

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÖPEKLERİN ATOPIK DERMATİTİSİNİN ETİYOLOJİSİNDE
ROL OYNAYAN BAZI ÇEVRESEL ALERJENLERİN
BELİRLENMESİ VE ATOPIK DERMATİTİS İLE BAĞIRSAK
HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yusuf Emre EKİCİ

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

KONYA-2023

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÖPEKLERİN ATOPIK DERMATİTİSİNİN ETİYOLOJİSİNDE
ROL OYNAYAN BAZI ÇEVRESEL ALERJENLERİN
BELİRLENMESİ VE ATOPIK DERMATİTİS İLE BAĞIRSAK
HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yusuf Emre EKİCİ

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 20203011 numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2023

ÖNSÖZ

Alerjik hastalıklar, beşeri hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlikte de oldukça yaygın görülür. Alerji, genel itibariyle canlılar için aynı miktar ve şartlarda zararsız olan maddelere karşı bazı canlıların aşırı duyarlılık göstermesidir. Bu nedenle, tüm canlılarda bağışıklık sistemi, vücuda solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri vasıtasıyla giren yabancı ve zararlı maddelere karşı vücudu korumak için çeşitli reaksiyonlar verir. Vücut için zararlı olan maddeler, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından çeşitli reaksiyonlarla, ortadan kaldırılmaya ya da zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bağışıklık sistemi, humoral ve hücrel cevap şeklinde savunma yaparak, vücudu zararlı maddelere karşı korumaya çalışır.

Atopik dermatitis, köpeklerde yaygın olarak çevresel antijenlere karşı vücudun verdiği hipersensitivite-1 reaksiyonları sonucu oluşan şiddetli kaşıntı ile ortaya çıkan en önemli immunolojik deri hastalıklarından biridir. Son 10 yıl içinde atopik dermatitisin patogeneğinde primer hastalık ve ikincil kofaktör rol oynadığı ortaya konmuştur. Kofaktörler, hastalığın ilerlemesi ve şiddetlenmesine önemli katkı sağlamaktadır. Vücut bağışıklık sistemi, alerjenlere karşı üretilen IgE derideki mast hücrelerine bağlanarak histamin salınımını uyarak deri lezyonlarının oluşumuna yol açar. Köpeklerde atopik dermatitisin prevalansı % 10-15 civarında olması deri hastalıkları içerisinde önemli konumda olduğunu göstermektedir. Hastalığın gelişiminde çevresel ve gıdasal alerjenler, önemli rol oynamaktadır. Atopik dermatitise neden olan başlıca çevresel alerjenler; polenler (ağaç, çimen, yabancı ot kökenli), ev tozu, akarlar, küfler, tüyler, temizlik ürünleri, kostik ve reçine içeren maddeler, bazı parazit ve virüslerdir. Gıda alerjenleri; dana eti, tavuk eti, domuz eti, soya, gluten, mısır, buğday, süt ürünleri, yumurta ve balıktır. Hastalığa genetik yatkınlığı olan ırklar; Retriever, Setter, Boxer, dalmacıya, Fransız bulldog, Alman çoban köpeği, Shar-pie ve White Terrier'dir.

Sunulan bu projede köpeklerde atopik dermatitisin oluşumunda hangi çevresel alerjenlerin neden olduğu alerjik testlerle belirlendi. Ayrıca son yıllarda beşeri hekimlikte atopik dermatitis oluşumunda bağırsak hastalıklarının (sızıntılı bağırsak) etkisinin olduğu hipotezinden hareket edilerek çalışmamızda ilk kez köpeklerin atopik dermatitisi ile bağırsak epitel hasarı arasında ilişki olup olmadığı bağırsak hasar biyobelirteçleri ile ortaya konuldu.

Sunulan bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SÜBAP) tarafından 20203011 proje numarası ile desteklenmiştir.

Araştırmanın planlamasından yazım sürecine kadar görüş ve katkılarını esirgemeyen, meslek hayatım süresince kullanacağım çok değerli bilgi ve tecrübelerini bana aktaran danışman hocam Prof. Dr. Mahmut OK başta olmak üzere, doktora eğitimim boyunca her konuda kapılarını çalabildiğim yardımını ve bilgisini esirgemeyen Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Abdullah BAŞOĞLU'na, Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ'e, Prof. Dr. Mehmet MADEN'e, Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ'e, Doç. Dr. Amir NASERİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Merve İDER'e, klinikte mesai arkadaşım olan ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Vet. Hek. Dr. Murat Kaan DURGUT'a, Arş. Gör. Süleyman Serhat İYİĞÜN ve değerli doktora ve yüksekisans öğrencilerine, araştırmanın istatistiksel analizleri ve ELISA ölçümlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Dr. Prof. Dr. Enver YAZAR'a, Prof. Dr. Kamil ÜNEY'e ve Arş. Gör. Tuğba Melike PARLAK'a, hayatım boyunca her konuda bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Kıymetli Ailem'e, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Atopik Dermatit.....	1
1.2. Etiyoloji.....	2
1.3. Klinik Bulgular.....	2
1.4. Teşhis.....	3
1.4.1. Alerji Testleri.....	3
1.4.2. İntradermal Alerjen Testi.....	4
1.4.3. Alerjen-spesifik IgE Seroloji Testi.....	4
1.4.4. Eliminasyon Diyet Denemesi.....	5
1.5. Ayırıcı Tanı.....	5
1.5.1. Pire Olasılığının Araştırılması.....	6
1.5.2. Uyuz Olasılıklarının Araştırılması.....	6
1.5.3. Stafilokokkal Enfeksiyonun Göz Önünde Bulundurulması.....	6
1.5.4. Malessezia Mayalarının Aşırı Üreme Olasılığının Göz Önünde Bulundurulması.....	7
1.5.5. Gıda Reaksiyonlarının Rolünün Göz Önünde Bulundurulması.....	7
1.6. Tedavi ve Yönetim.....	8
1.6.1. Topikal Tedavi.....	9
1.6.2. Nemlendiriciler.....	9
1.6.3. Antienflamatuar/Antipruritik İlaçlar.....	9
1.6.4. Glikokortikoidler.....	9
1.6.5. Topikal Steroidler.....	10
1.6.6. Oclacitinib.....	10
1.6.7. Siklosporin.....	11
1.6.8. Antihistaminikler.....	11
1.6.9. Pentoksifilin.....	12
1.6.10. Misoprostol.....	12
1.6.11. İmmunoterapi.....	12
1.7. Bağırsak Hasarının Belirlenmesi.....	12

1.7.1. Bağırsak Yağ Asiti Bağlayıcı Protein (İ-FABP).....	13
1.7.2. İntestinal Trefoil Faktör (İTFF3).....	14
1.7.3. İntestinal Alkalın Fosfataz (İAP).....	14
1.7.4. İmmunoglobulin E (İgE).....	15
1.7.5. İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-13 (IL-13).....	16
1.7.6. Hematolojik Parametreler.....	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
2.1. Hayvan Materyali.....	18
2.2. Gereç.....	18
2.3. Deneme ve Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	18
2.3.1. Atopik Dermatitisi Köpeklerin Seçimi.....	18
2.3.2. Sağlıklı Köpeklerin Seçimi	19
2.3.3. Alerjik Deri Test Uygulaması ve Değerlendirilmesi.....	19
2.3.4. Atopik Dermatitisi Etiyolojisini Belirlemek Amacıyla Uygulanan Seçilmiş Alerjenler.....	23
2.3.5. Kan Örneklerinin Alınımı.....	24
2.4.Yöntem.....	24
2.4.1. Tedavi Protokolü.....	24
2.4.2. Hemogram Analizi.....	24
2.4.3. Biyobelirteç Ölçümü.....	25
2.4.4. İstatistiksel Analiz.....	25
3. BULGULAR.....	26
3.1. Klinik Bulgular.....	26
3.2. Alerjen Deri Test Bulguları.....	33
3.3. Biyobelirteç Bulguları.....	34
3.4.Hemogram Bulguları.....	38
3.5.Korelasyon Analiz Bulguları.....	38
4. TARTIŞMA.....	40
4.1. Klinik Bulgular.....	40
4.2. Alerjen Bulguları.....	41
4.3. Biyobelirteç Bulguları.....	42
4.4. Hematolojik Bulgular.....	48
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
6. KAYNAKLAR.....	50

7. EKLER.....	56
EK A: Etik Kurul Onayı.....	56
EK B: Turnitin Raporu.....	57
8. ÖZGEÇMİŞ.....	62



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
AD	Atopik Dermatitis
AP	Alkalın Fosfataz
ASIS	Alerjen-spesifik İmmünglobulin E Serolojisi
ASIT	Alerjen-spesifik İmmünoterapi
CAD	Canine Atopic Dermatitis
CD4/CD8	Dolaşımdaki T hücre Oranı
CLDN	Claudin
DSS	Dekstran Sodyum Sülfat
ELISA	Indirect Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EOS	Eozinofil
FABP	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FAD	Pire Alerjik Dermatitis
GRA	Granülosit (Nötrofil)
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HDM	House Dust Mite
IDT	İntradermal Test
IFN- γ	İnterferon-gama
İgE	İmmünglobulin E
İAP	İntestinal Alkalın Fosfataz
İAP-knockout	İntestinal Alkalın Fosfataz knockout
İ-FABP	İntestinal Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
İL	İnterlökin
İL-2	İnterlökin-2
İL-4	İnterlökin-4
İL-5	İnterlökin-5
İL-6	İnterlökin-6
İL-10	İnterlökin-10
İL-12	İnterlökin-12
İL-13	İnterlökin-13
İL-18	İnterlökin-18
İL-31	İnterlökin-31

İTFF-3	İntestinal Trefoil Faktör-3
JAK	Janus Kinaz İnhibitörü
kDa	Kilodalton, protein büyüklüğü
kg	Kilogram
L-FABP	Karaciğer Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
LPS	Lipopolisakkarit
Lym	Lenfosit
MCHC	Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Hücre Volümü
Mite (Mayt)	Akar, uyuz
mg	Miligram
mL	Mililitre
Mon	Monosit
RBC	Total Eritrosit
TEWL	Transepidermal Su Kaybı
TFF-1	Trefoil Faktör-1
TFF-2	Trefoil Faktör-2
TFF-3	Trefoil Faktör-3
THR	Trombosit
WBC	Total Lökosit

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KÖPEKLERİN ATOPIK DERMATİTİSİNİN ETİYOLOJİSİNDE ROL OYNAYAN BAZI ÇEVRESEL ALERJENLERİN BELİRLENMESİ VE ATOPIK DERMATİTİS İLE BAĞIRSAK HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yusuf Emre EKİCİ
Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı
DOKTORA TEZİ / KONYA-2023

Bu çalışmanın amacı, köpeklerin atopik dermatitisin etiyolojisinde yaygın olarak hangi çevresel alerjenlerin rol oynadığını belirlemek, özellikle köpeklerin atopik dermatitisi ile bağırsak epitel hasarı arasında bir ilişkinin olup olmadığını seçilmiş bağırsağa özgü hasar biyobelirteçleri ile ortaya koymaktır.

Bu araştırmanın materyalini, farklı ırk ve yaşlarda 26 atopik dermatitisli ve 10 sağlıklı köpek oluşturdu. Atopik dermatitisli köpeklerde orta veya şiddetli kaşıntı, çene altı, ağız ve göz çevresi, boyun, bacaklarda, sırt ve göğüste, kuyrukta, karın altı ve göğüs girişinde değişik çaplarda kızarıklık, ödem ve tüy dökülmesi gözlemlendi. Atopik dermatitisin teşhisi için köpeklere çim polen karışımı, kokulu çayır otu, buğday tozu, küf akarı ve ev tozu akarı alerjen solüsyonu 0.05 mL intradermal enjekte edildi. Tüm köpeklerden bir kez antikogulanlı ve antikoagulantsız kan örneği alındı. Antikogulanlı kan örneğinden tam kan sayımı yapıldı. Serumdan bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (İ-FABP), bağırsak alkalen fosfataz (İAP), bağırsak trefoil faktör 3 (İTFF3), immunoglobulin E (İgE), interlökin-4 (İL-4) ve interlökin-13 (İL-13) düzeyleri ölçüldü.

Alerjen test yapılan 26 köpeğin 16'sında küf akarına, 10'nunda kokulu çayır otuna, 8'sinde ev tozu akarına, 5'inde buğday tozuna ve 5'inde çim polen karışımı alerjenlerine duyarlı olduğu görüldü. Atopik dermatitisli köpeklerin serum İAP, İTFF3, İgE, İL-4 ve İL-13 önemli artış belirlendi. Ayrıca monosit (Mon) ve eozinofil (Eos) sayısında önemli artış tespit edildi.

Sonuç olarak köpeklerin atopik dermatitisin etiolojisinde başta küf akarı olmak üzere, ev tozu akar, çim polen karışımı, kokulu çayır otu, buğday tozu alerjenleri önemli rol oynadığı ortaya kondu. Bununla birlikte atopik dermatitisli köpeklerde serum İTFF-3, İAP, İgE, İL-4 ve İL-13 düzeylerinin önemli oranda arttığı belirlendi. Özellikle İTFF-3 ve İAP biyobelirteç konsantrasyonlarının yüksek olması, bağırsak epitelinde hasar olduğu ve bu hasarı onarmak için bu belirteçlerin bağırsaklardan yoğun salınımı ilgili olabilir. Belki de atopik dermatitisin oluşumunda bağırsaklarda oluşan hasar yerlerinden alerjen maddelerin organizmaya girişi atopik dermatitise zemin hazırlamış olabileceği düşüncesine varıldı.

Anahtar kelimeler. Köpek, atopik dermatit, alerjen, belirteç



SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Determination of some environmental allergens playing a role in the etiology of canine atopic dermatitis and investigation of the relationship between atopic dermatitis and intestinal damage

Yusuf Emre EKİCİ
Department of Veterinary Internal Medicine

PhD THESIS/ KONYA-2023

The aim of this study was to determine which environmental allergens commonly play a role in the etiology of canine atopic dermatitis and, in particular, to determine whether there is an association between canine atopic dermatitis and intestinal epithelial damage using selected gut-specific damage biomarkers.

The material of this study consisted of 26 dogs with atopic dermatitis and 10 healthy dogs of different breeds and ages. Dogs with atopic dermatitis showed moderate to severe itching, redness, edema and hair loss of varying sizes under the chin, around the mouth and eyes, neck, legs, back and chest, tail, under the abdomen and at the entrance to the chest. For the diagnosis of atopic dermatitis, dogs were injected intradermally with 0.05 ml of grass pollen mixture, fragrant meadow grass, wheat dust, mold mite and house dust mite allergen solution. Blood samples with and without anticoagulant were taken once from all dogs. Complete blood count was performed from the blood sample with anticoagulant. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), intestinal alkaline phosphatase (IAP), intestinal trefoil factor 3 (ITFF3), immunoglobulin E (IgE), interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) levels were measured in serum. Of the 26 dogs tested for allergens, 16 were found to be sensitive to mold mites, 10 to scented meadow grass, 8 to house dust mites, 5 to wheat dust and 5 to grass pollen mix allergens. In dogs with atopic dermatitis, a significant increase in serum IAP, ITFF3, IgE, IL-4 and IL-13 was determined. There was also a significant increase in monocyte (Mon) and eosinophil (Eos) counts.

As a result, it was revealed that mold mite, house dust mite, grass pollen mixture, fragrant meadow grass, wheat dust allergens play an important role in the etiology of atopic dermatitis in dogs. However, serum levels of ITFF-3, IAP, IgE, IL-4 and IL-13 were significantly increased in dogs with atopic dermatitis. The high levels of ITFF-3 and IAP biomarkers were related to intestinal epithelial damage and intensive release of these markers from the intestines to repair this damage, and perhaps the entry of allergenic substances into the organism from the damage sites in the intestines in the formation of atopic dermatitis may have prepared the ground for atopic dermatitis.

Keywords. Dog, atopic dermatitis, allergens, biomarkers

1. GİRİŞ

Alerjik hastalıklar, beşeri hekimlikte olduğu gibi veteriner sahada da oldukça yaygın görülür. Alerji, genel itibariyle aynı miktar ve şartlarda zararsız olan maddelere karşı bazı canlıların aşırı duyarlılık göstermesidir. Tüm canlılarda bağışıklık sistemi, ortamda bulunan ve vücuda solunum yolları, bağırsaklar ve deri vasıtasıyla giren yabancı ve zararlı maddelere karşı vücudu korumak için çeşitli reaksiyonlar verirler. Vücut için zararlı olan maddeler, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından çeşitli reaksiyonlarla, ortadan kaldırılmaya ya da zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bazı canlıların, alerjik durumlarda normalde vücut için zararlı olmayan maddelere karşı aşırı reaksiyon vermesidir. Bağışıklık sistemi, humoral ve hücrel cevap şeklinde savunma yaparak, vücudu zararlı maddelere karşı korumaya çalışır. Humoral ve hücrel savunma dışında, deri gibi dış ortamla direk temasta olan organlarda özel lokal savunma sistemleri vardır. Bu sistemler, belirli bir denge içerisinde görevlerini yaparlar (Tizard 2019, Pascal ve ark 2018). Deri yara, enfeksiyon, yangısal bozukluklar ve tümör gibi pek çok sorunla karşılaşan dış ortamla direk temasta olan organdır. Ancak, tek başına deri bu kadar sorun ile baş edemez. Bu nedenle, deri üzerinde bir bariyer oluşturan ve bu şekilde kontrol ve koruma sağlamada önemli rol oynayan kompleks bir deri mikrobiyotası barındırır. Deri mikrobiyotası arasındaki kompleks ilişkiler vasıtasıyla lokal bir savunma sistemi tesis edilir. Bu mikrobiyotanın önemli bir kısmını Stafilokoklar ve Malessezia gibi mayalar oluşturur. Ancak alerjik hastalarda bu denge bozulmuştur. Alerjen denen ve alerjilere sebep olan yabancı maddeler ya da proteinlere karşı canlılar, farklı tepkiler ve bulgular gösterir. Hayvanlarda alerji belirtileri olarak daha çok deri ile ilgili problemler ve kaşıntı görülür (Pascal ve ark 2018).

Alerjik hastalıklar, dünyadaki sosyo-ekonomik gelişmelere bağlı olarak insanlarda ve pet hayvanlarda özellikle de kedi ve köpeklerde giderek artan bir şekilde gözlenmektedir. Kedi ve köpeklerdeki alerjik hastalıklar arasında en yaygın olanları, atopik dermatit, pire alerjik dermatit ve gıda alerjileri olarak sayılabilir (Gedon ve Mueller 2015).

1.1. Atopik Dermatitis

Kedi ve köpeklerin atopik dermatitisi, karakteristik olmayan klinik bulgulara sahip yangısal ve kaşıntılı (pruritus) deri hastalığı olarak tanımlanır (Bizikova ve ark

2015, Gedon ve Mueller 2015, Aytuğ ve ark 2017). Atopik dermatitler, kedilerde “feline atopik dermatitis” ve köpeklerde de “canine atopik dermatitis” olarak adlandırılır.

1.2. Etiyoloji

Atopik dermatitis, yaygın olarak çevresel antijenlere karşı organizmanın vermiş olduğu tip-1 hipersensitivite reaksiyonudur (Maden ve ark 2013, Olivry ve Baumer 2015, Pucheu-Haston 2015, Tizard 2019, Bajwa 2018). Atopik dermatitisin etiolojisinde ev içi alerjenler, zararlı tozlar, polenler, küf akarı ve çim ve çayır otu gibi çevresel alerjenler önemli rol oynamakla birlikte, hastalığa tüketilen alerjen gıdaların zemin hazırladığı bildirilmiştir (Gedon ve Mueller 2015, Bajwa 2018). Kedilerde atopi, pire alerjik dermatitisinden sonra en yaygın ikinci alerjik bir hastalık olarak görülmekte ve prevalansı % 12.5 olarak rapor edilmektedir (Bajwa 2018). Atopik dermatitin köpeklerdeki tahmini prevalansının da %10-15 olduğu ifade edilmektedir (Gedon ve Mueller 2015). Kedi ve köpeklerde astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi çeşitli atopilerin prevalansı, son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Yine tartışmalı olsa da, çeşitli paraziter enfestasyonlar ve hastalıklara karşı profilaktik tedavi tedbirlerinin atopi insidansını artırdığına dair görüşler mevcuttur (Hillier ve Griffin 2001, Salameh ve ark 2019).

