

Dermatolojide İvermektin Tedavisi

Uzm. Dr. Belma Türsen,¹ Prof. Dr. Ümit Türsen²

¹ Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe, Mersin
E-posta: utursen@mersin.edu.tr

Özet

Dermatolojide İvermektin Tedavisi

İvermektin, geniş spektrumlu bir anti-parazitik ajan olarak ilk veteriner tıbbında kullanılmış ve değişik helmint ve artropod türlerine karşı aktif olarak bulunmuştur. Son yıllarda ivermektinin değişik parazitik hastalıklarda kutanöz tropizminin ilgi çekmesi sonucu deri parazitolojisinde kullanım alanı genişlemiştir. Bu makalede ivermektinin temel olarak filaryasis, strongiloidiyasis, kutanöz larva migrans, uyuz ve baş bitlenmesi tedavisinde kullanımına değinilecektir.

Anahtar kelimeler: İvermektin, tedavi, dermatoloji

Abstract

Ivermectin Treatment in Dermatology

Ivermectin, a broad-spectrum anti-parasitic agent first used in veterinary medicine, is active against numerous species of helminths and arthropods. For the past few years, world-wide reports on the use of ivermectin in various parasitic diseases with cutaneous tropism have led to its use in the field of skin parasitology. In this paper we review parasitoses which have been treated with ivermectin; mainly, filariasis, strongyloidiasis, cutaneous larva migrans, and scabies and head lice.

Keywords: Ivermectin, treatment, dermatology

Giriş

İvermektin potent antiparazitik ilaç olarak kullanılan makrosiklik lakton sınıfı birçok helmint ve artropoda etkili bir ajandır. İvermektin, MK-0933 adıyla avermektin B' nin 22,23-dihidroderivesi olup sentetik avermektin olarak bilinen makrosiklik lakton derivesi geniş spektrumlu antiparazitiktir. Avermektin B toprakta bulunan bir aktinomiçes olan *Streptomyces avermitis* derivesidir. Yapısal olarak makrolidlere benzerken, antibakteriyel etki göstermemektedir. Nematod gibi endoparazitler, insekt ve akar gibi ektoparazitlere etkili geniş spektrumlu bir ajandır. Yan etkileri oldukça az olup, hasta uyumu iyi olan bu ajan değişik ektoparazitik infestasyonlarda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle sistemik formu yanı sıra topikal formu da kullanıma girdikten sonra filaryasis, strongiloidiyasis, kutanöz larva migrans, uyuz, pediküloz ve rozaseada başarılı bulunmuştur. *Aziz* ve ark tarafından ilk kez 1982 yılında *Onkoserka volvulus* infestasyonunda kullanılmış ve 1987'den itibaren ise Afrika ve Latin Amerika'da endemik onkoserkiyasis kontrolünde kullanılmaya başlanmıştır. İvermektin loiyasis, ban-

krofitiyan filaryasis ve strongiloidiyasis gibi intestinal nematod infestasyonu ile uyuzda çok etkili bulunmuştur (1, 2, 3).

Etki Mekanizması

Aktinomiçetes olan *Streptomyces avermitilis* tarafından üretilen makrosiklik laktoz olan ivermektin, parazit c-aminobütirik asit nörotransmitter agonisti olarak kanallardan klor geçişini uyarır ve nematodlara karşı geniş spektrumda antiparazitik aktivite gösterir. İvermektin antihelmintik ilaç olarak yapısal olarak makrolid antibiyotiklere benzeyen, ancak antibakteriyel özellik göstermeyen bir ajandır. İvermektin glutamat-kapı klorid kanallarına bağlanarak yüksek spesifik afinite ile intervertebral sinirler ve kas sinirlerine geçiş gösterip, sinir veya kas hücrelerinde klorid iyonlarına hücre membran permeabilitesini arttırmaktadır. Bu durum hiperpolarizasyona yol açarak parazitte flaksit paralizi ile ölüme yol açar. İvermektin memeli glutamat kapı klorid kanallarına afinitesi minimal olup, insanlarda kan-beyin bariyerini geçmemektedir. Parazit periferik motor sinapslarında spesifik nörotransmitter reseptörlerine

selektif bağlanır. Endektosidal etkiyle endo ve ekto-parazitlere karşı nematod, artropod ve insektlerde paraliye yol açıp, internöronik sinir iletimini nematod sinapslarında, artropod ve insekt sinir-kas sinapslarında baskılar. Spesifik olarak ivermektin glutamat kapı anyon kanalları veya gama-aminobütirik asit kapı klorid kanallarını kullanarak kimyasal geçişi bloklar. Gama-aminobütirik asit (GABA)'nın presinaptik sinir uçlarından salınımının uyarımı ve postsinaptik reseptörlere bağlanma artışı olur. Buna karşın ivermektin asetil kolin, norepinefrin ve serotonin gibi diğer transmitterleri sinapslarda etkilemez. Bu yolla parazitte sinir iletimi bozulup paraliye gerçekleşirken, insanlarda GABA ve glutamat periferik motor fonksiyonu etkilemediğinden dolayı seçici olarak intervertebralarda paraliye sağlar. Memelilerde ivermektinin iyi tolere edilmesi, glutamat kapı anyon kanalları veya GABA-kapı klorid kanallarının yalnızca santral sinir sisteminde olması yüzünden olup, ilacın hematoensefalik bariyeri geçmemesidir. Gama-aminobütirik asit memelilerde spinal kord ve beyinde iken, glutamat birçok duyuşsal yolak ve kortekste bulunur (2). Aktinomiçetes olan Streptomiçetes avermitilis tarafından üretilen makrosiklik laktoz olan ivermektin, parazit c-aminobütirik asit nörotransmitter agonisti olarak kanallardan klor geçişini uyarır ve nematodlara karşı geniş spektrumda antiparazitik aktivite gösterir. İvermektin antihelmintik ilaç olarak yapısal olarak makrolid antibiyotiklere benzeyen, ancak antibakteriyel özellik göstermeyen bir ajandır. İvermektin glutamat-kapı klorid kanallarına bağlanarak yüksek spesifik afinite ile intervertebral sinirler ve kas sinirlerine geçiş gösterip, sinir veya kas hücrelerinde klorid iyonlarına hücre membran permeabilitesini arttırmaktadır. Bu durum hiperpolarizasyona yol açarak parazitte flaksit paraliye ile ölüme yol açar. İvermektin memeli glutamat kapı klorid kanallarına afinitesi minimal olup, insanlarda kan-beyin bariyerini geçmemektedir. Parazit periferik motor sinapslarında spesifik nörotransmitter reseptörlerine selektif bağlanır. Endektosidal etkiyle endo ve ekto-parazitlere karşı nematod, artropod ve insektlerde paraliye yol açıp, internöronik sinir iletimini nematod sinapslarında, artropod ve insekt sinir-kas sinapslarında baskılar. Spesifik olarak ivermektin glutamat kapı anyon kanalları veya gama-aminobü-

