştirildi.

Birinci çözücü ile yürütme işlemi, plaka üzerinde tatbik noktasından itibaren 6 cm yükseklikte olacak şekilde yapıldı. Birinci çözücünün bu mesafedeki yürütme hızı

ortalama 15-16 dk olarak belirlendi. Yürütme tankından plakalar çıkarılıp, ılık hava akımı altında kurutma işlemi uygulandı. Birinci çözücü içindeki distile suyun plakadan tamamen uzaklaştırılabilmesi için kurutma işlemi 30 dk süreyle aralıksız yapıldı.

İkinci çözücü ile yürütme işlemi, plaka üzerinde tatbik noktasından itibaren 8,5 cm yükseklikte olacak şekilde yapıldı. İkinci çözücünün bu mesafedeki yürütme hızı ortalama 20-25 dk olarak belirlendi. Plakalar yürütme tankından çıkarıldı ve ılık hava akımı altında kurutma işlemi yapıldı. İkinci çözücüdeki asetik asitin plakadan tamamen uzaklaştırılması amacıyla kurutma işlemi 90 dk süreyle aralıksız yapıldı. Asetik asit kokusu plaka üzerinden tamamen uzaklaştırıldıktan sonra üçüncü yürütme işlemine geçildi.

Üçüncü çözücü ile yürütme işlemi, plaka üzerinde tatbik noktasından itibaren 13 cm yükseklikte olacak şekilde yapıldı. Üçüncü çözücünün bu mesafedeki yürütme hızı ortalama 35-40 dk olarak belirlendi. Plakalar yürütme tankından çıkarılıp, ılık hava akımı altında kurutma işlemine tabi tutuldu. Üçüncü çözücünün içindeki petroleum benzin kolayca uçtuğundan kurutma işlemi 10 dk süreyle ara verilmeden uygulandı.

3.5.7. Lipid Bantlarının Görünür Hale Getirilmesi

A) Boyama

Boyama işlemi için %8'lik fosforik asitte hazırlanmış %10'luk bakır sülfat çözeltisi kullanıldı. HPTLC plakalarının yürütme ve kurutma işlemleri bittikten sonra plakalar %10'luk bakır sülfat ile boyandı.

Kullanılan malzemeler: Bakır sülfat, fosforik asit (%85), distile su.

Hazırlanışı: %85'lik fosforik asitten 9.4 ml alınıp üzerine 90.6 ml distile su eklenerek %8'lik fosforik asit elde edildi. 10 gr bakır sülfat tartıldı ve %8'lik fosforik asit içerisinde eritildi. %8'lik fosforik asit ile 100 ml'ye tamamlanarak %10'luk bakır sülfat çözeltisi hazırlanmış oldu.

Çözelti bir cam şişenin içerisinde korundu. Işıkla teması engelleyecek şekilde bu cam şişe kaplandı. Cam şişenin ağzına boyayı püskürterek tahliye edecek bir sistem ilave edildi.

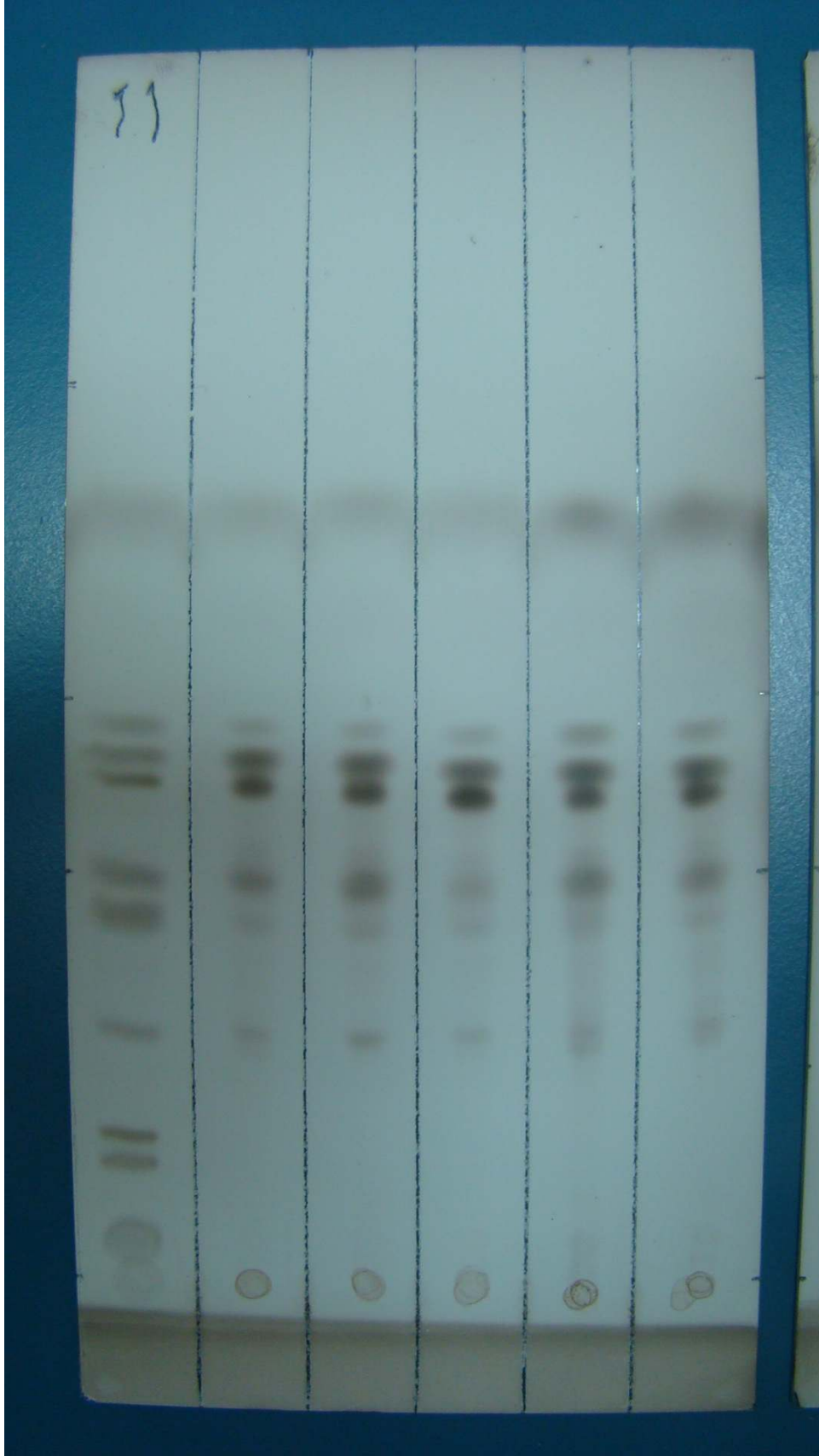
Boyama işlemi esnasında plakalar, 30 derecelik bir açı ile zemin üzerine konuldu. Boya, plakalara dik ve 30 cm'lik mesafeden, yukarıdan aşağıya ve soldan sağa doğru püskürtüldü. Yürütme işleminin gerçekleştiği alan tamamen boyanarak, plaka üzerinde homojen, açık mavi renkte bir görüntü elde edildi.

Plakalar boyandıktan sonra ılık hava akımı verilerek 10 dk süreyle kurutuldu.

B) Yakma

Plakaların boyama işlemi bittiğinde, önceden 160°C'ye getirilmiş otoklavda yakıldı ve bantlar görünür hale getirildi. Otoklav içine plakalar 30 derecelik açıyla yerleştirildi. Her plaka 15 dk süre ile bekletildi.

Şekil 1'de sebum örnekleri ve standartları gösteren bir HPTLC plağı görülmektedir.



Şekil 1. Standartlara ve sebum örneklerine ait HPLTC plağı. (En solda tek hat üzerinde standartlara ait, kalan 5 hat üzerinde hasta sebumlarına ait lipid bantlarının görüntüsü mevcuttur.)

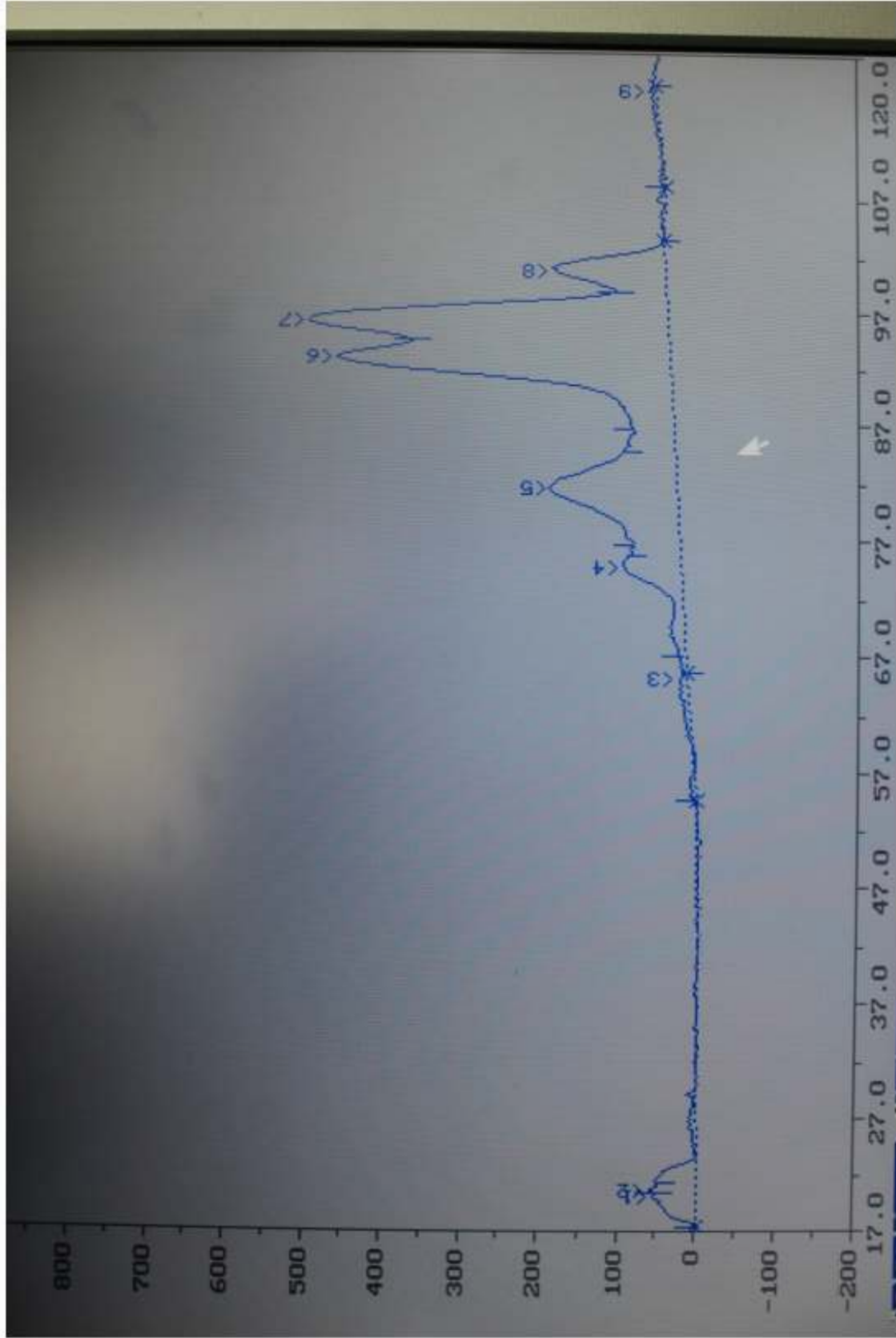
3.6. Dansitometre ile Plakaların Taranması

Sebum lipid bantları HPTLC plakalarında görünür hale getirildikten sonra dansitometre aracılığı ile tarandı. Her bir örnek için x ve y koordinatları hesaplandı. Bir tane x, iki tane y koordinatı belirlenerek tarama yapılacak bölgeler saptandı.

Dansitometrik analiz, 600 nm’de Desaga Sarstedt Gruppe CD 60 Dansitometre ile gerçekleştirildi. Her lipid bantı için dansitometrik yoğunluk tespit edilerek, ayrı ayrı pikler elde edildi. Bu piklerin yükseklikleri kaydedildi (Şekil 2).