1.3. Klinik Bulgular

Köpeklerin atopik dermatitisinde primer klinik bulgu kaşıntıdır. Hayvanlar kaşıntılarını; bir yerlere sürünme, ısırma, aşırı tırmalama ya da yalama ve başlarını sallama ile belli ederler. Sebep olan alerjenlere bağlı olarak kaşıntı, mevsimsel (polen) ya da mevsime bağlı olmadan (tozlardaki maytlar ya da yiyecek) görülebilir. Köpeklerin atopik dermatit vakalarında en çok yüz bölgesi, kulak kepçesinin konkav yüzeyi, karın altı, aksilla, inguinal bölge, perineal bölge ve distal ekstremiteler etkilenir. Atopik dermatitiste, bazen vücut tamamen etkilenerek her yerde lezyonlar oluşabilir. Tipik sekonder deri lezyonları olarak sıyrıklar, alopesi, likenifikasyon, hiperpigmentasyon, kabuklanma ve yağlanma görülebilir (Turgut ve Borkü 2002, Hensel ve ark 2015, Olivry ve Baumer 2015, Tizard 2019, Bajwa 2018, Ural ve ark 2020a).

1.4. Teşhis

Köpeklerde, atopik dermatitin güvenilir olarak teşhis edilmesini sağlayan tek bir diagnostik test yoktur. Teşhis, kapsamlı bir anamnez, klinik semptomlar ve ayırıcı tanı esas alınarak konulmaya çalışılır. Hastalığın teşhisi için önemli diagnostik tetkiklere ihtiyaç vardır. Hastalığın teşhisinde çoğunlukla alerjen ve serolojik testlerden yararlanılmaktadır (Hensel ve ark 2015, Tizard 2019). Ancak, bu testler bazı handikaplara sahip olmalarından dolayı teşhiste sıkıntılarla karşılaşılacağı unutulmamalıdır. Veteriner dermatologlar mümkün olduğu kadar her iki testten yararlanılmasını tavsiye etmektedirler (Bajwa 2018). Atopik dermatitisin teşhisinde kullanılan metotları aşağıda sunulmuştur.

1.4.1. Alerji Testleri

Köpek ya da kedilerde, klinik olarak atopik dermatit şüphesinden sonra, alerjik testlerin gerekli olup olmadığına karar vermede, çeşitli faktörler rol oynar. Alerjik test yapılmasına karar vermede; klinik bulguların şiddeti ve problemin birkaç aydan daha uzun süredir devam ediyor olması, uygulanan semptomatik tedaviye cevabın zayıf olması gibi durumlar göz önünde tutulur (Hensel ve ark 2015, Bajwa 2018). Böyle durumlarda, alerjik testlerin uygulanması gereklidir. Alerjik testler, intradermal test (IDT) ya da alerjen-spesifik IgE serolojisi (ASIS) şeklinde yapılabilir. Her iki test, kedi ve köpeklerde atopik dermatit teşhisini desteklemek amacıyla kullanılmalıdır. Bu test sonuçları, aynı zamanda alerjen-spesifik immünoterapiyi (ASIT) formüle ederken, istenmeyen alerjen ya da alerjenleri belirlemede kullanılır. Dermatologlar, intradermal testi atopik dermatitisin teşhisinde daha diagnostik metod olarak kabul etmektedirler (Hensel ve ark 2015). Bu iki testin en önemli dezavantajı, halen kedi ve köpekler için tam olarak standardize edilememiş olmasıdır. Hatalı pozitif ya da negatif sonuçlar verebileceği göz önünde tutulmalıdır. Klinik olarak atopik dermatitis teşhisi konan köpeklerin % 10-30'unda negatif IDT sonuçları görüldüğü tahmin edilmektedir. Hatalı negatif sonuçlar, uygun olmayan teknikler, alerjenlerin test için çok düşük konsantrasyonda olması, testin ilaçlar tarafından bozulması, konakçı faktörleri, yanlış alerjen seçimi, alerji sezonunun pik dönemi ve atopi benzeri bir durumun mevcudiyeti gibi durumlar ile ilgili olabileceği rapor edilmiştir (Hensel ve ark 2015, Bajwa 2018).

1.4.2. İntradermal Alerjen Testi

İntradermal alerjen testi, IgE'den dolayı kutanöz mast hücre reaktivitesinin indirek olarak ölçümüdür. Test için uygun alerjenlerin seçimi, intradermal testlerle güvenilir sonuçlarının elde edilmesinde esastır. Aslında alerjenler ve başlıca polenler oldukça geniş coğrafik değişkenlik gösterirler. Bu yüzden, IDT yapan veteriner hekimler için bölgedeki alerjenlerin bilinmesi önemlidir. Söz konusu alerjenler hakkındaki bilgi, veteriner dermatolojistler, veteriner fakülteleri, alerji laboratuvarları, kitaplar, lokal beşeri alerjistler ve sağlık kuruluşları ile temas kurularak elde edilebilir. Zaman içerisinde, genel IDT sonuçları değerlendirilmeli ve reaksiyon göstermeyen alerjenler diğer önemli alerjenlerle değiştirilmelidir. Yine zaman içerisinde, farklı test konsantrasyonları önerildiği için intradermal test konsantrasyonları da ayarlanmalıdır (Hensel ve ark 2015, Bajwa 2018). İntradermal testler için deri içi enjeksiyonlar, en yaygın olarak lateral thoraks bölgesinden, bölge kılları tıraş edildikten sonra yapılır. Burada alerjen enjekte edilecek yer 2 cm aralıklarla olmalıdır. Genellikle alerjen solüsyonlarından 0.05-0.1 mL intradermal olarak enjekte edilir ve 15-20 dakika sonra test reaksiyonları değerlendirilir. Alerjen test reaksiyonu subjektif ve objektif olarak değerlendirilir. Subjektif değerlendirmede, eritemin yoğunluğu ve büyüklüğüne bakılır. Bu arada, derideki reaksiyon ya da kabarıklık göz önünde bulundurularak nesnel değerlendirme için eritemin ortalama büyüklüğü ya da kabarıklık alanı ölçülür. Bununla birlikte, önemli bir fark gözlenmez ise iki metot birbiri ile kıyaslanır. Genel olarak, bir alerjen reaksiyonunun pozitif olarak değerlendirilmesi, verilen dilüsyonla pozitif ve negatif kontrol reaksiyonu, en az eşit olduğunda negatif ve büyük olduğunda da pozitif olarak değerlendirilir (Hensel ve ark 2015, Tizard 2019, Bajwa 2018).

1.4.3. Alerjen-Spesifik IgE Seroloji Testi

Çoğu, solid faz ELISA'ya dayalı pek çok analiz ile, insanlarda ve veteriner sahada, serum IgE tayinleri yapılmaktadır. Bu analizler, hastalıkla ilgili olduğu düşünülen bir alerjenler paneline (polen, küf ve epidermal alerjenler) karşı spesifik IgE antikorlarının belirlenmesinde kullanılır. Geçmiş yıllarda serum IgE konsantrasyonu monoklonal, miks monoklonal ya da poliklonal anti-canine IgE kullanılarak belirlenmekteydi. Bununla birlikte, monoklonal antikorun daha yüksek sensitivite ve spesifitesinden dolayı poliklonal anti-canine IgE antikor kullanımı oldukça azdır (Tomaso ve ark 2021). In-Clinic immunodot assay, Allercept E-screen® (Heska Corp,

Ft Collins, CO, USA) iki versiyonu ile köpek serumunda alerjene özgü IgE'yi saptamak için doğrulanmıştır. Bu test pire, HDM ve polen alerjenlerinin karışımı kullanılarak ful ASIS paneli ya da IDT gerçekleştirme olasılığını belirlemek üzere veteriner hekime rehberlik etmek için tarama testi olarak kullanılmaktadır. Allercept E-screen® immunodot assay, IDT ya da ASIS'in negatif ya da pozitif olup olmayacağının yüksek olasılıkla tahmin etme yeteneğindedir. Bununla birlikte, bu test miks alerjen kullanan bir tarama testidir. Bunlar, bireysel olarak zararlı olan alerjenin belirlenmesine imkan sağlamaz ve bu yüzden tam olarak IDT ya da ASIS testlerinin yerini alamaz. Son yıllarda bir çok yeni şirket alerjen-spesifik seroloji testleri piyasaya sürmüştür. Fakat, laboratuvarlar arasında uyumsuzluklar olduğu ileri sürülmektedir (Fraser ve ark 2003, Hensel ve ark 2015).

1.4.4. Eliminasyon diyet denemesi

İdeal olarak bir eliminasyon diyeti denemesi, köpeğin asla önceden maruz kalmadığı gıda maddelerini içeren bir diyet ile yapılmalıdır. Maalesef, ticari diyetlerin çoğu geniş oranlarda ürün içerdikleri için uygun bir diyet seçimi yapmak oldukça zordur, ancak hidrolize diyetler, alternatif bir fikir olarak denenebilir. Protein kaynağı ya tavuk eti ya da soyaya dayanır. Köpeklerde en yaygın gıda alerjenleri dana eti, süt ürünleri, tavuk ürünleri ve buğdaydır. Daha düşük oranlarda da soya, domuz eti, balık ve mısır sayılabilir. Bir diyet denemesi, ticari ya da alışılmadık ev yapımı (tavşan, kanguru, geyik , at eti vb.) ya da hidrolize protein girdileri içeren bir diyetle sıkı bir şekilde takip edilerek uygulanmalıdır. Diyet denemesi sırasındaki gizli tehlike, evde yemek artıklarının verilmesi, gizli yiyecek verme, dış pastalarının kullanılması, jelatin kapsüllerde tedavi yapma, bazı ilaç kullanımları (nonsteroid, antibiyotik, kalp kurdu ya da pire kovucuları) ve köpeklerin başka hayvanların dışkılarını yeme gibi problemlerle karşı karşıya kalınabilir (Turgut ve Börkü 2002, Hensell ve ark 2015).

1.5. Ayırıcı Tanı

Köpeklerin atopik dermatitisi birçok hastalıkla karışabildiğinden, dikkatli bir şekilde değerlendirme yapılmalıdır. Başta pire alerjik dermatitisi olmak üzere uyuz, Stafilokok enfeksiyonu, malassezia enfeksiyonu ve gıda alerjileri kaşıntıya neden olmalarından dolayı, bu hastalıklar ile ilgili ayırım yapılması gerekir (Turgut ve Börkü 2002, Hensell ve ark 2015).

1.5.1. Pire olasılığının araştırılması

Pire kedi ya da köpekte, pire alerjik dermatitise [flea allergy dermatitis (FAD)] neden olur. Deri lezyonlarının lokasyonu ve kaşıntı (pruritus), en yaygın olarak lumbosakral bölge, kuyruk kaidesi ve kaudomedial arka bacaklarda görülür. Pire enfestasyonları genellikle artmış pire sayısı ile ilişkilidir. Oysa pire alerjik dermatit teşhisi konan bir kedi ya da köpekte, pire sayısı önemli olmayabilir. Bunun yanında, birçok atopik köpeğin aynı zamanda pire alerjik dermatitli olabileceği de göz önünde tutulmalıdır (Turgut ve Börk 2002, Hensell ve ark 2015).

1.5.2. Uyuz olasılıklarının araştırılması

Uyuz etkenleri (sarkoptik uyuz, cheyletiellosis, pediculosis, trombiculiasis, otoacariasis, demodikozis) şiddetli kaşıntı oluşturabilmektedir. Ancak bu parazitlerin önemli bir kısmı, vücudun spesifik bölgelerinde lezyonlar oluşturabilirler (Turgut ve Börk 2002, Hensell ve ark 2015). Her ne sebeple olursa olsun, kedi ve köpeklerin deri hastalıklarında, öncelikle potansiyel ektoparazitlerin bertaraf edilmesi gerekir. Bu amaçla, deri kazıntısı, tarak ile tarama, kıl yolma ve kulak sıvıpları gibi örnek toplama metotlarından faydalanılır. Bu parazitlerin identifikasyonu için deri kazıntısının mikroskop altında incelenmesi ile uyuz etkeninin görülmesi ile yapılır (Turgut ve Börk 2002, Hensell ve ark 2015).

1.5.3. Stafilokokkal Enfeksiyonun Göz Önünde Bulundurulmalı

Atopik dermatitli köpeklerde, *Staphylococcus pseudointermedius* tarafından sebep olunan bakteriyel deri enfeksiyonları yaygındır. Klinik teşhis için papulopüstüller döküntü ve epidermal bozukluklar gibi tipik süperfisyal piyoderma bulguları oldukça yaygındır. Bununla birlikte, genellikle ilk teşhis, örneklerin sitolojik muayenesi ile doğrulanabilir. Muhtemelen, püstüllerden alınan örneklerle kesin teşhis konur. Her vaka için aerobik bakteriyel kültür ve hassasiyet testleri endike değildir. Ancak şartların uygun olması durumunda, bir bakteriyel kültür ve antibiyogram yapılmalıdır. Hastalardaki bakteriyel kültür ve antibiyogram sonuçlarının beklenmesi sırasında, sistemik bir antibiyotik tedavisi seçilir (Turgut ve Börk 2002, Hensell ve ark 2015).

1.5.4. Malassezia Mayalarının Aşırı Üreme Olasılığının Göz Önünde Bulundurulması

Malassezia organizmalarının identifikasyonunda en etkili diagnostik test, deri katmanları, likenifikasyonlu bölge ve yağlanmış (seborrhe oleasa) bölgeden alınan örneklerin sitolojik muayenesidir. Malassezia pachydermatitis, 3-5 µm çapında karakteristik olarak oval, yer fıstığı ya da “Russian doll; matruşka” benzeri bir mayadır. Bu özellikleri ile kolayca tanınır. Genelde mayanın sitolojik mevcudiyeti ile ilişkili klinik bulgular aşırı maya üremesi ya da enfeksiyonunu gösterir. Bununla birlikte, Malassezia enfeksiyonuna bağlı hipersensitiviteli köpeklerde, çok az sayıda maya kaşıntıya sebep olabilir. Genellikle, Malassezia dermatitin teşhisi, klinik ve sitolojik bulgulara dayanır ve antifungal tedaviye cevapla doğrulanır (Turgut ve Bökkü 2002, Hensell ve ark 2015).

1.5.5. Gıda Reaksiyonlarının Rolünün Göz Önünde Bulundurulması

Gıdalara bağlı kaşıntıya, ya immun kaynaklı olmayan (gıda intoleransı) ya da immun kaynaklı (IgE-aracılıklı hipersensitivite) reaksiyonlar sebep olur. Gıda maddelerine karşı görülen reaksiyonlar, klinik olarak köpeklerde atopik dermatit ya da atopik dermatitin tetikleyici faktörü şeklinde bulgulara sebep olur. Bu nedenle, köpek ve kedilerin gıda alerjilerindeki deri lezyonları, klinik olarak atopik dermatitis bulgularından ayırt edilemeyebilir. Gıda alerjilerine bağlı atopik dermatit vakalarında kusma, diyare, tenesmus, yumuşak dışkılama, midede gazlı şişkinlik ve bağırsak hareketlerinin artması gibi gastrointestinal bulgular görülür. Yıl boyunca atopik dermatit bulguları gösteren bir vakada, kesin tanı amaçlı ticari testler olmadığından, gıda kaynaklı kutanöz reaksiyonlar sadece gıda eliminasyon diyet denemeleri ile bertaraf edilebilir. Gıda kaynaklı atopik dermatitis vakaları, kortikosteroid gibi ilaçlara yeteri kadar iyi cevap vermezler. Maalesef, gıda kaynaklı deri reaksiyonlarında etkinliği tam olarak belirlenmiş herhangi bir diyet yoktur. Bu yüzden, özellikle bazı vakalarda gastrointestinal bulgular görüldüğünde multiple farklı diyet denemeleri, klinik bulgular kontrol altına alınıncaya kadar denenebilir (Hensell ve ark 2015).

1.6. Tedavi ve Yönetim

Beşeri hekimlikte atopik dermatitin tedavisi; (1) bozulan epidermal bariyere yönelik derinin nemlendirilmesi, (2) mikrobiyal kolonizasyonun kontrolü ve (3) vücuttaki yangının baskılanması ya da önlenmesi gibi üç ana prensibe dayanır (Alper ve Türk 2011). Veteriner sahada ise vakanın (1) akut ya da kronik oluşu, (2) kaşıntının şiddeti ve süresi, (3) yangının derecesi ve (4) enfeksiyonun varlığı gibi dört temel durum göz önüne alınarak atopik dermatitis tedavi edilmeye çalışılır. Köpeklerdeki tedavi seçeneğini, vakanın akut ya da kronik oluşu, tedavinin süresi ve muhtemel yan etkileri, tedavinin etkinliği ve özellikle maliyeti etkiler (Santoro 2019, Baumer 2020). Köpeklerde atopik dermatit tam olarak tedavi edilemeyen, ancak kontrol altında tutulabilen bir hastalıktır. Kedi ve köpeklerde atopinin yönetimi uzun süreli ve hayatı boyunca devam eder. Bu hastalığa yönelik pek çok tedavi prosedürün uygulamaları yanı sıra, hastanın yaşamına yönelik düzenlemeler yapmak gerekir. Genellikle, hastalığın şiddetine bağlı olarak hastanın sağlığı yanında, hasta sahiplerinin uyumu için de, bireysel bazda tedavi planı dizayn edilir. Atopik dermatit tedavisi ya da yönetiminde, dermatologların çoğu en uygun seçeneğin çok modelli yaklaşım olduğunu kabul etmektedirler. Bu nedenle, tedavinin temelini; (1) hastaların mümkün olduğunca alerjenlerden uzak tutulması, (2) immünoterapi, (3) olası enfeksiyonların kontrolü, (4) derideki lezyonların tedavisi, (5) yangı ve kaşıntının kontrol altına alınması oluşturur (DeBoer 2004, Kawano ve Mizuno 2017). Atopik dermatitiste ilk hedef kaşıntının kontrolü olmalıdır. Bu amaçla glikokortikoidler, siklosporin ya da janus kinaz inhibitörlerinden (JAK) faydalanılır (Boguniewicz ve Leung 2010, Kawano ve Mizuno 2017). Ancak, uzun süreli kortikosteroit tedavilerinde hasta sahiplerini, ilacın yan etkileri hakkında bilgilendirilmeli ve bazı temel testler de yapılmalıdır. Eğer uzun süreli kortikosteroit tedavisi yapılacak ise kullanımı gittikçe azalan dozlarda, en düşük doza kadar çekilmelidir. Kortikosteroitlerin potansiyel yan etkileri; enfeksiyonlara hassasiyet, hepatopati, diabetes mellitus ve alt üriner yolu enfeksiyonu olduğu unutulmamalıdır (Bajwa 2018). Kaşıntıyı gidermek için kullanılan diğer bir ilaç siklosporindir. Siklosporin, kedi ve köpeklerin alerjik deri hastalıklarında oldukça etkilidir. Kaşıntının kontrolü, aynı zamanda antihistaminikler ya da esansiyel yağ asit takviyeleri ile de sağlanabilir. Esansiyel yağ asitleri, diğer tedavilerle birlikte kombine bir şekilde uygulandığında sinerjik etkilerinden dolayı yardımcı olabilir.

Ayrıca köpeklerin atopik dermatitisinde oluşan kaşıntının kontrolünde probiyotik kullanımının olumlu katkı sağladığını bildirmişlerdir (Ural ve ark 2020b).

Atopik dermatitisin temel tedavi prensipleri aşağıda sunulmuştur.

1.6.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavi ile deri bakımı, derinin nemlendirilmesi, yangının ve/veya kaşıntı cevabının azaltılması ve deri bariyerinin onarılması ile sağlanabilir (Olivry ve Baumer 2015, Santoro 2019).