tirik asit kapı klorid kanallarını kullanarak kimyasal geçişi bloklar. Gama-aminobütirik asit (GABA)'nın presinaptik sinir uçlarından salınımının uyarımı ve postsinaptik reseptörlere bağlanma artışı olur. Buna karşın ivermektin asetil kolin, norepinefrin ve serotonin gibi diğer transmitterleri sinapslarda etkilemez. Bu yolla parazitte sinir iletimi bozulup paraliye gerçekleşirken, insanlarda GABA ve glutamat periferik motor fonksiyonu etkilemediğinden dolayı seçici olarak intervertebralarda paraliye sağlar. Memelilerde ivermektinin iyi tolere edilmesi, glutamat kapı anyon kanalları veya GABA-kapı klorid kanallarının yalnızca santral sinir sisteminde olması yüzünden olup, ilacın hematoensefalik bariyeri geçmemesidir. Gama-aminobütirik asit memelilerde spinal kord ve beyinde iken, glutamat birçok duyuşsal yolak ve kortekste bulunur (2).

Farmakokinetiği

İyi biyoyararlanımı olan ivermektin oral alındığında boş midede hızlıca absorbe edilip, karaciğer enzimleriyle metabolize edilip %98 feçes ve %1 oranında idrarla atılır. İnsan sütünde minimal konsantrasyonda gözlenmektedir. İvermektinin kan piki 30-46 ng/ml olarak alımdan 4 saat sonra oluşup, yavaşça azalır. Metabolitlerin pik plazma konsantrasyonu enterohepatik sıklusa katılımdan dolayı daha uzun olabilmektedir. Oral alımdan pik plazma seviyesi 5 saat sonra oluşurken, yarılanma ömrü 36 saattir. İlacın skuam, sebum ve terdeki pik konsantrasyonu 12 mg doz alımından 8 saat sonra olup, 24 saat sonra azalır (3).

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

İvermektin iyi tolere edilen, yaklaşık %10 hastada hafif yan etkilere yol açan bir ajan olup, genellikle yan etkiler ilk 48 saat içinde gözlenir ve tekrarlayan uygulamalarda daha fazla gözlenmektedir. Nispeten güvenli bir ajan olan ivermektin in vitro test edildiğinde genotoksitesisi saptanmamıştır. İlaç infant ratlarda erişkinlere nazaran daha toksik bulunmuştur. İdiyosinkratik toksisite oluşabilir, ataksi, tremor, midriyasis, depresyon ve şiddetli olgularda ölüm veya koma gözlenebilir. 30 yıla yakın süredir kullanılan ivermektin milyonlarca mikrofilaryal hastada güvenli bir ilaç olarak kullanılmıştır. Batı Afrika on-

koserkiyasis kontrol programında ivermektinin yan etki sıklığının düşük olup, hafif veya geçici yan etkileri oluşabileceği bildirilmiştir. 50.000 üzeri hastada yan etki sıklığı %1.8 tespit edilip, filaryal hastalığı olanlarda ise %24 oranında geçici ve hafif reaksiyonların olduğu, bunlar arasında ise anoreksi, asteni, baş ağrısı, artralji, miyalji, ateş, ve eozinofili olabileceği görülmüştür. Mazotti reaksiyonları ve ani ölüm ise filaryal hastalarda mikrofilarya ürün parçalanmasına bağlı ortaya çıkabilmektedir. Onkoserkiyasis kitle tedavisinden sonra ciddi reaksiyonlar 10 bin kişi arasında %1 civarı bildirilmiştir. Makülopapüler döküntü ve kaşıntı %33 olguda oluşabilip, oral ivermektin alımından 2-4 gün sonra özellikle uyuzlu hastalarda meydana gelebilir. Belki de bu reaksiyonlar ölmekte olan ve ölen mite toksik ürünlerine bağlı ortaya çıkabilmektedir. Hematom ve protrombin zamanında uzama birkaç hastada oluşabilir. Bazen bulantı, kan basıncı artışı, EKG'de T dalgasında düzleşme ve PR zamanında uzama tanımlanabilir. Tek doz 0.15-0.2 µgr/kg ivermektin alımı sonrası uyuzlu 47 yaşında hastanın 15 tanesinde ölüm gözlenmiştir. Mortalite oranları ise tedaviden 6 ay sonra ile tedavi öncesi 30 ay arası değişmemektedir. Spinal kord hasarı olan spastisiteli hastalarda haftalık veya iki haftada bir 1.6 mg/kg ivermektin uygulamaları güvenli bulunmuştur. Teratojenitesi FDA kategori C olarak tespit edilmiştir. İvermektin alan annelerin doğurduğu 203 bebekte ise hiçbir anomali gözlenmemiştir. Yan etkileri arasında ödem, ateş, kaşıntı, artralji, lenfadenit ve postural hipotansiyon gözlenmektedir. İvermektin gebelik boyunca ve laktasyonda ilk ay süresince, 5 yaşından küçük ve 15 kg dan hafif çocuklarda ve kötü sağlık durumu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Allerjik duyarlılık, sinir sistemi hastalığı da diğer kontrendike durumlar arasındadır. Deri reaksiyonları yüksek mikrofilaryal dansitede daha sıktır. İvermektin alımından sonra dolaşan eozinofil sayısı azalır, IL-5 ve eozinofil derive nörotoksin seviyeleri artar ve bu durum klinik reaksiyon skorları ile istatistiki olarak anlamlı ilişkiindedir. Triptaz enzimi mast hücrelerinde degranülasyon için önemli belirteç olarak kullanılıp, ivermektinin mikrofilaryaları öldürdükten 12 saat sonra plazma triptaz seviyelerinde artış olduğu, yan etkilerin ise 24 saatte başlayıp tedavinin 36. saatinde pik yaptığı gösterilmiştir. Bu artış klinik reaksiyon skorları, eozinofilik sekestrasyon (periferal kan eozinofilisinde azalma