3.7. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin veriler aritmetik ortalama ($\bar{X}$) $\pm$ standart sapma (SD) ve ortanca (min-max) ile, nitel değişkenlere ilişkin veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. Nicel değişkenlere ilişkin veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Unpaired t testi, Bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi ve En küçük önemli fark yöntemi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Nitel verilerin değerlendirilmesi Pearson Ki-Kare analizi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2. Hastanın sebum lipidlerine ait HPTLC kromatogramının dansitometrik analiz örneği.
1 ve 2: Fosfolipidler, 3: Solvent, 4: Sfingozin + Kolesterol, 5: Yağ asiti, 6: Triasilgliserol, 7: Kolesterol esteri, 8: Skualen, 9: Solvent

4. BULGULAR

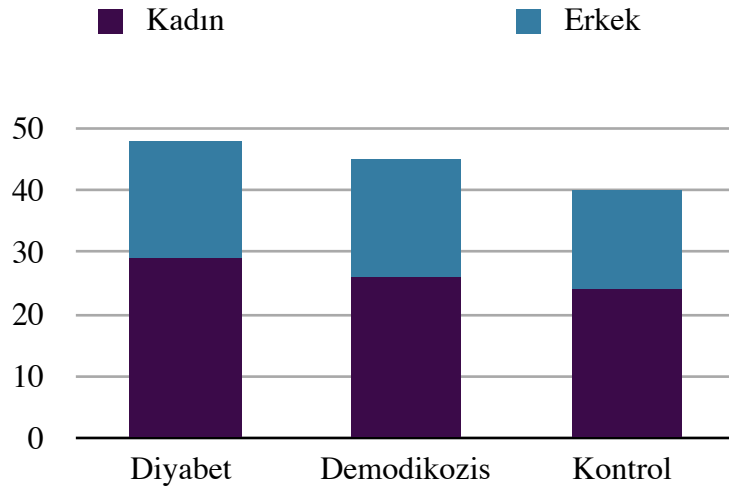
4.1. Tüm Gruplara Ait Demografik Bulgular

Çalışmamıza, DM tanılı 48 hasta, DM’u olmayan demodikozisli 45 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak ise, hem DM’u hem de demodikozisi olmayan 40 kişi alındı. Diyabet grubunun yaşı 22-79 arası olup yaş ortalaması 57.7 ± 10.5 , demodikozis grubunun yaşı 19-90 arası olup, yaş ortalaması 46.5 ± 14.4 ve kontrol grubunun yaşı 23-67 arasında olup, yaş ortalaması 45.9 ± 13.2 saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak yaş açısından anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$). Yaş açısından farklılık oluşturan grup, diyabet grubu idi (Tablo 1).

Diyabet grubunda 29 kadın (%60.4), 19 erkek (%39.6), demodikozis grubunda 26 kadın (%57.8), 19 erkek (%42.2), kontrol grubunda 24 kadın (%60), 16 erkek (%40) vardı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.963$, Şekil 3).

Tablo 1. Grupların yaş dağılımı.

	Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40	p değeri
Yaş	57.7 ± 10.5	46.5 ± 14.4	45.9 ± 13.2	0.0001



Şekil 3. Grupların cinsiyete göre dağılımı.

Tüm gruplarda sigara ve alkol alımı sorgulandı (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların sigara ve alkol kullanımı açısından dağılımı.

	Sigara kullanımı var	Alkol kullanımı var
Diyabet n: 48	7 (%14.6)	2 (%4.2)
Demodikozis n: 45	9 (%20.0)	3 (%6.7)
Kontrol n: 40	6 (%15.0)	3 (%7.5)
p değeri	0.744	0.787

Gruplar, eşlik eden hastalıklar açısından irdelendi (Tablo 3). Diyabet grubunda kalp hastalığı ve retinopati diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranda görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0.0001$ ve $p=0.004$). Kontrol grubunda ise eşlik eden bağ doku hastalıkları açısından, diğer gruplara göre anlamlı fark vardı ($p=0.028$).

Tablo 3. Gruplar arasında eşlik eden hastalıkların dağılımı.

Gruplar	Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40	p değeri
Kalp hastalığı	17	2	2	0.0001
Böbrek hastalığı	3	-	1	>0.05
Karaciğer hastalığı	4	2	-	>0.05
Akciğer hastalığı	1	1	-	>0.05
Hipertansiyon	9	7	4	>0.05
Retinopati	6	-	-	0.004
Tiroid hastalığı	1	3	3	>0.05
Serebrovasküler hastalık	3	-	1	>0.05
Mide hastalığı	1	3	1	>0.05
Osteoporoz	1	-	1	>0.05
Bağ doku hastalığı	-	-	3	0.028
Otoimmün bülloz hastalık	1	-	1	>0.05
Depresyon	-	-	1	>0.05
Akromegali	-	-	1	>0.05
Lenfoma	1	-	1	>0.05
Varis	-	1	-	>0.05
Ürtiker	-	1	1	>0.05

4.2. Gruplara Ait Biyokimyasal Bulgular ve Vücut Ölçümleri

Yapılan biyokimya tetkiklerinde; AKŞ, diyabet grubunda diğer iki gruba göre yüksek saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). HDL-K açısından diyabet ve demodikozis grubu arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p=0.008$). HDL-K değerleri demodikozis grubunda daha yüksekti. LDL-K ölçümleri kontrol grubunda diğer iki gruba göre daha düşük saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.021$). HbA1c değerleri diyabet grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.0001$). Bel çevresi açısından değerlendirildiğinde, diyabet grubunda ölçümler daha yüksek bulunup, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.0001$). Bulgular Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Grupların AKŞ, TG, TK, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, HbA1c, C-peptid, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi açısından karşılaştırılması.

	Diyabet n: 48 X±SD	Demodikozis n: 45 X±SD	Kontrol n: 40 X±SD	p değeri
AKŞ (mg/dl)	197.0±77.6	98.6±17.9	92.3±9.6	0.0001
TG (mg/dl)	189.7±81.1	146±95.5	160.0±112.9	0.086
TK (mg/dl)	195.2±47.1	190.6±34.9	176.4±33.3	0.075
HDL-K (mg/dl)	38.2±12.8	45.0±10.9	42.5±12.2	0.026
LDL-K (mg/dl)	118.9±34.7	117.9±31.1	101.8±26.3	0.021
VLDL-K (mg/dl)	37.9±16.2	29.2±19.1	32.0±22.5	0.089
HbA1c (%)	8.5±1.8	5.4±0.7	5.3±0.6	0.0001
C-peptid (ng/ml)	2.9±2.0	4.1±3.4	3.9±2.4	0.573
Bel çevresi (cm)	103.5±9.9	93.9±11.5	97.0±10.3	0.0001
Vücut yağ yüzdesi	32.4±9.5	28.8±8.7	30.1±9.5	0.157

4.3. Gruplara Ait Sebum Lipidlerinin Dansitometrik Sonuçları

Lipid standartlarına ve sebum lipidlerine ait kromatogramların dansitometrik analizleri yapıldı. Dansitometrik taramada bazı lipidlere ait pik alanlarının, yanındaki diğer lipide ait pik alanı ile çakışabildiği görüldü. Bu sebeple lipid bantlarına ait pik yükseklikleri kullanıldı. Lipid bantlarının pik yüksekliklerinin sayısal değerleri elde edildi. HPTLC ile saptanan ve kromatogramda piklerin en belirgin olduğu lipidler; sfingozin+kolesterol, palmitik asit, gliseril triolat, kolesterol oleat ve skualen oldu. Sfingozin (SF) ve kolesterol (K) bantları, üstüste yapılan birkaç denemeye rağmen birbirlerinden tam olarak ayıramadı. Bu nedenle beraber olarak değerlendirildi. Fosfolipid ailesinden olan; fosfotidil kolin, fosfatidil etanolamin, galaktoserebrozid 1 ve 2 bantları ile kolesterol 3 sülfat bandı, diğer lipidlere kıyasla çok daha küçük oranlarda ve çok az sayıda hastada tespit edilebildi. Bu nedenle sebum lipidlerinin konfigürasyonunda değerlendirmeye alınmadı.

Analiz sonucunda elde edilen lipidlere ait pik yükseklikleri ile gruplar arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 5). Kolesterol oleat değeri, demodikozis grubunda, diyabet ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.008$). Diğer ölçümlerde istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

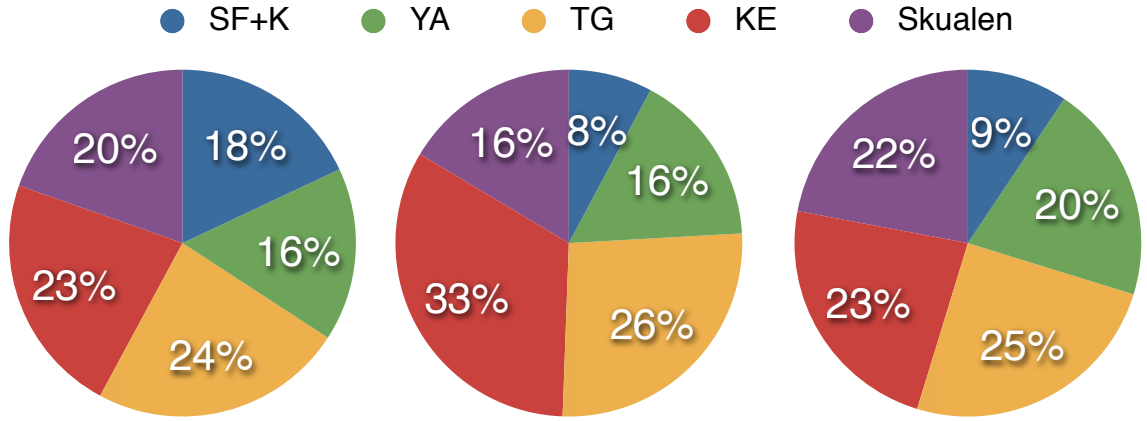
Tablo 5. Sebüm lipid içeriklerinin karşılaştırılması.

		Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40	p değeri
Fosfatidil kolin	n X±SD	9 17.2±13.6	25 26.6±17.2	22 27.1±29.3	0.253
	Ortanca (min-max)	11 (5-40)	19 (1-64)	19.5 (3-146)	
Fosfatidil etanolamin	n X±SD	5 11.4±9.5	12 26.4±16.0	7 57.5±96.8	0.136
	Ortanca (min-max)	9 (2-26)	24 (1-66)	22 (10-276)	
Kolesterol 3 sülfat	n X±SD	2 12.5±7.7	5 27.8±10.2	2 16.0±8.4	0.112
	Ortanca (min-max)	12.5 (7-18)	25 (19-44)	16 (10-22)	
Galakto- serebrozid1	n X±SD	6 56.6±88.3	1 3.0	2 4.0	0.059
	Ortanca (min-max)	23 (10-236)	3 (3-3)	4 (4-4)	
Galakto- serebrozid2	n X±SD	8 99.6±150.1	2 81.5±111.0	1 8.0	0.593
	Ortanca (min-max)	43 (4-456)	81.5 (3-160)	8 (8-8)	
Sfingozin + Kolesterol	n X±SD	30 168.0±249.6	31 80.1±37.9	23 93.7±75.9	0.636
	Ortanca (min-max)	74 (28-1305)	79 (20-169)	66 (12-297)	
Palmitik asit	n X±SD	38 150.9±139.8	27 167.2±127.4	32 203.8±197.0	0.373
	Ortanca (min-max)	93 (34-709)	146 (24-613)	133 (33-877)	
Gliseril triolat	n X±SD	33 221.1±162.3	28 271.5±176.3	31 249.4±271.0	0.271
	Ortanca (min-max)	176 (50-724)	253 (46-726)	137 (18-1133)	
Kolesterol oleat	n X±SD	37 210.0±104.9	34 338.5±247.1	31 232.1±156.4	0.008
	Ortanca (min-max)	187 (56-561)	316 (31-1137)	179 (35-655)	
Skualen	n X±SD	30 183.0±259.2	28 168.5±121.2	27 220.2±198.1	0.214
	Ortanca (min-max)	138 (35-1506)	137 (29-526)	196 (44-972)	

(X: ortalama, SD: standart sapma, min-max: minimum-maksimum olarak gösterilmiştir.)