1.6.2. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler (emolient ve humektanlar) pek çok fonksiyona sahiptir. En önemli etki, bloke edici ajanlar (örn. yağlar) veya higroskopik moleküller kullanılarak transepidermal su kaybını (TEWL) azaltarak derideki su miktarını artırmaktır. Bunlar, tıkayıcı ajanlar olarak hareket eder ve çevreden ve/veya dermis/ derialtı dokularından (örn, yulaf ezmesi) su çeker. Hidrasyon seviyesinin tek başına artışı, kaşıntıyı önemli derecede azaltarak antipruritik ilaçlara olan ihtiyacı azaltır (Santoro 2019).

1.6.3. Antienflamatuar/Antipruritik İlaçlar

Glukokortikoidler ve kalsinörin inhibitörleri en önemli topikal antienflamatuar ilaçlar olsa da antihistaminikler ve lokal anestezikler de köpeklerde oldukça başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Santoro 2019).

1.6.4. Glikokortikoidler

Glikokortikoidler, oldukça güçlü ve dayanıklı bileşikler olup sistemik veya topikal olarak kullanılabilirler. Genellikle, hem yangının hem de kaşıntının önemli ölçüde azaltılmasını sağlarlar (Turgut ve Bökkü 2002, Fadok 2015, Santoro 2019). Glikokortikoidlerin immünosüpresyon ve anti-proliferatif etkileri vardır. Dozlama, kullanılan glikokortikoid ve hastalığın şiddetine göre belirlenir. Prednizon veya prednizolon en sık kullanılan steroidlerdir. En etkili bakım dozu 0,5-1 mg/kg oral olarak günde 2 kez uygulanır. Kedilerde prednizolon kullanım dozu, köpeklerde kullanılanın 2 katıdır. Çünkü kedilerde glikokortikoid reseptörlerinin sayısı ve affinitesi daha düşüktür. Metilprednizolon da tedavide kullanılabilir. Su içmede ve

ürinasyonda artışa daha az sebep olduğu için sıklıkla tercih edilir (Fadok 2015, Baumer 2020). Deksetazon enjeksiyonları kaşıntının hızlı bir şekilde azaltılması için kullanılabilir. Önerilen doz 0,5-1 mg/ 4,5 kg arası değişir ve intravenöz (deksetazon sodyum fosfat) veya derialtı olarak kullanılabilir. Kaşıntının azalması 24-72 saat arasında gerçekleşir. Oral deksetazon kısa sürede kaşıntıyı geçirir de uzun süreli kullanımı için uygun değildir. Ayrıca oral triamcinolone kısa süreli kaşıntının geçirilmesi için kullanılabilir ve özellikle şişkinliğe bağlı tıkalı kulak kanalının açılması için faydalıdır. Fakat uzun süreli kullanımı için tavsiye edilmez (Fadok 2015). Trimeprazine 5 mg/ prednizolon 2 mg kombinasyonu kaşıntı ve yangı tedavisinde oldukça faydalıdır. Antihistaminik ve trimeprazine kombinasyonu steroid kullanımını güçlendirir. Bu sebeple düşük doz steroidlerle rahatlama sağlanabilir. Başlangıçta günde iki kez 1 tablet/4,5 kg dozunda kullanılır, daha sonra hastanın ihtiyaçlarına göre dozu azaltılır. Bu ilaç aynı zamanda kediler için, genellikle günde iki kez, daha sonra da ihtiyaca göre azaltılarak kullanılır (Fadok 2015).

1.6.5. Topikal Steroidler

Topikal steroidler, atopik dermatitte etkilidir. Köpeklerde triamcinolone sprey ve hidrokortizon aceponat etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Önerilen doz 7 gün boyunca günde iki kez, sonra 7 gün boyunca her gün veya gerektiğinde kullanılır. Kedilerde kullanımı tavsiye edilmemesine rağmen, hidrokortizon aceponat etkili ve kullanım için güvenlidir (Turgut ve Borkü 2002, Fadok 2015, Santoro 2019).

1.6.6. Oclacitinib

Oclacitinib, köpek ve kedilerin alerjik kaşıntının tedavisinde son zamanlarda kabul edilmiş bir janus kinaz inhibitörü (JAK)'dür. Memeli hücrelerinde 4 ana tip JAK vardır (JAK-1-2-3 ve TYK2). Bunların içinde JAK1, yangısal cevap ile ilişkili ana JAK iken, JAK-2-3 ve TYK2 hücre diferensiyasyonu, hematopoezis ve homeostazis ile ilişkilidir. Bir sitokin, spesifik bir reseptöre bağlandığında dimerize olur ve bu STAT proteinlerinin aktivasyonuna sebep olan JAK oto fosforilasyonunu başlatır. STAT proteinleri, nükleusa giderek DNA transkripsiyonunu ve gen ekspresyonunu regüle eder. JAK/STAT sinyalizasyonu proenflamatuvar, proalerjik ve pruritojenik sitokinlerin (İL-2, IL-4, IL-6, IL-13 ve IL-31) transdüksiyonu için kritiktir. Oclacitinib temel olarak JAK1 ve 2 inhibitörü olmasına rağmen TYK2 ve JAK3 üzerinde de az miktarda etkilidir (Olivry ve Bizikova 2013, Gadeyne ve ark 2014, Gonzales ve ark

2014, Santoro 2019). Oclacitinib, iki hafta süreyle günde iki kez 0,4-0,6 mg/kg dozda tavsiye edilmektedir (Paterson 2015).

1.6.7. Siklosporin

Siklosporin son 20 yıldır glikokortikoidlere alternatif iyi bir ajan olarak kullanılmaktadır. Son 20 yıldır yapılan pek çok klinik çalışma atopik dermatitisli köpeklerde siklosporinin etkinliği ve güvenilirliğini ortaya koymuştur (Roberts ve ark 2014, Zajac ve ark 2015, Widmer ve ark 2018, White ve ark 2018). Siklosporin, canine atopik dermatitiste, minimum yan etki ile oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Güncel çalışmalar, siklosporinin deri bariyer fonksiyonuna, deri mikrobiyotasına ve T-hücre alt tiplerine etkinliği üzerine odaklanmıştır. Zajac ve ark (2015) yaptıkları bir çalışmada şiddetli atopik dermatitli köpeklerde deri bariyer bütünlüğünün indirekt bir ölçümü olan TEWL üzerine siklosporinin etkisini analiz etmiştir. Araştırmalar siklosporin tedavisinin ilk haftasında TEWL’de önemli düşüş ve tedavinin ikinci haftasında klinik bulgulara önemli iyileşme olduğunu göstermiştir. White ve ark (2018) yaptıkları karışık, plasebo kontrollü çalışmada, ev tozu maytı ile uyarılmış atopik dermatitli Beagle’ların deri bariyer bütünlüğünün sağlanmasında siklosporinin etkili olduğunu göstermiştir. Beccati ve ark (2016) yaptığı kontrollü çalışmada 90 günlük siklosporin tedavisinin klinik bulguları önemli oranda azaltmasına rağmen, dolaşımdaki T hücre oranı (CD4/CD8) ve atopik köpeklerdeki T-regülatör hücrelerin sayısını değiştirmediğini rapor etmiştir. Bu sebeple yeni çalışmalar, atopik köpeklerde siklosporinin klinik etkisinin faydalı olduğunu doğrulamış, fakat atopik köpeklerde deri bariyeri lenfotik alt popülasyonlar ve kutanöz mikrobiyota üzerinde etkisinin az olduğunu göstermiştir (Santoro 2019).

1.6.8. Antihistaminikler

Kedi ve köpeklerde sık kullanılan antihistaminikler; amitriptilin hidroklorid, setirizin hidroklorid, klorfeniramin maleat, klemastin fumarat, siproheptadin hidroklorid, hidroksizin hidroklorid, loratadin ve prometazin hidroklorid’dir. Tip I antihistaminikler nispeten zayıf histamin H1 reseptör antagonistleridir. Tip 2 antihistaminikler daha güçlü ve daha uzun etkili H1 reseptör antagonistleridir. Genel kural olarak antihistaminikler gebe ve emziren hayvanlarda kullanılmamalıdır. Antihistaminikler kedi ve köpeklerde güvenli olarak görülse de tip I veya tip 2 ilaçlar

için etkinliğini gösteren kanıt bulunmamaktadır. Güncel tavsiye antihistaminiklerin 7-14 gün kullanımı şeklindedir (Turgut ve Börkü 2002, Paterson 2015).

1.6.9. Pentoksifilin

Pentoksifilin asıl olarak periferel doku perfüzyonunu ve oksijenizasyonunu artırmada kullanılır. Bu ilacın, bazı sitokinlerin üretimini azaltarak immunomodülatör etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu ilacın etkinliği ile ilgili kaynaklar sınırlıdır. Fakat Marsella ve Nicklin (2000) günde 2 veya 3 kez 10 mg/kg dozunda 4 hafta süreyle oral olarak atopik dermatitisli köpeklerin tedavisinde kullanmış ve olumlu sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

1.6.10. Misoprostol

Misoprostol bir E1 analogudur ve güçlü antialerjik etkisi bulunmaktadır. Bu ilacın kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar sınırlıdır. Olivry ve ark (1997) yaptıkları çalışmada misoprostolun günde 3 kez 3-6 mikrogram/kg dozunda 30 gün kullanımının hem kaşıntıyı hem de klinik bulguları önemli ölçüde iyileştirdiğini belirlemişlerdir.

1.6.11. İmmunoterapi

Atopik dermatitiste alerjen spesifik immunoterapi uzun süreli tedavilerde güvenlidir ve başarı oranı da %60-78'dir. İmmunoterapinin hedefi, klinik bulguları başarılı bir şekilde elimine etmek ya da azaltmaktır (Kawano ve Mizuno 2017). Klinik bulgulardaki %50 ila %100 bir düzelme görülmesi anti-pruritik ilaç kullanımını azaltmak gerekliliğini doğurur. Klinik düzelmeler genellikle 3-8 ay içerisinde görülür. Alerjenlerden kurtulmanın en kolay yolları, spesifik ya da ev tozlarına karşı hava filtrelerinin kullanılması, kilim ya da minderlerin temizlenmesi ya da nem giderici cihazların kullanımıdır. Ancak alerjenlerden kaçınmanın derecesi, alerjen spesifik immünoterapi ya da kaşıntının kontrolü ve sekonder enfeksiyonların önlenmesi, hayvandaki konforun sağlanması çok önemlidir. Genellikle tedavi sürecinde başarılı bir yönetim sergilenmelidir (Hillier ve Griffin 2001, Kawano ve Mizuno 2017, Bajwa 2018).

1.7. Bağırsak Hasarının Belirlenmesi

Bağırsak hasarının lokalizasyonunun ve derecesinin belirlenmesi, etiyolojik ve destekleyici tedavinin yanında, spesifik tedaviye yol gösterici olabilmektedir. Ancak

çoğu zaman invaziv histopatolojik yöntemler gerektirmesi nedeniyle pratik bulunmamaktadır. Bağırsak yağ asiti bağlayıcı proteinleri (İ-FABP), intestinal trefoil faktör 3 (İTFF3), intestinal alkalın fosfataz (İAP) ve claudin'ler (CLDN) gibi bağırsak biyobelirteçleri canlıda doğal olarak sentezlenen proteinler olup, çoğunlukla bağırsaklar üzerinde koruyucu etkiye sahiptirler. Bu belirteçler, çeşitli bağırsak hastalıklarının seyri esnasında bağırsaklardan salınarak kandaki düzeyleri artar (Lu ve ark 2013, Pietro ve ark 2019). Son yıllarda beşeri hekimlikte kronik bağırsak hastalıkları (İrritabil kolon sendromu, Crohn's hastalığı, çölyak hastalığı vb.), bağırsak mikrobiyotasının bozulması sonucu disbiozise veya bağırsak duvarında hasar oluşturarak sızıntılı bağırsak sendromuna zemin hazırladığı ortaya konmuştur (Hua ve ark 2016, Stewart ve ark 2017, Pascal ve ark 2018). Sızıntılı bağırsak sendromunda epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarının parçalanması sonucunda toksin ve alerjenlerin kolayca organizmaya geçişini sağlayarak atopik dermatite katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Chan 2018, Kim ve Kim 2019, Salameh ve ark 2019). Bu yüzden, atopik dermatitli çocuklarda bağırsak mikrobiyotasını düzeltmek amacıyla karışık probiyotik verilmiş ve atopik dermatitin iyileşmesine önemli katkı sağladığı görülmüştür (Reddel ve ark 2019). Ural ve ark (2020b) şiddetli kaşıntısı olan atopik dermatitli köpeklere karışık probiyotik uygulamışlar, kaşıntının ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir.

1.7.1. Bağırsak Yağ Asiti Bağlayıcı Protein

Yağ asidi bağlayıcı proteinler olarak bilinen hücre içi lipit şaperonlar, hücrelerde lipit tepkilerini koordine eden ve aynı zamanda metabolik ve enflamatuar yollara güçlü bir şekilde bağlanan bir grup moleküldür (Haunerland ve Spener 2004). FABP'ler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü şekilde bağlanan, yüksek afiniteye sahip olan büyük oranda 14–15 kDa ağırlığındaki proteinleridir (Zimmerman ve Veerkamp 2002). Hayvanlar ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar, FABP'lerin metabolik ve immün cevap yollarının bir merkezi olduğunu göstermiştir. Bağırsak epitel hasarını göstermede klinik önemi olan proteinlerden İ-FABP sadece enterositler tarafından sentezlenirken, L-FABP enterositlerin yanı sıra hepatositlerden de sentezlenmektedir. Yapılan bir çalışmada mide, ince bağırsak ve kalın bağırsaklardan salınan İ-FABP'lerin akut iskemik bağırsak hasarı tanımlanmasında kullanılabilir bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur (Gollin ve ark 1993). Nekrotizan enterokolitli

bebeklerde İ-FABP, L-FABP ve TFF3 belirteçlerinin bağırsak epitel hasarında çok miktarda kan dolaşımına salındığı belirlenmiştir (Ng ve ark 2013). Yıldız ve ark (2018) atresia koli olan buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit etmişlerdir. Ok ve ark (2020) enteritli buzağılarda L-FABP ve İ-FABP düzeylerinin önemli düzeyde arttığını ve bağırsak hasarının belirlenmesinde faydalı ve güvenilir biyobelirteçler olduğunu bildirmişlerdir. Gülersoy ve ark (2020) parvoviral enteritli köpeklerde İ-FABP'ın bağırsak hasarının ve mortalitenin saptanmasında önemli bir biyobelirteç olduğunu saptamışlardır.

1.7.2. İntestinal Trefoil Faktör

Trefoil faktör, çoğunlukla bağırsakta mukus hücreleri tarafından salgılanan polipeptitlerdir. Memelilerde 3 tip olarak bildirilmiştir. Gastrik peptitlerden olan TFF1 (önceki ismi ile pS2) yüzey ve mukus hücreleri tarafından salgınırken, TFF2 (önceki ismi ile spazmolitik polipeptit) Brunner'in proksimal duodenum bezleri gibi glandüler mukus hücreleri tarafından salgınır. TFF3 (önceki ismi ile intestinal trefoil faktör) ince bağırsaklar ve kolondaki goblet hücrelerinden salgınmaktadır (Thim 1994). TFF3'ün temel fonksiyonu, bağırsak hasar onarımı sırasında normal epitelyal hücrelerin aşırı üremesinin engellenme ve mukus stabilizasyonu sağlamadır. Bununla beraber, trefoil peptitlerin sitoprotektif olduğu ve gastrointestinal hasarlara karşı iyileşmeyi desteklediği bilinmektedir. Nekrotizan enterokolitli hastalarda intestinal mukozal hasar sonucu oluşan yangısal cevap sonrası TFF3 konsantrasyonunun L-FABP, İ-FABP ile birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (Ng ve ark 2013). Ülseratif kolitis ve Crohn's hastalığı gibi bağırsak hasarı oluşturan hastalıkların seyri esnasında ince ve kalın bağırsaklarda mukozal bütünlük bozulur, mide ve bağırsaklarda metaplazik süreç başlar. Metaplaziyi engellemek için bağırsaklardan TFF3 salgınır (Emami ve ark 2004). Yıldız ve ark (2018) atresia kolili buzağılarda TFF3 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Gülersoy ve ark (2020) köpeklerin parvoviral enteritisinde, Ok ve ark (2020) ise buzağılarda enteritisinde TFF3 düzeyinin önemli oranda arttığını belirlemişlerdir.

1.7.3. İntestinal Alkalın Fosfataz

Alkalın fosfataz (AP), çeşitli moleküllerdeki fosfatın hidrolitik olarak uzaklaştırılmasını katalize eden bir metalloenzimdir. İntestinal alkalın fosfataz, gastrointestinal kanalda duodenumda ve jejunumda yüksek miktarda, ileum ve

kolonda çok daha az oranda eksprese edilmektedir. Enterositlerin fırça kenarlarının apikal mikrovillisinde bulunan ve hem bağırsak lümenine hem de kan dolaşımına salgılanan İAP, bağırsak homeostazını korumak için gerekli olan mukozal savunma faktörüdür (Van Dongen ve ark 1977, Alpers ve ark 1995, Lalles 2010). İntestinal alkalın fosfataz, bağırsaklar boyunca duodenumda en yüksek salınımına sahipken, fosfataz aktivitesi terminal ileumda en yüksektir. İntestinal alkalın fosfatazın, nüklear faktör kappa B aktivasyonunu ve nükleusa translokasyonunu inhibe ettiği ve böylece proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu önlediğini ortaya koymuşlardır (Fawley ve Gourlay 2016). İntestinal alkalın fosfatazın temel görevi; duodenum yüzeyinde bikarbonat sekresyonu ve pH'nın düzenlenmesi, intestinal uzun zincirli yağ asitlerin absorpsiyonunun düzenlenmesi, lokal intestinal ve sistemik anti-enflamatuvar etkisi olan endotoksin lipopolisakkarit (LPS)'lerin detoksifikasyonudur. Yıldız ve ark (2018) atresia koli bulunan buzağılarda serum İAP seviyesi sağlıklı buzağılara göre anlamlı şekilde yüksek bulmuştur. McLachlan ve ark (1993) bağırsak nekrozu şekillenen hastalarda İAP düzeyinin önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmiştir. Ok ve ark (2020) buzağılarda çeşitli etkenlere bağlı oluşan enteritte İAP düzeyinin önemli oranda arttığını belirlemişlerdir.

1.7.4. İmmunoglobulin E (İgE)

Köpeklerde ev tozu akarı, küf akarı, buğday tozu, çim veya çayır otu alerjenleri, polenler, epidermal antijen, insekt antijenler ve tüy gibi çevresel alerjenlere karşı organizmanın verdiği tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucu yoğun IgE üretimi olur ve bunun sonucunda serum IgE düzeyinde önemli oranda artış meydana gelir (Fraser ve ark 2003, Marsella ve ark 2012, Lauber ve ark 2012, Marsella ve De Benedetto 2017). Adam ve ark (2022) ve Chaudhary ve ark (2019) atopik dermatitisli köpeklerde çevresel alerjenlere karşı serum IgE seviyesinde önemli artış tespit etmişlerdir. Pek çok araştırmacı (Pucheu-Haston ve ark 2008, Marsella ve ark 2012, Jeong ve ark 2021) köpeklerde ev tozu akarının neden olduğu atopik dermatitislerde yüksek IgE üretiminin olduğunu rapor etmişlerdir. Alerjene-spesifik IgE düzeyi, çevresel akarların neden olduğu atopilerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Pucheu-Haston ve ark 2008).

