

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DEMODİKOZİSLİ KÖPEKLERDE İNFLAMATUAR KAN
PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ALEYNA ÖNDER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülten Emek TUNA

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-22010 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmam boyunca, ilgi, yardım ve desteğini esirgemeyen , her zaman yanımda bulunan, bana bilgi ve deneyimiyle yol gösteren saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Gülten Emek TUNA' ya saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim hayatımın bu döneminde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yoluma ışık olan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA, Prof. Dr. Bülent ULUTAŞ ve Doç. Dr. Ceren DİNLER AY' a teşekkürü bir borç bilirim.

İhtiyaç duyduğum her anda tüm fedakârlıklarıyla ve sonsuz sevgisiyle yanımda olan, tezimin her aşamasında en az benim kadar sabır gösteren değerli meslektaşım ve eşim Veteriner Hekim Mustafa Önder'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi, yüksek lisans eğitimim boyunca da desteğini benden esirgemeyen, varlıklarıyla bana her daim güç veren, her konuda beni destekleyen ve yüreklendiren canım annem ve canım babama ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak bu yola çıkmama vesile olan, elini her zaman omzumda hissettiğim çok kıymetli, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abuzer ACAR'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Köpeklerde Demodikozis	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Patogenez.....	6
2.1.2.1. Köpek Demodikozisinin İmmünolojisi	7
2.1.2.1.1. Demodex Popülasyonlarının Kontrolü	7
2.1.2.1.2. İmmüsupresyon ve Demodikozis	9
2.1.2.2. Genetik	10
2.1.3. Klinik Bulgular	11
2.1.4. Tanı.....	14
2.1.4.1. Deri Kazıntısı.....	14
2.1.4.2. Trikoqram	15
2.1.4.3. Asetat Bant Yöntemi	16

2.1.4.4. Deri Biyopsisi	16
2.1.4.5. Akar Tespitinin Diğer Yöntemleri.....	17
2.1.5. Tedavi	17
2.2. Tam Kan Sayımından Elde Edilen İnflamatuvar Belirteçler.....	20
2.2.1. Eritrosit Dağılım Genişliği	20
2.2.2. Ortalama Trombosit Hacmi	21
2.2.3. Tam Kan Sayımı Parametre Oranları	22
2.3. C-Reaktif Protein	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hayvan Materyali	27
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Dermatolojik tanı testleri.....	28
3.2.2. Klinik Skorlama.....	30
3.2.3. Laboratuvar Analizleri.....	32
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR.....	50
EKLER	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Akut Faz Proteini
AFY	: Akut Faz Yanıt
CRP	: C- reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DLA	: Köpek Lökosit Antijeni
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
Hp	: Haptoglobin
IL	: İnterlökin
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
MLO	: Monosit Lenfosit Oranı
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı

PO	: Peroz
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBC	: Eritrosit Sayısı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
SC	: Subkutan
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TLR	: Toll Benzeri Reseptörler
WBC	: Lökosit Sayısı
VK	: Varyasyon Katsayısı
X_{max}	: Maksimal Değer
X_{min}	: Minimal Değer

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <i>Demodex canis</i> 'in ventral görünümü.	4
Şekil 2. Demodex akarının yaşam evreleri.....	5
Şekil 3. Demodex popülasyonlarının kontrolü.....	9
Şekil 4. Akut faz yanıtı indükleyen faktörler.	24
Şekil 5. CRP'nin bazı biyolojik fonksiyonları.....	26
Şekil 6. Çalışma grupları.	28
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ırk dağılımları.....	33
Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin cinsiyet dağılımları.....	34
Şekil 9. Sağlıklı, lokalize ve generalize gruplarda cinsiyet dağılımları.....	34
Şekil 10. Sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli köpeklerin yaş ortalamaları.....	35
Şekil 11. Demodikozisli gruplardaki köpeklerin yaş dağılımı.....	36
Şekil 12. Demodikozisli köpeklerde klinik skrolama sisteminde kullanılan dermatolojik bulgular.....	37
Şekil 13. Sağlıklı ve demodikozis gruplarının RDW, MPV, NLO, PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları.....	40
Şekil 14. Sağlıklı, LNK, LK, GNK ve GK gruplarının RDW, MPV, NLO, PLO, MLO değerleri, serum CRP konsantrasyonları ve istatistiksel değerlendirmeleri.....	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Juvenil başlangıçlı generalize demodikozisli bir köpek.	13
Resim 2. Bir köpekte pododemodikozis.	14
Resim 3. <i>D. canis</i> 'in mikroskopik görüntüsü.	15
Resim 4. <i>D. canis</i> 'in trikogram görüntüsü.....	16
Resim 5. Derin ve yüzeysel deri kazıntılarının alınması.	29
Resim 6. <i>Demodex canis</i> 'in mikroskopik görüntüsü.	29
Resim 7. Piyodermal köpeklerden alınan sitoloji örnekleri.....	30
Resim 8. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde eritem örnekleri.....	30
Resim 9. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde papül örnekleri.....	31
Resim 10. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde kabuklanma örnekleri ...	31
Resim 11. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde alopesi örnekleri.....	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Köpeklerde görülen demodex türleri ve genel özellikleri.	4
Tablo 2. Demodikoziste bildirilen ana patolojik mekanizmalar.....	7
Tablo 3. Lokalize ve generalize demodikozisin sınıflandırılmasında kullanılan klinik kriterler.	12
Tablo 4. Demodikozis tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	19
Tablo 5. Sağlıklı, lokalize ve generalize gruplarda ırk dağılımları.....	33
Tablo 6. Sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli köpeklerin yaşlarının tanımlayıcı istatistikleri	35
Tablo 7. Sağlıklı ve demodikozisli gruplarda bazı hematolojik parametreler ve istatistiksel değerlendirmeleri.....	38
Tablo 8. Sağlıklı ve demodikozisli grupların NLO, PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları.....	39

ÖZET

DEMODİKOZİSLİ KÖPEKLERDE İNFLAMATUAR KAN PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Önder A. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Demodikozis, köpeklerde yaygın olarak görülen yangısal bir paraziter deri hastalığıdır. Bu çalışmada demodikozisli köpeklerde Tam kan sayımından (TKS) elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama platelet volümü (MPV)'ü olası klinik ve diagnostik önemlerini araştırmak ve hastalığın şiddeti ile bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 20 sağlıklı ve 40 demodikozisli toplam 60 köpek değerlendirildi. Demodikozisli köpekler, öncelikle lokalize ve genearalize gruplara, daha sonra da piyoderma varlığına göre lokalize nonkomplike (LNK), lokalize komplike (LK), generalize nonkomplike (GNK) ve generalize komplike (GK) gruplarına ayrıldı Köpeklerden alınan kan örneklerinden TKS'ları yapılarak NLO, PLO, MLO, RDW ve MPV değerleri belirlendi ve serum örneklerinden de C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları ölçüldü.

Bulgular: Demodikozisli köpeklerdeki ortanca nötrofl sayısı ve NLO değeri sağlıklı köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Lokalize demodikozisli köpeklerdeki nötrofil sayısı sağlıklı köpeklere göre önemli düzeyde yüksekti ($p= 0,026$). GK grubunun serum CRP konsantrasyonu sağlıklı ($p= 0,026$) ve GNK ($p=0,022$) gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksekti. Ayrıca serum CRP konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında zayıf pozitif ilişki belirlendi ($\rho = 0,354$, $p= 0,025$).

Sonuç: Demodikozisli köpeklerin NLO değeri sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak, bu yüksekliğin tanısal ve klinik rolü belirlenemedi. Demodikozili köpeklerde NLO, PLO, MLO, RDW ve MPV'nin yangısal belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, demodikozis, inflamasyon, köpek, tam kan sayımı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INFLAMMATORY BLOOD PARAMETERS IN DOGS WITH DEMODICOSIS

Önder A. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Internal Medicine, Master's Thesis. Aydın, 2025.

Objective: Demodicosis is a common inflammatory parasitic skin disease in dogs. This study aimed to investigate the possible clinical and diagnostic significance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), mean erythrocyte distribution width (RDW), and mean platelet volume (MPV) obtained from Complete Blood Count (CBC) in dogs with demodicosis and to evaluate the relationship between the severity of the disease and these parameters.

Materials and Methods: A total of 60 dogs, 20 healthy and 40 with demodicosis, were evaluated in the study. Dogs with demodicosis were first divided into localized and generalized groups, and then into localized noncomplicated (LNC), localized complicated (LC), generalized noncomplicated (GNC) and generalized complicated (GC) groups according to the presence of pyoderma. CBC was performed from blood samples taken from the dogs, and NLR, PLR, MLR, RDW and MPV values were determined, and C-reactive protein (CRP) concentrations were measured from serum samples.

Results: Median neutrophil count and NLR value in dogs with demodicosis were found to be significantly higher than in healthy dogs ($p < 0.05$). Also, neutrophil count in dogs with localized demodicosis was significantly higher than in healthy dogs ($p = 0.026$). Serum CRP concentration in the GK group was significantly higher than in healthy ($p = 0.026$) and GNC ($p = 0.022$) groups. In addition, a weak positive correlation was determined between serum CRP concentration and disease severity ($\rho = 0.354$, $p = 0.025$).

Conclusion: The NLR value of dogs with demodicosis was statistically significantly higher than healthy dogs. However, the diagnostic and clinical role of this elevation has not been determined. It was concluded that more comprehensive studies are needed to use NLR, PLR, MLR, RDW and MPV as inflammatory markers in dogs with demodicosis.