Kullanılan lipid standartları biyokimyasal olarak ait oldukları lipid sınıfına göre yeniden gruplandırıldı. Buna göre; palmitik asit yağ asidi (YA) grubuna, gliseril triolat triaçilgliserol (TG) grubuna, kolesterol oleat kolesterol esteri (KE) grubuna dahil edildi. Dansitometrik analiz sonucunda elde edilen en belirgin 5 lipid bandının pik yüksekliklerinin ortalama değerleri toplandı. Tüm gruplarda ayrı ayrı, her lipid bandına ait yüzde kompozisyonlar elde edildi (Şekil 4-6).

Yüzde sonuçlarına göre, diyabet grubunda SF+K (%18), diğer gruplara kıyasla daha fazlaydı ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.636$). Kolesterol esterinin ise demodikozis grubunda daha yüksek olan değeri (%33), istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.008$). Diğer lipidlerin yüzde bileşenleri gruplarda birbirine yakın değerlerde idi.



Şekil 4

Şekil 5

Şekil 6

Şekil 4. Diyabet grubunda saptanan sebum konfigürasyonunun yüzde dağılımları.

Şekil 5. Demodikozis grubunda saptanan sebum konfigürasyonunun yüzde dağılımları.

Şekil 6. Kontrol grubunda saptanan sebum konfigürasyonunun yüzde dağılımları.

4.4. Grupların *Demodex spp./cm²* Yoğunlukları

Tüm olguların *Demodex spp.* ölçümleri, sağ yanak, sol yanak, alın, burun ve çene bölgelerinden yapıldı. Saptanan *Demodex spp./cm²* yoğunluğu Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Gruplarda tüm yüz bölgesinden bakılan *Demodex spp./cm²* yoğunluğu.

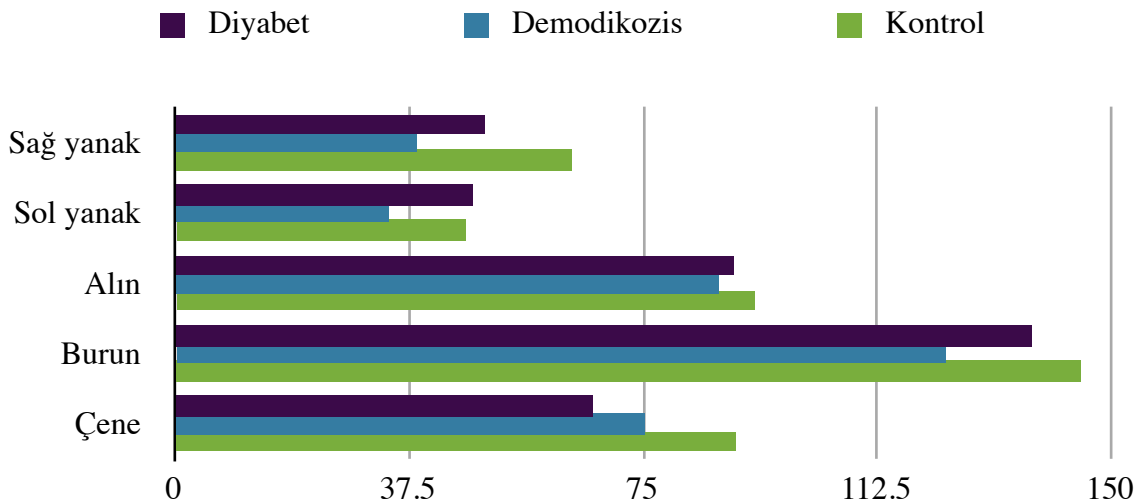
<i>Demodex spp./cm²</i>		Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40
Sağ yanak	X±SD Ortanca (min-max)	1.6±3.4 0 (0-18)	8.5±7.5 7 (0-40)	0.2±0.6 0 (0-3)
Sol yanak	X±SD Ortanca (min-max)	1.9±3.9 0 (0-17)	9.0±9.7 6 (0-60)	0.1±0.4 0 (0-2)
Alın	X±SD Ortanca (min-max)	0.8±2.5 0 (0-12)	6.8±22.3 2 (0-150)	0 0 (0-0)
Burun	X±SD Ortanca (min-max)	0.5±2.4 0 (0-15)	1.4±4.0 0 (0-25)	0.05±0.31 0 (0-2)
Çene	X±SD Ortanca (min-max)	0.4±1.4 0 (0-8)	2.9±4.7 0 (0-17)	0.07±0.47 0 (0-3)

4.5. Gruplara Ait Sebum, Nem ve pH Ölçümleri

Grupların tüm yüz bölgesindeki sebum miktarları µgr sebum/cm² olarak ölçüldü. Ölçülen değerlere göre deri tipleri belirlendi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ancak sebum değerlerinin demodikozis grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 7, Şekil 7).

Tablo 7. Tüm yüz bölgesindeki sebum ölçümlerinin gruplar arasındaki dağılımı.

Sebum $\mu\text{gr}/\text{cm}^2$		Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40	p değeri	Deri tipi
Sağ yanak	X $\pm$ SD Ortanca (min-max)	49.7 $\pm$ 64.6 24 (0-249)	38.7 $\pm$ 39.1 30 (3-206)	63.6 $\pm$ 57.8 49 (1-190)	0.062	Kuru
Sol yanak	X $\pm$ SD Ortanca (min-max)	47.7 $\pm$ 57.5 28.5 (0-234)	34.2 $\pm$ 36.3 21 (1-171)	46.5 $\pm$ 39.8 37.5 (0-200)	0.232	Kuru
Alın	X $\pm$ SD Ortanca (min-max)	89.8 $\pm$ 74.1 77 (4-263)	87.1 $\pm$ 63.1 61 (3-262)	92.8 $\pm$ 63.3 85.5 (4-221)	0.928	Kuru
Burun	X $\pm$ SD Ortanca (min-max)	137.2 $\pm$ 72.9 136.5 (5-264)	123.4 $\pm$ 65.9 115 (12-228)	145.1 $\pm$ 60.9 157 (5-236)	0.320	Normal
Çene	X $\pm$ SD Ortanca (min-max)	66.9 $\pm$ 55.4 56.5 (3-253)	75.3 $\pm$ 57.7 60 (2-251)	89.8 $\pm$ 51.4 77.5 (9-202)	0.153	Kuru

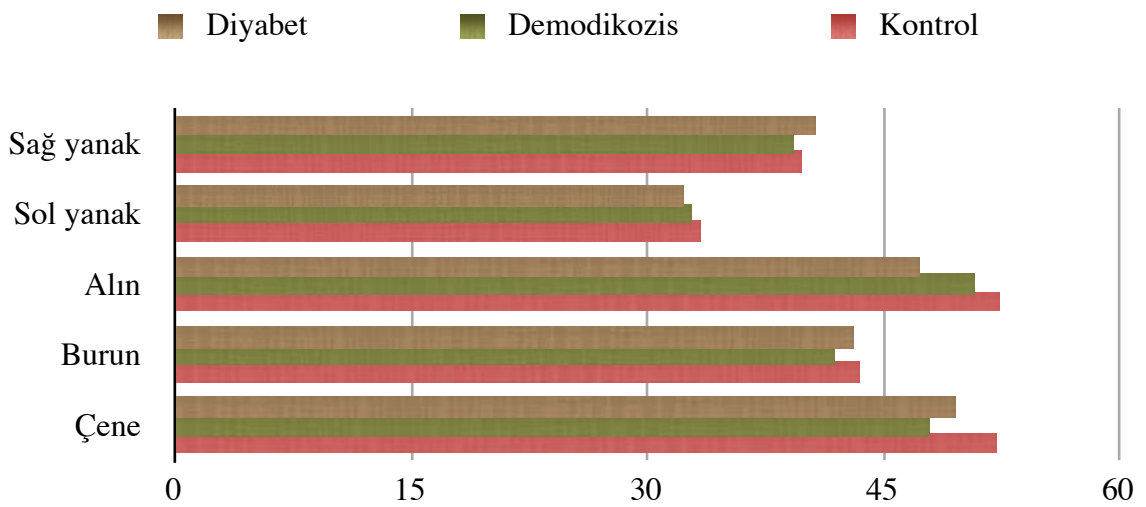


Şekil 7. Gruplarda tüm yüz bölgesinde bakılan $\mu\text{gr}/\text{cm}^2$ değerlerinin şematik görünümü.

Bütün gruplarda tüm yüz bölgesinden nem ölçümü yapıldı. Buna göre deri tipleri belirlendi. Gruplar arasında nem değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Nem değerinin demodikozis grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 8, Şekil 8).

Tablo 8. Tüm yüz bölgesinde ölçülen nem değerlerinin gruplar arasında dağılımı.

Nem		Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40	p değeri
Sağ yanak	X±SD Deri tipi	40.7±13.2 Çok kuru	39.3±13.5 Çok kuru	39.8±16.3 Çok kuru	0.896
Sol yanak	X±SD Deri tipi	32.3±11.2 Çok kuru	32.8±13.1 Çok kuru	33.4±16.1 Çok kuru	0.939
Alın	X±SD Deri tipi	47.3±14.8 Çok kuru	50.8±13.3 Kuru	52.4±14.4 Kuru	0.233
Burun	X±SD Deri tipi	43.1±9.5 Çok kuru	41.9±8.7 Çok kuru	43.5±14.3 Çok kuru	0.790
Çene	X±SD Deri tipi	49.6±19.2 Çok kuru	47.9±14.8 Çok kuru	52.2±18.5 Kuru	0.533

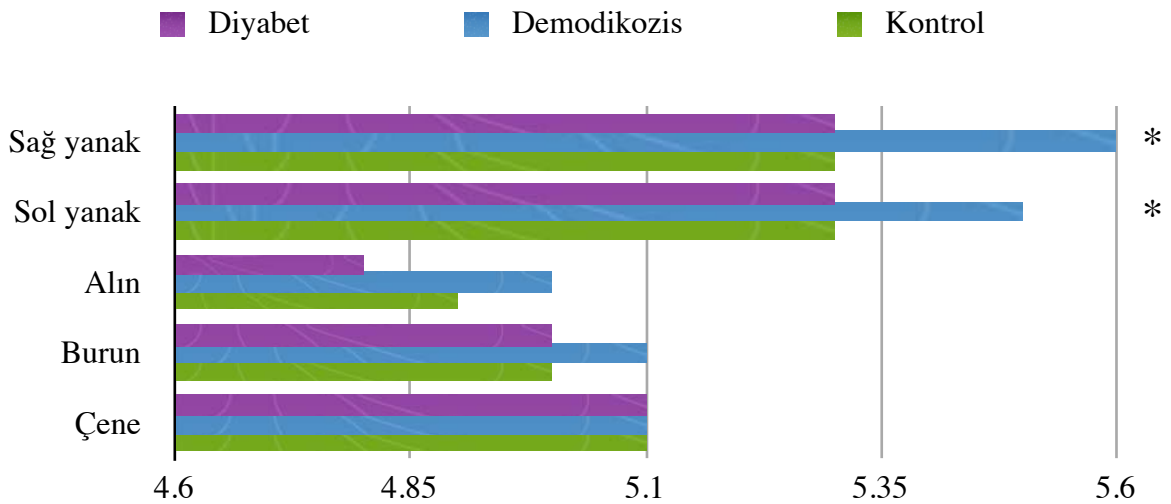


Şekil 8. Gruplarda tüm yüz bölgesinde ölçülen ortalama nem değerlerinin şematik görünümü.

Gruplarda yüzün bütün alanlarından pH değerleri bakıldı. Bu değerlere göre deri tipleri belirlendi. Demodikozis grubunda sağ yanak ve sol yanaktan ölçülen pH, diyabet ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9, Şekil 9).