ve plazma IL-5 seviyesinde artış), degranülasyon aktivasyonu (artmış plazma eozinofil derive nörotoksin seviyesi) ile korele bulunmuştur. Reaksiyonların gerçek parazit antijenlerine karşı hipersensitivite veya Wolbachia symbionts tarafından salınan lipopolisakarit benzeri endotoksinlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İvermektin tedavisiyle, glomeruler bozukluk yaratan protein göllenmesinin tedaviden sonra 5. günde istatistiksel olarak korele olduğu gösterilmiştir. Toplam üriner protein ekskresyonu mikrofilaryal dansitesi 180 mikrofilarya/mg deri üzeri olan hastalarda daha fazladır. İvermektin potent P-glikoprotein inhibitörü olup, GABA reseptörlerine sahip memelilerde oldukça güvenli olup, kan-beyin bariyeri arkasındaki nöronları etkilememektedir. Ancak aktif meningoensefalit veya diğer kan-beyin bariyerinin zayıfladığı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İvermektin tedavisiyle ilişkili konvülsiyon tanımlanmış olup, kan-beyin bariyerinden geçişile ilişkilendirilmiştir. Ancak kitle programlarında epilepsi durumu kontrendikasyon teşkil etmemektedir (1, 2, 3).

Etkili Olduğu Parazitler

İvermektin endoparazitler arasında geniş spektrumlu etkide olup, strongiyoloides sterkoralis, ankilostoma braziliensis, kokliomiya homminivoraks, dermatobia hominis, filaryalardan ise filarya bankrofti, wucheria malayi, onkoserka volvulus, loa loa, kutanöz tropizmi olan ektoparazitlerden sarkoptes uyuz, pedikulus humanus, demodeks follikülaris, çeylettiella da faydalı bir şekilde tedavide kullanılabilir. İvermektinle parazitik direnç at, koyun ve diğer hayvan nematodlarında 20 yıllık kullanım süreleri içinde bildirilmiştir. İvermektin direncinde 2 mekanizma rol oynar; ilacın hücre membranından aktif geçişinde P-glikoproteini değişimi ve klorid kanal reseptör değişimi. İvermektinin tek oral dozda uyuzlu bazı hastalarda etkisizliği ovosidal etkisinin yetersizliğine bağlanmaktadır. Bazıları ivermektinin parazit hücre siklusunun bazı evrelerinde etkili olduğuna inanmaktadır (2).

İvermektinin Klinik Uygulamaları

İvermektin veterinerlikte kedi, köpek, tilki, domuz, deve uyuzu tedavisinde de kullanılabilir. İnfekte eşeklerde deneysel akarisit etkisi gösterilmiştir. Köpek, kedi, tilki ve tavşanlarda çeylettiella mite in-

festasyonlarında da etkili olup, oral veya subkutanöz ivermektin tedavisi yapılabilir. Bu parazitler için genellikle 7-14 günde bir 4-6 hafta boyunca tedavi uygulanmalıdır. İnsanlarda çeyletiella dermatite yol açabilmektedir. Mite dermatiti ivermektin tedavi endikasyonları arasında olmamasına karşın, taşıyıcı hayvanlar için önleyici tedavi olarak uygulanabilir. Beyaz kuyruklu geyiklerde kene tedavisinde kullanılabilir. İnsanlarda ise oral veya topikal kullanılan ivermektin uyuzu olan çoğu olgunun tedavisinde 200µg/kg tek doz olarak önerilmekte, ancak sıklıkla 1-2 haftalık intervallerde tekrarlayan 2-3 doz tedavi de uygulanmaktadır. Uyuz olan hastalarda relapslar bildirilmiş ve rekürren uyuzlu olgular için evcil hayvanların da 2 oral doz şeklinde 7 günlük intervallerle tedavisi önerilmiştir. İkinci ivermektin dozu başlangıç tedavisinden 1 hafta sonra önerilmekte ve başarılı tedavi süresini kısaltabilmektedir. Fertil uyuz paraziti keratinosit ve intersellüler sıvı ile epidermiste beslenirken yumurtaları 6-7 günde bir ortaya çıkar ve oral ivermektinin yarı ömrü 36 saat olduğu ve ilacın ovosidal etkinliği bulunmadığı için bu uygulama önerilmektedir. İkinci doz yeni uyuz yavrularını eradike etmek için gereklidir. Uyuz olan insanlarda tek uygulamada %50 olguda topikal ivermektin yeterli iken, beş gün sonra ikinci bir uygulama da önerilmektedir (4).

Dermatolojideki Uygulamalar

İvermektin dermatolojide kutanöz tropizm gösteren bazı parazitik infestasyonlarda kullanılmaktadır. Uyuz, bitlenme, demodekikosis, kutanöz larva migrans, kutanöz larva kurrens, miyasis ve filaryasis tedavisinde kullanımı oldukça ilgi çekmektedir (Tablo 1) (1, 2, 3).

Uyuz

Uyuz global bir problem olup, hayli bulaşıcı olduğundan dolayı önemli bir morbidite kaynağıdır ve şu anda her yıl 300 milyon üzeri olguda uyuz gözlenmektedir. Kalabalık yaşam, göç, kötü hijyen, kötü beslenme, evsizlik, demans ve cinsel temas gibi predispozan faktörler sonucu gözlenir. Parazitin diğer bir insana geçmesi için 15-20 dakikalık bir deri temas süresi yeterlidir. Aynı zamanda yaşlı, yatalak ve immunsuprese hastalarda daha büyük prob-