1.7.5. İnterlökin-4 (İL-4) ve İnterlökin-13 (İL-13)

Sitokinler, embriyonun gelişmesi, hematopoezis, stres, yangı, bağışıklık ve doku onarımı gibi hücrel cevap sırasında salınan ve hücreler arası iletişim sinyalleri olarak rol oynayan, 6 ile 70 kDa ağırlığında bir çok hücre tarafından üretilen bir grup düzenleyici proteindir. İnterlökinler, kemokin ailesinin bir üyesidir. $TD4^+$ T hücre klonlarından oluşan sitokinler, Th1 ve Th2 klonları şeklinde alt gruba ayrılır. Th1 klonları İL-2 ve interferon- gama (IFN- γ) şeklinde sekrete edilirken, Th2 klonları ise İL-4, İL-5, İL-10 ve İL-13 olarak sekrete ederler. Atopik dermatitiste deri bariyerinde anormalleşme ile birlikte sitokin salınımında önemli artış meydana geldiği bildirilmiştir (Nemoto-Hasebe ve ark 2009). Özellikle deri hastalıklarında eozinofil degranülasyonu, nötrofil ve lenfosit aktivasyonu sonucu İL-4, İL-5, İL-12, İL-13, İL-18 ve İL-31 sitotoksin düzeylerinde önemli artış şekillenir (Lee ve Yu 2011). Şiddetli atopik dermatitisli insanlarda İL-4, İL-12, İL-13 ve İL-18 düzeylerinde artış tespit edilmiştir (Howell ve ark. 2009, Werner ve Lindberg, 1985). Aral ve ark (2006) atopik dermatitisli çocuklarda hastalığın şiddeti ile İL-12 ve İL-18 arasında önemli pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Chang (2019) İL-4 ve İL-13 atopik dermatitisin diagnostik biyobelirteci olduğunu bildirmiştir.

1.7.6. Hematolojik Parametreler

Alerjik ve paraziter enfeksiyonlarda çoğunlukla eozinofili ve monositozis gözlenir (Turgut 2000, Turgut ve Borkü 2002). Köpeklerin atopik dermatitisinde lökosit panelindeki değişim çoğunlukla eozinofilde olmaktadır (Dulman ve ark 2015, Majewska ve ark 2016, Ferreira ve ark 2021). Atopik dermatitisli köpeklerde nötrofil, lenfosit ve monosit sayısında sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı, eozinofil sayısında önemli artış gözlemlendiği, alerjik deri hastalıklarında yangısal hücrel cevap eozinofil üzerinde oluştuğunu rapor edilmiştir (Chaudhary 2019). Diğer yandan, Brar ve ark (2017) atopik dermatitisli köpeklerde nötrofili ve eozinofili en yangın hematolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir.

İnsanlarda özellikle çocuklarda atopik dermatitis ile sızıntılı bağırsak sendromu arasında önemli bir ilişkinin olduğu ortaya konmuştur. Bu yüzden, bu çalışma köpeklerin atopik dermatitisi ile muhtemel bağırsak epitel hasarı (sızıntılı bağırsak) arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için hipotez edildi.

Bu çalışmanın amacı, köpeklerin atopik dermatitisin etiyolojisinde yaygın olarak hangi çevresel alerjenlerin rol oynadığını belirlemek, özellikle köpeklerin atopik dermatitisi ile bağırsak epitel hasarı arasında bir ilişkinin olup olmadığını seçilmiş bağırsağa özgü hasar biyobelirteçler ile ortaya koymaktır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini, 2021 yılı Nisan-Ekim aylarında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Küçük Hayvan Hastanesi Kliniğine deri problemi ve kaşıntı şikayeti ile gelen ve atopik dermatitis teşhisi konan farklı ırklarda ve 1-14 yaş aralığında 26 adet atopik dermatitisli (Tablo 3.1) ve adet 10 sağlıklı köpek oluşturdu. Atopik dermatitisli köpeklerin ırkları; 6'sı Kangal, 3'ü Pug, 2'si Pointer, 2'si Alman kurdu, 2'si Golden, 2'si Doberman, 1'si Rotweiller, 1'si Fransız Bulldog, 1'si Terrier, 1'si Sibiry Husky, 1'si Rus Finosu, 4'ü ise melezdi. Sağlıklı köpeklerin ırkları; 3'ü Kangal, 1'si Golden, 2'si Doberman, 2'si melez, 1'si Sibiry Husky ve 1'si Pug'dı. Atopik dermatitisli köpeklerin tedavi süresince takibi ve kontrolleri yapıldı. Ayrıca atopik dermatitisli köpeklerin önceden sindirim sistemi hastalığı geçirip geçirmediği kayıt edildi.

2.2. Gereç

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Büyük Hayvan kliniğinde yürütüldü. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi (SÜVDAFEK)'den Etik Kurulu onayı (2020/66 sayılı kararı) alındı.

2.3. Deneme ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

2.3.1. Atopik Dermatitisli Köpeklerin Seçimi

Deri problemi ve kaşıntı şikayeti ile gelen köpeklerin rutin klinik ve dermatolojik muayenesi yapıldı. Dermatolojik muayene olarak; derinin lezyon yapısı incelendi. Lezyon bölgelerinden paraziter (uyuz) ve fungal (mantar) muayenesi için deri sürüntüsü ve kazıntısı alındı. Paraziter muayene için deri kazıntısı parazitoloji laboratuvarına gönderildi. Mantar yönünden ilk etapta lezyonlu bölge Wood lambası ile muayenesi edildi, aynı zamanda mantar kültürü için deri kazıntı örneği mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Köpeklerde atopik dermatitis teşhisi için aşağıda sözü edilen alerjenleri içeren solusyon deri içi uygulandı. **1 ay içinde kortikosteroid, siklosporin ve antihistaminik uygulanan atopik dermatitis şüpheli köpekler çalışmaya dahil edilmedi.**

2.3.2. Sağlıklı köpeklerin seçimi

Kontrol grubunu, kliniğe aşı yaptırmak amacıyla gelen ve sahibinden izin alınan farklı ırklardaki köpekler oluşturdu. Rutin klinik ve laboratuvar muayene (hemogram analizi) sonuçları normal ve deri lezyonları olmayan köpekler sağlıklı olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

2.3.3. Alerjik Deri Test Uygulaması ve Değerlendirilmesi

Köpeklerin sağ göğüs bölgesi tıraş makinası ile tahriş edilmeden dikkatlice tıraş edildi. Alerjik reaksiyon sonucunu etkileme riskinden dolayı tıraş edilen bölgenin asepsisinde herhangi bir kimyasal uygulama yapılmadı. Tıraş edilen bölgede alerjen test solüsyonu uygulanacak yerler 2 cm aralıklarla işaret kalemi ile işaretlendi (Şekil 2.1). Karışıklık ve hatalı sonuçlara mahal vermemek için alerjen test solüsyonu uygulanacak bölgenin haritası çıkarıldı. Her bir alerjen test solüsyonu için botoks enjektörler kullanıldı. Köpeklerde 1. (Çim polen karışımı), 2. (Buğday tozu), 3. (Küf akarı), 4.(Kokulu çayır otu), 5. (Ev tozu akarı) işaretlenmiş bölgelere Atruvetrin alerjen solüsyonu, 6. işaretlenmiş bölgeye Artuvetrin negatif solusyonu, 7. işaretlenmiş bölgeye ise Atruvetrin pozitif kontrol solüsyonu 0.05 mL intradermal olarak uygulandı (Şekil 2.3). Alerjen test sonuç değerlendirmesi, uygulamadan 20 dakika sonra yapıldı.

Testin değerlendirme prosedürü; Atruvetrin negatif ve pozitif kontrol solüsyon uygulanan bölgesini reaksiyon çapı cetvel ile ölçüldü (Şekil 2.2). Negatif kontrol sonucu + pozitif kontrol sonucu ikiye bölündü (Örneğin 6 mm (negatif) +12 mm (pozitif) /2= 9mm). Hesaplama sonrası çıkan sonuca eşit veya büyük olan alerjen reaksiyonlar pozitif olarak kabul edildi (Şekil 2.4, Şekil 2.5). Değerlendirme tamamlandıktan sonra test uygulanan bölgeye kortikostreoidli veya antihistaminikli pomatlar sürüldü.



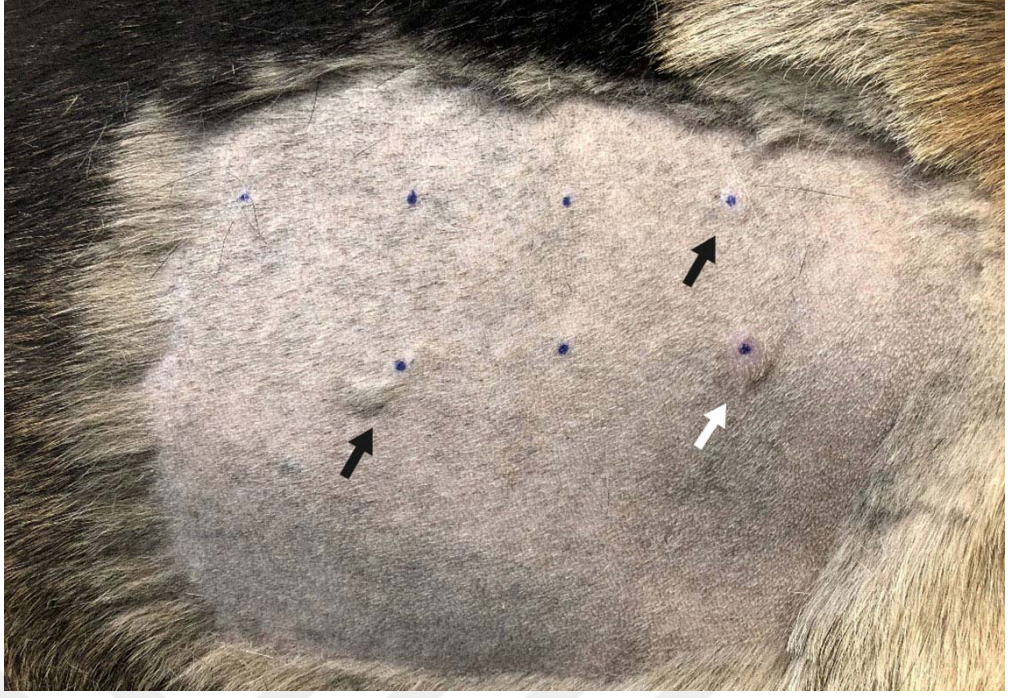
Şekil 2.1. Köpeğin göğüs bölgesinde alerjen solüsyonu uygulanacak yerlerin kalem ile işaretlenmesi (M.OK orijinal).



Şekil 2.2. Alerjen test uygulanacak bölgenin işaretlemede kullanılan işaretleme kalemi ve reaksiyon çapının ölçümünde kullanılan cetvelin görünümü



Şekil 2.3. Göğüs bölgesinde işaretlenen bölgelere intradermal alerjen solüsyon uygulaması (M.OK orijinal).



Şekil 2.4. Göğüs bölgesinde alerjen solüsyonu uygulandıktan 20 dk sonra pozitif reaksiyonun görüntüsü. Siyah oklar alerjen reaksiyonu, beyaz ok pozitif kontrol reaksiyonunu göstermektedir (M.OK, orijinal).



Şekil 2.5. Göğüs bölgesinde alerjen solüsyonu uygulandıktan 20 dk sonra pozitif reaksiyonun görüntüsü. Siyah oklar alerjen reaksiyonu, beyaz ok pozitif kontrol reaksiyonunu göstermektedir (M.OK, orijinal).

2.3.4. Atopik Dermatitisin Etiyolojisini Belirlemek Amacıyla Uygulanan Seçilmiş Alerjenler

Sunulan bu çalışmada alerjenler ve polenler oldukça geniş coğrafik değişkenlik göstermelerinden dolayı, yöremizde yaygın gözlenen alerjenlerin seçimi yapılmıştır. Seçilmiş alerjen ektrat solüsyonları aşağıda sunulmuştur.

- Çim polen karışımı alerjenler [köpek dişi otu (*Cynodon dactylon*), domuz ayrığı otu (*Dactylis glomerata*), çayır köpek kuyruğu otu (*Phleum pratense*) ve kadife otu (*Holcus Lanatus*) her bir mL’de 100 NU ektratı]],
- Kokulu çayır otu alerjeni (*Anthoxanthum odoratum*) her bir mL’de 100 NU ektratı).
- Buğday tozu alerjeni (*Triticum aestivum*, her bir mL’de 100 NU ektratı),
- Küf akarı alerjeni (*Tyrophagus putrescentiae*, her bir mL’de 100 NU ektratı),
- Ev tozu akarı alerjeni (*Dermatophagoides pteronyssinus*, her bir mL’de 100 NU ektratı),
- Pozitif kontrol (Her bir mL’de histaminephospahte 0.1 mg),
- Negatif kontrol (Artuvetrin, ARTUVET animal health BV®, Netherland) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Köpeklerin atopik dermatitisin teşhisinde intradermik uygulanan alerjen solüsyonları.

2.3.5. Kan örneklerinin alınımı

Bütün köpeklerin vena *sefana* veya *sefalika*'sından bir kez kan numunesi alındı. Hemogram ölçümü için K₃-EDTA'lı tüpler, biyokimyasal parametre ölçümü için jelli serum tüpleri kullanıldı. Hemogram ölçümü, kan alınımından sonra 10-15 dakika içinde yapıldı. Biyobelirteç ölçümü için alınan kanlar 5000 xg 5 dk santrüfuj edilerek serumları çıkartılarak ve bu serumlar biyobelirteç ölçülünceye kadar -20 °C'de derin dondurucuda stoklandı.

2.4. Yöntem

2.4.1. Tedavi Protokolü

Atopik dermatitisin tedavisi; semptomatik tedavi ve diyetten oluştu. Semptomatik tedavi kortikosteroid olarak prednisolone (Prednol ®, Mustafa Nevzat, İstanbul) 1 mg/kg dozunda günde 2 kez 10 gün süreyle, antihistaminik olarak olarak setirizin (Zyrtec®, UCB FHARMA, İstanbul) 0.5 mg/kg dozunda günde 2 kez 7 gün süreyle, sefuroksim (cefaks, Deva ®) 20 mg/kg dozunda günde 2 kez 10 süreyle kullanıldı. Deri lezyonları klorheksidin içeren şampuan (Diafarm klorheksidin şampuan®) ile haftada 2 kez 4 hafta süreyle yıkandı. Takrolimus monohidrat içeren krem (Tacrolin®, Farma-Tek, İstanbul) günde 2 kez 10 gün süreyle lezyon bölgelerine sürüldü. Balık yağı tablet (Omepa Q10®, TAB ilaç, İstanbul) günde 1 tablet 15 gün süreyle peros yolla verildi. Köpekler atopik diyet mama ile (Atopic Care®, Advance) deri lezyonları iyileşinceye kadar beslendi. Bununla birlikte 3 köpekte atopik dermatitisle birlikte demodeks uyuzu tespit edildi. Bu köpeklere yukarıda bahsedilen tedaviye ek olarak demodeks uyuzuna yönelik ivermectin (İvomec ®, Boehringer) 1.gün 0.1 mg/kg dozunda, 2. gün 0.2 mg/kg, 3.gün 0.3 mg/kg, 4.gün 0.4 mg/kg, 5.gün 0.5mg/kg, 6.gün 0.6 mg/kg ve diğer günler 0.4 mg/kg dozunda 2 ay süreyle oral yolla verildi.

2.4.2. Hemogram Analizi

Tüm köpeklerden alınan K₃EDTA'lı venöz kan örneklerinden tam kan sayımı (WBC, Lym, Mon, Gra, RBC, MCV, HCT, MCH, MCHC, RDW, Hb ve PLT) MS4e cihazında (CFE 279, Haematology Analyser. Melet Schlosing Laboratories. France) ölçüldü. Ayrıca formül lökosit sayımı amacıyla kandan froti hazırlandı ve Giemza boyaması yapıldı. Mikroskopta formül lökosit sayımı yapıldı.

2.4.3. Biyobelirteç Ölçümü

Tüm köpeklerin serum İ-FABP, İTF, İAP, İL-4, İL-13 ve İgE biyobelirteç konsantrasyonları ticari köpek (Canine) spesifik ELISA test kitleri (Shanghai Korain Biotech Co, Ltd) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda, Adsorbanslar microplate reader cihazında (ELx800 Absorbance Microplate Reader, United States) ölçüldü. İ-FABP (Kat. No: E0304Ca) için bildirilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$, MDC ise 0,12 ng/mL, tespit aralığı 0,3 ng/mL-90 ng/mL, İTFF3 (Kat. No: E0305Ca) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$, MDC ise 0,29 ng/mL, tespit aralığı 0,0 ng/mL- 100 ng/mL, İAP (Kat. No: E0438Ca) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$, MDC ise 0,26 ng/mL, tespit aralığı 0,5 ng/mL-150 ng/mL, İgE (Kat. No: E0208Ca) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$, MDC ise 0.026 µg/ml, tespit aralığı 0.05 µg/mL-20 µg/ml, İL-4(Kat. No: E0003Ca) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$, MDC ise 1.02 pg/mL, tespit aralığı 2 pg/mL-600 pg/mL, İL-13 (Kat. No: E0351Ca) için rapor edilen intra-assay (çalışma içi) ve inter-assay (çalışmalar arası) CV sırasıyla $<8\%$ ve $<10\%$, MDC ise 3.18 ng/L tespit aralığı 7 ng/L-1500 ng/L idi.

2.4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan parametrelerin dağılımının normalitesini belirlemek amacıyla *Shapiro-Wilks* testi kullanıldı. Değişkenlerin hepsi normal dağılım gösterdiği için sonuçlar $\text{mean} \pm \text{SE}$ şeklinde sunuldu. Gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde *Independent T-Testi* uygulandı. Testin yapılması için SPSS 22.0 for Windows® paket programı kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonu belirlemek için *Pearson testi* uygulandı. Anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

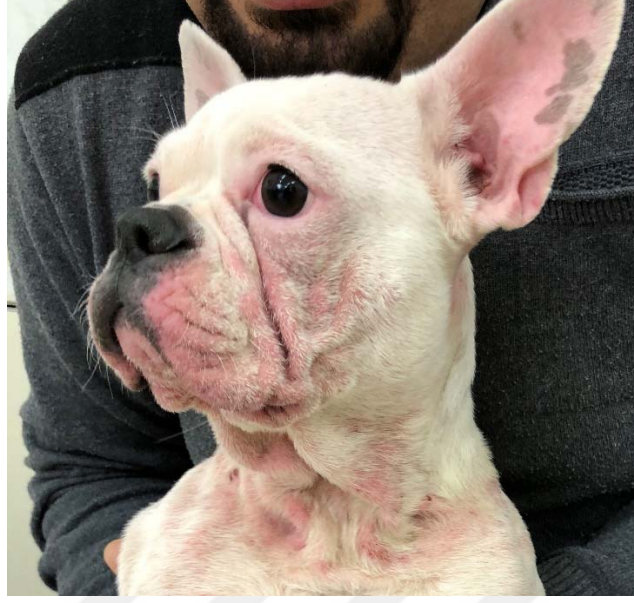
Atopik dermatitli köpeklerin ırk, yaş, beslenme şekli, kaşıntı çeşidi, alerjen duyarlılığı ve deri kazıntı parazit ve mantar sonuçları Tablo 3.1’de sunuldu. Çalışmaya dahil edilen 26 adet atopik dermatitisli köpeklerde çene altı, ağız ve göz çevresi, boyun, bacaklarda, sırt ve göğüste, kuyrukta, karın altı ve göğüs girişinde değişik çaplarda lezyonlar ve tüy dökülmesi tespit edildi (Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4). Vücut ısısı, kalp ve solunum sayıları normal aralıktaydı. Atopik dermatitisli köpeklerde bir aydır devam eden orta veya şiddetli derecede kaşıntının olduğu saptandı. 20 köpekte birkaç (1.5-3 ay) ay önce ishaller hastalık geçirdiği, 5 köpekte rinitis ve 6 köpekte konjunktivit belirlendi. Atopik dermatitisli köpeklerin ev yemeği (18 köpek), tavuk eti (1 köpek) ve ticari kuru mama (7 köpek) ile beslendikleri öğrenildi. Atopik dermatitise yönelik uygulanan tedavi ile 5-6 gün içerisinde köpeklerde kaşıntının azaldığı ve lezyonların yavaş yavaş iyileşmeye başladığı, 15 gün içerisinde lezyonlarda önemli boyutta iyileşme gözlemlendi. Diyet mamaya devam edilmesi ile bir ay içerisinde 23 köpeğin lezyonları iyileştiği ve tüylerin parlak yapı aldığı görüldü. Atopik dermatitis ve demodeks uyuzlu Pug ırkı 3 köpeğin tüylerinin tamamen döküldüğü ve derinin tümünde kızarıklık (Şekil 3.4) olduğu gözlemlendi. Hem atopiye hem de demodeks uyuzuna yönelik tedavi uygulandı. Uygulanan tedavi ile 15 gün içinde kaşıntı ve kızarıklık kaybolmaya başladı. 1 ay içinde tüyler çıkmaya başladı ve 2 ay içinde tüyler çıktı ve hastanın iyileştiği görüldü (Şekil 3.7).