Tablo 9. Tüm yüz bölgesinden bakılan pH değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.

pH		Diyabet n: 48	Demodikozis n: 45	Kontrol n: 40	p değeri
Sağ yanak	X±SD Deri tipi	5.3±0.4 Normal	5.6±0.4 Alkali	5.3±0.3 Normal	0.007
Sol yanak	X±SD Deri tipi	5.3±0.4 Normal	5.5±0.3 Normal	5.3±0.3 Normal	0.025
Alın	X±SD Deri tipi	4.8±0.4 Normal	5.0±0.5 Normal	4.9±0.8 Normal	0.616
Burun	X±SD Deri tipi	5.0±0.4 Normal	5.1±0.4 Normal	5.0±0.3 Normal	0.928
Çene	X±SD Deri tipi	5.1±0.4 Normal	5.1±0.5 Normal	5.1±0.3 Normal	0.910



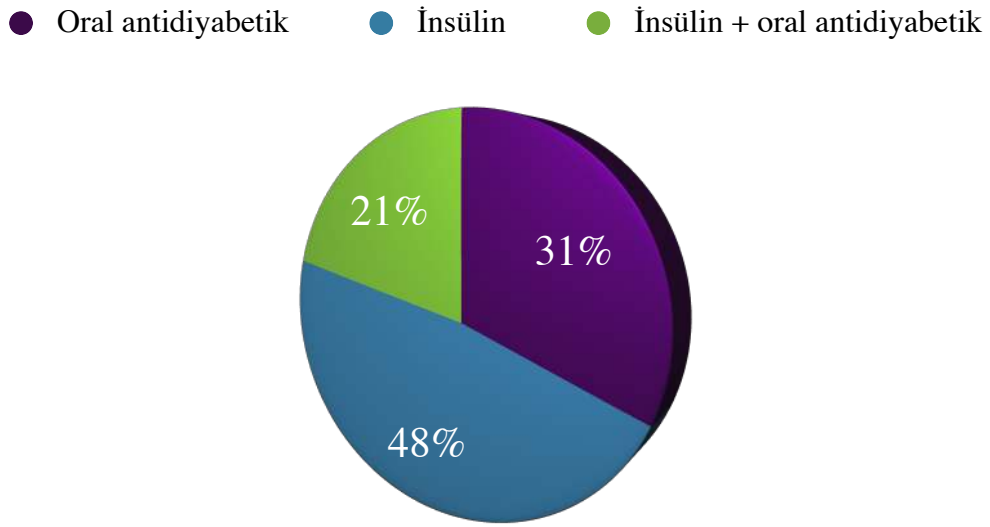
Şekil 9. Gruplarda tüm yüz bölgesinde ölçülen ortalama pH değerlerinin şematik görünümü.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.6. Diyabetes Mellitus Grubunun Demografik Verileri

Diyabetes mellituslu hasta grubunun hastalık süresi ortalama 123.3 ± 79.0 (1-300) aydı. Tip 1 DM'lu hasta sayısı 2 (%4.2) iken tip 2 DM'lu hasta sayısı 46 (%95.8) idi.

Diyabetes mellituslu hastaların 23'ü sadece insülin, 15'i sadece oral antidiyabetik, 10 hasta ise hem insülin hem oral antidiyabetik kullanıyordu (Şekil 10).



Şekil 10. Diyabetes mellituslu hastaların kullandıkları ilaçlara göre % dağılımları.

Diyabet grubu, *Demodex spp.*/cm² yoğunluğuna göre *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olmak üzere iki gruba ayrıldı. *Demodex spp.*<5 olan diyabetli hastaların sayısı 34 (%71) iken, *Demodex spp.*≥5 olan diyabetli hastalar 14 (%29) kişiydi.

4.7. Diyabetes Mellitus Grubundaki *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 Olan Hastaların Biyokimyasal Verileri ve Vücut Ölçümleri

Demodex spp.<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan diyabetli hastalar, yaş, hastalık süresi, AKŞ, TG, TK, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, HbA1c, C-peptid, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi açısından karşılaştırıldı. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Diyabetes mellituslu hastaların *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 ayırımına göre demografik özellikleri ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

	<i>Demodex spp.</i> <5 n: 34 X±SD	<i>Demodex spp.</i> ≥5 n: 14 X±SD	p değeri
Yaş	57.4±11.4	58.4±8.3	0.772
Hastalık süresi (ay)	122.6±76.4	125.1±88.0	0.923
AKŞ (mg/dl)	203.4±76.1	181.4±82.0	0.378
TG (mg/dl)	180.4±72.8	212.4±97.8	0.218
TK (mg/dl)	191.2±46.9	204.7±47.9	0.375
HDL-K (mg/dl)	37.9±13.7	39.0±10.5	0.803
LDL-K (mg/dl)	117.1±32.1	123.2±41.3	0.590
VLDL-K (mg/dl)	36.1±14.5	42.4±19.6	0.222
HbA1c (%)	8.7±1.8	7.9±1.7	0.221
C-peptid (ng/ml)	2.6±1.0	3.7±3.3	0.431
Bel çevresi (cm)	102.2±10.2	106.6±8.9	0.172
Vücut yağ yüzdesi (%)	31.5±9.6	34.8±9.2	0.285

4.8. Diyabetes Mellitus Grubundaki *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 Olan Hastaların Sebum Lipidlerinin Dansitometrik Sonuçları

Dansitometrik analiz sonucunda elde edilen pik yükseklikleri, *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM hasta grupları arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak bu bulgularda anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Diyabetes mellituslu hastaların *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5ayrımına göre sebum lipid içerikleri pik değerlerinin karşılaştırılması.

	Demodex spp.<5 n: 34	Demodex spp.≥5 n: 14	p değeri
Fosfatidil kolin X±SD Ortanca (min-max)	n: 6 16.0±13.1 11.0 (5-40)	n: 3 19.6±17.2 14 (6-39)	0.795
Fosfatidil etanolamin X±SD Ortanca (min-max)	n: 1 26.0 26 (26-26)	n: 4 7.7±5.6 7 (2-15)	0.157
Kolesterol-3 sülfat X±SD Ortanca (min-max)	n: 2 12.5±7.7 12.5 (7-18)	n: 0 -	-
Galaktoserebrozid 1 X±SD Ortanca (min-max)	n: 4 78.7±105.2 32.5 (14-236)	n: 2 12.5±3.5 12.5 (10-15)	0.165
Galaktoserebrozid 2 X±SD Ortanca (min-max)	n: 6 123.1±169.9 64 (4-456)	n: 2 29.0±12.7 29 (20-38)	0.505
Sfingozin +Kolesterol X±SD Ortanca (min-max)	n: 23 146.8±139.0 75 (31-568)	n: 7 237.4±472.3 51 (28-1305)	0.155
Palmitik asit X±SD Ortanca (min-max)	n: 27 148.1±139.4 94 (34-709)	n: 11 157.7±147.5 84 (53-450)	0.961
Gliseril triolat X±SD Ortanca (min-max)	n: 23 218.3±170.9 176 (50-724)	n: 10 227.6±148.9 176 (92-558)	0.638
Kolesterol oleat X±SD Ortanca (min-max)	n: 27 213.3±118.7 187 (56-561)	n: 10 201.1±56.9 193 (95-289)	0.644
Skualen X±SD Ortanca (min-max)	n: 20 138.3±71.8 138 (35-295)	n: 10 272.3±438.6 132 (36-1506)	0.758

4.9. Diyabetes Mellitus Grubundaki *Demodex spp.*≥5 Olan Hastaların *Demodex spp./cm²* Yoğunluğu

Demodex spp.≥5 olan diyabetli hasta grubundaki *Demodex spp./cm²* yoğunluğu, tüm yüz bölgesi için belirlendi (Tablo 12). En yüksek *Demodex spp.* yoğunluğu sağ ve sol yanakta saptandı.

Tablo 12. *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta grubundaki *Demodex spp./cm²* yoğunluğu.

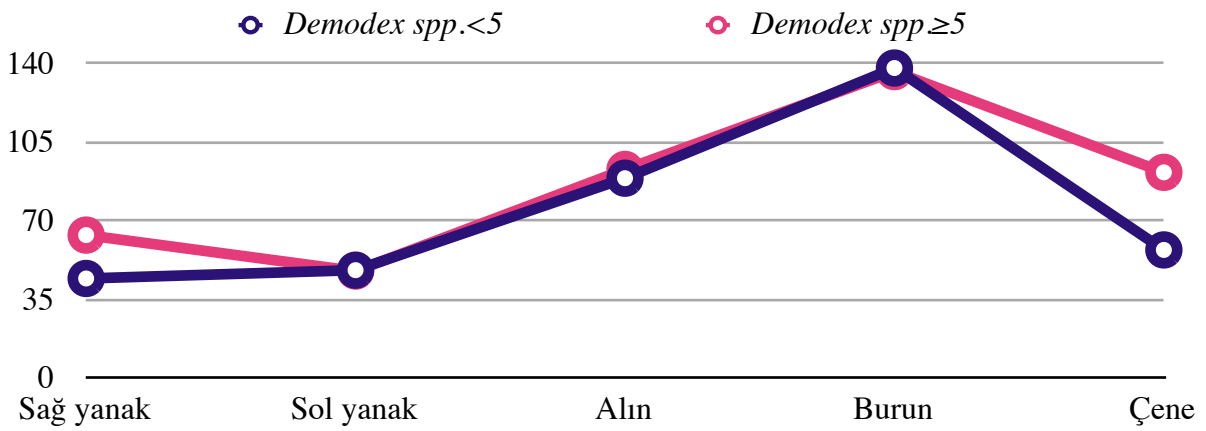
<i>Demodex spp./cm²</i>		<i>Demodex spp.</i> ≥5 n: 14
Sağ yanak	X±SD Ort (min-max)	5.0±4.7 5 (0-18)
Sol yanak	X±SD Ort (min-max)	6.3±5.2 5.5 (0-17)
Alın	X±SD Ort (min-max)	2.9±4.1 0 (0-12)
Burun	X±SD Ort (min-max)	2.0±4.2 0 (0-15)
Çene	X±SD Ort (min-max)	1.5±2.4 0 (0-8)

4.10. Diyabetes Mellitus Grubundaki *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 Olan Hastaların Sebum, Nem ve pH Ölçümleri

Demodex spp.<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta grupları sebum ölçümlerine göre karşılaştırıldı (Tablo 13, Şekil 11). Ölçümlere göre deri tipleri belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 13. *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta gruplarında tüm yüz bölgesinden ölçülen sebum değerlerinin dağılımı.

Sebum		<i>Demodex spp.</i> <5 n: 34	<i>Demodex spp.</i> ≥5 n: 14	p değeri	Deri tipi
Sağ yanak	X±SD	44.1±55.9	63.4±83.0	0.683	Kuru
	Ortanca (min-max)	24 (0-225)	28 (1-249)		
Sol yanak	X±SD	47.8±56.0	47.4±63.2	0.742	Kuru
	Ortanca (min-max)	29.5 (0-234)	17.5 (2-220)		
Alın	X±SD	88.7±69.8	92.6±86.4	0.955	Kuru
	Ortanca (min-max)	78 (4-235)	57 (8-263)		
Burun	X±SD	137.7±71.7	136.1±78.4	0.982	Normal
	Ortanca (min-max)	147 (5-250)	116 (37-264)		
Çene	X±SD	56.8±42.9	91.3±74.3	0.098	Kuru
	Ortanca (min-max)	50.5 (3-182)	67 (19-253)		

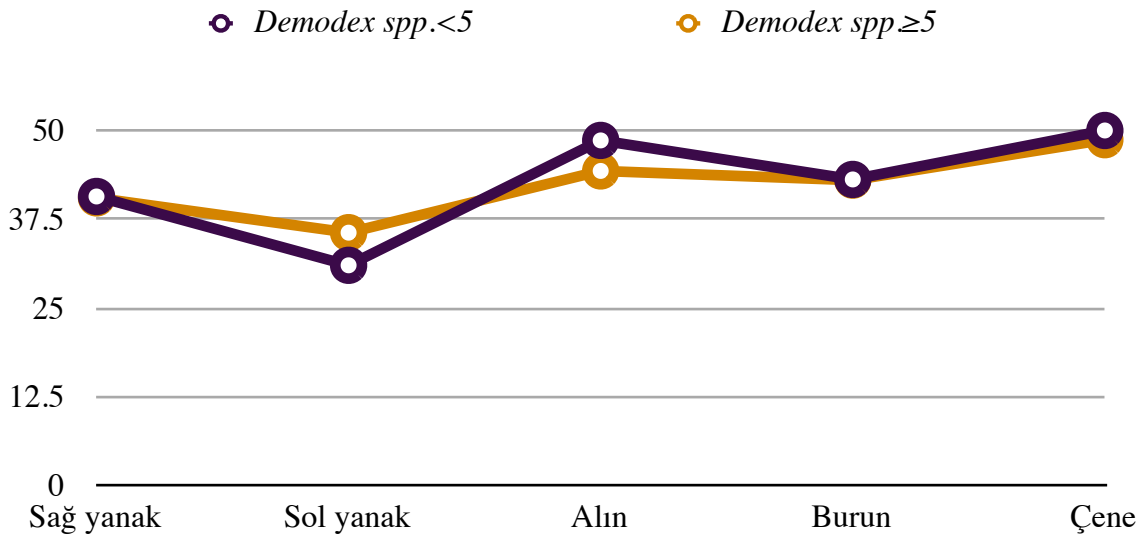


Şekil 11. *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta gruplarının µgr sebum/cm² ölçümlerinin şematik görünümü.