leme dönüşebilmektedir. Yeni salgınlar ve epidemilerle uyuz kendini şiddetli kaşıntılı papül, püstül, tünel, nodül ve bazen de ürtikeryal papül ve plaklarla belli eder. İmmunsupreselerde krutlu veya Norveç uyuzu formu görülürken, genellikle yatalak ve immunsuprese bu hastalarda kaşıntı gözlenmemektedir. Steroid kullanımı ile oluşan yaygın tabloya ise uyuz inkognito adı verilmektedir. Uyuz tanısı hasta hikayesi, fizik muayenesi, mikroskopta uyuz, yumurta veya skabala adı verilen siyah veya kahverengi futbol topu şeklinde feçesinin gözlenmesi ile konulmaktadır. Mikroskopik inceleme için %10 potasyum hidroksit, mürekkeple zenginleştirme, tetrasiklin floresan testi veya mineral yağ kullanılabilirken, epiluminesan ışıkla da incelenebilmektedir. Sarkopt DNA'sı da izole edilebilir. Tedavide genellikle %5 permetrin krem, %1 lindan (gama benzen heksaklorid) losyon, %6 petrolatum içinde presipite sülfür, krotamiton, malatyon, alletrin sprey ve benzil benzoat kullanılırken, oral tedavi ajanı olarak ise ivermektin tercih edilmektedir (5, 6, 7). İvermektin 200 mikrogram/kg dozunda 2 kez ve 1 hafta aralıklarla uygulanması önerilmektedir. Fransız faz 2 çalışmasında pedikülozis tedavisinde ivermektinin malatyondan daha etkili olduğu ve yan etkisinin daha nadir gözlendiği bildirilmiştir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde %6 sülfür infantil uyuzda en sık kullanılan tedavi ajanıdır. İvermektinin infantlarda sistemik ilaç olarak kullanımının güvenli olduğu düşünülmeye karşın tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulduğu ve reinfestasyonu önlemediği gözlenmiştir. Bazı yazarlar %5 permetrinin infantlarda en uygun tedavi ajanı olduğunu düşünmektedir (8). Uyuzda permetrin altın standart tedavi edici ajan olarak gözlenmekte iken, topikal malatyona

Tablo 1. İvermektinin Kullanıldığı Dermatozlar

1. Uyuz
2. Pedikülozis
3. Rozasea
4. Demodeks infestasyonu
5. Filaryasis
6. Loiyasis
7. Miyasis
8. Kutanöz larva migrans
9. Kutanöz larva kurrens
10. Onkoserkiyasis

da iyi neticeler alınabilmektedir. Özellikle krutlu uyuz mevcut, yatalak ve salgın şeklinde gözlenen olgularda ise ivermektin daha etkili olabilmektedir. Özellikle de HIV-ilişkili krutlu uyuz olgularında tüm vücut %5 permetrin ve keratolitik tedavisine ilave olarak ivermektin tedavisi 200 µg/kg dozunda da tek doz şeklinde önerilmektedir (9, 10, 11). İvermektinin 200µg/kg'dan az kullanımının %100 etkili olmadığı tespit edilmiştir. Yaklaşık uyuzlu hastaların %70 kadarı 200µg/kg dozunda ivermektinle tedavi edildiğinde kür sağlanabilirken, topikal %10 benzil benzoat ile %48 oranında sağlanabilmiştir. Çift-kör çalışmada uyuzlu hastaların %80 kadarında bir haftalık tek doz 200µg/kg ivermektin kür sağlarken, plasebo grubu %15 oranında sağlayabilmiştir. Açık bir çalışmada tek doz 200µg/kg ivermektin 11 sağlıklı 11 HIV infekte uyuzlu olguda denenmiş ve dört hafta sonunda HIV (+) hastaların %73 kadarı kür sağlarken, iki hastada ikinci doz tedavi iki hafta sonra uygulanması gerekmiştir. Tek doz ivermektin iki krutlu uyuzlu olguda kür sağlayabilmiştir. Tek doz ivermektin 150µg/kg dozunda 1153 mahkuma uygulanmış ve 1 hafta sonra %30, dört hafta sonra %88 ve sekiz hafta sonra ise %95 mahkumda şikayetler gerilemiştir (12). Ayrıca dört karşılaştırmalı çalışmada oral ivermektin 200µg/kg 1-2 doz alımında konvansiyonel topikal skabisit tedaviler olan benzil benzoat, lindan ve permetrine eşit etkinlikte bulunmuştur. Sadece bir bildiride tek doz ivermektin %70 oranında etkili bulunurken, iki haftalık aralarla ikinci doz uygulamada ise %95 etkinlikte bulunmuştur. Tek doz %5 permetrin topikal uygulaması ise %97 etkinlikte saptanmıştır. Diğer kontrollü açık çalışmalarda ise ivermektinin uyuzda kür oranları sırasıyla %70, 80, ve 100 olarak tespit edilmiştir. Diğer açık kontrollü olmayan çalışmada ise uyuzda ivermektin etkin olarak saptanmıştır. Bazı yazarlar 200µg/kg dozda başarı %80 oranda iken, 250µg/kg dozda başarının artabileceğini belirtmişlerdir (13). Randomize kontrollü bir çalışmada ivermektin-benzil benzoat ve ivermektin-lindan arası klinik kür oranlarında farklılık tespit edilmemiştir. Uyuzlu 200 hastalık bir çalışmada rastgele iki grup seçilerek bir gruba ivermektin tek doz olarak 200µg/kg verilirken, diğer grup %1 lindan topikal geceleri uygulanmıştır. Hastalar iki gün, iki hafta ve dört hafta aralarla değer-

lendirildiğinde ivermektin grubunda dört hafta sonunda %82 düzelmeye sağlanırken, lindan grubunda %45 oranında başarı tespit edilmiştir (9). Pemfigus, dermatomiyozit veya HIV-1 infekte hastalarda uyuz tedavisi güçtür ve ivermektin 200µg/kg dozda başarılı şekilde uygulanabilmektedir (10). Bazı HIV infekte uyuzlu hastalarda ivermektin tedavisinde 1-2 hafta sonra ikinci doz gerekebilir veya lokal benzil benzoat ile kombinasyon uygulanabilir (9). İvermektin bakımevi ve hapishane gibi epidermik veya endemik olabilen bölgelerde uyuz eradikasyonunda da başarılıdır. Norveç veya krutlu uyuz immunsupresyon zemininde oluşan şiddetli uyuz formu olarak tek başına veya topikal skabisitlerle kombine olarak verilebilir (11). Krutlu uyuzlu 16 mahkumda tek doz ivermektin 150µg/kg verildiğinde sekiz hafta sonra hastalık hala devam etmiştir. Krutlu uyuz tedavisinde ivermektin 200µg/kg dozda etkili olup, bazı hastalarda 1-2 hafta sonra ikinci doz gerekebilmektedir. İvermektin rekalsitran krutlu çocuk uyuzlularında da etkilidir. Topikal skabisitlere dirençli krutlu uyuzlularında topikal permetrin ve oral ivermektinle tedavi edilebilir. Bu kombinasyon önerilmektedir, çünkü ivermektin krutlu uyuzda yeterli penetre olamaz. İvermektin tedavisinin klinik etkinliği deri lezyonlarında hızlıca düzelmeye ve kaşıntıda belirgin azalma şeklinde değerlendirilmektedir (12). Oral ivermektinin standart topikal skabisitlere oranla bazı avantajları bulunmaktadır. Oral ivermektin tedavisi uyuzlu hastalarda hayli etkili olup, kolay ve hızlı uygulanabilir ve ihmal edilen alan olmaksızın tüm kutanöz yüzeye ulaşabilip iyi tolere edilir. Bu faktörler maksimum hasta uyumu sağlar. Kendi kendine yetmeyen ve yatalak hastalarda uygundur. İmmunsuprese hastalarda da etkili olurken, topikal skabisitlerin yol açtığı iritan dermatitten de kaçınılır. Topikal tedavide oluşan dermatit uyuz direnci veya skabisitle ilişkili dermatit karışabilmesine de yol açabilir. Bu ilaç bakımevi ve toplu yaşam merkezlerindeki uyuzlu olgularda tercih edilmelidir. Hapishane gibi topluma kapalı alanlarda da uygulanabilir. İvermektin Fransa'da uyuz tedavisinde kullanılması onaylıdır. Çoğu çalışmada konvansiyonel topikal skabisitlere eşit etkinlikte olduğu saptanmıştır. Topikal %1 ivermektin de 400 mcgr/kg 10 ml propilen glikol içinde iki saatlik uygulamada 32 hastada 29 tanesinde kür sağlayabilmiş ve 2,4 ve 6 haf-