Şekil 3.1. Atopik dermatitisli bir köpekte göğüs bölgesi ve karın altında lezyonlar (M. OK orijinal)



Şekil 3.2. Atopik dermatitisli bir köpekte çene altında lezyonlar (M. OK orijinal)



Şekil 3.3. Atopik dermatitisli bir köpekte yüz ve boğaz bölgesinde lezyonlar (YE. EKİCİ orijinal)



Şekil 3.4. Atopik dermatitisli bir köpekte vücudun değişik yerlerinde lezyonlar (YE. EKİCİ orijinal)



Şekil 3.5. Bir köpekte atopik dermatitis (M. OK orijinal)



Şekil 3.6. Atopik dermatitisli bir köpekte vücudu kaplayan tüylerin tamamen dökülmesi (M. OK Orijinal)



Şekil 3.7. Köpeğin tedavisinin 45. günündeki görüntüsü (Şekil 3.6'daki köpek) (M. OK Orijinal)

Tablo 3.1. Atopik dermatitli köpeklerin ırk, yaş, beslenme şekli, kaşıntı çeşidi, deri kazıntı parazit ve mantar sonuçları

Olgu No	İrk	Yaş	Beslenme Şekli	Kaşıntı çeşidi	Parazit sonucu	Mantar Sonucu
1	Pug	1	Ticari mama	Orta	Demodeks uyuzu	-
2	Terrier	5	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
3	Kangal	1	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
4	Kangal	1	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
5	Alman Kurt	4	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
6	Doberman	1.5	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
7	Golden	5	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
8	Rus Finosu	1.5	Ticari mama	Orta	-	-
9	Kangal	6	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
10	Melez	5	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
11	Pug	1	Ticari mama	Orta	Demodeks uyuzu	-
12	Rotweiler	3	Ticari mama	Orta	-	-
13	Fransız Bulldogu	12	Ticari mama	Şiddetli	-	-
14	Alman kurt	4	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
15	Sibirya Husky	9	Ticari mama	Orta	-	-
16	Kangal	7	Ev yemeği	Orta	-	-
17	Golden	2	Ticari mama	Şiddetli		-

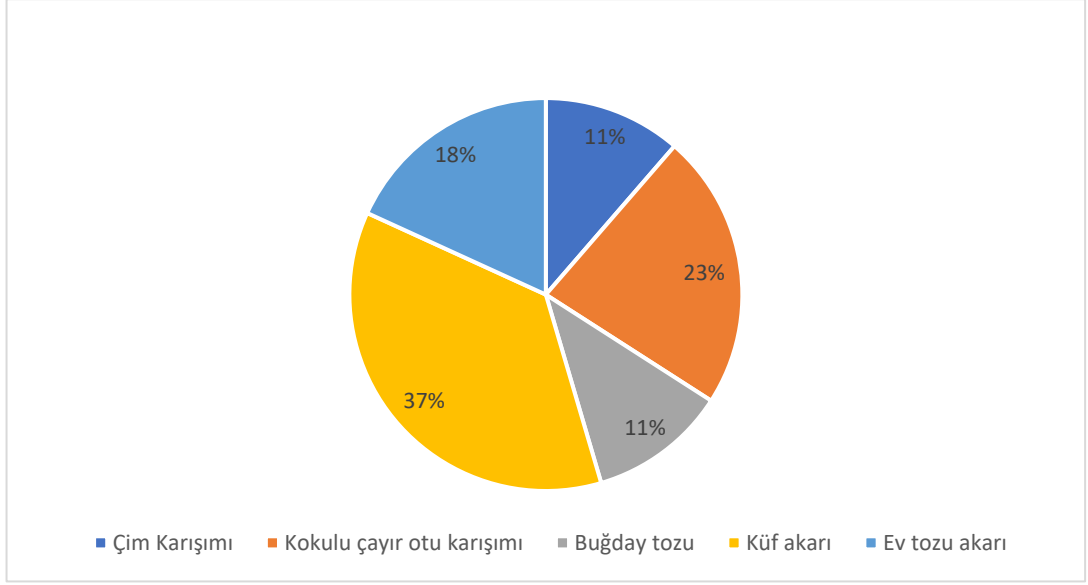
18	Doberman	8.5	Tavuk eti	Orta	-	-
19	Pug	1	Ticari mama	Orta	Demodeks uyuzu	-
20	Pointer	4	Ev yemeği	Orta	-	-
21	Melez	14	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
22	Kangal	9	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
23	Pointer	4.5	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
24	Melez	2	Ev yemeği	Şiddetli	-	-
25	Melez	2,5	Ev yemeği	Orta	-	-
26	Kangal	5	Ev yemeği	Şiddetli	-	-

3.2. Alerjen Deri Test Bulguları

Atopik dermatitisli köpeklerin alerjen duyarlılık dağılımı Tablo 3.2 ve Grafik 3.1’de sunulmuştur. Köpeklerin 16’sında küf akarı (%37), 10’nunda kokulu çayır otu (%23), 8’sinde ev tozu akarına (%18), 5’inde buğday tozuna (%11), 5’i ise çim polen (%11) alerjenlerine duyarlı olduğu görüldü. Aynı zamanda köpeklerin birden fazla alerjenlere karşı duyarlı oldukları görüldü (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Atopik dermatitisli köpeklerin alerjen duyarlılık dağılımı

Olgu No	Çim karışımı	Kokulu çayır otu karışımı	Buğday tozu	Küf akarı	Ev tozu akarı
1		+			
2				+	+
3				+	
4				+	+
5	+	+		+	
6			+	+	
7		+		+	
8				+	+
9		+			
10	+		+		
11			+		+
12		+			+
13				+	
14		+			+
15			+	+	+
16			+		
17		+			
18	+	+		+	
19	+				
20				+	
21				+	+
22				+	
23	+				
24		+		+	
25		+		+	
26				+	



Grafik 3.1. Atopik dermatitisli köpeklerde alerjen duyarlılığı dağılımı

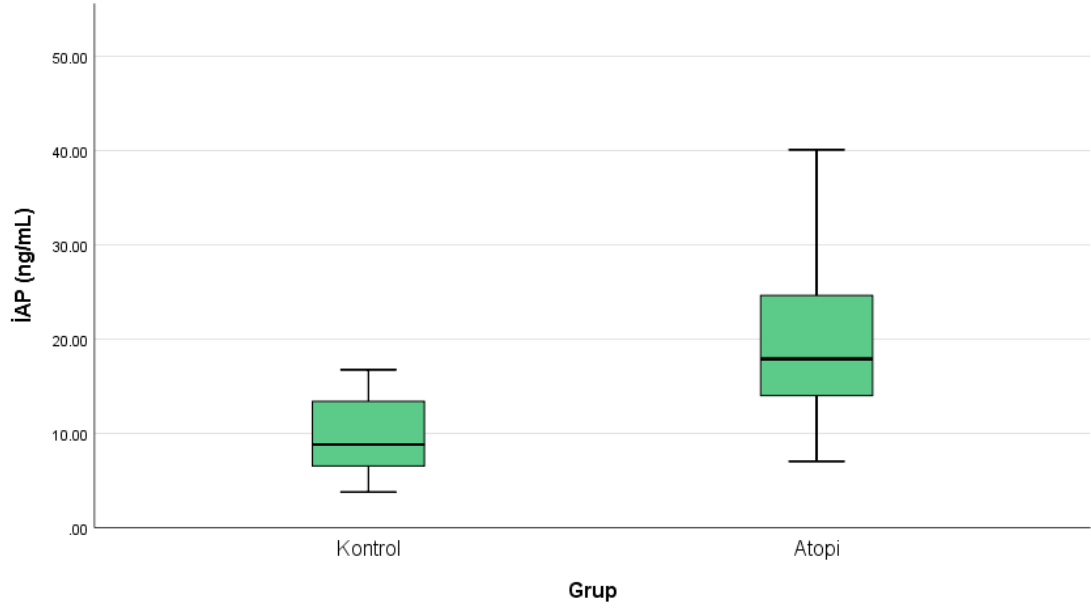
3.3. Biyobelirteç bulguları

Atopik dermatitisli ve sağlıklı köpeklerin biyobelirteç konsantrasyonları Tablo 3.3 ve Grafik 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7’de sunulmuştur. Atopik dermatitisli köpeklerin serum İAP ($P<0.01$), İTFF3 ($P<0.012$), İgE ($P<0.015$), İL-4 ($P<0.01$ ve İL-13 ($P<0.01$) konsantrasyonları sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda artış belirlendi. Atopik dermatitisli köpeklerin serum İ-FABP ($P>0.05$) konsantrasyonu sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

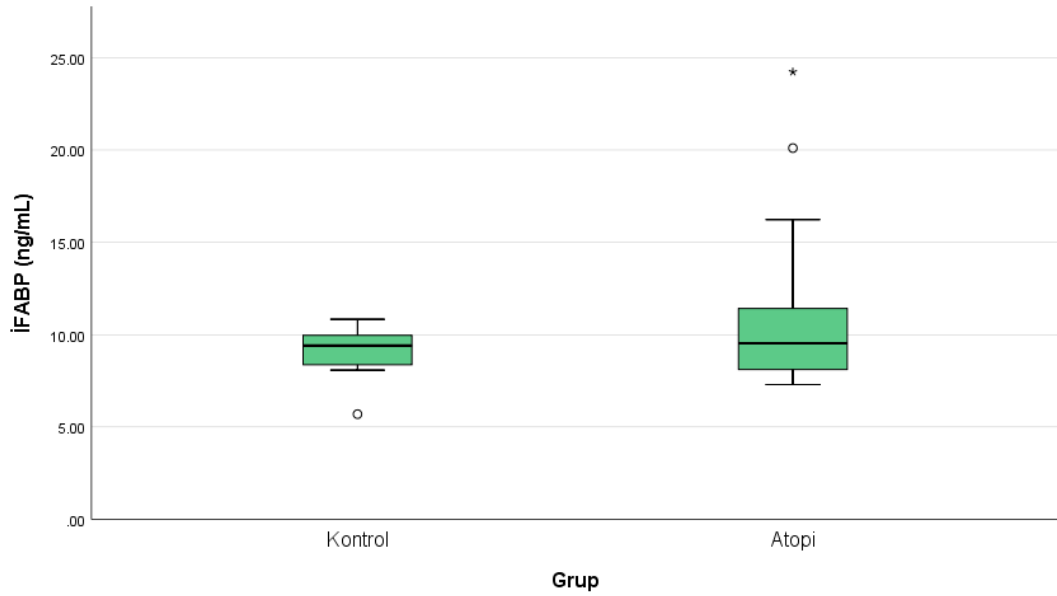
Tablo 3.3. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde biyobelirteç ortalamaları ve önemlilikleri (mean±SE)

Parametreler	Kontrol (n:10)	Hasta (n:26)	P value
İAP (ng/mL)	9.56±1.40	19.67±1.50	P<0.001
İ-FABP (ng/mL)	9,08±0,46	10.77±0.79	P<0.074
İTFF3 (ng/mL)	12.49±0.67	17.50±1.70	P<0.012
İgE (µg/mL)	1.74±0.09	2.18±0.14	P<0.015
İL-4 (pg/mL)	58.06±2.70	78.3±4.80	P<0.001
İL-13 (pg/mL)	131.50±7.30	176.00±9.10	P<0.001

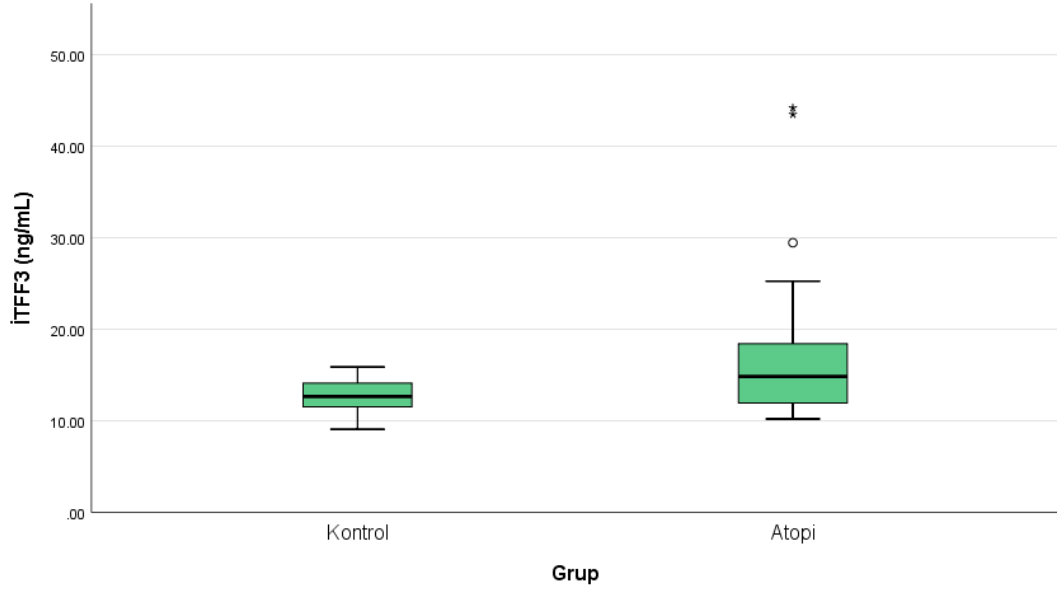
İntestinal alkalın fosfataz (İAP), İntestinal Yağ asidi bağlayıcı protein (İ-FABP), İntestinal trefoil faktör 3 (İTFF3), İmmunoglobulin E (İgE), İnterleukin-4(İL-4) İnterleukin-4(İL-13).



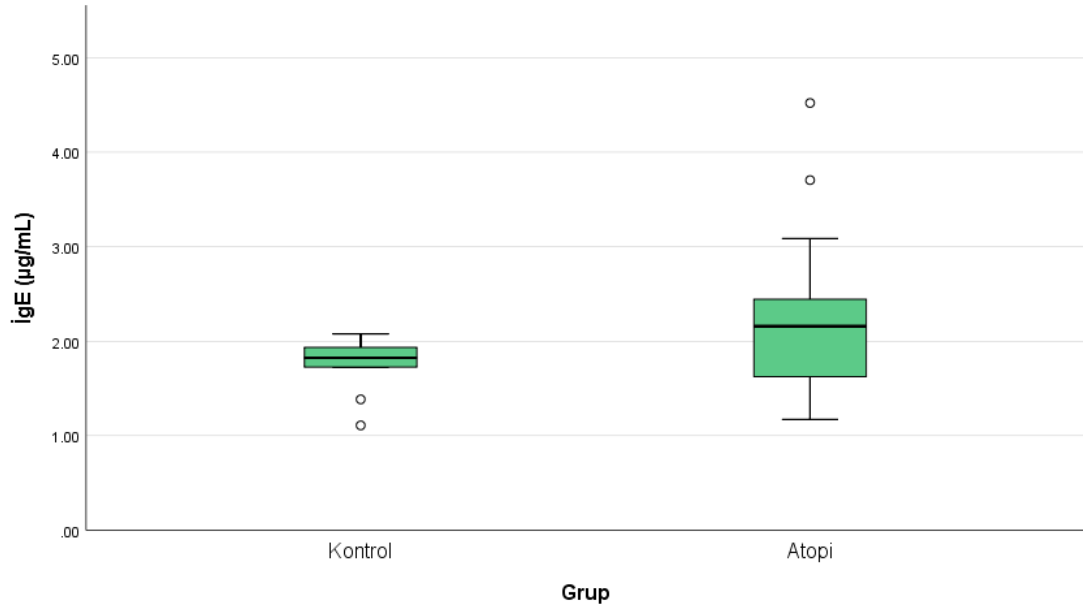
Grafik 3.2. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde İAP konsantrasyonu.



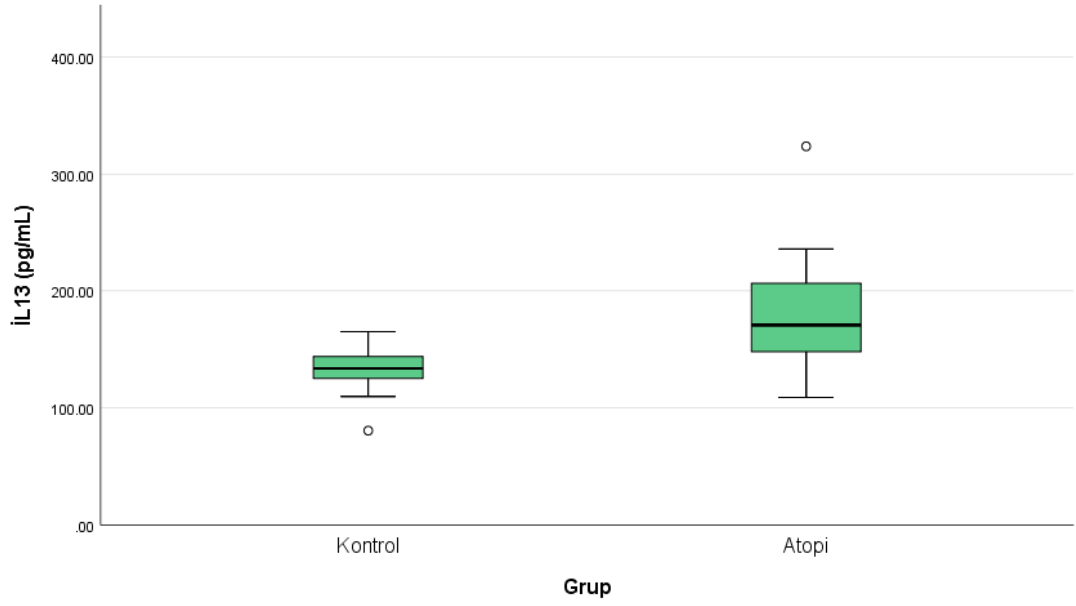
Grafik 3.3. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde İFABP konsantrasyonu.



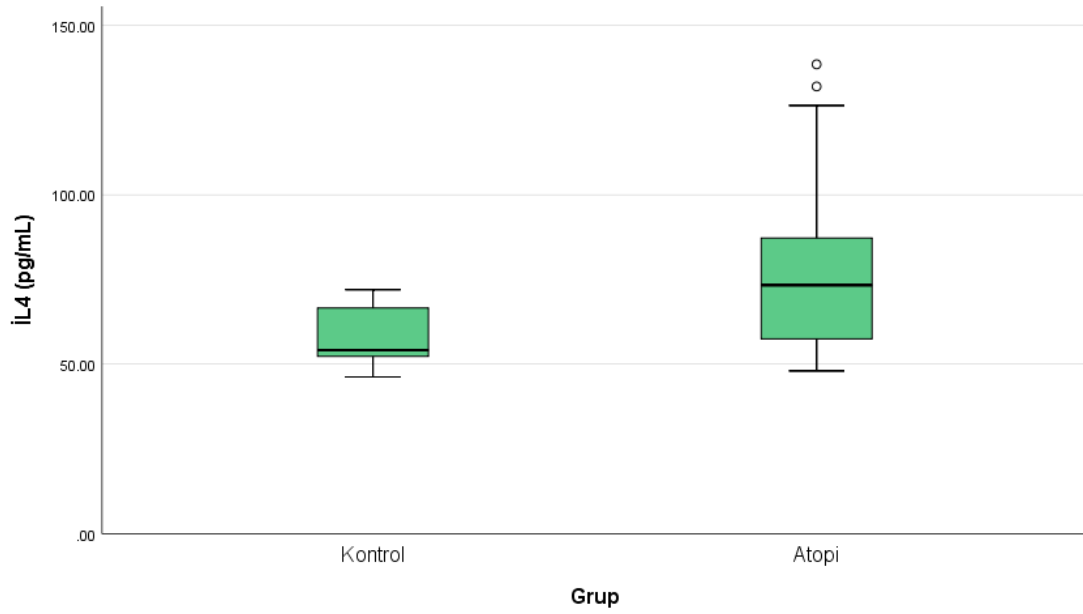
Grafik 3.4. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde İTFF3 konsantrasyonu.