Demodex spp.<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta grupları, nem ölçümlerine göre karşılaştırılıp deri tipleri belirlendi (Tablo 14, Şekil 12). Gruplar arasında nem değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 14. *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta gruplarının tüm yüz bölgesinden bakılan nem değerlerinin karşılaştırılması.

Nem		<i>Demodex spp.</i> <5 X±SD	<i>Demodex spp.</i> ≥5 X±SD	p değeri
Sağ yanak	X±SD Deri Tipi	40.7±13.1 Çok kuru	40.5±14.0 Çok kuru	0.964
Sol yanak	X±SD Deri Tipi	31.0±11.3 Çok kuru	35.6±10.6 Çok kuru	0.199
Alın	X±SD Deri Tipi	48.6±15.9 Çok kuru	44.3±11.7 Çok kuru	0.371
Burun	X±SD Deri Tipi	43.1±9.7 Çok kuru	43.0±9.6 Çok kuru	0.973
Çene	X±SD Deri Tipi	50.0±21.3 Kuru	48.7±13.5 Çok kuru	0.838

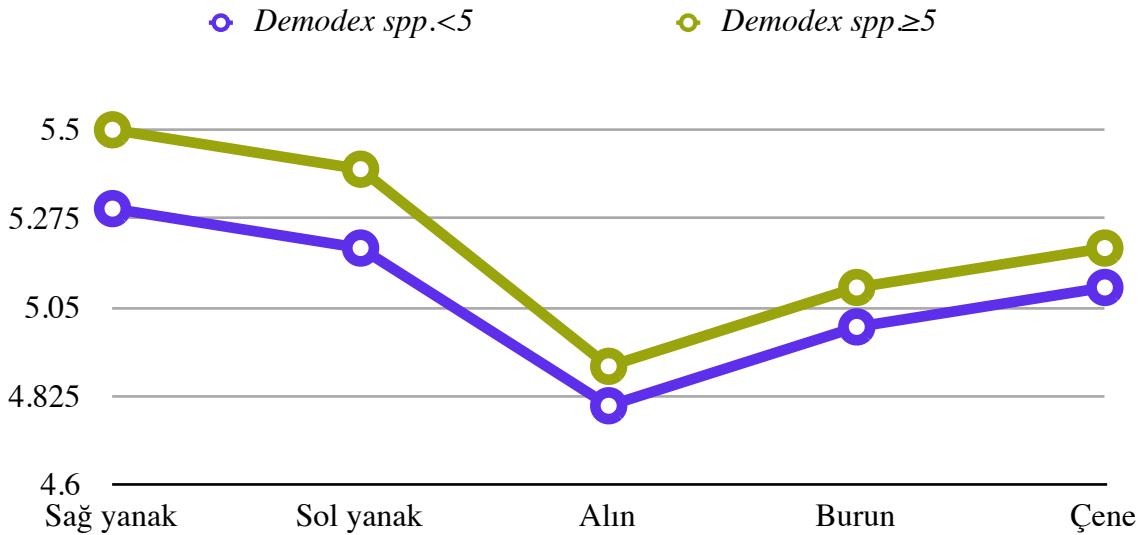


Şekil 12. *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta gruplarının nem ölçümlerinin şematik görünümü.

Demodex spp.<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta grupları pH ölçümlerine göre karşılaştırıldı (Tablo 15, Şekil 13). Tüm yüz bölgesinde her iki grupta da deri tipi pH açısından normal olarak değerlendirildi. *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu grupta deri pH değeri tüm alanlarda daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15. *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta gruplarının tüm yüz bölgesinden ölçülen pH değerlerinin dağılımı.

pH	<i>Demodex spp.</i> <5 X±SD	<i>Demodex spp.</i> ≥5 X±SD	p değeri	Deri tipi
Sağ yanak	5.3±0.3	5.5±0.4	0.075	Normal
Sol yanak	5.2±0.3	5.4±0.4	0.160	Normal
Alın	4.8±0.4	4.9±0.5	0.448	Normal
Burun	5.0±0.4	5.1±0.4	0.537	Normal
Çene	5.1±0.4	5.2±0.3	0.478	Normal



Şekil 13. *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan DM'lu hasta gruplarında pH değerlerinin şematik görünümü.

5. TARTIŞMA

İnsan keratinositleri büyümeleri için insüline bağımlıdır. İnsülin, keratinositlerdeki matriks proteinlerinin üretimini uyarır. İnsülin ve IGF-1, keratinosit göçünü artırırken, IGF-1 keratinositler için mitojeniktir. İnsülin reseptörü ve IGF-1 reseptörü deride keratinositlerde bulunur. İnsülin reseptörü, insülinin metabolik etkilerini, IGF reseptörü ise IGF-1'in mitojenik etkilerini düzenler. Wertheimer ve ark. (83) insülin ve IGF'nün keratinosit farklılaşmasını düzenlediğini bulmuştur.

Epidermis glikolitik doku olarak da bilinmektedir. İnsüline bağımlı glukoz tutma sistemi vardır. Glukoz, keratinositlerin hücrel morfolojisini etkiler. Yüksek glukoz konsantrasyonlarında keratinosit çoğalması engellenir. Hiperglisemi ve hasarlı insülin sinyali, keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasını engellediği gibi glukoz kullanımını bozarak da DM'un kronik komplikasyonlarının gelişiminde doğrudan rol oynamaktadır (84).

Diyabetes mellitusta deri komplikasyonları sık görülmektedir ve hastaların yaklaşık %30'unda hastalıkları esnasında deri tutulumu olmaktadır. En sık infeksiyonlar görülür. Komplikasyonlar başlıca biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel anormalliklerden kaynaklanır. Deri, kan şekeri fazlalığında geçici depo görevi görür, bu durum ise kaşıntının, bakteri ve mantar infeksiyonlarının gelişimine yatkınlık oluşturur. Diyabetes mellitus hastalarında deri lezyonlarını oluşturan etiyolojik faktörler 5 kategoride özetlenir. Bunlar; metabolik, infeksiyöz, vasküler, nöropatik ve DM ile ilişkili deri hastalıklarıdır. Metabolik faktörlerle oluşan durumlar arasında yaygın

kaşıntı, anogenital kaşıntı, erüptif ksantom, karotenemi, miksödem gelir. Enfeksiyonlardan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sık görülmektedir. Obezite *Candida albicans*'ın çoğalması için uygun ortam sağlar. Vasküler etiyojisi sonucu, mikroanjyopati, diyabetik rubeosis, erizipel benzeri eritem, pretibiyal pigmentasyon, ateroskleroz gibi komplikasyonlar meydana gelir. Nörolojik faktörler arasında diyabetik ayak ülserleri ve diyabetik nöropati vardır. Diyabetes mellitusla ilişkili deri hastalıkları arasında ise akantozis nigrikans, nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, dissemine granülom anulare, diyabetik bül, erüptif ksantom, Buschke'nin sklerödem adultorumu, pigmente purpura, periungal telenjiyektazi bulunmaktadır (5).

Diyabetes mellitusta *Demodex spp.* yoğunluğunu araştıran çalışma sayısı çok azdır. Bizim çalışmamızda, DM hastalarının %29'unda *Demodex spp.* saptandı. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM hastalarında, yanaklarda diğer bölgelere göre daha fazla *Demodex spp.* yoğunluğu izlendi. Bu yoğunluk sağ yanakta $5.0 \pm 4.7/\text{cm}^2$ iken, sol yanakta $6.3 \pm 5.2/\text{cm}^2$ bulundu. Demodikozis grubuna bakıldığında ise yine en yüksek *Demodex spp.* yoğunluğunun sol yanak ($9.0 \pm 9.7/\text{cm}^2$) ve sağ yanakta ($8.5 \pm 7.5/\text{cm}^2$) olduğu gözlemlendi. Diyabetes mellitus grubunda AKŞ değerinin yüksek olmasına rağmen *Demodex spp.* yoğunluğu çok fazla bulunmadı.

Tip 2 DM hastalarında yapılan bir çalışmada, yanakta saptanan *Demodex spp.* yoğunluğu DM hastalarında ($9.636/\text{cm}^2$), kontrol grubuna ($4.571/\text{cm}^2$) göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer yüz alanlarında farklılık saptanmamıştır. Parazitin ortalama büyüklüğü DM hastalarında 1.056 ± 0.022 mm iken, kontrol grubunda 0.931 ± 0.047 mm olup, iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca HbA1c yüzdesi ile akar arasında doğru orantı bulunmuş olup, HbA1c artışının akarın büyüklüğüne etki edebileceği düşünülmüştür (85).

Göz kapağında *Demodex spp.* araştırılan bir çalışmada, 256 hastanın %16'sında *D. folliculorum* bulunmuştur. Parazitin yaşlılarda ve DM olan hastalarda aşırı miktarda olduğu gözlemlenmiştir (86).

Çalışmamızda DM hastalarında *Demodex spp.* yoğunluğunu kıyaslayabileceğimiz, DM olmayan rastgele seçilmiş bir kontrol grubumuz

olmadığından, çalışmamızı literatürde *Demodex spp.* üzerine yapılmış prevalans çalışmaları ile karşılaştırdık. Çalışmamızın DM grubu 48 hastadan oluşup, yaş ortalaması 57.7 ± 10.5 idi. *Demodex spp.*/cm² ≥ 5 olan DM'lu hastalar %29'du. Diyabetes mellitus hasta grubumuza benzer şekilde yaş ortalaması 55 ± 14.65 olan 20-67 yaşlar arasındaki 38 sağlıklı bireyde *Demodex spp.* prevalansı %13.1 olarak saptanmıştır (38). Başka bir çalışmada ortalama yaşı 43.47 ± 15.33 , yaş grubu 12-72 arasında olan 87 sağlıklı kişide *Demodex spp.* yoğunluğu %10.34 olarak bulunmuştur (25). Seyhan ve ark. 20-80 yaş arası, yaş ortalaması 40.06 ± 14.62 olan 50 sağlıklı bireyin hiçbirisinde cm²'de 5 ve üzerinde *Demodex spp.* saptanmamıştır (87). Karıncaoğlu ve ark. 20-78 yaş arasında, yaş ortalaması 40.0 ± 15.2 olan 67 sağlıklı kişide, *Demodex spp.*/cm² yoğunluğunu 5'in altında bulmuştur (88). Bu çalışmalarda değerlendirilen sağlıklı kontrol gruplarında *Demodex spp.* prevalansı, bizim çalışmamızın DM grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Dolayısıyla DM hastalarında *Demodex spp.* yoğunluğunun arttığı söylenebilir. Ancak literatürde rastladığımız, Devlet Hastanesi çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada 46-55 yaş arasındaki 10 kişinin %90'ında, 1 cm²'de 5'in üzerinde *Demodex spp.* görülmüştür (24). Bu çalışmada hasta sayısının azlığı dikkat çekmektedir. Bu nedenle *Demodex spp.* prevalansını DM hastalarında belirlemek için daha fazla sayıda hasta ve kontrol grupları ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Hipergliseminin *Demodex spp.* üzerine etkisi olabileceği gibi, DM'de başka ek immün bozukluklar da olabilmektedir. İmmün defans mekanizmaları parazit sayısını sınırlayarak koruyucu rol oynayabilir fakat bu konuda çelişkili yayınlar vardır (85).

Son dönem KBY olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *D. folliculorum* sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Parazitin en sık yerleşim alanları alın, yanak ve çene olarak bulunmuştur. Altta yatan primer hastalığa göre değerlendirildiğinde en sık DM'lu hastalarda rastlanmıştır. Üremi, immünolojik olarak konağı normal durumdan uzaklaştırmakta, enfeksiyonlara yatkınlığı artırıp, polimorfonükleer lökositlerin fagositik aktivitelerinde azalma ve anergi oluşturmaktadır. Dolayısıyla renal bozuklukta hastalık şiddetine paralel olarak immün sistem çökmektedir. Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, yüzde ortaya çıkan döküntünün ayırıcı tanısında demodikozisin de bulunması gerektiğine dikkat çekilmiştir (88).