Keywords: Biomarker, complete blood count, demodicosis, dog, inflammation



1. GİRİŞ

Demodikozis, küçük hayvan hekimliğinde yaygın görülen ve konakçıya özgü Demodex türlerinin kıl folikülleri ve yağ bezlerinde patolojik proliferasyonu ile karakterize yangısal paraziter bir deri hastalığıdır (Elston, 2010; Lacey ve Tseng, 2009). Demodex akarları, normalde birçok memelinin kıl foliküllerinde bulunan kommensal organizmalardır. Ancak, immun yanıtındaki değişiklikler akarların aşırı çoğalmasına izin verdiğinde hastalık meydana getirirler (Horne, 2019). Demodikozis, konakçı spesifik Demodex türleri tarafından meydana getirilir ve köpeklerde *Demodex canis* (*D. canis*), *Demodex cornei* (*D. cornei*) ve *Demodex injai* (*D. injai*) olmak üzere üç farklı tür tanımlanmıştır (Dimri ve diğerleri; 2008; Ordeix ve diğerleri, 2009; Sivajothi ve diğerleri, 2013). Köpeklerde en sık görülen hastalık etkeni *Demodex canis*'tir (Gross ve diğerleri, 2005).

Demodikozis kompleks yangısal bir hastalıktır ve kesin patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Demodikozisin, akar virülansının yükselmesinden ziyade, konağın akar yoğunluğunu düzenleyememesi nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (Mueller ve diğerleri, 2020). Gelişiminde ve ilerlemesinde hem genetik hem de immünolojik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Köpeklerde lokalize veya generalize demodikozis de farklı immünolojik tepkiler görülür. Generalize demodikozis oldukça şiddetlidir ve genellikle sekonder bakteriyel deri enfeksiyonları ile birlikte seyreder. Bu nedenle, periferik kan mononükleer hücrelerinin mitojenle uyarılan yanıtındaki azalma, generalize demodikoziste lokalize demodikozise göre daha fazladır (Tani ve diğerleri, 2002). Köpek demodikozisinde patogeneizde yer alan bazı sitokinler, akut faz yanıtının indükleyicileri olarak da bilinmektedir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda generalize demodikozisin, sistemik bir reaksiyon meydana getirdiği ve buna bağlı olarak da serum C reaktif protein (CRP) ve haptoglobin (Hp) gibi akut faz protein (AFP) konsantrasyonlarında artışlara neden olduğu gösterilmiştir (Martinez-Subiela ve diğerleri, 2014; Ulutaş ve diğerleri, 2011). Bu durumun parazitin neden olduğu doku hasarına bağlı olarak foliküler epitelden inflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla ilgili olabileceği bildirilmiştir (Gallo ve Nakatsuji, 2011; Lovászi ve diğerleri, 2017; Martinez-Subiela ve diğerleri, 2014).

Tam kan sayımı (TKS), beşeri ve veteriner tıbbında en yaygın kullanılan ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilen kan testidir. Genellikle tıbbi bir değerlendirmenin parçası olarak gerçekleştirilir.

İnsan ve hayvan sağlığını izlemek veya hastalıkları teşhis etmek için kullanılabilir. TKS, farklı kan hücrelerindeki (eritrositler, lökositler ve trombositler) nicel ve nitel değişikliklerin hızlı bir değerlendirmesini sunar (Mehain ve diğerleri, 2019; Rejec ve diğerleri 2017). Ayrıca, son dönemlerde TKS'den elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama platelet volümü (MPV) gibi parametreler Beşeri ve Veteriner hekimlikte inflamatuvar süreçle ilişkili hastalıkların tanısında biyobelirteç olarak da kullanılmaktadır (Akarsu ve Dikker, 2019; Asahina ve diğerleri, 2017). Köpeklerde, neoplastik hastalıklar (Macfarlane ve diğerleri, 2016; Martinez ve diğerleri, 2019; Mutz ve diğerleri, 2013; Rejec ve diğerleri, 2017), yangısal hastalıklar (Becher ve diğerleri, 2021; Benvenuti ve diğerleri, 2020; Hadgson ve diğerleri, 2018; Pierini ve diğerleri, 2019), kardiyovasküler problemler (Guglielmini ve diğerleri, 2013; Martinez ve diğerleri, 2019), karaciğer hastalıkları (Martinez ve diğerleri, 2019), böbrek yetmezliği (Martinez ve diğerleri, 2019), endokrin bozukluklar (Martinez ve diğerleri, 2019), immun aracılı hastalıklar (Martinez ve diğerleri, 2019; Pierini ve diğerleri, 2021) ve viral hastalıklarda (Engelbrecht ve diğerleri, 2021) bu parametrelerden bir ya da bir kaçının tanısal ve prognostik önemleri araştırılmıştır. Bununla birlikte, demodikozisli köpeklerde TKS'dan elde edilen bu parametreler ile ilişkili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada demodikozisli köpeklerde NLO, PLO, MLO, RDW ve MPV'nin olası klinik ve diagnostik önemlerini ve hastalığın şiddeti ile bu parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Köpeklerde Demodikozis

Köpek demodikozisi, küçük hayvan pratiğinde görülen en yaygın dermatolojik hastalıklardan birtanesidir (Kelly ve diğerleri, 2022; Mueller, 2020). Köpek spesifik Demodex türlerinin foliküler akarlarının aşırı çoğalmasından kaynaklanan, bulaşıcı olmayan, yangısal paraziter bir dermatozudur (Mueller ve diğerleri, 2020). Demodex akarları, sağlıklı köpeklerin çoğunda normal kutanöz mikroflorada bulunur ve yavrular bu paraziti yaşamın ilk günlerinde anneden alırlar (Mueller ve diğerleri, 2012). Az sayıda bulunduklarında normal kommensaller olarak kabul edilse de, aşırı çoğalmaları sonucu klinik hastalık ortaya çıkar (Foley ve diğerleri, 2020; Kelly ve diğerleri, 2022). Klinik hastalık tipik olarak; alopesi, komedon oluşumu, foliküller, papüller/püstüller, pullanma ve kabuklanma ile sonuçlanır (Kelly ve diğerleri, 2022; Mueller ve diğerleri, 2012).

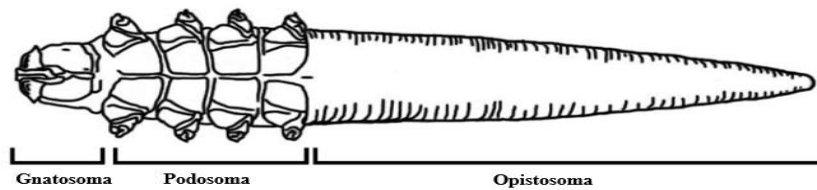
2.1.1. Etiyoloji

Demodex türleri, *Acarina* takımının *Demodecidae* familyasında yer alırlar ve tür spesifiklerdir. Günümüzde, köpeklerde üç farklı Demodex türü tanımlanmıştır. En yaygın görülen ve köpek demodikozis olgularının büyük çoğunluğundan sorumlu tutulan tür *D. canis*'tir (Gross ve diğerleri, 2005). Bu türü uzun gövdeli akar olan *D. injai* ve nispeten yeni tanınan bir tür olan *D. cornei* takip eder. Köpeklerde görülen Demodex türleri ve genel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Köpeklerde görülen demodex türleri ve genel özellikleri (Ravera, 2015).

Türler	Yetiştirme ortamı	Uzunluk	Gözlemler
<i>D. canis</i> 	Kıl folikülü	Erkek: 192 µm Dişi: 223 µm	-Erişkin erkekte opistozomal organ yoktur. -Yetişkin dişinin opistozomal organ uzunluğu =10 µm. -Yumurta uzunluğu = 82 µm. -Dört çift ventral pulu olan nimf.
<i>D. injai</i> 	Yağ bezleri	Erkek: 367 µm Dişi: 339 µm	-Dişinin opistozomal organ uzunluğu = 20 µm. -Yumurta uzunluğu = 105 µm. -Üç çift ventral pulu olan nimf.
<i>D. cornei</i> 	Epidermis (Stratum corneum)	Erkek: 121 µm Dişi: 137 µm	-Dikdörtgen dördüncü koksisternal plak, genital gözenek dördüncü koksisternal plak ile opisthosoma arasında açılır, podozom ve opisthosoma'yı ayıran kemer benzeri plak mevcuttur.

Köpeklerde en yaygın görülen tür olan *D. canis*, derinin kıl folikülleri ve yağ bezlerinde bulunur ve normal faunanın bir parçasıdır (Desch ve Nutting, 1972; Gortel, 2006; Ravera, 2015). Erkek akarları 40 x 250 µm, dişi akarları ise 40 x 300 µm boyutlarındadır. Vücut üç bölüme ayrılmıştır: ağız bölümlerinin bulunduğu ön gnathosoma; bacakların üzerinde taşındığı podosoma; ve arka opisthosoma (Şekil 1) (Nutting ve Desch, 1978). Gnathosoma üzerindeki keliseratlar sayesinde akar, keratinositleri delerek bunlarla beslenebilir. Kıl foliküllerindeki keratinositlerinin delinmesi tahrişe neden olur ve bu da keratin üretiminin artmasına ve foliküler tıkanıklığa yol açar.