talık kontrollerde nüks ve yan etki tespit edilememiştir (9).

Onkoserkiyasis

Onkoserkiyasis bir nematod olan *Onkoserka volvulus*un neden olduğu rahatsız edici kaşıntı, deri lezyonları ve göz belirtileriyle karakterize bir infestasyondur. Dissemine kaşıntının yanı sıra likenifikasyon ve subkutanöz nodüller olan onkoserkomalar gövde ve ekstremitelerde gözlenir. Göz kapağı infestasyonu körlüğe yol açabilir. Kısmen uluslararası kitle önleme programlarıyla kontrol edilse de, Afrika, Arabistan ve Amerika'da endemik olarak gözlenebilmektedir. Onkoserkiyasis infekte karasinek ısırığıyla geçiş yaparak, larva ve daha sonra erişkin filarya şekline dönüşür. Deri belirtileri nonspesifik olup, şiddetli kaşıntı, akut ve kronik dermatit, vitiligo-benzeri hipopigmetasyon ve atrofi şeklinde gözlenebilir. Onkoserkal oküler hastalık değişik belirtilere yol açarken, körlük bile gözlenebilmektedir. Tanı yüzeysel deri biyopsilerinde veya yüzeysel deri parçasında direkt larva görülmesi ile konur. Bazı olgularda mikrofilaryalar direkt yarıklıkta göz anterior kamarasında hareket ederken gözlenebilir. İvermektin göz ve deri belirtilerinde seçilecek tedavi ajanıdır. İvermektin (Stromectol, Mectizan®) onkoserkiyasiste seçilmesi gereken bir ajan olarak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından uluslararası sağlık programlarında kullanımını tavsiye edilmektedir. İvermektin mikrofilarisidal etkili iken, erişkin solucanları öldürmemektedir. Bununla birlikte ilk doz sonrası erişkin dişi solucanlardan mikrofilarya salınımını azaltmaktadır. Çoklu ivermektin dozları solucanın embriyonik gelişimini bozup, hücrel antifişyal immün yanıtı tedrici olarak geliştirmektedir. İvermektin onkodermatit, iridosiklit ve sklerokeratit sıklığını da azaltmaktadır. Onkoserkal kaşıntı sıklığını azaltması konusunda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (14). Optimal ivermektin dozu 150 µg/kg olmasına karşın, verilme sıklığı tartışmalı olup 150 µg/kg tek dozdan yılda 3 kez uygulanmasına kadar değişmektedir. Optimal tedavi süresi konusunda fikir birliği yoktur. Tek doz ivermektinle tedavi edilen hastaların 1/3 kadarı tam kür sağlayabilmiştir. İvermektinle hızlıca deride mikrofilaryal sayılarında düşme sağlanmasına karşın, bir yıl içinde %20 oranında tekrar aynı sayıda gözlene-

bilmektedir. Bu yüzden erişkin solucanın tüm erişkinlik hayat süresi olan 12-15 yıl boyunca yeni tedaviler uygulanmalıdır. Şimdiki öneriler birkaç ivermektin dozunu klinik ve mikrobiyolojik monitörizasyonla uygulanmasıdır. İvermektin insan endemik onkoserkiyasisinde endemik bölgelerde hastalığı kontrol edebilmek için yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Erken infestasyonlarda tek doz 150-200µg/kg ivermektin 1/3 hastada tedavi edici olabilir ve 2/3 hasta ise 1 yıl içinde relaps gösterebilir. İkinci ve üçüncü dozlar 1-2 ay sonra sırasıyla uygulanmalıdır. Gana, Nijerya ve Uganda'da 4072 kişiye ivermektin uygulaması sonrası kaşıntıda %50 oranında azalma 6 ay sonraki takipte gözlenmiştir. Kaşıntı, tipik döküntü veya eozinofili olan hastalarda 6-12 aylık aralarla yeni dozların uygulanması önerilmektedir. Onkoserkiyasiste standart ivermektin tedavisi 150µg/kg oral ivermektin olup 6-12. aylarda tekrar uygulanması gereklidir. Hayli lipofilik olan ivermektin tek doz uygulamada etkili olarak mikrofilaryaları öldürebilmektedir. Aynı zamanda onkoserkiya volvulusa karşı konak immün yanıtını da artırır. Erişkin dişi solucanlara daha onkojenik etkisi varken, mikrofilarisidal etkinliği ise azdır, ancak yine de tedavide etkindir. İvermektin alımından 1 yıl sonra bile deri mikrofilaryaya yoğunluğu en az %20 tedavi öncesi seviyelerde olduğundan erişkin solucanların yaşam süresi boyunca uygulanması önerilir. 15 aylık çalışmada ivermektinin daha etkin onkoserkal deri belirtilerini önlediği tespit edilmiştir. Etkili ivermektin tedavisi immün yanıt için gereklidir. Her üç ayda bir tek doz ivermektin 150 µgr/kg uygulama ve bunun bir yıla tamamlanması, tedavi sonrası ödem, kaşıntı ve sırt ağrısı gibi klinik bulguları önleyebilir. Sık tedaviler sonrası ölen mikrofilarya sayısında artış gözlenmektedir. Yüksek doz 800 µgr/kg ivermektin, 150µgr/kg dozla eşit etkinlikte bulunmuştur ve daha zararlı olabilir. İvermektin ve albendazol kombinasyonu güvenli olmasına karşın etkinlik farkı bulunmamaktadır (15).