Grafik 3.5. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde İgE konsantrasyonu..



Grafik 3.6. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde İL-13 konsantrasyonu.



Grafik 3.7. Sağlıklı ve atopik dermatitisli köpeklerde İL-4 konsantrasyonu.

3.4. Hemogram Bulguları

Atopik dermatitisli ve sağlıklı köpeklerin hemogram parametre bulguları Tablo 3.4’de sunuldu. Atopik dermatitli köpeklerin kan Mon ($P<0.007$) ve Eos ($P<0.001$) sayılarında sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda artış belirlenirken, WBC, Lym, Gra, RBC, HCT, Hb, MCV, MCHC ve PLT sayılarında herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Tablo 3.4. Sağlıklı ve atopik dermatitli köpeklerde hemogram parametre ortalamaları ve önemlilikleri (mean $\pm$ SE)

Parametere	Kontrol (n:10)	Hasta (n:26)	P value
WBC (m/mm ³)	12,88 $\pm$ 1,27	14,73 $\pm$ 1,17	0.296
Lym (m/mm ³)	3,63 $\pm$ 0,40	4,60 $\pm$ 0,62	0.201
Mon (m/mm ³)	0,44 $\pm$ 0,04	1,11 $\pm$ 0,22	0.007
Gra (m/mm ³)	8,80 $\pm$ 1,16	9,01 $\pm$ 0,84	0.886
Eos (m/mm ³)	0.02 $\pm$ 0,33	0.08 $\pm$ 0.46	0.001
RBC (m/mm ³)	7,26 $\pm$ 0,27	7,50 $\pm$ 0,18	0.490
MCV (fl)	74,81 $\pm$ 1,36	73,83 $\pm$ 0,72	0.534
Hct (%)	54,20 $\pm$ 1,92	55,30 $\pm$ 1,46	0.654
MCHC (g%dl)	27,55 $\pm$ 0,47	26,17 $\pm$ 0,72	0.120
Hb (g/dl)	14,99 $\pm$ 0,63	14,44 $\pm$ 0,49	0.512
PLT (m/mm ³)	167,27 $\pm$ 22,75	206,16 $\pm$ 17,91	0.193

Total lökosit (WBC), Lenfosit (Lym), Monosit (Mon), Granülosit (Gra), Eozinofil (Eos), total eritrosit (RBC), Ortalama hücre volümü (MCV), Hematokrit (Hct), Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), Hemoglobin (Hb), Trombosit (PLT).

3.5. Korelasyon Analiz Bulguları

Bağırsak biyomarkırı, immunoglobulin E, interlökinler, monosit ve eozinofil parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 3.5’de sunuldu. İAP ile İ-FABP, İgE, İL-4, İL-13 ($P<0.01$) ve EOS ($P<0.05$) arasında önemli pozitif korelasyon

tespit edildi. İ-FABP ile İTFF3, İgE, İL-4 ve İL-13 arasında önemli pozitif korelasyon belirlendi ($P<0.01$). İTFF3 ile İgE, İL-4 ve İL-13 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($P<0.01$). İgE ile İL-4 ve İL-13 arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi ($P<0.01$). İL-4 ile İL-13 arasında önemli pozitif korelasyon ($p<0.01$) gözlemlendi.

Tablo 3.5. Atopik dermatitisli köpeklerin serum İAP,İ-FABP, İTFF3, İgE, İL-4, İL-13, Mon ve Eos parametreler arasında Pearson korrelasyon analizi

Değişken	İAP	İFABP	İTFF3	İgE	İL4	İL13	Mon	Eos
İAP	1	0.558**	0.524**	0.626**	0.458**	0.548**	0.326	0.391*
İ-FABP		1	0.826**	0.739**	0.727**	0.693**	- 0.017	0.027
İTFF3			1	0.761**	0.686**	0.781**	- 0.031	0.095
İgE				1	0.571**	0.731**	0.045	0.128
İL-4					1	0.674**	- 0.139	0.150
İL-13						1	0.061	0.312
Mon							1	0.275
Eos								1

İntestinal alkalın fosfataz (İAP), intestinal Yağ asidi bağlayıcı protein (İ-FABP), intestinal trefoil faktör 3 (İTFF3), immunoglobulin E (İgE), interleukin-4(İL-4) interleukin-4(İL-13), monosit (Mon), eozinofil (Eos). * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Bulgular

Köpeklerin atopik dermatitisi, derinin immunolojik yangısal hastalığı olup vücudun değişik bölgelerinde kızarıklık, şişlik, orta veya şiddetli kaşıntı ile karakterizedir (Bizikova ve ark 2015, Gedon ve Mueller 2015, Adam ve ark 2022). Çevresel antijenlere karşı deride ya da dolaşımında oluşan IgE antikoru ile ilişkili olarak vücudun vermiş olduğu tip-1 hipersensitivite reaksiyonudur (Maden ve ark 2013, Olivry ve Baumer 2015, Pucheu-Haston 2015, Tizard 2019, Bajwa 2018). Son yıllarda köpeklerde astım, alerjik rinit ve atopik dermatitis gibi çeşitli atopilerin prevalansında giderek artış görülmektedir. Köpeklerin atopik dermatitisinde en çok yüz bölgesi, kulak kepçesinin konkav yüzeyi, karın altı, aksilla, inguinal bölge, perineal bölge ve distal ekstremiteler etkilenir. Bazen atopik dermatitiste vücut tamamen etkilenerek generalize lezyonlar oluşabilir. Tipik sekonder deri lezyonları olarak sıyrıklar, alopesi, likenifikasyon, hiperpigmentasyon, kabuklanma ve yağlanma görülebilir (Tizard 2019, Hensel ve ark 2015, Ural ve ark 2020a). Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde primer klinik bulgu orta veya şiddetli derecede kaşıntı ile birlikte çene altı, ağız ve göz çevresi, boyun, bacaklarda, sırt ve göğüste, kuyrukta, karın altı ve göğüs girişinde değişik çaplarda kızarıklık, ödem ve tüy dökülmesi tespit edildi. Ayrıca, 3 Pug ırkı köpekte çok şiddetli kaşıntı yanı sıra tüylerin tamamen döküldüğü (generalize alopesi), deri yüzeyinin kırmızı renk aldığı ve kıl köklerinde mercimek büyüklüğünden limon çekirdeği büyüklüğünde şişlikler (follikülit) oluştuğun saptandı. Bu şişlikler sıkıldığında kırmızı renkte içerik geldiği ve içeriğin parazitik muayenesinde demodeks uyuzu belirlendi. Bir çok araştırmacının (Bizikova ve ark 2015, Pucheu-Haston 2015, Gedon ve Mueller 2015, Ural ve ark 2020a, Adam ve ark 2022) bildirimleri ile uyumlu olarak atopik dermatitisli köpeklerin en önemli bulgusunun orta veya şiddetli kaşıntı olduğu, diğer klinik bulguların ise yüz bölgesi, çene altı, kulak kepçesinin konkav yüzeyi, karın altı, göğüs, aksilla, inguinal bölge, perineal bölge ve distal ekstremitelerdeki lezyonlardır. Bu lezyonların, ilk aşamada eritem (kızarıklık, ödem) tarzında ilerleyen dönemlerde ise eroziv, alopesi, hiperpigmentasyon ve kabuklanma şeklinde olduğu görüldü.

Köpeklerin atopik dermatitis oluşumunda en önemli katkıyı kontak alerjenler yapsalar da, gıdasal alerjenlerin atopik dermatite zemin oluşturduğu bilinmektedir.

Gıdalara bağılı kaşıntıya, immun kaynaklı olmayan (gıda intoleransı) ya da immun kaynaklı (IgE-aracılıklı hipersensitivite) reaksiyonlar sebep olur. Gıda alerjilerine bağılı atopik dermatitis vakalarında kusma, diyare, tenesmus, yumuşak dışkılama, midede gazlı şişkinlik ve bağırsak hareketlerinin artması gibi gastrointestinal bulgular görülebileceğı bildirilmiştir (Turgut ve Börkü 2002, Hensel ve ark 2015). Sunulan bu çalışmada atopik dermatitis belirlenen 18 köpeğin ev yemeği, 1 köpeğin tavuk eti ve 7 köpeğin ticari mama ile beslendiği saptandı (Tablo 3.1). Özellikle 18 atopik dermatitisli köpeğin ev yemeği ile beslenmesi, çoğunlukla ev yemeği içeriği bilinmeyen dengesiz ve kalitesiz uyumsuz gıdalardan oluşması ve bu gıdalara karşı oluşan reaksiyonlar, derinin çevresel alerjen duyarlığına zemin hazırlamış olabileceğini düşünüyoruz. Atopik dermatitisli 26 köpeğin 20'sinin birkaç (1.5-3 ay) ay önce ishali bir hastalık geçirdiklerinin belirlenmesi, gıdasal reaksiyonların atopik dermatitise katkıda bulunabileceği düşüncemizi daha da güçlendirmektedir. Bu görüşümüzü pek çok araştırıcının (Turgut ve Börkü 2002, Hensel ve ark 2015, Tizard 2019, Bajwa 2018) görüşleri desteklemektedir

4.2. Alerjen Bulguları

Köpeklerde atopik dermatitis; ev tozu akarı, buğday tozları,  ayır ve çim polenlerine maruz kalma gibi sebeplerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Bajwa 2018, Gedon ve Mueller 2015). Bununla birlikte alerjenlerin mevsimsel (polen) ya da mevsime bağılı olmadan (tozlardaki maytlar ya da yiyecek) atopik dermatitise neden olabileceği bildirilmiştir (Tizard 2019, Salameh ve ark 2019, Ural ve ark 2020a). Sunulan bu çalışmada 26 atopik dermatitis olgusunun 16'sında k f akarı, 10'nunda kokulu  ayır otu, 8'inde ev tozu akarı, 5'inde buğday tozu, 5'inde ise çim poleni alerjeni tespit edildi. Ayrıca atopik dermatitisli köpeklerin bazılarında bir veya birden fazla alerjenlere karşı reaksiyon gösterdiği belirlendi (Tablo 3.2, Grafik 3. 1). Yukarıda bahsedilen araştırıcıların (Tizard 2019, Bajwa 2018, Gedon ve Mueller 2015, Salameh ve ark 2019) atopik dermatitislerin etiyolojisinde ev tozu akarları, buğday tozu,  ayır ve çim polenlerin rol oynadığı bildirimine uyumlu olarak bizim çalışmamızda kokulu  ayır otu, çim poleni, ev tozu akar ve buğday tozu alerjenleri önemli rol oynasa da, en önemli rolü k f akarı alerjenlerinin oynadığı görüldü. Çalışmada köpeklerde atopik dermatitise en fazla k f akarı alerjenlerinin yol açmasının muhtemel sebebi, bu köpeklerin kulübelerde tutulmaları ve tutuldukları kulübelerin zeminlerinin nemli olması ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Zira k f akarlarının üremeleri için ıslak

zeminler en önemli ortamı oluşturlar. Ayrıca pek çok araştırmacı (Tizard 2019, Salameh ve ark 2019, Ural ve ark 2020a) alerjenlerin, mevsimsel (polen) ya da mevsime bağlı olmadan (tozlardaki maytalar ya da yiyecek) atopik dermatite neden olabileceğini rapor etmişlerdir. Sunulan bu çalışmadaki atopik dermatitis olgularının Nisan ve Ekim ayında gözlemlenmesi, atopik dermatitin oluşumunda polen alerjenleri (Çim polen karışımı, çayır otu ve buğday tozu) yanı sıra, mayt (küf ve ev tozu akarı) alerjenlerinin belirlenmesi, yukarıda bahsedilen araştırmacıların sonuçları ile uyumluluk göstermiştir.

4.3. Biyobelirteç Bulguları

Sunulan bu çalışmada, köpeklerin atopik dermatitisi ile bağırsak epitel bariyer hasarı (sızıntılı bağırsak) arasında bir ilişkinin olup olmadığına yönelik araştırma yapılmıştır. Bu amaçla atopik köpeklerde bağırsaklarda hasarın varlığını ortaya koyan (İ-FABP, İTFF3, İAP) ve alerjik yangısal cevabı (İgE, İL-4 ve İL-13) gösteren biyobelirteçler değerlendirilmiştir.

Son yıllarda beşeri hekimlikte kronik bağırsak hastalıkları (İrritabil kolon sendromu, Crohn's hastalığı, çölyak hastalığı vb.), bağırsak mikrobiyotasının bozulması sonucu disbiozise (bağırsakta bulunan organizma türleri arasındaki dengesizlik) veya bağırsak duvarında hasar oluşturarak sızıntılı bağırsağa zemin hazırladığı ve bu durumun atopik dermatitise alt yapı oluşturduğu ileri sürülmektedir (Hua ve ark 2016, Stewart ve ark 2017, Pascal ve ark 2018, Ural ve ark 2020a, Ural ve ark 2020b). Sızıntılı bağırsakta özellikle epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarının parçalanmasına ilişkin mukozal bariyerin bozulması sonucu toksin ve alerjenlerin kolayca organizmaya geçerek atopik dermatite katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Chan 2018, Kim ve Kim 2019, Salameh ve ark 2019). Bu yüzden, atopik dermatitisli çocuklarda bağırsak mikrobiyotasını düzeltmek amacıyla karışık probiyotik verilmiş ve atopik dermatitin iyileşmesine önemli katkı sağladığı görülmüştür (Reddel ve ark 2019). Sunulan bu çalışmada, insanlarda olduğu gibi (Chan 2018, Kim ve Kim 2019, Salameh ve ark 2019), köpeklerin atopik dermatitisinde bağırsak epitel bariyer hasarı (sızıntılı bağırsak) olma olasılığı olup olmadığına yönelik araştırma yapılmıştır. Bu amaçla bu köpeklerde bağırsaklarda oluşabilen hasar ve yangıyı gösteren İ-FABP, İTFF3, İAP, İgE, İL-4 ve İL-13 biyobelirteçlerin ölçümü yapılarak değerlendirilmiştir. Atopik dermatitisli köpeklerde bağırsak hasar belirteçlerinden serum İTFF3 ($P<0.012$)

ve İAP ($P<0.001$) konsantrasyonlarında sağlıklı köpeklerle göre istatistiksel olarak önemli artış; İ-FABP düzeyinde ise herhangi bir farklılık belirlenmedi (Tablo 3.2). Atopik dermatitisli köpeklerde serum İTFF3 ve İAP konsantrasyonlarında artış tespit edilmesi, bu köpeklerde bağırsaklarda epitel bariyer hasarın oluştuğunu gösterebilir. Bu durum, atopik dermatitisli köpeklerde sızıntılı bağırsak gelişme ihtimalini akla getirebilir. Çünkü İTFF3 ve İAP biyobelirteçleri bağırsak epitel bariyer onarımı ve korunmasında görev üstlenmesinden dolayı, bağırsak hasar gelişiminde bu biyobelirteçler onarım amacıyla yoğun şekilde bağırsaklardan salınırlar. 26 atopik dermatitisli köpeğin 20'sinin 1.5 ile 3 ay önce ishal ile seyreden hastalık geçmişi olması, insanlarda olduğu gibi bu köpeklerde sızıntılı bağırsak gelişebilme ihtimalini daha da düşündürebilir. Belki de bu köpeklerde atopik dermatitisin oluşumuna bağırsağın hasarlı alanlarından toksin ve alerjenlerin organizmaya geçmesine katkı da bulunmuş olabilir (Hua ve ark 2016, Stewart ve ark 2017, Pascal ve ark 2018). Ural (2022) *Giardia duodenalis* enfekte ishallerde buzağılarda sızıntılı bağırsak ve bağırsak geçirgenliğinin arttığını bildirmiş olması, bizim görüşümüzü desteklemektedir.

İnsan ve hayvanlarda çeşitli ajanlara bağlı oluşan enteritiste meydana gelen bağırsak epitel hasarında serum İ-FABP düzeyinin önemli oranda arttığı, bu belirtecin bağırsak hasarın teşhisinde kullanılabilir belirteç olduğu ortaya konmuştur (Gollin ve ark 1993, Ng ve ark 2013, Guzel ve ark 2014, Yıldız ve ark 2019, Ok ve ark 2020, Shaaban ve ark 2021, Zenger ve ark 2021, Yıldız ve Ok 2022, Durgut ve Ok 2023). Nekrotizan enterokolitisin erken tanısında özellikle İ-FABP'nin önemli bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Shaaban ve ark 2021). Atresia kolili buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP konsantrasyonlarındaki artış, kolonun kapalı yerinin ön tarafında biriken içeriğin duvara yapmış olduğu basıya bağlı işemik hasar gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Yıldız ve ark 2018). Çocuklarda giardia etkenlerin neden olduğu enteritiste serum İ-FABP seviyesi yüksek bulunmuştur (Cascais-Figueiredo ve ark 2020). Öte yandan, çölyak hastalıklı insanlarda serum İ-FABP seviyesinde önemli artış gösterdiği ortaya konmuştur (Oldenburger ve ark 2018). Yangısal bağırsak hastalıklı insanlarda İ-FABP konsantrasyonunun sağlıklılara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Sarıkaya ve ark 2015). Ok ve ark (2020) çeşitli enfeksiyöz ajanların sebep olduğu ishallerde buzağılarda serum İ-FABP ve L-FABP konsantrasyonlarının anlamlı oranda arttığı, bu biyobelirteçlerin bağırsak epitel hasarının belirlenmesinde önemli ve güvenilir olduğunu ortaya koymuşlardır. Parvoviral enteritisli köpeklerde

serum İ-FABP konsantrasyonunun sağlıklı köpeklere göre önemli oranda arttığı, İ-FABP'in sadece bağırsak epitel hasarının belirlenmesinde değil, aynı zamanda hastalarda mortalitenin tahmininde de yararlı bir belirteç olduğunu rapor etmişlerdir (Gülersoy ve ark 2020, Ay ve ark 2022). Yıldız ve Ok (2022) isosporalı köpeklerde serum İ-FABP konsantrasyonunun, sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu, tedavi sonrasında İ-FABP konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığını belirlemişlerdir. Durgut (2022) koksidiyozisli buzağılarda serum İ-FABP seviyesi sağlıklı buzağılara göre istatistiksel olarak önemli oranda arttığını saptamışlardır. Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde serum İ-FABP konsantrasyonu sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık belirlenmedi (Tablo 3.2). Bununla birlikte İFABP ile İAP, İTFF3, İgE, İL-4 ve İL-13 arasında önemli pozitif korelasyon belirlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 3.5). İ-FABP konsantrasyonunun artmamasının muhtemel nedeni, bu biyobelirteç akut bağırsak hasarlarında artış göstermeleri ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Zira atopik dermatitli köpeklerin çoğunda (20 olgu) 1.5 ile 3 ay önce enteritis geçirmiş olmaları, vakaların kronikleştiği yönünde yorumlanabilir. Ayrıca İ-FABP ile İAP ve İTFF3 arasında çok önemli ($P<0.01$) pozitif korelasyonun belirlenmesi, bağırsak epitel hasar gelişme ihtimalini daha da güçlendirmektedir.