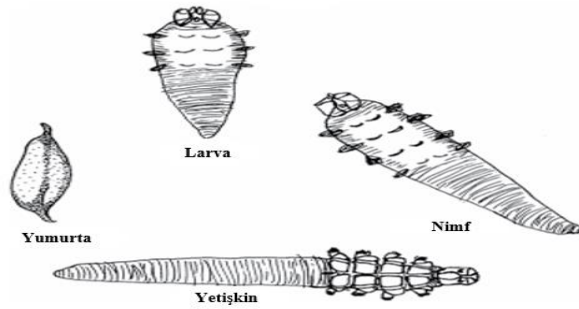


Şekil 1. *Demodex canis*'in ventral görünümü (Ravera, 2015).

Uzun gövdeli tür olan *D. injai* ilk olarak 1997 yılında rapor edilmiş (Desch ve Hillier, 2003; Hillier ve Desch, 2002). Bu akar, öncelikle gövde bölgesindeki kıl köklerini ve yağ bezlerini enfeste eder. 306-451 μm (361 μm) vücut uzunluğuyla *D. canis*'in iki katı boyuttur. Bu vücut uzunluğuyla atlardaki Demodex etkenine benzemektedir (Horvath ve diğerleri 2007). Her iki türdeki (*D. canis* ve *D. injai*) yumurta şekilleri benzerdir, ancak *D. injai* yumurtası daha uzundur (Horvath ve diğerleri 2007).

Kısa gövdeli bir Demodex türü olan *D. cornei* ile ilgili 1980'lerin sonlarından bu yana sınırlı sayıda rapor bulunmaktadır (Chesney, 1999; Mason, 1993; Saridomichelakis ve diğerleri, 1999; Tamura ve diğerleri, 2001). *D. canis*'in yaklaşık yarısı uzunluğundadır (148 μm) ve *D. criceti*'ye (hamsterın kısa Demodex akarı) ve kedinin kısa gövdeli demodektik akarına benzer bir görünüme sahiptir.

D. canis deri florasının normal bir parçasıdır ve tüm yaşam döngüsü köpek derisinde geçirir. Bu döngü yaklaşık 20-35 gün sürmektedir. *D. canis*'in dünya çapında kabul edilen dört yaşam evresi bulunur. Bunlar yumurta, larva, nimf ve yetişkin evreleridir (Şekil 2) (Nutting ve Desch 1978). Yetişkin parazitler kıl folikülü açıklığında çiftleşirler ve daha sonra gebe dişi yağ bezi içerisine girerek buraya 20-24 adet yumurta bırakır. Yaklaşık 60 saatlik bir sürenin ardından larva yumurtadan çıkar, gömlek değiştirene kadar sürekli beslenir ve protonimfe kökenini verir. Genç formlar yağ akıntısı ile foliküllerin uç kısımlarına ilerler ve burada olgunlaşırlar (Ütük ve Dumanlı, 2015). Bu dört evrede deri kazıntısında görülebilir. Limon şeklindeki yumurtalar, küçük, altı bacaklı larvalara dönüşür, bunlar tüy dökerek sekiz bacaklı nimflere ve ardından da sekiz bacaklı yetişkinlere dönüşür. Akarlar ayrıca lenf düğümleri, bağırsak duvarı, dalak, karaciğer, böbrek, mesane, akciğer, tiroid bezi, kan, idrar ve dışkıda bulunabilir. Bu akarlar genellikle ölüdür ve bu bölgelere kan veya lenf yoluyla drenajı ile geldikleri düşünülür (Scott ve diğerleri, 2001).



Şekil 2. Demodex akarının yaşam evreleri. (Horne ve diğerleri, 2020)

Demodex akarlarının tüm yaşam evreleri negatif fototaksi gösterir. Bu da bir kıl folikülünden diğerine (nimfler ve yetişkinler) göçün loş ışıklı saatlerde olması gerektiği anlamına gelir (Tsai ve diğerleri, 2011). Sıcaklık 15°C'nin altına düştüğünde hareket etmeyi bırakırlar ve oldukça yüksek sıcaklıklarda öldüklerinden sıcaklık değişimlerine karşı duyarlıdırlar (Coston, 1967; Sako, 1964). 16-22°C aralığı hayatta kalmak için daha uygun sıcaklıklar gibi görünmektedir (Zhao ve diğerleri, 2011). Demodex akarlarının kuru ortamlarda yaşayamamaları nedeniyle nemdeki değişiklikler de yaşam döngüsünü etkiler (Sako, 1964; Coston, 1967).

2.1.2. Patogenez

Demodex akarları, köpektaki kutanöz mikrofloranın normal bir parçası olarak kabul edilir ve yaşamın ilk günlerinde anneden yavrulara bulaşır (Mueller ve diğerleri, 2012). İmmun supresyon veya deri immün sistemindeki bir kusurun, akarların deri foliküllerinde çoğalmasına izin verecek klinik bulaşlara yol açtığı varsayılmaktadır (Ravera, 2015).

Genç hayvanlarda endoparazitizm, yetersiz beslenme ve zayıflık, yetişkin hayvanlarda da kemoterapi, neoplazma, hipotrioidizm veya hiperadrenokortisizm immünsüpresyona neden olarak akarların çoğalmasına ve sonuç olarak demodikozise neden olabilir (Mueller ve diğerleri, 2012; Plant ve diğerleri, 2010). Ancak bu faktörler ile demodikozis arasında neden-sonuç ilişkisini kanıtlayan çalışmalar yetersizdir. İmmun supresyonlu birçok köpek asla demodikozis geliştirmeyen ve çoğu durumda altta yatan bir neden bulunamayabilir (Mueller ve diğerleri, 2012).

Demodikoziste bildirilen ana patolojik mekanizmalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Her mekanizmanın önemi türlere ve demodikozisin farklı klinik formlarına göre değişmektedir. Kutanöz bariyerdeki bozulma, çoğalan akarların fiziksel ve kimyasal etkileri nedeniyle tüm formlarda mevcuttur. Kıl foliküllerinin yırtılması, köpekte histolojik olarak foliküler keratinosit hasarının eşlik ettiği mural folikülit ile karakterize inflamatuvar reaksiyonla kolaylaştırılır (Caswell ve diğerleri, 1995; Caswell ve diğerleri, 1997; Day, 1997; Ferrer ve diğerleri, 2014).

Tablo 2. Demodikoziste bildirilen ana patolojik mekanizmalar (Ferrer ve diğerleri, 2014).

Pato-mekanizma	Özellikler	Klinik görünüm	Kaynaklar
Deri bariyerinin yırtılması	- Preoral stiletler ve ağız parçaları tarafından epitelyum aşınmaktadır. - Akar aşırı popülasyonu nedeniyle, kıl folikülleri mekanik olarak genişlemekte ve yırtılmaktadır. - Tükürük bezinden gelen proteazların etkileri görülmektedir. - T hücreleri tarafından keratinositlerin hasara uğramaktadır.	-Komedonlar -Foliküler papüller -Alopesi	(Forton, 2012)
İnflamasyon	- Demodex antijenine karşı oluşan bağışıklık reaksiyonuna bağlı mural folikülit görülmektedir. - Demodex akarlarına ve kıl parçalarına karşı granümatöz dermatit görülmektedir.	-Eritem -Foliküler papüller ve püstüller -Alopesi -Hastalığın iyileşme aşamasında bulunan granülomlar	(Caswell ve diğerleri, 1995; Caswell ve diğerleri, 1997; Day, 1997)
Aşırı duyarlılık reaksiyonu (tip IV)	- Kıl köklerinin etrafındaki T yardımcı hücreleri ve akarlar (insan rozasea) - Kıl foliküllerinin çevresinde ve duvarında T sitotoksik lenfositler (CD3+/CD8+) görülmektedir. (Köpeklerde generalize demodikozis)	-Eritem -Foliküler papüller ve püstüller -Alopesi -Pruritus	(Caswell ve diğerleri, 1995; Caswell ve diğerleri, 1997; Rufli ve Büchner, 1984)
Sekonder bakteriyel enfeksiyon	- Süpüratif folikülit-furunküloza yol açmaktadır. - İnsanlarda, bakteriyel antijenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlanmıştır.	-Derin Piyoderma (püstüller, kabuklar ve fistül kanalları) - Eritem, pruritus	(Day, 1997; Kuznetsova ve diğerleri, 2012; Miller ve diğerleri, 2013)

2.1.2.1. Köpek Demodikozisinin İmmünolojisi

2.1.2.1.1. Demodex Popülasyonlarının Kontrolü

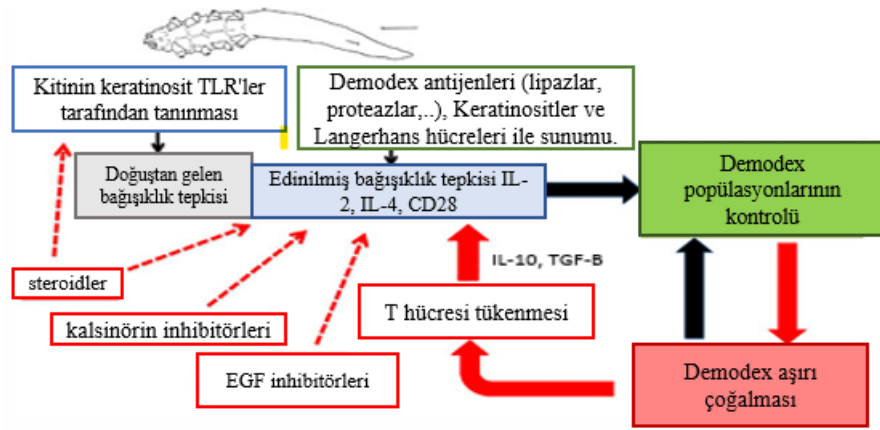
Demodex akarları, memelilerin çoğunda kıl folikülleri ve yağ bezlerinde bulunur. Bu konakçılar, muhtemelen akar sayısının düşük bir seviyede olmasından dolayı herhangi bir olumsuz reaksiyon yaşamazlar. İnsanlarda, doğrudan mikroskopik inceleme veya deri yüzeyi biyopsisi kullanılarak yapılan çalışmalarda, yüz derisinde Demodex akarlarının yoğunluğunun ≤ 5 akar/cm² olduğu gösterilmiştir (Askin ve Seckin, 2010; Sattler ve diğerleri, 2012). Akar yoğunluğunun >5 akar/cm² olması demodikozis tanısı olarak kabul edilir (Forton ve Seys, 1993; Forton ve diğerleri, 2005).