Kutanöz Larva Migrans

Kutanöz larva migrans nematodların epidermal migrasyonu sonucu oluşurken, en sık etkeni çengel şeklinde gözlenen *Ankilostoma braziliens*'tir. Bu deri infestasyonu en sık subtropikal bölgelerde görülürken, endemik olarak Karayipler, Orta Amerika,

Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Afrika' da gözlenebilir. Çıplak ayakla yürümek, olguların %95'inde risk faktörüdür. Endemik alanları ziyaret eden turistlerde ise %6.7 oranında seyahat ilişkili hastalık olarak gözlenmektedir. Erişkin kancalıkurtlar kedi ve köpek barsağında yaşarken, kurt yumurtaları feçesleriyle atılır. Yumurtalar ıslak toprakta hayatta kalıp, infektif 3. evre larva formuna yaklaşık bir haftada dönüşür. Larva konağa geçtikten sonra uygun penetrasyon bölgesinde deriye geçer. Tinea pedis gibi deri defektleri bunu kolaylaştırırken, bu zorunlu bir durum da değildir. Penetrasyondan birkaç saat sonra kırmızı papül ve nonspesifik dermatit gelişir. Sonraki 1-5 gün için de sürüngen şeklinde erupsiyon 2-4 mm genişlikte eritematöz, eleve ve serpentin yollar şeklinde ortaya çıkar. Larva tipine bağlı, günde birkaç mm veya birkaç cm şeklinde larva ilerler. Lezyonlar genellikle ayak, karın, kalça, el ve genital bölgede gözlenirken, herhangi bir yerde de oluşabilir. Kutanöz larva migranslı olguların %80 kadarında kaşıntı oluşabilir. Kutanöz larva migrans tanısı klinik belirtiler ve hasta hikayesi ile konabilmektedir. Biyopsi alınması kullanışlı değildir. Ayırıcı tanıda ise uyuz, miyasis, tinea korporis, kontakt dermatit ve kutanöz pili migrans düşünülürken, karakteristik klinik özellikleriyle sıklıkla kolay tanı konabilmektedir. Larva tüm hayat döngüsünü insanda tamamlayamaz ve genellikle birkaç ay içinde ölür. Kendini sınırlayan bir hastalık olmasına karşın, şiddetli kaşıntı ve sekonder infeksiyon nedeniyle sıklıkla tedavi edilir. İvermektin 200 µgr/kg tek doz şeklinde seçilecek ilaç iken, alternatif olarak albendazol gibi ilaçlar da kullanılabilir. Oral antihistaminik ve topikal steroidler kaşıntıyı azaltabilmektedir. Oral antibiyotikler ise stafilocok ve streptokoklara bağlı sekonder bakteriyel infeksiyonda önerilmektedir. Diğer komplikasyonları arasında şiddetli vezikülobüllöz lezyonlar veya pomfoliks %10-15 olguda gözlenebilir. Follikülit, eritema multiforme ve eozinofilik enterit oluşabilir. Çok nadiren visseral larva yayılımına bağlı kutanöz larva migrans Löfller sendromu şeklinde komplike olabilir. Değişik parazitlerin pulmoner larval migrasyonu sonucu gelişen tip 1 reaksiyon olduğu düşünülen bu tabloda, migratuvar pulmoner eozinofilik infiltratlar, periferik eozinofili, kırgınlık, ateş ve öksürük meydana gelir. Bu tabloda ivermektin tedavisi etkili olabilmektedir. Radyografide ince miliyer nodüller veya diffüz reti-

kül nodüler intersitisiyel opasiteler gözlenebilir. Filaryal larvaların balgam, bronşiyal yıkama sıvısı veya akciğer biyopsisi ile gözlenmesi Löfller sendromu tanısı için gereklidir. Löfller sendromu tedavisinde ise ivermektin gibi antihelmintik ajanlar dışında oral ve inhaler kortikosteroidler kullanılabilir. Bazen belirtileri spontan gerileyebilmesine karşın, nadiren uzun dönem komplikasyon olarak akciğer fibrozisi ve akciğer yetmezliği gelişebilir. Genellikle Ankilostoma braziliens'in yol açtığı hayvan kancalı kurtlarının hastalığı olan kutanöz larva migrans tek doz 12 mg (200µg/kg) ivermektinle başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Kaşıntı her hastada tamamen giderilmezken, larvanın tünellerde ilerlemesi 48 saat sonra durmaktadır. Tek doz 12 mg ivermetin 10 hastada %100 oranında kür sağlarken, tek doz 400 mg albendazol %45 oranında kür sağlayabilmiştir. Kutanöz larva migranslı 64 hasta ise 200µg/kg tek doz ivermektinle %77 oranında kür sağlamıştır. Eğer 1-2 takviye dozu uygulanırsa kür oranı %97'ye çıkmıştır (16).

Kutanöz Larva Kurrens

Larva kurrens strogiyloidiyasisin deri belirtisidir. Larva kurrensin klinik belirtileri olan 3 hastada pozitif gayta Strongiyloides sterkoralis testi sonrası 12 mg oral ivermektinle tedavi edilmiş ve üç ay sonra iki hastada tam kür sağlanmıştır. Üçüncü hasta ise ardışık iki günde ilave 24 mg ivermektin uygulandığında üç ay sonra asemptomatik hale geçmiştir. İvermektin strongiyloidosis tedavisinde iki karşılaştırmalı çalışmada denenmiş ve ivermektin 150-200 µg/kg, albendazol 400 mg/gün üç gün uygulaması ile karşılaştırdığında ivermektin grubunda %83, albendazol grubunda ise %38 gerileme tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise hastalar üç gruba ayrılıp, bir grup 200µg/kg/gün, ikinci grup 200µg/kg/2 ardışık gün, ve üçüncü grup tiyabendazol 50 mg/kg/gün üç ardışık gün uygulandığında, ivermektin alan grupta sadece bir hasta, tiyabendazol alan grupta ise iki hastada etkisizlik gözlenmiştir (3, 17).