Tümoral evrede mikozis fungiodes nedeni ile total deri elektron ışın tedavisi alan bir hastada gövdede gelişen foliküler püstüllerde *Demodex spp.* saptanmıştır. *Demodex spp.* genelde gövdeyi daha az tutmaktadır. Literatürde, gövdede ortaya çıkan az sayıda demodikozis vakaları, AIDS (acquired immune deficiency syndrome, edinsel immün yetersizlik sendromu), DM veya kronik karaciğer yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur. Mikozis fungoideste kullanılan birçok tedavi immün baskılanmaya sebep olur. Eğer konağın immün sistemi hasarlanırsa, bu tür yerlerde de *Demodex spp.*'nin hastalık oluşturabileceği üzerinde durulmuştur (89).

Kemoterapi tedavisi altında olan lösemi ve lenfomalı hastalarda yapılan bir çalışmada *Demodex spp.* infestasyonu kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bağışıklığı azalmış konakta *D. folliculorum*'un deride fırsatçı enfeksiyon yapabileceği düşünülmüştür (87).

Bazı çalışmalar AIDS ve lösemi gibi immün yetmezliği olan kişilerin *Demodex spp.* infestasyonuna yatkın olduğunu göstermişlerdir (1,87). Ancak Forton ve ark. insan immünyetersizlik virus enfeksiyonunun *D. folliculorum* yoğunluğu üzerine etkisi olmadığını bildirmektedir (8).

İmmünsüpresif tedavi altında olan böbrek nakil hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla, bu hastalarda *D. folliculorum* saptanmamıştır. *D. folliculorum* yoğunluğuna immünsüpresif tedavi dışında başka faktörlerin etkisinin olabileceği düşünülmüştür (90).

Derin immün yetmezliğin olduğu bazı nadir olgularda, *Demodex spp.* çoğalması belirgin bir şekilde kolaylaşsa da literatürde rastladığımız bu çalışma, bu durumun her zaman gerekli olmadığını göstermiştir. Demodikozis tanılı 115 hastanın sadece 3'ünde bilinen bir immün yetmezlik saptanmış olup, hastaların %96'sının genel sağlık durumunun iyi olduğu belirtilmiştir (21).

Diyabetes mellitus, immün sistemi etkileyen bir endokrin hastalıktır (91). İmmün sistemi ne derecede etkilediği ise halen tartışma konusudur. Araştırmalarda DM

hastalarında hümmoral ve hüccresel immüñitenin çoğu ölçütü normal olarak bulunmuştur. Ancak erişkin DM hastaları bakteri ve mantar enfeksiyonlarına, özellikle de cilt ve idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın gibi görünmektedir (7). Diyabetes mellitusun tipine bakılmaksızın kötü kontrol ediliyor olması, daima immün defekte, sık ve özel enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hiperglisemi nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarını büyük ölçüde bozar. Kemotaksi, fagositoz, aderans ve mikroorganizmaların hücre içi öldürülmesi gibi fonksiyonlarda kusurlar görülür. Tip 1 DM'ta bazı lenfosit alt gruplarında değışiklikler saptanmıştır. T lenfositlerin toplam sayısında ve spesifik CD4 fenotipinde azalma görölmekte, bunun sonucunda CD4/CD8 oranında bir düşme ortaya çıkmaktadır. İyi kontrol altındaki DM hastalarında lenfosit transformasyonları normal iken, kötü kontrollü olanlarda baskılanmış yanıtlar alınmaktadır. Diyabetes mellitusta ayrıca kompleman bileşenlerinin miktar ve aktivitelerinde belirgin azalma olabilmektedir (91). Her ne kadar DM'ta hümmoral immün sistem bozulmamış gibi görünse de, tip 1 DM hastalarında bazı hümmoral immünite kusurları saptanmıştır. Bu hastalarda bazı bakteriyel antijenlere karşı sergilenen antikor yanıtının düşük olduğu görölmüştür. Ayrıca vasküler yetersizlik ve nöropati de DM hastalarında enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (7). *Demodex spp.* proliferasyonu ise başlıca hüccresel ve hümmoral immünite tarafından kontrol ediliyor görünmektedir (18,19,21). Bu nedenle DM'ta oluşan immün sistem kusurları, *Demodex spp.* akarlarının patojenitesini artırıyor olabilir.

Bireylerin yüz derisinin fiziksel bariyer özellikleri de akar sayısının artmasını kolaylaştırabilir (10). Papülopüstüler rozaseli hastalar genellikle kuru ve hassas bir ciltten şikayet ederler. Bu hastalarda yapılan bir çalışmada TEWL'nin arttığı, nem seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (75). Yüz pH seviyeleri yüksek bulunmuştur (10). Spesifik uzun zincirli doymuş yağ asidi seviyeleri düşerken, miristik asit seviyelerinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Palmitik asit ve palmitoleik asit ise en yüksek konsantrasyonda olan sebace yağ asitleri olmuştur. *Demodex spp.*'nin de rozaseli hastalarda sayısının artmış olması, bu tip sebace mikroçevrenin, akar çoğalmasında rol oynayabileceğini göstermektedir (75).

Çalışmalar DM'ta sebace bezlerin fonksiyonlarının bozulduğuna işaret etmektedir (6,92). Sebace bez insülin bağlama yeteneğindedir ancak bağlama etkisi

DM'ta düşmektedir. İnsülin, sebase bez homeostazında gereklidir, hormonal kontrolde önemli rolleri vardır. Sebase bezin anormal fonksiyonu, diyabetik derideki bozulmuş homeostazla ilişkilidir (92).

Çalışmamızda sebumetre ile ölçülen sebum değerleri açısından, diyabet, demodikozis ve kontrol gruplarında, sağ yanak, sol yanak, alın ve çene kuru, burun ise normal bulunmuştur. Sebum değerleri, kontrol grubunda diğer gruplara göre bir miktar daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark belirlenememiştir. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM hastalarında yine burun sebum açısından normal, diğer yüz bölgeleri kuru saptanmıştır. Sağ yanak ve çenede hafif yüksek sebum değerleri olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Korneometre ile bakılan nem ölçümlerinde tüm gruplarda kuruluk tespit edilmiştir. Diyabetes mellitus grubunda tüm yüz bölgesi çok kuru olarak değerlendirilmiş olup, diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM grubunda da yüz, nem açısından çok kuru bulunmuştur. Çalışmamız, ilkbahar ve yaz aylarında yapıldığından, sıcakların etkisi ile de tüm gruplarımızda hava nem oranı yüksek olmasına rağmen deri kuruluğu belirlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada, DM hastaları ile kontrol grupları arasında SK hidrasyonu ve TEWL açısından fark bulunmamıştır. Alında sebum miktarı, alın ve ön kolda deri elastisitesi DM'lu hastalarda anlamlı düşük saptanmıştır (6). Sakai ve ark (92), DM'lu hastalarda, SK'un bariyer fonksiyonunda herhangi bir bozulma olmadan, SK'un hidrasyonunun azalmaya ve sebase bez aktivitesinin düşmeye meyilli olduğunu göstermişlerdir. Bu değişiklikler aynı zamanda kserotik deriye sahip yaşlı kişilerde de görülmektedir. Yaşlı hastalarda TEWL, gençlere göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bacak ekstansör yüzdeki nem durumu yaşlılarda daha düşük ve deri yüzey lipid miktarındaki azalma yaşlı hastalarda daha belirgin bulunmuştur. Bu sonuçlar, DM hastalarındaki SK özelliklerindeki değişikliklerin yaş ile ilişkisini göstermektedir. Diyabetes mellitus hastalarındaki hiperglisemi, normalde yaşla birlikte görülen SK hidrasyonunun azalmasına öncülük edebilmektedir. Diyabetes mellituslu hastalardaki SK hidrasyonunun, daha önceki hiperglisemik durumdan ziyade anlık hiperglisemik durumdan etkilendiği görülmüştür. Hiperglisemi ve/veya insülin duyarlılığı, anlık SK

hidrasyon durumunu düzenlemektedir (92). Ancak hipergliseminin SK hidrasyonunu düzenleme mekanizması henüz net değildir (6,92). Yine aynı çalışmada AKŞ ve HbA1c düzeyleri yüksek olan gruplarda, alında deri yüzey lipid miktarında azalma gözlenmiştir. HbA1c düzeyi düşük ve yüksek grup arasında, nem açısından anlamlı fark saptanmamıştır (92).

Yüz derisinin elastisitesi DM'lu hastalarda azalmakta, anormal deskumasyon ortaya çıkmaktadır. Kuruluk ve skleroderma benzeri değişiklikler DM'lu hastalarda görülebilmektedir. İrritasyon ve kserotik durumlar, DM hastalarının derilerinde daha şiddetli hale gelmektedir. Kronolojik yaşlanma ve fotoyaşlanma DM'ta görülen biyokimyasal değişiklikler ile hızlanmaktadır (93). Çalışmamızda bu verilerle orantılı olarak DM hastalarının yüz derisi çok kuru bulunmuştur. Ancak diyabetes mellitusta nöropati nedeni ile kontrol grubuna göre daha düşük nem değerleri beklenirken, çalışmamızda tüm gruplarda nem değerleri düşük çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda pH sonuçlarına bakıldığında; demodikozis grubunda sağ yanak ve sol yanaktan ölçülen pH, DM ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Demodikozisli hastalarda yanakların daha alkali olduğu sonucuna varıldı. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM hastalarında, *Demodex spp.* < 5 olan DM'lulara göre tüm yüz bölgesinde hafif pH yüksekliği olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı. Bu iki grupta da yüz pH'sı tüm alanlarda normal olarak değerlendirildi. Demodikozis hastalarında bulmuş olduğumuz pH yüksekliği, etiyolojisinde *Demodex spp.*'nin de rol oynadığı papülopüstüler rozaseli hastalarda bulunan artmış pH ile örtüşmektedir (10). Deri pH değerinin yükselmesi, *Demodex spp.*'nin üremesi için uygun bir ortam yaratmış olabileceği gibi, demodikozis deri pH değerinin artmasına da neden olabilir.

Demodex spp. kendi enzimatik aktivitesi sayesinde epitelyal ve glandüler hücre yıkımından sağladığı hücrel proteinler ve sebum ile beslenir (85). Literatüre baktığımızda sebum konfigürasyonu ile *Demodex spp.* arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Çalışmamızda yapılan dansitometrik analiz sonucunda en belirgin olan lipid bantları; sfingozin+kolesterol, yağ asidi, triaçilgliserol, kolesterol esteri ve skualen bantlarıdır. Fosfolipidler (fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin, galaktoserebrozid 1 ve

2) ve kolesterol 3 sülfat çok az sayıdaki hastada saptandığından değerlendirmeye alınmadı. Çalışmamızın demodikozis grubunda kolesterol esteri, diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM grubunda, *Demodex spp.* < 5 olan DM grubuna göre, kolesterol esteri açısından farklılık yoktu. Ancak sayısal açıdan daha fazla hasta içeren demodikozis grubunda sonucun anlamlı çıkması, *Demodex spp.*'nin besin olarak kolesterol esterini daha fazla kullandığını veya çoğalması için kolesterol esterinin uygun bir besiyeri oluşturduğunu düşündürmektedir. Kolesterol esteri, sebase beze özgü bir lipid olmayıp vücudun diğer alanlarında da bulunabilmektedir. Alın bölgesindeki sebumun çok büyük çoğunluğu ise sebase bezin etkisi altındadır. Sebum konfigürasyonu için örnekler hastaların alın bölgelerinden alınmıştır. Buna rağmen epidermal kökenli lipidler arasında miktarı daha fazla olan kolesterol esterinin demodikoziste istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkması, sonucu daha değerli kılmaktadır.

Dansitometrik analiz sonucunda saptanan en belirgin 5 lipid bandından olan SF +K değerleri, DM grubunda, diğer iki gruba kıyasla bir miktar yüksek olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Diyabetes mellitus hastalarının *Demodex spp.* < 5 ve *Demodex spp.* ≥ 5 olan grupları arasında dansitometrik analiz sonucunda istatistiksel fark saptanmadı. Diyabetes mellitus grubunun (n:48) iki kola bölünüp karşılaştırma yapıldığında, hasta sayılarında azalma olması (*Demodex spp.* < 5 ; n:34 ve *Demodex spp.* ≥ 5 ; n:14) fark çıkmamasında bir neden olarak kabul edilebilir. Sebum konfigürasyonunun daha belirgin kıyaslanabilmesi için daha fazla sayıda DM hastası ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaşlı kişilerde *Demodex spp.* infestasyonunun giderek artmasına karşılık yaş ilerledikçe kadınlarda ve erkeklerde sebum üretiminin azaldığı da iyi bilinmektedir (90). Diyabet grubumuzun yaş ortalaması demodikozis ve kontrol gruplarına göre daha fazla bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıktı ve çalışmanın eksik yanlarından biri olarak kabul edildi. Ancak DM grubunda yaşın ileri olmasına rağmen sebum değerleri açısından kontrol gruplarıyla arasında farklılık gözlenmedi.