Köpektaki akar popülasyonu yoğunluğu hakkında niceliksel veri bulunmamaktadır. Ancak, köpektaki akarlar kıllı derinin her yerine yayılmış olmasına rağmen, yoğunluğunun insanlara göre daha düşük olduğu düşünülmektedir (Ravera ve diğerleri, 2011). Köpektaki bu düşük akar

yoğunluğu, koparılan kılların doğrudan incelenmesinin neden genellikle Demodex akarlarını ortaya koymadığını ve köpek derisindeki Demodex DNA'sını tespit etmek için neden gerçek zamanlı PZR gibi son derece hassas tekniklerin kullanılmasının gerekli olduğunu açıklamaktadır (Fondati ve diğerleri, 2010; Ravera ve diğerleri, 2011).

Birçok araştırmacıya göre akar popülasyonunun kontrolünden konakçının bağışıklık sistemi sorumludur (Akilov ve Mumcuoglu, 2004; Forton, 2012). Konakçının bağışıklık sistemi, bu akarların varlığını tespit ederek tolere etmekte ve aynı zamanda akar çoğalması üzerine engelleyici etkiye sahip inflamatuvar bir tepkiye neden olmadan akar sayısını düşük tutmaktadır (Akilov ve Mumcuoglu, 2004; Forton, 2012). Kitinin, keratinositlerdeki Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) tarafından, özellikle de TLR2 tarafından tanınabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Koller ve Mueller-Wiefe, 2011). Birincil hipotez, Demodex akarlarının keratinositlerden TLR2 tarafından tanınması ve doğal bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmasıdır (Şekil 3) (Bardagi ve diğerleri, 2013; Lacey ve Powell, 2012). Aslında TLR2'nin aşırı ekspresyonu, insanlarda görülen rosacea hastalığında ilk önemli adımlardan biri olarak da tanımlanmıştır (Yamasaki ve diğerleri, 2011).

Bağışıklık tepkisi tarafından tespit edilen ana antijenler, Demodex akarlarına yönelik spesifik bağışıklık tepkisinin türü ve akar popülasyonlarının etkili kontrol mekanizmaları tam anlamıyla bilinmemektedir. Konakçı bağışıklık sisteminin akarların lipazını ve diğer bazı proteazlarını tespit ettiğini bildiren birkaç çalışma bulunmaktadır (Tsutsumi, 2004). Ancak bu bağışıklık tepkisi ilişkisinin daha ayrıntılı olarak analiz edilmesi gerektiği savunulmaktadır. Spesifik anti-Demodex humoral antikorlarının (herhangi bir alt sınıftan) varlığı köpeklerde belgelenmemiştir. Sağlıklı köpeklerde bağışıklık tepkisinin mekanizması ve Demodex popülasyonlarının kontrolü aydınlatılması gereken alanlardan biridir (Forton, 2012).



Şekil 3. Demodex popülasyonlarının kontrolü (Ferrer ve diğerleri, 2014).

2.1.2.1.2. İmmünsüpresyon ve Demodikozis

Demodex akarlarının kontrolünde bağışıklık sisteminin anahtar rol oynadığı varsayımı, klinik demodikozis üzerine yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu varsayımı üç tür kanıt desteklemektedir: (i) bağışıklık tepkisini baskılayarak demodikozisi tetikleme olasılığı; (ii) immun yetmezliği olan fare türlerinde demodikozisin gelişimi; (iii) immünsüpresyonlu insanlar ve hayvanlarda demodikozise ilişkin çok sayıda klinik gözlemin olmasıdır (Ferrer ve diğerleri, 2014).

İmmünsüpresyon şüphesi olan veya immünsüpresyon varlığı kanıtlanmış hayvanlarda demodikozis ile ilgili birçok vaka raporu bulunmaktadır (Ferrer ve diğerleri, 2014). Kedi immün yetmezlik virüsü, diyabet ve skuamöz hücreli karsinom ile enfekte olmuş kedilerde *Demodex cati*'nin yoğun görüldüğü bildirilmiştir (Ferrer ve diğerleri, 2014). Leishmaniosis, hipotiroidizm, hiperadrenokortisizm, neoplazi ve veya immünsüpresif tedavi gören köpeklerde de demodikozis raporları bulunmaktadır (Miller ve diğerleri, 2013; Mozos, 1999; Lemarie ve diğerleri, 1996). Kortikosteroidler veya immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilen tüm köpeklerin demodikozis geliştirmedeği göz önüne alındığında, klinik demodikozis gelişimi için ek kofaktörlerin veya spesifik bir genetik profilin gerekli olduğunu düşünülmektedir (Ferrer ve diğerleri, 2014). Demodex aşırı çoğalmasının tanımlandığı durumların çeşitliliği göz önüne alındığında (neoplaziden endokrin ve metabolik bozukluklara kadar), altta yatan ortak bir pato-mekanizma hakkında spekülasyon yapmak çok zordur. Farklı türdeki bağışıklık disfonksiyonlarının

memelilerde Demodex akarlarının aşırı çoğalmasına yol açabileceği görülmektedir. Bazı durumlarda, bir yolun spesifik inhibisyonu (örneğin epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleriyle tedaviden sonra), bazı durumlarda ise birkaç hücre tipinin normal işleyişinin inhibisyonunun bir sonucu olabilir (Ferrer ve diğerleri, 2014).

Dünya çapındaki birçok araştırma grubu, hastalığın patogenezi açıklayabilecek önemli immünolojik anormallikleri tespit etmek amacıyla generalize demodikozisli köpeklerin immünolojik profilini araştırmışlardır. Bu araştırmalardan, spontan generalize demodikozisli köpeklerde temel immünolojik bozuklukların neler olduğu sonucuna varmak zordur. Araştırmaların çoğu, farklı ırk, yaş ve farklı klinik bulgulara sahip küçük köpek gruplarında yürütülmüştür. Bu nedenle, Demodex aşırı çoğalmasının tetikleyicisi olarak kabul edilebilecek immünolojik anormallikler ile demodikoz hastalığı ve ilişkili sekonder enfeksiyonların sonucu olabilecek immünolojik anormallikler arasında ayırım yapmak zordur. Birçok araştırma, generalize demodikozisli köpeklerin, T hücresi tükenmesi olarak adlandırılan bir immundisfonksiyon bozukluğundan muzdarip olduğunu göstermektedir (Ferre ve diğerleri, 2014). Bu süreç, T hücresi fonksiyonunun adım adım ilerleyici kaybıyla karakterize edilen, antijene spesifik efektör T hücresi fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır (Yi ve diğerleri, 2010). T hücresi tükenmesi başlangıçta viral enfeksiyonlarda tanımlanmış ancak daha sonra paraziter enfeksiyonlarda ve hatta malignitelerde de belgelenmiştir (Brooks ve diğerleri, 2005; Mumprecht ve diğerleri, 2009). Çeşitli hastalıklarda tanımlanan T hücresi tükenmesinin profillerinde farklılıklar olmasına rağmen, T hücresi tükenmiş fenotip genellikle interlökin (IL)-2 ve IL-21 gibi destekleyici/uyarıcı sitokinlerin düşük üretimi, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü b gibi yüksek seviyelerde baskılayıcı sitokinler ve düşük sayıda dolaşımdaki CD4+ lenfosit ile karakterizedir (Caswell ve diğerleri, 1997; Singh ve diğerleri, 2010; Yi ve diğerleri, 2010). Bu değişikliklerin neredeyse tamamı generalize demodikozisli köpeklerde belgelendiğinden, bu köpeklerin T hücresi tükenmesinden muzdarip olması çok muhtemeldir (Yi ve diğerleri, 2010).

2.1.2.2. Genetik

Generalize demodikozisin kalıtsal bir temele sahip olması muhtemeldir (Miller ve diğerleri, 2013). Köpeklerde juvenil demodikozis ile ilgili ilk gözlemlerden biri, bazı köpeklerin özellikle de genç olanların diğerlerinden daha duyarlı görünmesidir (Ravera, 2015).