Bağırsak mukozal epitel bariyerinin onarımı ve korunmasında İTFF3'ün önemli bir peptit olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Srivastava ve ark 2015, Yıldız ve ark 2018, Wang ve ark 2019, Ok ve ark 2020, Gülersoy ve ark 2020, Yang ve ark 2021, Yıldız ve Ok 2022). Parvoviral enteritisli köpeklerde serum TFF-3 konsantrasyonunun sağlıklı köpeklere göre daha yüksek seyrettiği ve aynı zamanda İ-FABP ile bir arada değerlendirilmesinin bağırsak hasarı ve mortalite tahmininde kullanılabilir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (Gülersoy ve ark 2020). Atresia koli'li buzağılarda TFF-3 konsantrasyonun kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Yıldız ve ark 2018). Ok ve ark (2020) neonatal buzağılarda farklı enfeksiyöz etkenlere bağlı oluşan enteritlerde serum TFF-3 konsantrasyonunun önemli oranda yükseldiğini, TFF3 ile İ-FABP, L-FABP ve İAP birlikte intestinal epitel hasarın belirlenmesinde yararlı ve güvenilir biyobelirteçler olduklarını belirlemişlerdir. İsosporiozisli köpeklerde (Yıldız ve Ok 2022) ve koksidiyozisli buzağılarda (Durgut ve Ok 2023) serum TFF-3 konsantrasyonunda tedavi öncesi sağlıklılar göre herhangi bir istatistiksel farklılık olmadığı, tedavi sonrası önemli bir

artış gösterdiği tespit edilmiştir. Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde serum İTFF3 konsantrasyonunun sağlıklı köpeklerle göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3.3). İTFF3 ile İgE, İL-4 ve İL-13 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($P<0.01$) (Tablo 3.5).Yüksek İTFF3 konsantrasyonunun muhtemel nedeni, atopik dermatitisli köpeklerde oluşan bağırsak epitel hasarı ile ilişkili olarak hasarlı epitel bariyerinin onarımını sağlamak amacıyla yoğun şekilde goblet hücrelerinden salınımı ile ilgili olabilir. Zira koksidiyozli buzağılarda (Durgut ve Ok 2023) ve isosporiozisli köpeklerde (Yıldız ve Ok 2022) serum TFF3 düzeyinde artışı, *Eimeria* ookistlerin bağırsaklarda oluşturduğu epitel bariyer hasar onarımını sağlanması amacıyla goblet hücrelerinden yoğun salınımı ile ilişkilendirilmesi bizim görüşümüzü desteklemektedir. Bununla birlikte İTFF3 ile İ-FABP ve İAP arasında anlamlı ($P<0.01$) pozitif korelasyonun belirlenmesi, bağırsak epitel hasarının tespitinde bu biyobelirteçlerin önemli diagnostik parametreler olduğunu gösterebilir. Bu çalışmanın sonuçları yukarıda bahsedilen bir çok araştırmacının (Srivastava ve ark 2015, Yıldız ve ark 2018, Wang ve ark 2019, Ok ve ark 2020, Gülersoy ve ark 2020, Yang ve ark 2021, Yıldız ve Ok 2022) sonuçları ile uyum gösterirken, Eder ve ark (2017) Chron's hastalıklı insanlarda serum TFF-3 seviyesinde sağlıklılara göre artış şekillenmediği bildirimi ile uyum göstermemiştir.

İntestinal alkalin fosfat, enterositlerin apikal mikrovilluslarından bağırsak lümenine salgılır. İAP en çok duodenum ve jejunumdan salgılırken, ileum ve kolondan çok daha az oranda salgılmaktadır (Malo ve ark 2014). Kampanatkosol ve ark (2014) nekrotizan enterokolitisli insanlarda serum İAP düzeyinin ciddi derecede artış gösterdiği, bu belirtecin NEK'in erken tanısında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Deneysel bir çalışmada farelere oral yolla verilen İAP'ın bağırsak mukozal hasarın önlediği belirlenmiştir (Kühn ve ark 2020). Bağırsak nekrozu şekillenen insanlarda İAP'ın sağlıklılara göre önemli oranda yüksek olduğu rapor edilmiştir (McLachlan ve ark 1993). Atresia kolili buzağılarda (Yıldız ve ark 2018), neonatal ishalli buzağılarda (Ok ve ark 2020) ve isosporiozisli köpeklerde (Yıldız ve Ok 2022) serum İAP konsantrasyonunun önemli şekilde arttığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, Durgut ve Ok (2023) koksidiyozisli buzağılarda serum İAP konsantrasyonunda tedavi öncesi ve sonrası sağlıklı buzağılara göre istatistiksel bir farklılık olmadığını, İAP düzeyindeki artışın olmamasını *Eimeria* ookistlerinin İAP salgımının sınırlı olduğu sekum ve kolonda hasar oluşturmaları ile ilişkilendirmiştir. Sunulan bu çalışmada atopik

dermatitisli köpeklerde serum İAP ($P<0.001$) konsantrasyonu sağlıklı köpeklere göre istatistiksel önemli artış tespit edilmiştir (Tablo 3.3). Bununla birlikte İAP ile İFABP, İgE, İL-4, İL-13 ($P<0.01$) ve eozinofil ($P<0.05$) arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir (Tablo 3.5). Birçok araştırmacı (Goldberg ve ark 2008, Martinez-Moya ve ark 2012, Molnar ve ark 2012, Kampanatkosol ve ark 2014, Yıldız ve ark 2018, Kühn ve ark 2020, Ok ve ark 2020, Yıldız ve Ok 2022) çeşitli nedenlere bağlı oluşan bağırsak yangılarında serum İAP konsantrasyonunun önemli artış gösterdiği bildirimlerine uyumlu olarak sunulan bu çalışmada atopik dermatitli köpeklerde serum İAP konsantrasyonunda artış görülmüştür. Atopik dermatitisli köpeklerin çoğunluğunun (20 olgu) birkaç ay öncesinde ishal ile seyreden hastalık geçirmiş olması, belki de bağırsakların tamamen iyileşemediği, bu yüzden bağırsak mukozal bariyerinde oluşan hasarı onarmak amacıyla İAP salınımı artırmış olabilir. Zira İAP'ın en önemli görevi bağırsak mukozal bariyer onarımı, diğer bir görevi de bağırsaklarda bakteriyel translokasyonu önleme (Lalles 2010, Martinez-Moya ve ark 2012, Lalles 2014) ve bakteriyel endotoksinlerin oluşturduğu enterokolitlerde yangıyı azaltmaktır (Tuin ve ark 2009). Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde bağırsak mukozal bariyer hasar onarım sağlayan İTFF3 ($P<0.012$) ve İAP ($P<0.001$) biyobelirteç konsantrasyonlarının birlikte artış göstermesi, muhtemelen bağırsaklarda uzun süre hasarın varlığına işaret edebileceğini düşünüyoruz. Özellikle bu çalışmada akut dönemdeki bağırsak hasar biyobelirteci olan İ-FABP konsantrasyonunda artış olmaması, bu durumu doğrulayabilir. Bunlara ek olarak Bununla birlikte İAP ile İTFF3 ve İ-FABP arasında ($P<0.01$) pozitif korelasyonun belirlenmesi, bağırsak epitel hasarının tespitinde bu biyobelirteçler önemli diagnostik parametreler olduğuna işaret edebilir.

Köpeklerde ev tozu akarı, küf akarı, buğday tozu, çim veya çayır otu alerjenleri, polenler, epidermal antijen, insekt antijenler ve tüy gibi çevresel alerjenlere karşı organizmanın verdiği tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucu yoğun IgE üretimi olur ve bunun sonucunda serum IgE düzeyinde önemli oranda artış meydana gelir (Fraser ve ark 2003, Marsella ve ark 2012, Lauber ve ark 2012, Marsella ve De Benedetto 2017). Adam ve ark (2022) ve Chaudhary ve ark (2019) atopik dermatitisli köpeklerde çevresel alerjenlere karşı serum IgE seviyesinde önemli artış tespit etmişlerdir. Pek çok araştırmacı (Pucheu-Haston ve ark 2008, Marsella ve ark 2012, Jeong ve ark 2021) köpeklerde ev tozu akarının neden olduğu atopik dermatitislerde yüksek İgE

üretiminin olduğunu rapor etmişlerdir. Alerjene-spesifik İgE düzeyinin, çevresel akarların neden olduğu atopilerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Pucheu-Haston ve ark 2008). Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerin serum İgE düzeyinin sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak artış ($P<0.015$) gösterdiği belirlendi (Tablo 3.3). Bununla birlikte İgE ile İL-4 ve İL-13 arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir ($P<0.01$) (Tablo 3.5). Bizim sonuçlarımız yukarıda bahsedilen araştırmacıların (Marsella ve ark 2012, Pucheu-Haston ve ark 2015, Marsella ve De Benedetto 2017, Chaudhary ve ark 2019, Adam ve ark 2022, Jeong ve ark 2021) sonuçları ile uyum göstermiştir. Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerin serum IgE seviyesindeki artış, ev tozu akarı, küf akarı, buğday tozu, çim polen ve kokulu çayır otu alerjenlerine karşı organizmanın vermiş olduğu tip I hipersensitivite reaksiyon ilişkilendirilmiştir. Zira bu köpeklerde yukarıdaki bahsedilen çevresel alerjenler, deri alerjik test ile belirlenmiş olması bu durumu desteklemektedir. İgE ile İL-4 ve İL-13 (Tablo 3.4) arasında anlamlı pozitif korelasyon olması, köpeklerde çevresel alerjenlere bağlı atopik dermatitislerde tip I hipersensitivite reaksiyonunda immünolojik cevap olarak IgE, İL-4 ve İL-13 üretimini artırarak gösterdiğini söylenebilir. Atopik dermatitiste çevresel alerjenlere karşı oluşan reaksiyonlar deri bariyerinde anormalleşme ile birlikte eozinofil degranülasyonu, nötrofil ve lenfosit aktivasyonu gelişimi bazı sitokin salınımında önemli artışa yol açmaktadır (Nemoto-Hasebe ve ark 2009). Şiddetli atopik dermatitisli insanlarda İL-4, İL-12 İL-13 ve İL-18 düzeylerinde artış tespit edilmiştir (Howell ve ark 2009). Nuttall ve ark (2014) atopik dermatitisli köpeklerde İL-4 düzeyinde önemli artış şekillendiğini, İL-6 ve İL-10 düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik meydana gelmediğini bildirmiştir. Atopik dermatitisin spesifik diagnostik sitokinlerinin İL-4 ve İL-13 olduğunu rapor edilmiştir (Chang 2019). Atopik dermatitisli köpeklerde serum İL-13'ün İL-4'e göre daha fazla artış gösterdiği, bu yüzden İL-13'ün İL-4'e göre atopik cevap oluşumunda önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Majewska ve ark 2016). Buna paralel olarak Schlotter ve ark (2011) ve Majewska ve ark (2016) atopik dermatitisli köpeklerde IL-13 düzeyinin önemli oranda yükseldiğini, IL-4 seviyesinde ise herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Atopik dermatitisli köpeklerde İL-17, İL-31 ve İgE düzeylerinin ciddi artış gösterdiği rapor edilmiştir (Chaudhary ve ark 2019). Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde serum İL-4 ($P<0.001$) ve İL-13 ($P<0.001$) düzeylerinde sağlıklı köpeklere göre önemli artış belirlendi (Tablo 3.3). İL-4 ile İL-13 arasında önemli pozitif korelasyon ($P<0.01$) gözlemlenmiştir (Tablo 3.5). Pek çok

araştıracının (Abbas ve ark 1996, Romagnani ve ark 1997, Nuttall ve ark 2014, Howell ve ark 2009, Schlotter ve ark 2011, Chang 2019) bildirdiği gibi sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde serum İL-4 ve İL-13 düzeylerindeki artış görülmesi, köpeklerin çevresel alerjenlere bağlı oluşan atopik dermatitislerde alerjenlere karşı sitokin cevabın daha çok İL-4 ve İL-13 ile ilişkili olabileceğini gösterebilir. Majewska ve ark (2016) ve Schlotter ve ark (2011) her ne kadar atopik dermatitisli köpeklerde İL-13'ün İL-4 göre atopik cevap oluşumunda önemli rol oynayabileceği bildirmesine rağmen, bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerde çevresel alerjenlere karşı İL-4 ve İL-13 sitokin cevap oluşturduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca Chang (2019) İL-4 ve İL-13 atopik dermatitisin spesifik diagnostik sitokinler bildirimini, sunulan bu çalışma sonuçları da desteklemektedir.

4.4. Hematolojik Bulgular

Alerjik ve paraziter enfeksiyonlarda çoğunlukla eozinofili ve monositosis gözlenir (Turgut 2000, Turgut ve Borkü 2002). Köpeklerin atopik dermatitisinde lökosit panelindeki değişim çoğunlukla eozinofilde olmaktadır (Dulman ve ark 2015, Majewska ve ark 2016, Ferreira ve ark 2021). Atopik dermatitisli köpeklerde nötrofil, lenfosit ve monosit sayısında sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı, eozinofil sayısında önemli artış gözlemlendiği, alerjik deri hastalıklarında yangısal hücresel cevap eozinofil üzerinde oluştuğunu rapor edilmiştir (Chaudhary 2019). Diğer yandan, Brar ve ark (2017) atopik dermatitisli köpeklerde nötrofil ve eozinofili en yangın hematolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerin monosit ($P<0.001$) ve eozinofil ($P<0.007$) sayısında sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli oranda artış belirlenirken, WBC, Lym, Gra (nötrofil), RBC, Hct, Hb, MCV, MCHC ve PLT sayılarında herhangi bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 3.4). Pek çok araştıracının (Wuersch ve ark 2006, Dulman ve ark 2015, Brar ve ark 2017, Chaudhary ve ark 2019, Ferreira ve ark 2021) bildirdiği gibi atopik dermatitisli köpeklerde formül lökositte en önemli dominant değişim eozinofil sayısında olduğu bu çalışmada da belirlendi. Eozinofil sayısındaki artışın nedeni; alerjik reaksiyonlarda yangısal antikor cevap olarak IgE salınımının artmasıdır. Çünkü IgE, reseptörler aracılığıyla mast hücrelerini uyarak eozinofil üretimini tetiklemektedir (Wuersch ve ark 2006). Sunulan bu çalışmada atopik dermatitisli köpeklerin monositosis görülmesinin nedeni, muhtemelen atopik dermatisin kronik evrede olması ile ilgili olabilir (Turgut 2000).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Sunulan bu çalışma ile atopik dermatitisli köpeklerin etiyolojisinde rol oynayan çevresel alerjenleri belirlemek amacıyla çevresel alerjenleri içeren alerjik deri testinden yararlanıldı.

- Atopik dermatitisli köpeklerin çim polen karışımı, kokulu çayır otu, buğday tozu, küf akarı ve ev tozu akar alerjenlerine karşı duyarlı oldukları belirlendi. Köpeklerin en fazla duyarlı olduğu alerjen küf akarı olduğu tespit edildi. Bazı köpeklerin birden fazla alerjene duyarlı oldukları görüldü.

- Atopik dermatitisli köpeklerde bağırsak hasar biyobelirteçlerinden İ-FABP, İTFF-3 ve İAP düzeyleri ölçüldü. Serum İTFF-3 ve İAP düzeylerinde önemli artış belirlendi. Bu biyobelirteçlerin düzeyinin yüksek olması, bağırsak epitel hasarının geliştiğine işaret edebilir. Bağırsak hasar gelişimi sızıntılı bağırsak olma olasılığını akla getirebilir. Belki de sızıntılı bağırsak insanlarda olduğu gibi köpeklerde de atopik dermatitise zemin hazırlayabilir.

- Atopik dermatitisli köpeklerde alerjik yangısel cevap olarak İgE, İL-4 ve İL-13 seviyelerinde önemli artış saptandı.

- Atopik dermatitisli köpeklerde başlıca hematolojik değişikliklerin Eos ve Mon sayısında artış şeklinde olduğu ortaya kondu.

- Köpeklerin atopik dermatitisin etiyolojisinde başta küf akarı olmak üzere ev tozu akar, çim polen karışımı, kokulu çayır otu, buğday tozu alerjenleri önemli rol oynadığı ortaya kondu. Bununla birlikte atopik dermatitisli köpeklerde serum İTFF-3, İAP, İgE, İL-4 ve İL-13 düzeylerinin önemli oranda arttığı belirlendi. Özellikle İTFF-3 ve İAP biyobelirteç yüksek olması, bağırsakta epitel hasar olduğu ve bu hasarı onarmak için bu belirteçlerin bağırsaklardan yoğun salınımı ilgili olabilir. Bu durum, muhtemelen kronik bağırsak epitel hasarı (sızıntılı bağırsak) ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Belki de atopik dermatitisin oluşumunda bağırsaklarda oluşan hasar bölgelerinden alerjen ve toksik maddelerin organizmaya giriş yapması atopik dermatitise zemin hazırlamış olabilir. Bu durumu net ortaya koymak için denek sayısını fazla olması, çok sayıda bağırsak hasar biyobelirteç ölçümü ile birlikte kolonoskopi eşliğinde bağırsaktan biyopsi örnekleri alınarak histopatolojik değerlendirme yapılan yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısına varıldı.

6. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Murphy KM, Sher A, 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 383, 787-793.
- Adam GO, Park YG, Cho JH, Choi J, Oh HG, 2022. Detecting common allergens in dog with atopic dermatitis in South Korean Provinces using a serological immunoglobulin E -specific allergen test. *Veterinary World*, 15, 1996-2003.
- Alper S, Türk BG, 2011. Atopik dermatit/Atopic dermatitis. *Turkderm*; 45(4): 168-72.
- Alpers DH, Zhang Y, Ahnen DJ, 1995. Synthesis and parallel secretion of rat intestinal alkaline phosphatase and a surfactant-like particle protein. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 268(6), 1205-14.
- Aral M, Arican O, Gul M, Sasmaz S, Kocurk SA, Kastal U, Ekerbicer HC, 2006. The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN- γ and disease severity in children with atopic dermatitis. *Mediators of Inflammation*, 1-4.
- Ay CD, Tuna GE, Asici GS, Ulutas B, Voyvoda H, 2022. Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and Calprotectin Concentrations to Assess Clinical Severity and Prognosis of Canine Parvovirus Enteritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14, 28.
- Aytuğ N, Kanat Ö, Kömürcü B, 2017. Köpeklerin atopik dermatisi. *Türkiye Klinikleri Dergisi* ;3(3):202-8
- Bajwa J, 2018. Atopic dermatitis in cats. *Canadian Vet J*. 59(3): 311-3.
- Baumer W, 2020. Pharmacotherapy of canine atopic dermatitis - current state and new trends. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 67, 107-111.
- Brar RK, Dhaliwal PS, Kumar A, Chhabra S, Uppal SK, 2017. Clinico-pathological Studies on Atopic Dermatitis in Dogs. *Journal of Animal Research*, 7,3, 507-513.
- Beccati M, Martini V, Comazzi S, Fanton N, Cornegiani L, 2016. Lymphocyte subpopulations and Treg cells in dogs with atopic dermatitis receiving ciclosporin therapy: a prospective study. *Vet Dermatol*. 27:17-25.
- Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Marsella R, Nuttall T, Santoro D, 2015. Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 26(2): 95-9.
- Boguniewicz M, Leung DY, 2010. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 125 (1): 4-13.
- Cascais-Figueiredo T, Austriaco-Teixeira P, Fantinatti M, Silva-Freitas ML, Santos-Oliveira JR, Coelho CH, Singer SM, Da-Cruz AM, 2020. Giardiasis alters intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and plasma cytokines levels in children in Brazil. *Pathogens*, 9(1), 7.
- Chan KTM, 2018. Dysbiosis, gut, cognitive movement disorders and nonmotor skin diseases. *Adv Cell Sci Tissue Cult*. 2 (1): 21-25.
- Chang JH, 2019. Noninvasive Detection of Specific Diagnostic Biomarkers for Atopic Dermatitis. *Biomedical Science Letters*, 25(1), 15-22.
- Chaudhary SK, Singh SK, Kumari P, Kanwal P, Soman SP, Choudhury S, Garg SK, 2019. Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*, 30,383-386.
- DeBoer DJ, 2004. Canine atopic dermatitis: New targets, New therapies. *J. Nutr*. 134,2056-61.
- Dulman OM, Antona A, Solcan G, 2015. Variations In Standard Blood Count And Biochemical Parameters In Dogs With Atopic Dermatitis. *Bulletin UASVM Veterinary Medicine* 72 (1) 86-89.
- Durgut MK, Ok M, 2023. Evaluation of some intestinal biomarkers in the determination of intestinal injury in calves with coccidiosis. *Tropic Veterinary Reseach (Baskıda)*.