Diyabetes mellitus grubunda beklenildiği gibi AKŞ düzeyi ve HbA1c seviyeleri diğer kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Kan şekeri yüksekliği gibi metabolik sendrom kriterleri arasında olan bel çevresi ölçümü, DM grubunda daha fazla olup sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Diyabetes mellitus grubumuzun %95.8'ini tip 2 DM oluştuyordu. Tip 2 DM'de obezitenin eşlik ettiği ve vücut kitle indeksinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle vücut yağ yüzdesinin de DM grubunda artması beklenebilir. Vücut yağ yüzdesi, DM grubunda kontrol gruplarına göre hafif yüksekti ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kan lipid düzeyleri açısından bakıldığında, DM grubunda HDL-K daha düşük, LDL-K ise sağlıklı kontrol grubunda daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Trigliserid ve VLDL-K düzeyi DM grubunda, diğer gruplara göre bir miktar daha yüksek çıktı ancak istatistiksel farklılık yoktu. Total kolesterol ve LDL-K, DM ve demodikozis grubunda birbirlerine yakın düzeylerde saptandı. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM grubunda, *Demodex spp.* < 5 olan DM grubuna göre TG, TK, LDL-K ve VLDL-K daha yüksek bulundu fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan bir çalışmada, tip 4 hiperlipoproteinemili (serum triaçilgliserol > 400 mg/dl) erişkin erkek hastalarda normolipoproteinemilere göre, sebum mum esteri + kolesterol esteri içeriğinin arttığı belirlenmiştir. Sebum mum esteri, yağ bezi aktivitesinin bir göstergesi olduğundan dolayısıyla yağ bezi aktivitesinin tip 4 hiperlipoproteinemili hastalarda arttığı sonucuna varılmıştır. Tip 4 hiperlipoproteinemililerde sebumetre ile yapılan sebum ölçümleri, normolipoproteinemililere göre yüksek bulunmuşsa da bu fark anlamlı çıkmamıştır. Sonuç olarak plazma triaçilgliserol konsantrasyonunun sebum mum esteri + kolesterol esteri içeriğini etkileyebileceği düşünülmüştür (94).

Mevcut çalışmamızda, TK ve LDL-K düzeylerinin DM ve demodikozis grubunda birbirlerine yakın seyretmesi ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olması, ayrıca *Demodex spp.* yoğunluğunun arttığı DM grubunda TG, TK, LDL-K ve VLDL-K düzeylerinin *Demodex spp.* < 5 olan DM grubuna göre fazla olması, *Demodex spp.*'nin çoğalması üzerine serum lipid düzeylerinin katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetes mellitus grubunda kalp hastalığı ve retinopati diğer gruplara göre daha yüksek oranda görüldü. Bu birlikteliğin olması DM'un komplikasyonları açısından beklenen bir sonuçtu. Kontrol grubunda ise 3 hastada bağ doku hastalığı eşlik ederken diğer gruplarda görülmedi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olsa da hasta sayısının az olması nedeniyle rastlantısal bir durum olarak yorumlandı.

Çalışmamızda insan sebumunun normal şartlarda gözlenen lipid karışımları ile gruplarımızın sebum lipid karışımları net bir şekilde kıyaslanamadı. Bunun sebeplerinden biri, sfingozin ve kolesterol bantlarının birbirinden ayrılamamış olmasıdır. İnsan sebumu lipid karışımı arasında sfingozin maddesi tek başına bulunmamaktadır. Bu çalışmada ise sfingozin belli bir miktarda bulunduğundan, bunun yüzdesi de lipid oranlarına eklenmiştir. Normalde kolesterol, insan sebumunun küçük bir yüzdesini oluşturduğundan, çalışmamızda sfingozinden ayrılamadığı için kolesterol yüzdesi daha büyük değerlerde çıkmıştır. Bir diğer sebep ise insan sebumunda mum esterinin %26 gibi azımsanmayacak bir oranda olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise teknik yetersizliklerden dolayı mum esteri temin edilememiştir. Bu nedenle, gruplarımızın lipid yüzdelерinin dağılımı, mum esteri olmadığı için insan sebum lipid profili ile örtüşmemektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü, insan sebumu lipid karışımları ile çalışma gruplarımızın lipid karışımları doğru bir şekilde kıyaslanarak değerlendirilememiştir.

Demodikozis ve *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM gruplarında *Demodex spp.*'nin yanaklara daha fazla yerleştiği görüldü. Bu yerleşim bölgesini göz önünde bulundurarak, demodikozis ön tanılı hastalarda *Demodex spp.* yoğunluğu araştırırken, sadece yanaklarda ölçüm yapmak, hem zaman kaybını azaltabilir hem de daha ekonomik olabilir.

Sebum konfigürasyonu yapılan, literatürde rastladığımız çalışmalarda alın bölgesi standart ölçüm yeri olarak kullanıldığından, çalışmamızda sebum konfigürasyonu için tek bölgeden, alından örnekler alındı. Alından alınan sebum örneklerine bakılarak gruplarımızın sebum lipid profili belirlendi. Ancak *Demodex spp.*'nin yanaklara eğiliminin fazla olmasından dolayı, sebum örneklerinin alımı için yanak bölgesinin daha uygun bir alan olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde DM'ta *Demodex spp.* yoğunluğunu bildiren yayın sayısı çok azdır. *Demodex spp.* ve sebum konfigürasyonu ilişkisini araştıran çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamızda DM hastalarının %29'unda *Demodex spp.* akarı saptamış olmakla birlikte, DM olmayan randomize bir kontrol grubumuz olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Bu konuda geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer yandan, *Demodex spp.* ≥ 5 olan grubumuz, *Demodex spp.* < 5 altında olan sağlıklı kontrol grubumuzla sebum konfigürasyonu açısından net bir şekilde kıyaslandığından, çalışmamız *Demodex spp.* akarlarının sebumda besin olarak kolesterol esteri kullandığını veya kolesterol esterinin *Demodex spp.*'nin çoğalması için uygun bir besi ortamı oluşturduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Diyabetes mellitus hastalarının %29'unda *Demodex spp.* saptandı.
2. Demodikozis grubu ve DM'un *Demodex spp.* ≥ 5 olan grubunda *Demodex spp.*'nin yanaklara yerleşme eğiliminin daha fazla olduğu bulundu.
3. Sebum değerleri açısından DM, demodikozis ve kontrol gruplarında, sağ yanak, sol yanak, alın ve çene kuru, burun ise normal bulundu. Gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.
4. Korneometre ile bakılan nem ölçümlerinde tüm gruplarda kuruluk tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu.
5. Demodikozisli hastalarda yanakların daha alkali olduğu sonucuna varıldı. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
6. Çalışmamızın demodikozis grubunda sebum konfigürasyonu sonucunda kolesterol esteri, diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. *Demodex spp.* ≥ 5 olan DM grubunda, *Demodex spp.* < 5 olan DM grubuna göre, kolesterol esteri açısından farklılık yoktu.

7. Sebum konfigürasyonu ile ortaya çıkan SF+K değerleri, DM grubunda, diğer iki gruba kıyasla bir miktar yüksek olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.
8. Diyabetes mellitus hastalarının *Demodex spp.*<5 ve *Demodex spp.*≥5 olan grupları arasında dansitometrik analiz sonucunda istatistiksel fark saptanmadı.
9. Diyabetes mellitus grubunda HDL-K, diğer gruplara göre daha düşük olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı.
10. Sağlıklı kontrol grubunda LDL-K daha düşük bulundu. Sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı.
11. *Demodex spp.*≥5 olan DM grubunda, *Demodex spp.*<5 olan DM grubuna göre TG, TK, LDL-K ve VLDL-K daha yüksek bulundu fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

7. ÖZET

Amaç: *Demodex spp.* yaşla birlikte sıklığı artan, insanlarda pilosebace ünitede yaşayan ektoparazitlerdir. Konağın sebumu ile beslenirler. *Demodex spp.* akarları, konağın bağışıklık durumuna göre kommensalistik, mutualistik veya parazitik etki gösterebilir. *Demodex spp.* akarlarının sebep olduğu deri hastalıklarına demodikozis veya demodisidozis adı verilir. Diyabetes mellitus toplumda giderek sıklığı artan, çeşitli tipleri bulunan bir metabolizma bozukluğudur. Diyabetes mellitusta enfeksiyonlar başta olmak üzere deri belirtileri sık görülmektedir. Bağışıklık sistem bozukluklarına da rastlanmaktadır. Deri, insan vücudunda önemli rolleri bulunan geniş bir organdır. Sebum salgısı, nem düzeyi ve asit manto yapısı ile koruyucu bariyer oluşturmaktadır. Bu çalışmada DM hastalarında *Demodex spp.* yoğunluğunu ve buna etkisi olabilecek deri sebum, nem, pH düzeyleri ve sebum konfigürasyonunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya DM tanılı 48 hasta, birinci kontrol grubuna DM tanısı olmayan *Demodex spp.*/cm² ≥ 5 olan demodikozis tanısı almış 45 olgu ile ikinci kontrol grubuna DM ve demodikozis tanıları olmayan sağlıklı 40 birey alındı. Diyabetes mellitus grubu *Demodex spp.*/cm² yoğunluğuna göre *Demodex spp.* ≥ 5 ve *Demodex spp.* < 5 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm grupların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, sigara içimi, alkol kullanımı, diyabetin süresi ve tipi sorgulandı. Bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, AKŞ, TG, TK, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, HbA1c ve C-peptid düzeyleri kaydedildi. Tüm hasta ve kontrol gruplarında deri sebum, nem ve pH düzeyleri ölçüldü. *Demodex spp.* yoğunlukları SDYB ile belirlendi. Alın bölgelerinin sebum örnekleri

alınıp, bu örneklere HPTLC metodu ve ardından çıkan plakalara dansitometrik analiz uygulandı.

Bulgular: Diyabetes mellitus hastalarının %29'unda *Demodex spp.* saptandı. *Demodex spp.*'nin yanak bölgesine daha fazla yerleştiği görüldü. Tüm gruplarda derinin sebum ve nem değerleri düşük bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). Demodikozis grubunda pH değerleri yanaklarda daha yüksek saptandı, sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sebum konfigürasyonu sonucunda, kolesterol esteri demodikozis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda *Demodex spp.*'nin yanaklara daha fazla yerleştiğini ve daha alkali bir ortamda yaşadığını saptadık. Diyabetes mellitusta *Demodex spp.*'nin yoğunluğunu, literatürde karşılaştırdığımız çoğu çalışmaya oranla artmış olarak bulduk. Ancak bu konuda daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Sebum konfigürasyonunda demodikozis grubunda kolesterol esterinin miktarı arttığından, *Demodex spp.*'nin sebumda besin olarak kolesterol esterini daha fazla tükettiğini veya kolesterol esterinin *Demodex spp.*'nin sayısının artmasında uygun bir vasat teşkil ettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Demodex spp.*, Diyabetes mellitus, Deri sebumu, Sebum konfigürasyonu

8. SUMMARY

Aim: *Demodex spp.* are ectoparasites living in pilosebaceous units in humans that increase with age. They feed with host sebum. *Demodex spp.* effect commensal, mutual or parasitic according to the host immune status. Skin diseases that *Demodex spp.* cause are known as demodicosis or demodicidosis. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder which has various types and increasing incidence in the community. Skin symptoms, especially infections are frequent in diabetes mellitus. Immunity disorders are also occur in diabetes mellitus. Skin is a large organ that has important functions in human body. Its protective barrier consists of sebum secretion, moisture and acid manto. In this study, we aimed to determine the density of *Demodex spp.* in patients with diabetes mellitus and the effects of skin sebum, moisture, pH levels and sebum configuration on this density.