Yetiştiricilerin hangi yavrularda hastalık geliştireceğini tahmin edebilmeleri, köpek demodikozisinde kalıtsal yatkınlığın ilk kanıtlarından birini temsil etmektedir (Ravera, 2015). Hastalık ile genetik yatkınlık ilişkisi için ilk olarak; yaş, kıl uzunluğu, yağ bezlerinin gelişim aşaması ve deri sıcaklığı gibi faktörler kullanılmıştır (Ravera, 2015). Daha sonra, anti-lenfosit serumu ve in vitro lenfosit dönüşümü ile gerçekleştirilen deneyler, köpeklerde generalize demodikozisinin, doğası gereği muhtemelen kalıtsal olan spesifik bir T hücresi kusurunun belirtisi olduğu hipotezini kurlmalarına yol açmıştır (Ravera, 2015). Generalize demodikozisli yavrularda yapılan daha ileri araştırmalar, hastalığın safkan köpeklerde yaygın olarak görüldüğünü ve bir aile geçmişinin izlenebildiğini göstermiştir (Ravera, 2015). It ve diğerlerinin, (2010) yaptığı bir çalışmada, DLA ile bağlantılı mikrosatellit işaretleyicilerin analizi, Boxer, Arjantin Mastiff ve juvenil başlangıçlı generalize demodikozisli melez ırkı köpeklerde yapılmıştır. Bu çalışmada MHC sınıf II bağlantılı mikrosatellit alelleri (FH2202, FH2975 ve FH2054) ile demodikozis gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma muhtemelen juvenil başlangıçlı generalize demodikozisin genetik geçmişine dair yayınlanmış en ikna edici kanıt niteliğindedir. Özetle, köpeklerde demodikozisinin kalıtsal temeli üç sütuna dayanmaktadır: (i) hastalığın yaşamın erken evrelerinde ortaya çıkması, (ii) hastalığın yavrularda ve yavrularla birlikte kalan köpeklerde ortaya çıkması ve (iii) bazı ırklarda hastalık riskinin artması (Ravera, 2015).

2.1.3. Klinik Bulgular

Köpeklerde demodikozis, prognostik önerilere yardımcı olmak ve tanı/tedavi yaklaşımlarına rehberlik etmek amacıyla genellikle başlangıç yaşına ve hastalığın yaygınlığına göre sınıflandırılmaktadır (Mueller ve diğerleri, 2012; O'Neill ve diğerleri, 2020).

Köpek demodikozisi başlangıç yaşına göre juvenil ve erişkin başlangıçlı olarak sınıflandırılır. Juvenil başlangıçlı demodikozis 18 aylıktan önce ortaya çıkar ve sıklıkla immünosüpresyon veya genetik bir kusurla bağlantılıdır (Bowden ve diğerleri, 2018). Erişkin başlangıçlı demodikoz ise 4 yaşın üzerindeki köpeklerde görülür ve genellikle hipotiroidizm, hiperglukokortisizm, leishmaniazis, malign neoplazi ve immunsupresif tedavi gibi immünosüpresyona neden olan altta yatan bir hastalıkla ilişkilidir (Bowden ve diğerleri, 2018; Mueller ve diğerleri, 2012).

Demodikozis yaygınlığına göre de lokalize ve generalize olmak üzere klasik iki ana gruba ayrılır (Mueller ve diğerleri, 2012; Scarampella ve Zanna 2015). Veterinerlik literatüründe lokalize ve generalize formlar arasında ayırım yapacak tek tip kriter bulunmamaktadır. Bu iki klinik formun tanısında yaygın olarak kabul edilen klinik kriterler Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Lokalize ve generalize demodikozisin sınıflandırılmasında kullanılan klinik kriterler (Ravera, 2015).

Lokalize demodikozis	Generalize demodikozis
Çapı 2,5 cm'ye kadar 4'ten az lezyon	Tüm vücut bölgesi tutulumu, 5'ten fazla odak alanı ve/veya pati tutulumu
Altı bölgeden az deri lezyonu	5'ten fazla lokalize lezyon, 2 veya daha fazla ayakta tutulum veya tüm vücut bölgesinin tutulumu
	12 veya daha fazla deri lezyonu

Lokalize demodikozis, genellikle 2,5 cm’ den küçük, orta derecede iyi sınırlı, kısmen alopesik, makül veya plaklardan (skuamöz) oluşan bir ila dört lezyonlu bölge olarak kendini gösterir (Bowden ve diğerleri, 2018). Eritem, komedon ve hafif yüzey soyulması da ortak özelliklerdir. Kaşıntı değişkendir. Ancak şiddetli sekonder piyodermanın bulunduğu durumlarda kaşıntı mevcuttur. Lezyonlar en çok yüzde (perioküler bölge ve ağzın lateral komissürleri) ve ön bacakların distalinde görülür (Bowden ve diğerleri, 2018; Gross ve diğerleri, 2005). Nadiren lokalize demodikoz dış kulak kanallarıyla sınırlı olup, iki taraflı seruminöz otitis eksternaya neden olur (Saridomichelakis ve diğerleri, 2007).

Generalize demodikozis, çoğunlukla juvenil başlangıçlıdır ve lokalize forma göre oldukça şiddetlidir (O’Neill ve diğerleri, 2020). Vücudun bir bölgesi etkilenmişse, çoklu (6’dan fazla) lokalize lezyonlar bulunuyorsa ya da iki veya daha fazla patinin tam tutulumu varsa generalize demodikozisten şüphelenilir (Grant Maxie, 2016; Snyder ve diğerleri, 2017). Lezyonlar genellikle baş, gövde ve bacaklarda başlar. Yüzün etkilenmesiyle birlikte kulak kanalı ve medial kulak kepçesi tutulumu da ortaya çıkabilir. Patiler genellikle ciddi şekilde etkilenir. Eritem, alopesi, makül, plak, komedon oluşumu, hiperpigmentasyon, likenifikasyon ve skarlaşma sık görülen klinik bulgulardır (Miller ve diğerleri, 2013). Derin folikülit, furunküloz ve selülit ile birlikte sekonder piyodermada (püstüler demodikozis) bölgesel lenfadenomegali ve ateş sık görülür (Kuznetsova ve diğerleri, 2012; Mueller ve diğerleri, 2012). Ancak, Demodex akarlarının aşırı çoğalması nedeniyle lokal immünsüpresyonun bakteriyel çoğalmaya izin vermesi, akar popülasyonundaki aşırı artışın foliküler keratinositlerde hasar oluşturması ve immünsüpresyon

nedeniyle Demodex akar sayılarındaki artışlar eş zamanlı olarak piyoderma ile sonuçlanabilmektedir (Kuznetsova ve diğerleri, 2012).



Resim 1. Juvenil başlangıçlı generalize demodikozisli bir köpek.

Juvenil başlangıçlı generalize demodikozis vakalarının yaklaşık %30 - %50'si kendiliğinden iyileşebilir (Horne, 2019; Scott ve diğerleri, 2001) Ancak, lezyonlar iyileşmezse hastalık yetişkinlikte de devam edecek ve bazı durumlarda ciddi problemlere dönüşebilecektir. Hatta bazı durumlarda ölümcül bile olabilmektedir (Bowden ve diğerleri, 2018; Jackson ve Marsella, 2012).

Demodikozisin daha az görülen bir sunumu da pododemodikozistir ve *D. canis*'in neden olduğu kronik pododermatit ile karakterizedir. Tek başına veya generalize demodikozis ile birlikte ortaya çıkabilir. Etkilenen patiler genellikle ağrılıdır ve orta derecede parmak aralarında ödem, eritem ve sıklıkla sekonder piyoderma görülebilmektedir (Grandi ve diğerleri, 2013; Jackson ve Marsella, 2012).



Resim 2. Bir köpekte pododemodikozis (Mueller ve diğerleri, 2020).

Hem lokalize hem de generalize demodikozis nadiren nodüler deri hastalığı olarak ortaya çıkabilir. Nodüller 0,2-20 mm çapındadır ve histolojik olarak parafoliküler granülomlarla karakterizedir. Demodikozisin bu formu sık olarak Shar Pei, Boxer ve English Bull köpekleri gibi kısa tüylü köpek ırklarında rapor edilmektedir (Gross ve diğerleri, 2005).

2.1.4. Tanı

2.1.4.1. Deri Kazıntısı

Demodikozisten şüphelenilen çoğu olguda, tercih edilen tanı aracı derin deri kazıntısıdır (Mueller ve Bettenay, 2017). Örnekler küretlerle, spatulayla veya bisturi ile toplanabilir. Örnek alınan aletin veya doğrudan derinin üzerine bir damla mineral yağ damlatılması, döküntülerin daha iyi yapışması açısından faydalı olabilir. Kazıntı tüylerin çıkış yönünde alınmalı ve daha da önemlisi akarların foliküllerin derinliklerinden yüzeye çıkması için deri sürekli veya aralıklı olarak sıkılmalıdır. Deri sıkılmasının bulunan akar sayısını arttırdığı gösterilmiştir (Beco ve diğerleri, 2007). En iyi sonucu elde etmek için folikül, papül ve püstül gibi primer lezyonlar seçilmelidir. Erken başlangıçlı papül ve püstüller mevcut değilse eritematöz, alopesik alanlar tercih edilmelidir. Ülserli bölgelerde parazit bulma olasılığı daha az olduğundan uygun değildir. Kazıntıya, yeterli derinliği gösteren kılcak kanama oluşana kadar devam edilmelidir. Alınan örnek daha sonra bir lama aktarılır, mineral veya parafin yağıyla karıştırılır ve düşük büyütmede (x10 veya x40) mikroskop altında incelenir. Anekdotsal olarak akar bozulması meydana

gelebileceğinden ve zamanla sayı ve yaşam evrelerinin doğru şekilde tanımlanması zorlaşabileceğinden, örnekler hemen değerlendirilmelidir (Mueller ve diğerleri, 2020).