Miyasis

Kutanöz miyasis insanların karasinek larvalarıyla infestasyonudur. Kokliomiya hominivoraks'in yol açtığı dört travmatik miyasis olgusu 400 µg/kg

propilen glikol içinde topikal %1 ivermektin kremle iki saat tedavi edildiğinde, 15 dakika içinde ağrı azalma ve bir saat sonra larvalarda ölme gözlenmiştir. Tedaviden 24 saat sonra ise hiçbir larva canlı kalmamıştır. Dermatobiya hominis'in yol açtığı furonküler miyasisli 29 hasta %10 propilen glikol solventi içinde topikal ivermektinle iki saat boyunca tedavi edildiğinde dijital kompresyon sonrası parazit insizyonla lokal anestezi altında alınmıştır. Tek doz 200µg/kg ivermektin *H. lineatum*'un yol açtığı miyaside etkili bulunmuş ve kurtların spontan migrasyonuna yol açmıştır (18).

Filaryasis

Filaryasis *Filarya bankrofti* ve *Wuchereria malayi* gibi filaryal kurtların yol açtığı infestasyon olup, taşıyıcıları *Culex*, *Anopheles*, *Aedes* ve *Mansonia* gibi sivrisineklerdir. Klinik belirtileri arasında uzun süren inkübasyon periyodu sonrası bacaklarda akut lenfanjit, lenfadenit, orşit ve son evrede oluşan elefantiyasis tablosu yer almaktadır. Filaryasisli hastalar oral ivermektinle tedavi edildiğinde mikrofilaryalar geçici olarak kaybolur ve bu yüzden tekrarlayan uygulamalar gerekmektedir. İvermektinin dietilkarbazinle kombinasyonu, tek başına uygulamalara göre *Filarya bankrofti* ve *Wuchereria malayi* mikrofilaremi azalmasında daha etkili olabilmektedir (19).

Loiyasis

Atsineği loa-loa taşıyıcısı olup, krizoblar geçici prurigo nodularis benzeri kalabar şişliklerine üst ekstremitelerde yol açmaktadır. İvermektin loiyasis tedavisinde hayli etkili olmaktadır (20).

Pedikülozis

Baş bitlenmesi veya pedikülozis kapitis Pedikülozis humanus var. kapitis'in yol açtığı çocukluk yaş grubunda sık görülen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Saçlı deride kaşıntı en başlıca belirtisi olup, yumurtaların saçlı deride gözlenmesiyle tanı konulabilir. Sekonder bakteriyel infeksiyonla birlikte impetiginizasyon, servikal ve oksipital lenfadenopati nedeniyle primer bakteriyel infeksiyon tabosuyla karışabilmektedir. Pedikülozisi yeterli tedavi etmek için tüm temas eden bireylerin tedavisi gereklidir.

Baş bitlenmesinde başlıca permetrin losyon, ıslakken saçları ince dişli tarakla taramak önemlidir. Şiddetli olgularda ise oral trimoksazol veya ivermektin eklenebilir. Sıcak havada 30 dakikalık uygulama da önerilmektedir. Dirençli olgularda ise saçlı deriyi traşlama uygulanabilir. Çevresel buhar şeklinde insektisit uygulaması ise önerilmemektedir. Önerilen ivermektin dozu 200 µg/kg şeklinde olup, 2 oral doz 12 mg şeklinde 7-10 gün aralıklarla alındığında kolay eradikasyon sağlamaktadır. Pediyatrik grupta kan-beyin bariyer immatüritesine bağlı geçiş olduğundan dolayı beş yaş altı çocuklarda, gebelik ve emzirme dönemlerinde önerilmemektedir. Son bir çalışmada 44 aktif infestasyonu olan çocukta tek doz 200 µg/kg ivermektin tedavisiyle ekskoriyasyonlarda tamamen gerileme saptanıp kaşıntıda %93 oranında kaybolma, kalanlarda ise minimal düzeyde gözlenmiştir. İvermektinin %1 topikal preparatı da 10 dakika bekletilerek uygulandığında ümit verici sonuçlara yol açmıştır. Pediküloziste primer tedavide permetrin veya malatyon gibi topikal pedikülozidler yer almasına karşın, iki kez kullanımlarında direnç saptanırsa topikal veya oral ivermektin iyi bir seçenek olabilmektedir. İvermektin baş bitlenmesi dışında, vücut ve kasık bitlenmesinde de etkilidir. İvermektin iki doz şeklinde 200µg/kg bir hafta arayla uygulandığında baş bitlerinde ve kirpik bitlenmesinde eradikasyon yapabilmektedir. Erişkin bitler iki gün içinde eradike edilirken, yumurtalar kalabilir, ancak özellikle kirpiklerdeki yumurtalar sonradan kaybolmaktadır. Ayrıca bir yaşından küçük baş bitlenmesi olan çocuklarda da oral ivermektin uygulanabilir. İvermektin %0.8 topikal formülasyonda 4000 µg/kg veya 15-25 ml olarak pedikülozis kapitisli hastalara uygulanabilmektedir (21, 22).

Rozasea

Rozasea çok farklı belirtileri olan sık gözlenen bir deri hastalığıdır. İvermektin tedavisi de başarılı bulunmuştur. Rozasea multifazik hastalık olarak flushing, eritrosis, papulopüstüller rozasea ve fima ile karakterize olup, her fazın kendine uygun bir tedavisi bulunmaktadır. Flushing tedavide erken önlem alınması gereken bir faz olup, etyolojisi araştırılmalıdır. Beta-blokörler, özellikle atenolol rozasea ilişkili flushinglerin profilaksisinde etkili bulunmuştur.