Material and Method: A total of 48 patients with DM as study group were included in the study. As first control group, 45 patients who have not DM but have demodicosis with *Demodex spp.*/cm² ≥ 5 and as second control group, 40 individuals who have not DM and demodicosis were included in the study. The group of DM was separated into two groups as *Demodex spp.* ≥ 5 and *Demodex spp.* < 5 according to the density of *Demodex spp.*/cm². All the groups were questioned about age, sex, additional disease, smoking, alcohol usage and the type and duration of DM. Waist circumference, body fat percentage, fasting glucose, triglyceride, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, HbA1c and C-peptide levels were recorded. The skin sebum, moisture and pH levels were measured in all the patient and control groups.

Demodex spp. density was determined with standardized skin surface biopsy method. The sebum samples were taken from the forehead and HPTLC method was performed to these samples and then densitometric analyses were applied to the HPTLC plates.

Results: *Demodex spp.* were detected in 29% of DM patients. *Demodex spp.* were found especially on the cheeks. The skin sebum and moisture levels were low in all groups and there was no statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). The skin pH levels were determined higher in demodicidosis group and this result was statistically significant ($p<0.05$). Cholesterol ester was significantly higher in demodicosis group as a result of sebum configuration ($p<0.05$).

Conclusion: We found that *Demodex spp.* located on cheeks anymore and lived in more alkali environment. The density of *Demodex spp.* in DM was higher in comparison with many studies in the literature. But we think that further studies with larger groups are needed on this issue. Because of the increased cholesterol ester levels in demodicosis group on sebum configuration, we consider that *Demodex spp.* consume cholesterol ester as a nourishment in sebum or, in another word, cholesterol ester may be a suitable growth medium for the proliferation of *Demodex spp.*

Key words: *Demodex spp.*, Diabetes mellitus, Skin sebum, Sebum configuration.

9. KAYNAKLAR

1. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:453-62.
2. Bikowski JB, Del Rosso JQ. Demodex dermatitis: a retrospective analysis of clinical diagnosis and successful treatment with topical crotamiton. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009;2:20-5.
3. Fernandez-Flores A, Alija A. Scalp folliculitis with Demodex: innocent observer or pathogen? *Braz J Infect Dis* 2009;13:81-2.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 1):S62-9.
5. Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. *Clin Dermatol* 2008;26:235-42.
6. Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, Davoudi SM, Robati RM, Hoseini MS, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:146-9.
7. Sağlam H. Diyabet ve enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2004;2:44-52.
8. 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.
9. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:583-9.
10. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites--commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011;222:128-30.
11. Dong H, Duncan LD. Cytologic findings in Demodex folliculitis: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2006;34:232-4.

12. Desch CE. Human hair follicle mites and forensic acarology. *Exp Appl Acarol* 2009;49:143-6.
13. Zhao YE, Guo N, Wu LP. Influence of temperature and medium on viability of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acari: Demodicidae). *Exp Appl Acarol* 2011;54:421-5.
14. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008;158:442-55.
15. Jimenez-Acosta F, Planas L, Penneys N. *Demodex* mites contain immunoreactive lipase. *Arch Dermatol* 1989;125:1436-7.
16. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157:474-81.
17. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:440-4.
18. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:441-4.
19. Ruffli T, Büchner SA. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. *Dermatologica* 1984;169:1-5.
20. el-Bassiouni SO, Ahmed JA, Younis AI, Ismail MA, Saadawi AN, Bassiouni SO. A study on *Demodex folliculorum* mite density and immune response in patients with facial dermatoses. *J Egypt Soc Parasitol* 2005;35:889-910. (Özet)
21. Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:74-87.
22. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:70-3.
23. Kim JT, Lee SH, Chun YS, Kim JC. Tear cytokines and chemokines in patients with *Demodex* blepharitis. *Cytokine* 2011;53:94-9.
24. Fırat PY, Geçit İ, Depecik F, Karadan M, Karcı E, Karaman Ü, ve ark. Devlet hastanesi çalışanlarından laboratuvar personeli, mutfak personeli, temizlik işçileri ve hemşirelerdeki *Demodex* spp. pozitifliği. *Türkiye Parazitol Derg* 2010;34:164-7.
25. Yagdiran Düzgün O, Aytekin S. Comparison of *Demodex folliculorum* density in haemodialysis patients with a control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:480-3.
26. Elston DM. *Demodex* mites: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:502-4.

27. García-Vargas A, Mayorga-Rodríguez JA, Sandoval-Tress C. Scalp demodicidosis mimicking favus in a 6-year-old boy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:19-21.
28. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, et al. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1030-4.
29. Inceboz T, Yaman A, Over L, Ozturk AT, Akisu C. Diagnosis and treatment of demodectic blepharitis. *Turkiye Parazitolo Derg* 2009;33:32-6.
30. Akilov OE, Butov YS, Mumcuoglu KY. A clinico-pathological approach to the classification of human demodicosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:607-14.
31. Türk M, Oztürk I, Sener AG, Küçükbay S, Afşar I, Maden A. Comparison of incidence of Demodex folliculorum on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. *Turkiye Parazitolo Derg* 2007;31:296-7.
32. Gilaberte Y, Frias MP, Rezusta A, Vera-Alvarez J. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for resistant scalp folliculitis secondary to Demodex infestation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:718-9.
33. Nara T, Katoh N, Inoue K, Yamada M, Arizono N, Kishimoto S. Eosinophilic folliculitis with a Demodex folliculorum infestation successfully treated with ivermectin in a man infected with human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:981-3.
34. Aydogan K, Alver O, Tore O, Karadogan SK. Facial abscess-like conglomerates associated with Demodex mites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1002-4.
35. Lee JY, Hsu CK. Granulomatous rosacea-like demodicidosis. *Dermatol Online J* 2007;13:9.
36. Karıncaoglu Y, Bayram N, Aycan O, Esrefoglu M. The clinical importance of demodex folliculorum presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *J Dermatol* 2004;31:618-26.
37. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Seyhan M. Pseudozoster clinical presentation of Demodex infestation after prolonged topical steroid use. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:740-2.
38. Karıncaoglu Y, Tepe B, Kalayci B, Atambay M, Seyhan M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? *Clin Exp Dermatol* 2009;34:516-20.
39. Sener S, Karaman U, Colak C, Aydın NE, Sasmaz S, Iraz M. Positivity of Demodex spp. in biopsy specimens of nevi. *Trop Biomed* 2009;26:51-6.
40. Sun J, Gui X, He J, Liu HM, Yu HY, Xia CY, et al. The relationship between infestation of Demodex folliculorum and epidermal neoplasm on face. *Zhongguo Ji*

Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi 2005;30;23:428-31. Chinese (Özet).

41. Dhingra KK, Saroha V, Gupta P, Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions--A coincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. *Pathol Res Pract* 2009;205:423-6.
42. Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, Cetinkaya Z. Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008;47:72-7.
43. Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004;140:457-60.
44. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, Homey B. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011;222:144-7.
45. Özçelik S, Sümer Z, Değerli S, Özyazıcı G, Hayta SB, Akyol M, ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda Demodex folliculorum görülme sıklığı. *Türkiye Parazitol Derg* 2007;31:66-8.
46. Klemm E, Haroske G, Wollina U. Otitis externa and myringitis due to demodicidosis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2009;18:73-6.
47. Aşkin U, Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of Demodex folliculorum: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *Br J Dermatol* 2010;162:1124-6.
48. Forton F, Song M. Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of Demodex folliculorum. A case report. *Br J Dermatol* 1998;139:697-700.
49. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, Pagovitz O, David M. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol* 2010;49:1018-23.
50. Forton F, Seys B, Marchal JL, Song AM. Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1998;138:461-6.
51. Beridze LR, Katsitadze AG, Katsitadze TG. Cryotherapy in treatment of skin demodecosis. *Georgian Med News* 2009;170:43-5. (Özet).
52. Tian Y, Li CP, Deng Y. Anti-mite activity and skin safety of Herbal taraxaci extract for Demodex folliculorum. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 2007;30;25(2):133-6. Chinese (Özet).
53. Tian Y, Li CP. Anti-mite activities of 25 kinds of traditional Chinese medicines for Demodex folliculorum. *Zhong Yao Cai* 2006;29(10):1013-5. Chinese (Özet).

54. Özata M, Yöner A. Pankreas hastalıkları. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 1. baskı. İstanbul: İstanbul medikal yayıncılık; 2006. s.273-426.
55. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-6.
56. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. Endocr Pract 2009;15:540-59.
57. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care 2008;31:12-54.
58. Masharani U. Diabetes mellitus & hypoglycemia. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment. 43.ed. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2004. p.1146-90.
59. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? J Lipid Res 2008;49:271-81.
60. Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. Clin Exp Dermatol 2001;26:600-7.
61. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. Exp Dermatol 2008;17:542-51.
62. Downing DT, Strauss JS, Pochi PE. Changes in skin surface lipid composition induced by severe caloric restriction in man. Am J Clin Nutr 1972;25:365-7.
63. Pappas A. Epidermal surface lipids. Dermatoendocrinol 2009;1:72-6.
64. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. Dermatoendocrinol 2009;1:68-71.
65. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinol 2009;1:157-61.
66. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:524-8. (Özet)
67. Strauss JS, Pochi PE. Effect of cyclic progestin-estrogen therapy on sebum and acne in women. JAMA 1964;30;190(9):815-9. (Özet)
68. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology 1999;140:4089-94.

69. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006;126:2178-89.
70. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006;126:2002-9.
71. Russell LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol* 2007;16:844-52.
72. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Eisinger M. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. *Peptides* 2006;27:413-20.
73. Pelle E, McCarthy J, Seltsmann H, Huang X, Mammone T, Zouboulis CC, et al. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. *J Invest Dermatol* 2008;128:1280-5.
74. Ekanayake Mudiyanse S, Hamburger M, Elsner P, Thiele JJ. Ultraviolet A induces generation of squalene monohydroperoxide isomers in human sebum and skin surface lipids in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2003;120:915-22.
75. Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, Brennan L, Powell FC. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. *Br J Dermatol* 2012;166:279-87.
76. Han B, Jung B, Nelson JS, Choi EH. Analysis of facial sebum distribution using a digital fluorescent imaging system. *J Biomed Opt* 2007;12(1):014006.
77. Rudikoff D. The effect of dryness on the skin. *Clin Dermatol* 1998;16:99-107.
78. Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Effects of various vehicles on skin hydration in vivo. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:128-30.
79. Yadav S, Wickett RR, Pinto NG, Kasting GB, Thiel SW. Comparative thermodynamic and spectroscopic properties of water interaction with human stratum corneum. *Skin Res Technol* 2009;15:172-9.
80. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004;17:43-8.
81. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003;121:345-53.
82. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik sendrom çalışma grubu, Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009.

83. Wertheimer E, Trebicz M, Eldar T, Gartsbein M, Nofeh-Moses S, Tennenbaum T. Differential roles of insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor in differentiation of murine skin keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:24-9.
84. Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M, Accili D, Tennenbaum T, Wertheimer E. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001;50:1627-35.
85. Akdeniz S, Bahceci M, Tuzcu AK, Harman M, Alp S, Bahceci S. Is demodex folliculorum larger in diabetic patients? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:539-41.
86. Clifford CW, Fulk GW. Association of diabetes, lash loss, and *Staphylococcus aureus* with infestation of eyelids by *Demodex folliculorum* (Acari: Demodicidae). *J Med Entomol* 1990;27:467-70. (Özet)
87. Seyhan ME, Karıncaoğlu Y, Bayram N, Aycan O, Kuku I. Density of *Demodex folliculorum* in haematological malignancies. *J Int Med Res* 2004;32:411-5.
88. Karıncaoglu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail* 2005;27:495-9.
89. Nakagawa T, Sasaki M, Fujita K, Nishimoto M, Takaiwa T. *Demodex* folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:148-50.
90. Aydingöz IE, Mansur T, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients. *Dermatology* 1997;195:232-4.
91. Çelikbaş A. Diyabet seyrinde gelişen enfeksiyonlarda immünopatogenez. *Klinik Dergisi* 2005;18:17-20.
92. Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H, Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol* 2005;153:319-23.
93. Yoon HS, Baik SH, Oh CH. Quantitative measurement of desquamation and skin elasticity in diabetic patients. *Skin Res Technol* 2002;8:250-4.
94. Güldür T, Bayraktar N, Kaynar O, Beker G, Koçer M, Özcan H. Excretion rate and composition of skin surface lipids on the foreheads of adults males with type IV hyperlipoproteinemia. *Turk J Med Sci* 2007;37: 205-211.