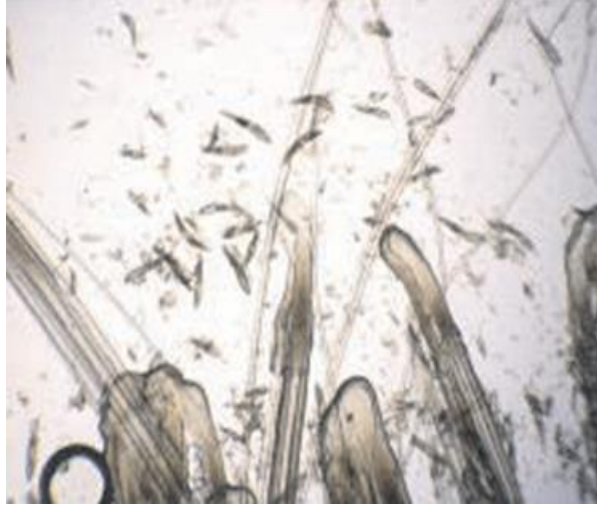
Demodex akarları normal mikrofloranın bir parçası olduğundan, derin deri kazıntısında görülen bir akar, normal ancak nadir görülen bir bulgu olabilir. Bununla birlikte birden fazla akar görülmesi klinik demodikozisi kuvvetle düşündürür. Uyumlu klinik bulgulara sahip köpekte yalnızca bir akarın görülmesinde tanıyı doğrulamak için yeterli olabilir (Mueller ve diğerleri, 2020).



Resim 3. *D. canis* 'in mikroskopik görüntüsü (Mueller ve diğerleri, 2020).

2.1.4.2. Trikogram

Derin deri kazıntılarına bir alternatif olarak Trikogram kullanılabileceği rapor edilmiştir (Beco ve diğerleri, 2007; Bensignor, 2003). Özellikle, perioküler ve interdigital alanlar gibi kazıntı alınması zor bölgelerde bu yöntem kullanışlıdır. Kıllar, çıkış yönlerinde forseps ile 1 cm²'lik bir alandan alınmalı ve lam üzerine bir damla mineral yağ veya parafin içine yerleştirilmelidir. Lamel kullanılması numunenin kapsamlı ve hızlı bir şekilde incelenmesini büyük ölçüde kolaylaştırır. Pozitif trikogram şansını arttırmak için mümkünse çok sayıda (50-100) kılın toplanması gerekir. Doğru uygulandığında trikogramların tanılabilirliği yüksektir (Beco ve diğerleri, 2007; Bensignor, 2003). Bununla birlikte, negatif trikogramda demodikozisi ekarte etmeden önce, derin deri kazıntıları kontrol edilmelidir. Sağlıklı köpeklerde pozitif trikogramlar nadirdir (Fondati ve diğerleri, 2010).



Resim 4. *D. canis* 'in trikogram görüntüsü (Mueller ve diğerleri, 2020).

2.1.4.3. Asetat Bant Yöntemi

Asetat bant yönteminin köpek demodikozis tanısı için iyi bir yöntem olduğu rapor edilmiştir (Pereira ve diğerleri, 2012). Bu yöntemde deriyi sıkarken asetat bantın yapışkan yüzeyi aşağıya gelecek şekilde deriye bastırılır. Her ne kadar bu tekniğin başlangıçta derin deri kazıntılarına göre daha hassas bir yöntem olduğu düşünülse de takip çalışmaları çelişkili sonuçlar göstermiştir (Lousada ve diğerleri, 2016; Pereira ve diğerleri, 2012; Vogelnest ve Garibotto, 2016).

2.1.4.4. Deri Biyopsisi

Bazı nadir durumlarda, deri kazıntısı, trikogram ve bant preparatları negatif olabilir ve bu gibi durumlarda histopatoloji uygun bir tanı testi olarak kabul edilir. Ayrıca, furunküloz veya yabancı cisim granülomlarında Demodex akarlarını belirlemek için deri biyopsileri gerekebilir. Bu yöntem, patiler gibi belirli vücut bölgelerinde ve shar-pei ırkı köpeklerde daha uygundur (Mueller ve diğerleri, 2020).

2.1.4.5. Akar Tespitinin Diğer Yöntemleri

Bazı durumlarda, püstüllerden veya drenaj kanallarından gelen eksüdatın doğrudan incelenmesi akarları ortaya çıkarabilir. Örnekler, eksüdatın bir lam üzerine sıkılmasıyla toplanabilir ve mineral yağ eklenerek görüntülenebilir. Bir çalışmada, eksüdatif lezyonları olan köpeklerden, kabuklar nazikçe kaldırıldıktan ve lezyon sıkıldıktan sonra ikinci bir bisturi bıçağının küt tarafıyla eksüdat toplanmıştır (Saridomichelakis ve diğerleri, 2007). Bu çalışmada, eksüdat örnekleme derin deri kazıntılarıyla ve trikogramlarla karşılaştırılmış ve örneklenen tüm köpekler pozitif çıkmıştır. Ancak bu teknik yalnızca şiddetli demodikozis formları gösteren köpeklerde mümkündür (Saridomichelakis ve diğerleri, 2007).

Diff Quik gibi ticari Romanowsky boyalarıyla boyanmış sitolojik örnekler de Demodex akarlarını ortaya koyabilir. Her ne kadar bu tanı için çok hassas bir yöntem olmasa da, eksüdatif demodikozisli köpeklerin sitolojik örneklerinin değerlendirilmesinde akarların bulunması, alışılmadık bir durum değildir (Mueller ve diğerleri, 2020).

Dışkı flotasyonu, köpek ve kedilerde demodikozisinin tanısı için değerlendirilmiş ve deri kazıntılarından daha az duyarlı olduğu ve sıklıkla yanlış negatif sonuç verdiği bildirilmiştir (Milley ve diğerleri, 2016; Moskvina ve diğerleri, 2018; Silbermayr ve diğerleri, 2013).

2.1.5. Tedavi

Lokalize demodikozis vakalarının çoğu 6-8 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşebileceğinden, tedavi genellikle generalize demodikozisli köpeklere uygulanır (Mueller ve diğerleri, 2012). Lokalize hastalığa sahip köpeklerde akarisidal tedavinin uygulanması, hangi hastaların generalize hastalığa ilerleyebileceğinin belirlenmesine izin vermez. Bu belirleme üreme programları için oldukça önemlidir. Bu vakalarda tedavi uygulanacaksa, topikal tedavi önerilebilir. Ayrıca, köpeğin genel sağlığı değerlendirilmeli ve immünsüpresyona neden olabilecek faktörlerin kontrol altına alındığından emin olunmalıdır (Horne, 2019; Gortel, 2006).

Generalize demodikozis tedavisi, sürecin uzun olması, etkili tedavilerin maliyetinin yüksek olması ve hasta sahibinin tedaviyi karşılayamaması ya da uygulayamaması nedeniyle oldukça zordur. Günümüzde çok daha iyi etkinliğe sahip sistemik ve topikal ilaçlar bulunmaktadır. Akarisidal tedavi, köpek demodikozisinde tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmektedir.

2010 yılında köpek demodikozisinin tedavisine yönelik kılavuzlar oluşturmak üzere uluslararası bir komite kurulmuştur. Bu kılavuzlar demodikozis tedavisinin multimodal olduğunu vurgulamaktadır: Akarisit tedavisi, generalize demodikozisli köpeklerin çoğunda bulunan eş zamanlı sekonder piyoderma için antibiyotik tedavisi ve özellikle yetişkin başlangıçlı demodikozis için immünosupresyonla sonuçlanabilecek eş zamanlı sistemik hastalıkların araştırılması ve tedavisini içermektedir. Bu kılavuzlar Amerikan Veteriner Dermatoloji Koleji, Asya Veteriner Dermatoloji Koleji, Asya Veteriner Dermatoloji Derneği, Kanada Veteriner Dermatoloji Derneği, Avustralya Veteriner Bilim Adamları Koleji Dermatoloji Bölümü ve Avrupa Veteriner Dermatoloji Derneği tarafından desteklenmektedir (Mueller ve diğerleri, 2012). Kılavuzlarda belirtildiği gibi mevcut ana akarisit tedavileri amitraz (formamidin) ve makrosiklik laktonlardır (Mueller ve diğerleri, 2012).

Son yıllarda, köpeklerde demodikozise karşı da etkili olan yeni bir ilaç grubu olan izoksazolinler veteriner hekimlere tanıtılmıştır (Mueller ve diğerleri, 2020). İzoksazolinler, Fluralaner, sarolaner, afoxolaner ve lotilonerleri içermektedir. Oral yoldan uygulanan bu dört bileşik, generalize demodikozisin tedavisinde mükemmel etkinlik ve güvenilirlik göstermişlerdir (Horne, 2019). Köpeklerde demodikozis tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Generalize demodikozis tedavisi klinik ve parazitolojik yanıtlarla izlenmelidir. Deri kazıntıları genellikle her 2-4 haftada bir tekrarlanır. Parazitolojik tedavi, ölü akarlar veya akar parçaları dahil olmak üzere, akarın her aşamada negatif olduğu deri kazıntıları anlamına gelir. Parazitolojik tedaviyi doğrulamak için, daha önce etkilenen bölgelerden en az dört deri kazıntısı alınmalıdır. Tedaviye art arda iki deri kazıntısı negatif olana kadar devam edilmelidir. Kronik vakalarda, iki negatif deri kazıntısından sonra dört hafta daha tedavi sürdürülmelidir. Hasta, tedavi kesildikten sonra 12 ay süreyle nüksler için takip edilmelidir (Gortel, 2006).