Flushing tedavisinde klonidin şu anda piyasada mevcut bir ajandır. Eritrosis tedavisinde topikal ve sistemik tedaviler mevcuttur. Metronidazol %1 krem ve %20 azelaik asit eritem skor şiddetinde azalma sağlamıştır. Eritrosisin sistemik tedavisinde rozaseanın Helikobakter pylori ile ilişkisi temelinde yöntemler henüz tartışmalıdır. Üçlü tedavi rejimiyle Helikobakter pylori eradikasyonu 1-2 haftada omeprazole birlikte iki antibakteriyel olarak klaritromisin, metronidazol veya amoksisilin uygulandığında etkili olabilmektedir. Flaş-lamba-uzun atım dye lazer ve KTP lazerler fasyal telenjektazi tedavisinde uygulanabilmektedir. Hem sistemik hem de topikal tedaviler papülopüstüler rozaseada uygulanabilmektedir. Sistemik tedaviler arasında metronidazol, doksisisiklin, minosiklin, klaritromisin ve isotretinoin yer alırken, topikal tedaviler arasında metronidazol krem veya jel, tetrasiklin kremler kullanılabilir. İnflamatuvar reaksiyonlarda Demodeks follikülerum varlığı önemli olup, patojenik olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Krotamiton %10 veya permetrin %5 krem papülopüstüler rozaseada etkili bulunurken, nadiren demodeksleri eradike edebilmektedir. Oral veya topikal ivermektin bu hastalarda faydalı olabilmektedir. Oküler tutulum kutanöz rozaseada sık iken, sadece oral ve topikal antibakteriyellerle gerileyebilmektedir. Rinofima geliştiğinde agresif dermatocerrahi girişimlerine geçilebilir. Dekortikasyon ve değişik tip lazerler de kullanılabilir. Seboreik dermatit ve ihtimal dahilinde olan kontakt duyarlandırıcılar da tedavi yaklaşımında düşünülmelidir. İvermektin demodekse karşı güçlü akarisit olgu bildirileri şeklinde rozaseada etkinliği bildirilmektedir. Topikal ivermektin formülasyonları rozasea gibi durumlarda faydalı olabilmektedir. Topikal %1 ivermektin oral ivermektinden daha hızlı etkide bulunmuş ve topikal permetrine eşit etkinlik sağlayabilmiştir. Yazarlar topikal permetrine alternatif tedavi olabileceğini düşünmektedirler. Folliküler ve papülopüstüler rozaseası olan bir hasta da ivermektinle başarılı şekilde tedavi edilebilmiştir. Demodeks oranında azaltıcı ve antiinflamatuvar özellikleriyle bunu sağladığı düşünülmektedir. Ancak bunun için

yeni kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (23, 24).

Demodeks İnfestasyonu

Aquilina ve ark HIV (+) bir olguda gelişen demodeks infestasyonunu topikal %5 permetrin ve ivermektin kombinasyonu ile tedavi edebilmiştir. Demodeks follikülerum insan normal derisinde bulunabilmektedir ve immunsuprese hastalarda yüzde veya dissemine demodesidosis tablosuna yol açabilmektedir. Akut lösemisi olan dissemine demodesidosisli olgu başarılı bir şekilde 250µg/kg tek doz ivermektinle tedavi edilebilmiştir. Altı ay sonra relapsta ise yeni dozla kontrol altına alınmıştır. Papülopüstüler rozasea benzeri yüz demodisikosis olgusu ise oral ivermektin ve topikal permetrin kombinasyonu ile tedavi edilebilmiştir (25).

Parazitik Orjinli Diğer Hastalıklar

Toksokara kanis antikoru olan 33 kronik ürtikerli hastanın 14 tanesi tiyabendazol veya ivermektinle tedavi edildiğinde bir yıllık takipte %36 kür ve %29 oranında düzelmeye sağlanmıştır (26). Hayvan uyuzları da insan bulaşı açısından ivermektinle tedavi edilebilmektedir (27).

Sonuç

Oral ivermektin tedavisi standart tedavilere göre uyuz, pedikülozis, demodesidosis, larva migrans, miyasis, filaryasis ve diğer kutanöz tropizm gösteren parazitik infestasyonlarda bazı avantajlar sağlayabilmektedir. İvermektinin dermatolojide optimal terapötik uygulamalarda kullanımı için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Martin L. What's new in dermatological treatments? Ann Dermatol Venereol 2010; 137: 165-176.
2. del Giudice P, Chosidow O, Caumes E. Ivermectin in dermatology. J Drugs Dermatol 2003; 2: 13-21.
3. Elgart GW, Meinking TL. Ivermectin. Dermatol Clin 2003; 21: 277-282.

4. Hengge UR, Currie BJ, Jäger G, Lupi O, Schwartz RA. Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 769-779.
5. Scheinfeld N. Controlling scabies in institutional settings: a review of medications, treatment models, and implementation. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 31-37.
6. del Giudice P. Ivermectin in scabies. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 123-126.
7. Golant AK, Levitt JO. Scabies: a review of diagnosis and management based on mite biology. *Pediatr Rev* 2012; 33: e1-e12.
8. Elgart ML. Cost-benefit analysis of ivermectin, permethrin and benzyl benzoate in the management of infantile and childhood scabies. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1521-1524.
9. Taplin D, Meinking TL. Treatment of HIV-related scabies with emphasis on the efficacy of ivermectin. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 235-240.
10. Tjioe M, Vissers WH. Scabies outbreaks in nursing homes for the elderly: recognition, treatment options and control of reinfestation. *Drugs Aging* 2008; 25: 299-306.
11. Goyal NN, Wong GA. Psoriasis or crusted scabies. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 211-212.
12. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world--its prevalence, complications, and management. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 313-323.
13. Hicks MI, Elston DM. Scabies. *Dermatol Ther* 2009; 22: 279-292.
14. Enk CD. Onchocerciasis--river blindness. *Clin Dermatol* 2006; 24: 176-180.
15. Udall DN. Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 53-60.
16. Te Booij M, de Jong E, Bovenschen HJ. Löffler syndrome caused by extensive cutaneous larva migrans: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2010; 16: 2.
17. Caumes E, Datry A, Mayorga R, Gaxotte P, Danis M, Gentilini M. Efficacy of ivermectin in the therapy of larva currens. *Arch Dermatol* 1994; 130: 932.
18. Victoria J, Trujillo R, Barreto M. Myiasis: a successful treatment with topical ivermectin. *Int J Dermatol* 1999; 38: 142-144.
19. Hoerauf A, Pfarr K, Mand S, Debrah AY, Specht S. Filariasis in Africa--treatment challenges and prospects. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 977-978.
20. Gantois N, Rapp C, Gautret P, Ficko C, Savini H, Larreché S, Saïdi R, Crevon L, Simon F. Imported loiasis in France: a retrospective analysis of 47 cases. *Travel Med Infect Dis* 2013; 11: 366-373.
21. Madke B, Khopkar U. Pediculosis capitis: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 429-438.
22. Do-Pham G, Monsel G, Chosidow O. Lice. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33: 116-118.
23. Rebora A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 489-496.
24. Layton A, Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 57-65.
25. Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive Demodex infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology* 2002; 205: 394-397.
26. Wolfrom E, Chêne G, Lejoly-Boisseau H, Beylot C, Geniaux M, Taïeb A. Chronic urticaria and toxocara canis infection. A case-control study. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 240-246.
27. Alkan Z, Kurtdede A, Bumin A. Kedilerde kulak uyuzunun (Otodektik otitis) sağaltımında ivermektinin kullanımı. *A Ü Vet Fak Derg* 1994; 41: 270-274.