- Eder P, Stawczyk-Eder K, Korybalska K, Czepulis N, Luczak J, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Linke K, Witowski J, 2017. Trefoil factor-3 is not a useful marker of mucosal healing in Crohn's disease treated with anti-TNF- α antibodies. *World Journal of Gastroenterology*, 23(1), 135.
- Emami S, Rodrigues S, Rodrigue CM, Le Floch N, Rivat C, Attoub S, Gespach C, 2004. Trefoil factor family (TFF) peptides and cancer progression. *Peptides*, 25(5), 885-898.
- Fadok VA, 2015. Which drugs are most effective in the management of atopic dermatitis and what's new? <https://www.westiefoundation.org/assets/atopicdermatitisdrugswhatsnew.pdf> Fall/Winter 2015, pp: 9-14. Erişim tarihi:08.12.2020.
- Fawley J, Gourlay DM, 2016. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease. *Journal of Surgical Research*, 202(1), 225-234.
- Ferreira TC, Lima-Verde JF, Silva Júnior JA, Ferreira TMV, Viana DA, D Nunes-Pinheiro DCS, 2021. Analysis of Systemic and Cutaneous Inflammatory Immune Response in Canine Atopic Dermatitis. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49,1782;1-7.
- Fraser MA, MacNeil PE, Gettinby G, 2003. Studies of serum total immunoglobulin E concentrations in atopic and non-atopic dogs. *Vet Rec.*, 152, 159-163.
- Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR, 2014. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol*, 25(6): 512-18.
- Gedon NKY, Mueller RS, 2015. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clin Transl Allergy*, 8 (41):1-12.
- Goldberg RF, Austen WG, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, Warren HS, 2008. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(9), 3551-6.
- Gollin G, Marks C, Marks WH, 1993. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery*, 113(5), 545-51.
- Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M, 2014. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther*, 37(4): 317-24.
- Gulersoy E, Ok M, Yildiz R, Koral E, Ider M, Sevinc M, Zhunushova A, 2020. Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 211-9.
- Güzel M, Sözüer EM, Salt Ö, İkizceli İ, Akdur O, 2014. The value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surgery today*, 44(11), 2072-6.
- Haunerland NH, Spener F, 2004. Fatty acid-binding proteins—insights from genetic manipulations. *Progress in Lipid Research*, 43(4), 328-349.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C, 2015. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*, 11 (196):1-13.
- Hillier A, Griffin CE, 2001. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol*, 81(3-4): 147-51.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY, 2009. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(3), 7-12.
- Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J, 2016. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*, 3, 172-179.
- Jeong Y, Yun T, Kim H, Koo Y, Kang JH, Yang MP, Kang BT, 2021. Induction of atopic dermatitis by epicutaneous sensitisation with *Dermatophagoides farinea* in nongenetically predisposed Beagle dogs. *Veterinari Medicina*, 66, 10, 413-422.

- Kampanatkosol R, Thomson T, Habeeb O, Glynn L, DeChristopher PJ, Yong S, Jeske W, Maheshwari, A, Muraskas J, 2014. The relationship between reticulated platelets, intestinal alkaline phosphatase, and necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(2), 273-6.
- Kawano K, Mizuno T, 2017. A pilot study of the effect of pullulan-conjugated Der f 2 allergen-specific immunotherapy on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2017; 28(6): 583-91.
- Kim JE, Kim HS, 2019. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 444, 1-23.
- Kühn F, Adiliaghdam F, Cavallaro PM, Hamarneh SR, Tsurumi A, Hoda RS, Munoz AR, Dhole Y, Ramirez JM, Liu E, Vasan R, 2020. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging. *JCI Insight*, 26, 5(6).
- Lallès JP, 2014. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects. *Nutrition Reviews*, 72(2), 82-94.
- Lallès JP, 2010. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutrition reviews*, 68(6), 323-332.
- Lauber B, Molitor V, Meury S, 2012. Total IgE and allergen-specific IgE and IgG antibody levels in sera of atopic dermatitis affected non-affected Labrador and Golden retrievers. *Vet Immunol Immunopathol*, 149, 112-118.
- Lee CH, Yu HY, 2011. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*, 41, 136-48.
- Lu Z, Ding L, Lu Q, Chen YH, 2013. Claudins in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases. *Tissue barriers*, 1(3), 249-78.
- McLachlan R, Coakley J, Murton L, Campbell N, 1993. Plasma intestinal alkaline phosphatase isoenzymes in neonates with bowel necrosis. *Journal of clinical pathology*, 46(7), 654-659.
- Maden M, Birdane FM, Uçan US, Altınok V, 2013. Concentrations of total serum immunoglobulin E, A, G and M in stray dogs with healthy and dermatological problems. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 19(2):347-50.
- Majewska A, Gajewska M, Dembele K, Maciejewski H, Prostek A, Jank M, 2016. Lymphocytic, cytokine and transcriptomic profiles in peripheral blood of dogs with atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research*, 12, 174, 1-14.
- Martínez-Moya P, Ortega-Gonzalez M, Gonzalez R, Anzola A, Ocon B, Hernandez-Chirlaque C, Lopez-Posadas R, Suarez MD, Zarzuelo A, Martinez-Augustin O, de Medina FS, 2012. Exogenous alkaline phosphatase treatment complements endogenous enzyme protection in colonic inflammation and reduces bacterial translocation in rats. *Pharmacological Research*, 66(2), 144-53.
- Marsalla R, De Benedetto A, 2017. Atopic dermatitis in animals and people. An Update and Comparative Review. *Vet Sci* 4, 37, 1-19.
- Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA, 2012. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*. 241(2), 194-207.
- Marsella R, Nicklin CF, 2000. Double-blinded cross-over study on the efficacy of pentoxifylline for canine atopy. *Vet Dermatol*, 11: 255-60.
- Malo MS, Moaven O, Muhammad N, Biswas B, Alam SN, Economopoulos KP, Gul SS, Hamarneh SR, Malo NS, Teshager A, Mohamed MM, 2014. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 15;306(10):826-38.
- Molnár K, Vannay Á, Szebeni B, Bánki NF, Sziksz E, Cseh Á, Veres G, 2012. Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 18(25), 3254.
- Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WI, Shimizu H, 2009. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(3), 682-689.

- Ng EW, Poon TC, Lam HS, Cheung HM, Ma TP, Chan KY, Wong RP, Leung KT, Lam MM, Li K, Ng PC, 2013. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Annals of Surgery*, 258(6), 1111-8.
- Nuttall T, Reece D, Roberts E, 2014. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 174(Suppl 2): 3-12.
- Oldenburger IB, Wolters VM, Kadrol-Hoefnagel T, Houwen RJ, Otten HG, 2018. Serum intestinal fatty acid-binding protein in the noninvasive diagnose of celiac disease. *AMPIS*, 126, 186-90.
- Ok M, Yildiz R, Hatipoglu F, Baspinar N, Ider M, Üney K, Ertürk A, Durgut MK, Terzi F, 2020. Use of intestine-related biomarkers for detecting intestinal epithelial damage in neonatal calves with diarrhea. *American Journal of Veterinary Research*, 81(2), 139-46.
- Olivry T, Guaguère E, Hérinet D, 1997. Treatment of atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E-1 analogue: an open study. *J Dermatol Treat*, 8: 243-7.
- Olivry T, Bizikova P, 2013. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Advances Vet Dermatol*, 24(1): 97-117.
- Olivry T, Bäumer W, 2015. Atopic itch in dogs: pharmacology and modeling. *Pharmacol Itch*, 226: 357-69.
- Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, Manso L, Matheu V, Seoane E, Zamorano M, Mayorga C, Labrador M, 2018. Microbiome and allergic diseases. *Front Immunol*, 9, 1-9.
- Paterson S, 2015. Treatment options in atopic dermatitis in dogs and cats—evidence-based decisions. *Comp Anim*, 20(6): 324-32.
- Pietro C, Viviane V, Estefania PC, Jerome S, Anna-Maria K, 2019. Biomarkers of gastrointestinal functionality in animal nutrition and health. *Animal Feed Science and Technology*, 250, 9-31.
- Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Eisenschenk MN, Santoro D, Nuttall T, Marsella R, 2015. The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*, 26 (2): 115-30.
- Pucheu-Haston CM, Jackson HA, Olivry T, Dunston SM, Hammerberg B, 2008. Epicutaneous sensitization with *Dermatophagoides farinea* induced generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 38 (4), 667-679.
- Reddel S, Del Chierico F, Quagliariella A, Giancristoforo S, Vernocci P, Russo A, Fiocchi A, Rossi P, Putignani L, El Hachem M, 2019. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of probiotic mixture. *Scientific Reports*, 9,(1), 1-10.
- Roberts ES, VanLare KA, Strehlau G, Peyrou M, Roycroft LM, King S, 2014. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6-month daily dosing of an oral formulation of cyclosporine (ATOPICA for cats®) in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 37(2): 161-8.
- Romagnani S, Parronchi P, D'Elia MM, 1997. An update on human Th1 and Th2 cells. *Int. Arch Allergy Immunol*, 113, 153-156.
- Salameh M, Burney Z, Mhaimeed N, Laswi I, Yousri NA, Bendriss G, Zakaria D, 2019. The role of gut microbiota in atopic asthma and allergy, implications in the understanding of disease pathogenesis. *Scandinavian J Immunol*, 91:1-8.
- Santoro D, 2019. Therapies in canine atopic dermatitis: An Update. *Veterinary Clinics: Small Anim Pract*, 49(1): 9-26.
- Sarikaya M, Ergül B, Doğan Z, Filik L, Can M, Arslan L, 2015. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a promising test for Crohn's disease: a preliminary study. *Clinical Laboratory*, 61(1-2), 87-91.
- Schlotter YM, Rutten VP, Reimers FM, Knol EF, Wilemse T, 2011. Lesional skin in atopic dogs shows a mixed Type-1 and Type-2 immune responsiveness. *Vet Immunol Immunopathol*, 143(1-2), 20-26.

- Shaaban AI, Alfay OA, Shaaban HM, A-Maqsoud YH, Assar EH, 2021. Potential role of serum intestinal fatty acid-binding protein as a marker for early prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 26(6), 393.
- Srivastava S, Kedia S, Kumar S, Pratap Mouli V, Dhingra R, Sachdev V, Tiwari V, Kurrey L, Pradhan R, Ahuja V, 2015. Serum human trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity. *Journal of Crohn's and Colitis*, 9(7), 575-9.
- Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM, 2017. Alterations in intestinal permeability: the role of the "leaky gut" in health and disease. *Journal of Equine Veterinary Science*, 52, 10-22.
- Thim L, 1994. Trefoil peptides: a new family of gastrointestinal molecules. *Digestion*, 55, 353-60.
- Tizard I, 2019. *Veterinary Immunology: An Introduction*, 10th edition. Elsevier/Saunders, St. Louis, MO; p.345-68.
- Tomaso MD, Luciani A, Crisi PE, Beschi M, Rosi P, Rocconi F, Miglio A, 2021. Detection of serum allergen-specific IgE in atopic dogs tested in Northern Italy: Preliminary study. *Animals*, 11, 358, 1-12.
- Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krikken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G, 2009. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut*, 58(3), 379-87.
- Turgut K, 2000. Lökosit bozuklukları ve testleri. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis* (2. Baskı). Editör: Turgut, K. Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş. Konya. Sayfa 79-123.
- Turgut K, Borkü MK, 2002. İmmünolojik dermatozlar: Kedi ve Köpek Dermatolojisi. Konya: Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., p.135-176.
- Ural K, Erdoğan S, Erdoğan H, Gültekin M, Gül G, Türk E, Arslan N, 2020a. Köpeklerde atopinin iyi, kötü ve çirkin yönleri: Çoklu olgu serisi ile retrospektif çalışma. *Türkiye Klinikleri Vet Med Sci*, 11(1): 18-29.
- Ural K, Gültekin M, Erdoğan H, Erdoğan S, Gül G, Türk E, 2020b. Kısa dönem değişmeli takvim probiyotik sağaltımıyla atopik dermatitli köpeklerde kaşıntı giderilebilir mi?. *Türkiye Klinikleri Vet Med Sci*, 11(1): 1-8.
- Ural DA, 2022. Buzagılarda sızıntılı bağırsak ve Giardia duodenalis enfeksiyonu ile ilişkili serum zonulin seviyeleri: Randomize klinik çalışma. *Türkiye Klinikleri Vet Med Sci*. 13(2); 46-50.
- White AG, Santoro D, Ahrens K, Marsella R, 2018. Single blinded, randomized, placebo-controlled study on the effects of ciclosporin on cutaneous barrier function and immunological response in atopic beagles. *Vet Immunol Immunopathol*, 197:93-101.
- Widmer G, Ferrer L, Favrot C, Utiker A, Grest P, 2018. Glucocorticoids and cyclosporin do not significantly impact canine cutaneous microbiota. *BMC Vet Res*, 14 (51):27-38.
- Wuersch K, Brachelente C, Doh-err M, Reist M, Sattler D, Forster D, Bertoni G, Peel JE, Welle M, 2006. Immune dysregulation in flea allergy dermatitis-A model for the immunopathogenesis of allergic dermatitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **110**: 311-323.
- Van Dongen JM, Kooyman J, Visser WJ, Holt SJ, Galjaard H, 1977. The effect of increased crypt cell proliferation on the activity and subcellular localization of esterases and alkaline phosphatase in the rat small intestine. *The Histochemical Journal*, 9(1), 61-75.
- Wang Y, Liang K, Kong W, 2019. Intestinal trefoil factor 3 alleviates the intestinal barrier function through reducing the expression of TLR4 in rats with nonalcoholic steatohepatitis. *Archives of Medical Research*, 50(1), 2-9.
- Werner Y, Lindberg M, 1985. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 65(2), 102-105.
- Yang J, Syed F, Xia Y, Sanyal AJ, Shah VH, Chalasani N, Zheng X, Yu Q, Lou Y, Li W, 2021. Blood Biomarkers of Intestinal Epithelium Damage Regenerating Islet-derived Protein 3α and Trefoil Factor 3 Are Persistently Elevated in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 45(4), 720-31.

- Yıldız İB, Ok M, 2022. Evolution of selected intestinal damage biomarkers to determine intestinal damage in dogs with isosporosis. *Magyar Allatorvosok Lapja*, 144, 101-13.
- Yildiz R, Ok M, Ider M, Akar A, Naseri A, Koral ER, 2019. The changes in biomarkers for necrotising enterocolitis in premature calves with respiratory distress syndrome. *Veterinární Medicina*, 26;64(10), 440-7.
- Yildiz R, Ok M, Ider M, Aydogdu U, Naseri A, Parlak K, Gulersoy E, 2018. Evaluation of intestinal damage biomarkers in calves with atresia coli. *Journal of Veterinary Research*, 62(3), 379.
- Zajac M, Szczepanik M, Wilkotek P, Ademek L, Pomorski Z, 2015. The influence of non-specific anti-pruritus treatment with cyclosporine A on transepidermal water loss (TEWL) in natural atopic dermatitis in dogs. *Pol J Vet Sci*, 18:415-24.
- Zenger S, Demir Piroğlu I, Çevik A, Özcabı Y, Fakıoğlu D, Senol M, Altıntaş MM, Bildik N, Yücel T, 2021. The importance of serum intestinal fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 1; 27(3), 278-83.
- Zimmerman AW, Veerkamp JH, 2002. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 59(7), 1096–1116. <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8490-y>



EK B: Turnitin Raporu

KÖPEKLERİN ATOPIK DERMATİTİSİNİN ETİYOLOJİSİNDE ROL
OYNAYAN BAZI ÇEVRESEL ALERJENLERİN BELİRLENMESİ VE
BAĞIRSAK HASARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 12	% 6	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.turkiyeklinikleri.com	%3
	İnternet Kaynağı	
2	acikbilim.yok.gov.tr	%3
	İnternet Kaynağı	
3	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080	%1
	İnternet Kaynağı	
4	Submitted to Harran Üniversitesi	%1
	Öğrenci Ödevi	
5	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080	%1
	İnternet Kaynağı	
6	Submitted to Marmara University	<%1
	Öğrenci Ödevi	
7	Submitted to Selçuk Üniversitesi	<%1
	Öğrenci Ödevi	
8	www.jimer.com.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	

wprim.whooc.org.cn

9	İnternet Kaynağı	<% 1
10	worldwidescience.org İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
13	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
14	core.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
15	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
16	real-j.mtak.hu İnternet Kaynağı	<% 1
17	bsdwebstorage.blob.core.windows.net İnternet Kaynağı	<% 1
18	jimmunol.org İnternet Kaynağı	<% 1
19	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.tdx.cat İnternet Kaynağı	<% 1

- 21 Julie E. Finnell, Ian C. Speirs, Natalie C. Tronson. "Sex differences in hippocampal cytokine networks after systemic immune challenge", Cold Spring Harbor Laboratory, 2023
Yayın <% 1
-
- 22 TAMER, Nihal and KARACA, Ayten. "Gidya ve linyit uygulamalarının toprakta bazı enzim aktiviteleri üzerine etkileri", Selçuk Üniversitesi, 2006.
Yayın <% 1
-
- 23 Submitted to Aksaray Aniversitesi Öğrenci Ödevi <% 1
-
- 24 acikerisim.alanya.edu.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 25 med.ege.edu.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 26 www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı <% 1
-
- 27 Zahra Mozooni, Fatemeh Faraji, Sara Minaeian, Leyla Bahadorizadeh. "The relationship between serum IgE level and IL-4 and IL-13 cytokines in colorectal cancer patients", Research Square Platform LLC, 2022
Yayın <% 1
-
- 28 docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı

		<% 1
29	watermark.silverchair.com İnternet Kaynağı	<% 1
30	M. Ider, A. Naseri, M. Ok, E. Gulersoy, T.M. Bas, K. Uney, T.M. Parlak, A. Abdelaziz. "Serum sRAGE and sE-selectin levels are useful biomarkers of lung injury and prediction of mortality in calves with perinatal asphyxia", Theriogenology, 2022 Yayın	<% 1
31	www.livhospital.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	2793ed39-269b-4a6e-bfbb-1dd53eb9ddcb.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1
33	busbid.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	sites.google.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	www.judo.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	www.modasabah.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	

<% 1

- 38 Kerem URAL, Mehmet GÜLTEKİN, Hasan ERDOĞAN, Songül ERDOĞAN, Gizem GÜL, Elif TÜRK. "Could Short-Term Altered Calendar Probiotic Treatment Relieve Itching in Dogs with Atopic Dermatitis?", Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 2020

Yayın

<% 1

- 39 ALDEMİR, Esin Yıldız, KAVUNCUOĞLU, Sultan, ÖZBEK, Sibel, ALTUNCU, Emel and ÇİZMECİ, Mehmet Nevzat. "Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin değerlendirilmesi", Tubitak, 2010.

Yayın

<% 1

- 40 Murat Kaan DURGUT, Mahmut OK. "Traditional Review: The Importance of Intestinal Biomarkers in Diagnosis in Enterocolitis", Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 2022

Yayın

<% 1

- 41 www.selcukmedj.org
İnternet Kaynağı

<% 1

- 42 ÇAYLAK, Emrah and AYTEKİN, Metin. "Endüstriyel bir risk: Berilyum", Medisan Yayınevi, 2012.

Yayın

<% 1