Tablo 4. Demodikozis tedavisinde kullanılan ilaçlar (Koch, 2017; Mueller ve diğerleri, 2020).

İLAÇ	DOZ	YAN ETKİLER	YORUMLAR
Amitraz	Haftada bir veya 2 haftada bir %0,025–%0,06 dozunda topikal	Hiperglisemi, bradikardi, depresyon, letarji, polidipsi, poliüri, kusma, ishal, geçici pruritus, sedasyon	• 2 hafta boyunca %0,125 Q olarak etiketlendi • 4 aylıktan büyük köpekler • GABA agonistleri (örn. benzodiazepinler), alfa-adrenerjik agonistler (örn. ksilazin) ve heterosiklik antidepressanlar (örn. amitriptilin) gibi diğer sakinleştirici ajanlardan kaçının
Afoxolaner (Nexgard)	1 tablet PO 2–4 hafta arayla	Kusma, ishal, letarji, kuru/pullu deri	• Protokol, etkinlik ve güvenliği belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır • 8 haftalık ve üzeri yaştaki köpekler • Nöbet öyküsü olan köpeklerde dikkatli kullanın • Üreyen, gebe veya emziren köpeklerde güvenlik değerlendirilmemiştir
Doramektin	0,6 mg/kg PO veya SC haftada bir veya haftada iki kez	Letarji; titreme, midriyazis, ataksi, koma, ölüm gibi nörolojik belirtiler	• Haftada iki kez 0,3 mg/kg olumsuz etkileri azaltabilir • Sürü ırklarında ve bunların melezlerinde veya ABCB1-1Delta (MDR-1) gen mutasyonu doğrulanmış köpeklerde kullanmayın
Fluralaner (Bravecto)	1 tablet PO 12 hafta	Kusma, ishal, iştahsızlık, şişkinlik, letarji	• Protokolü, etkinliği ve güvenliği belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır • 6 aylıktan büyük köpekler • Üreyen, gebe ve emziren köpeklerde kullanım için güvenlidir • Collie'ler gibi ABCB1-1Delta (MDR-1) gen mutasyonu olan köpeklerde kullanım için güvenlidir
İvermektin (Ivomec 1%, Ivermax 1%)	0,3–0,6 mg/kg PO 24 saatte bir	Letarji; kusma; titreme, midriyazis, ataksi, koma, ölüm gibi nörolojik belirtiler	• Sürü ırklarında ve bunların melezlerinde veya ABCB1-1Delta (MDR-1) gen mutasyonu doğrulanmış köpeklerde kullanmayın • Ciddi nörolojik yan etkilere yol açabileceğinden spinosad (Comfortis ve Trifexis, elanco.us) ile eş zamanlı kullanmayın
Milbemisin oksim,	1–2 mg/kg PO 24 saate bir	Letarji; kusma; titreme ve ataksi gibi nörolojik belirtiler	• Sürü ırklarında ve bunların melezlerinde veya ABCB1-Delta (MDR1) gen mutasyonu doğrulanmış köpeklerde dikkatli kullanın
Moksidektin	0,2–0,5 mg/kg PO 24 saat bir	Letarji; titreme, midriyazis, ataksi, koma, ölüm gibi nörolojik belirtiler	• Sürü ırklarında ve bunların melezlerinde veya ABCB1-1Delta (MDR-1) gen mutasyonu doğrulanmış köpeklerde kullanmayın
Moksidektin + imidakloprid (Advantage Multi for Dogs)	1 tüp/köpek haftalık olarak topikal spot-on	Lokal deri yangısı veya tahrişi, kaşıntı, letarji, iştahsızlık ve hiperaktivite	• 7 haftalıktan büyük köpekler • Sürü ırklarında kullanmayın veya dikkatli kullanın ve bunların melezleri veya ABCB1-Delta (MDR1) gen mutasyonu doğrulanmış köpeklerde kullanmayın
Sarolaner (Simparica)	1 tablet PO 4 hafta ara ile	Kusma, ishal, letarji; titreme, ataksi ve nöbetler gibi nörolojik belirtilere neden olabilir	• Protokolü, etkinliği ve güvenliği belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır • 6 aylıktan büyük köpekler • Üreyen, gebe veya emziren köpeklerde güvenlik değerlendirilmemiştir.
Lotilaner (Credelio™, Elanco)	20 mg/kg PO 1-2 ayda bir	Yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.	

2.2. Tam Kan Sayımından Elde Edilen Bazı İnflamatuvar Belirteçler

Tam kan sayımı, insan ve veteriner hekimliğinde en sık kullanılan ve hızlı bir şekilde uygulanan kan testidir. Genellikle tıbbi değerlendirmenin bir parçası olarak yapılır ve çeşitli bozuklukları tespit etmek ve çok sayıda hastalığı izlemek için kullanılabilir. TKS, farklı kan hücrelerindeki (örneğin lökositler, nötrofiller, lenfositler ve trombositler) değişikliklerin hızlı bir değerlendirmesini sunar (Mehain ve diğerleri, 2019; Rejec ve diğerleri, 2017). TKS parametreleri, inflamatuvar süreçlerle ilişkili birçok hastalık için tanısal biyobelirteçler olarak kullanılabilir (Mehain ve diğerleri, 2019; Rejec ve diğerleri, 2017). Eritrositlerin büyüklüğünün dağılım genişliğini ifade eden RDW, trombosit aktivasyon belirteci olarak tanımlanan MPV inflamasyonu işaret eden parametrelerdir (Altunışık ve diğerleri, 2019). NLO, PLO ve MLO değerleri ise hemogram parametreleri kullanılarak hesaplanmakta olup, son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok hastalıkta inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilecekleri rapor edilmiştir (Akarsu ve Dikker, 2019; Altunışık ve diğerleri, 2019; Asahina ve diğerleri, 2017).

2.2.1. Eritrosit Dağılım Genişliği

Eritrosit dağılım genişliği, boyut ve hacim açısından oldukça heterojen eritrositlerin (RBC) varlığı olarak tanımlanan eritrosit anizositozun bir ölçüsünü temsil eder (Lippi ve diğerleri, 2019). Azalan RDW'nin klinik bir anlamı yoktur; artan değerler ise RBC'lerin büyük boyuttaki varyasyonunun göstergesidir ve dolayısıyla klinik olarak anlamlıdır. RDW, uzun bir süre boyunca talasemi ve demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (Salvagno ve diğerleri, 2015).

Son yıllarda, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve sepsis dahil kritik hastalıklar gibi hematolojik olmayan bozukluklarda RDW'nin rolü ortaya çıkmıştır. Sepsis sırasında, sepsis kademesinin özellikleri olan oksidatif stres ve inflamasyon, hayatta kalma oranının azalmasına ve RBC'lerin olgunlaşmasının baskılanmasına yol açar. Bu da, RBC'lerin dolaşıma erken salınmasına ve sonuç olarak RDW'nin artmasına neden olur (Krishna ve diğerleri, 2021). Spesifik olarak, bir tarafta pro-inflamatuvar sitokinler eritropoetin kaynaklı eritrosit çoğalmasını ve olgunlaşmasını engeller; diğer taraftan oksidatif stres RBC'lerin hayatta kalma oranını azaltır ve büyük olgunlaşmamış RBC'ler üretir (Agnello ve diğerleri, 2021).

Hayvanlarda RDW'nin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin bazı hastalıklarda diagnostik ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. (Fish ve diğerleri, 2019; Garcia-Arce ve diğerleri, 2022; Guglielmini ve diğerleri, 2013; Guglielmini ve diğerleri, 2021; Guglielmini ve diğerleri, 2022; Kim ve diğerleri, 2019; Ludwik ve diğerleri, 2021; Martinez ve diğerleri, 2019; Mazzottave diğerleri, 2016; Neiger ve diğerleri, 2002; Pfeifer ve diğerleri, 2022; Swann ve diğerleri, 2014). Guglielmini ve diğerleri (2022), miksamatoz mitral kapak hastalıklı köpeklerde RDW'nin negatif sonuçların bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir. RDW ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişki köpeklerde yapılan iki retrospektif çalışmada değerlendirilmiştir (Mazzottave diğerleri, 2016; Swann ve diğerleri, 2014). Ayrıca, ek bir çalışma da, bu türde prekapiller pulmoner hipertansiyonunun sık görülen bir nedeni olan kalp kurdu hastalığı (HWD) olan köpeklerde RDW değerlendirilmiştir (Kim ve diğerleri, 2019). Tüm bu çalışmaların sonucunda, RDW'nin diagnostik bilgiler sağlayabileceği ancak pulmoner hipertansiyonun şiddetinin yararlı bir öngörücüsü olmadığı gösterilmiştir (Miglio ve diğerleri, 2023). Mortalite oranı yüksek, ciddi ve karmaşık inflamatuvar bir hastalık olan akut pankreatitli köpeklerde yapılan bir çalışmada ise, RDW'nin negatif sonuçların bağımsız bir öngörücüsü olduğu ve $RDW > \%12,7$ olan köpeklerin, $RDW \leq 12,7$ olan köpeklere göre 5 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğu gösterilmiştir (Guglielmini ve diğerleri, 2022). Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada, farklı hastalıklı köpeklerde (Lenfoma, kronik böbrek hastalığı, pneumoni, hepatik vasküler anomali vb.) sağlıklı köpeklere göre önemli düzeyde yüksek RDW oranları belirlenmiştir (Garcia-Arce ve diğerleri, 2022; Guglielmini ve diğerleri, 2021; Guglielmini ve diğerleri, 2022; Ludwik ve diğerleri, 2021; Martinez ve diğerleri, 2019; Pfeifer ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte dermatolojik problemlili köpeklerde RDW ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.2.2. Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi, rutin kan morfolojisi testi sırasında trombositlerin hacim dağılımına dayanarak hematolojik analizörler tarafından hesaplanan boyutlarının hassas bir ölçümüdür (Sikora ve Kostka, 2005). Fizyolojik koşullarda, MPV, hemostazın sürdürülmesi ve sabit trombosit kütlelerinin korunması ile ilişkili olan trombosit sayısı ile ters orantılıdır (Korniluk ve diğerleri, 2019). Bu, trombositlerin artan üretiminin ortalama hacimlerinde bir azalmaya eşlik ettiği anlamına gelir. Çeşitli patolojilerde, bu fizyolojik oran bozulur. Belirgin şekilde artmış veya anormal trombositopoez, artan aşınma veya aktive edici faktörlerin kan trombositleri üzerindeki

etkisi, MPV ile PLT arasındaki oranlarda değişikliklere yol açabilir (Panasiuk, 2011). Bu nedenle, bu parametrelerin belirli hastalıkların tanısı için kullanılması önerilmiştir (Korniluk ve diğerleri, 2019). MPV trombosit aktivitesi ile ilişkilidir ve bu nedenle trombosit aktivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir (Ntolios ve diğerleri, 2015). Yükselmiş MPV, artmış trombosit agregasyonu, gelişmiş sentez ve tromboksan TXA2 ve β -trom-boglobulin salınımı ile ilişkilidir (Chu ve diğerleri, 2010).

İnsanlarda yapılan çok sayıda çalışma, çeşitli inflamatuvar durumlarda trombosit aktivasyonu için trombosit endekslerinin faydasını araştırmıştır (Aydoğan ve diğerleri, 2015; Günebakmaz ve diğerleri, 2010; Mimidis ve diğerleri, 2004; Ruecker ve diğerleri, 1989; S.H. Chandra, 2013;). Ancak, hayvanlarda bu çalışmalar yetersizdir ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Engelbrecht ve diğerleri, 2021). İnsanlarda yapılan çalışmalarda; akut apandisit, pankreatit, enfeksiyöz endokardit, miyokard enfarktüsü ve sıtma olan kişilerde MPV'de artışlar bildirilmiştir (Aydoğan ve diğerleri, 2015; Günebakmaz ve diğerleri, 2010; Mimidis ve diğerleri, 2004; Ruecker ve diğerleri, 1989; S.H. Chandra, 2013). Ayrıca sepsisli, kritik derecede hasta kişilerde yapılan çok sayıda çalışma, hastaneye yatışta ve yatış sırasında birden fazla zaman noktasında artan MPV'nin daha kötü bir prognoza işaret ettiği sonucuna varmıştır (Gao ve diğerleri, 2014).

Llewellyn ve diğerleri, (2017) cerrahi olarak tedavi edilen septik peritonitli köpeklerde tanıdan sonraki ilk 24 saat içinde MPV'de artış olduğunu ve artan mortalite riskiyle ilişkili tek trombosit parametresinde MPV olduğunu ortaya koymuşlardır. Artan MPV'nin belirgin bir inflamatuvar yanıt varlığıyla ilişkili trombosit aktivasyonunu göstermediğini düşünmüşlerdir (Llewellyn ve diğerleri, 2017). Endotoksemili köpeklerde, MPV'deki artışın, endotoksemi olan köpeklerin tanı ve izlenmesinde kullanılabileceği de gösterilmiştir (Yılmaz ve diğerleri, 2008).

2.2.3. Tam Kan Sayımı Parametre Oranları

Nötrofil lenfosit oranı TKS'dan türetilen yeni inflamatuvar belirteçlerden biridir ve günlük rutinlerde kolayca hesaplanabilir (Ashry ve diğerleri, 2019; Rejec ve diğerleri, 2017). NLO, toplam nötrofil sayısının (segmentli ve bant nötrofiller) lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. İnsan ve Veteriner tıbbında NLO'nun çeşitli hastalıkların tanı, prognoz, tedavi takibi ve şiddetinin değerlendirilmesinde inflamasyon ile ilgili değerli bilgiler sağladığı ve bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Azab ve diğerleri, 2011; Hwang ve diğerleri, 2017; Liu ve diğerleri, 2016; Zhang ve diğerleri, 2016). Köpeklerde NLO, sistemik inflamatuvar yanıt

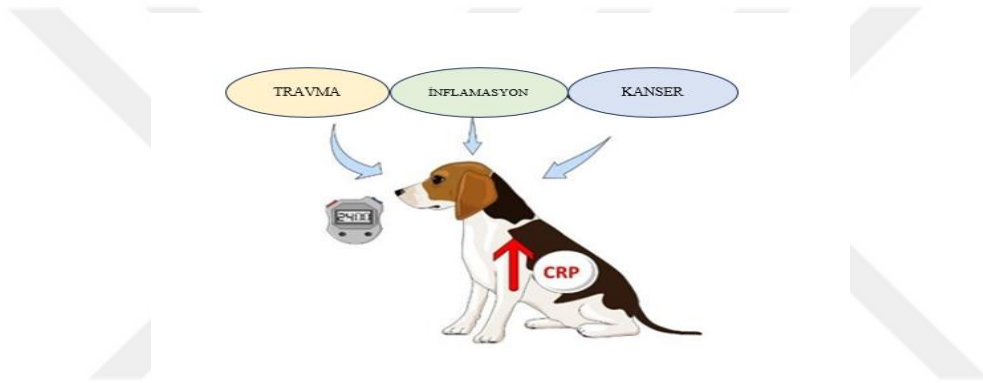
sendromu, septik peritonit, pankreatit etiyolojisi bilinmeyen meningoensefalit, farklı etiyolojili enteropatiler, kalp hastalıkları ve çeşitli tümörlerde değerlendirilmiştir (Becher ve diğerleri, 2021; Natasha ve diğerleri, 2018; Neumann, 2021; Rejec ve diğerleri, 2017; Skor ve diğerleri, 2017). İlginç şekilde, yüksek NLO değerinin sıklıkla daha şiddetli inflamatuvar bir durumla, neoplazi durumunda daha yüksek derece maligniteyle ve genel olarak da daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Arbel ve diğerleri, 2012; Belinchon-Lorenzo ve diğerleri, 2013; Cristobal ve diğerleri, 2022; DeProspero ve diğerleri, 2023; Duràn-Galea ve diğerleri, 2024; Kurtul ve diğerleri, 2014; Neumann, 2021; Park ve diğerleri, 2022; Solano-Galea ve diğerleri, 2011).

Trombosit lenfosit oranı, çeşitli hastalıklarda tanı ve prognoz belirteci olarak kullanılabilen, NLO gibi kolay, ucuz ve hızlı bir inflamatuvar belirteçtir (Lee ve diğerleri, 2018; Ye ve diğerleri, 2019). Trombosit lenfosit oranı, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Köpeklerde çeşitli periodontal, tümöral, viral, kardiyolojik ve yangısal hastalıklar da PLO'nun rolü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Fernández ve Chon, 2018; Neumann, 2021; Pierini ve diğerleri, 2019; Pierini ve diğerleri, 2021; Rejec ve diğerleri, 2017). Ancak, bu çalışmalarda PLO'nun tanı ve prognozundaki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır (Fernández ve Chon, 2018; Neumann, 2021; Pierini ve diğerleri, 2019; Pierini ve diğerleri, 2021; Rejec ve diğerleri, 2017).

Monosit lenfosit oranı da NLO ve PLO gibi TKS'den türetilen bir parametredir. Son zamanlarda, beşeri hekimlikte tümörler, kalp hastalıkları, merkezi sinir sistemi hastalıkları, psikolojik hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklarda belirteç olarak kullanılmaktadır (Angkananard ve diğerleri, 2018; Çakır ve diğerleri, 2015; Erre ve diğerleri, 2019; Jakubowska ve diğerleri, 2020; Kurtul ve diğerleri, 2019; Omichi ve diğerleri, 2017; Qun ve diğerleri, 2017; Xu ve diğerleri, 2019; Yang ve diğerleri, 2017; Yüksel ve diğerleri, 2018). Veteriner hekimlikte monosit lenfosit oranı ile ilgili de sınırlı sayıda çalışma vardır (Alaimo ve diğerleri, 2022; Nwufoh ve diğerleri, 2019; Pierini ve diğerleri, 2021; Yazlık ve diğerleri, 2022). MLO, pyometra, immün ilişkili hemolitik anemi, sarkoptik uyuz, SIRS ve sepsis bulunan köpeklerde incelenmiştir. Bu çalışmaların bazılarında MLO'nin tanıs ve prognostik rolü ortaya konmuştur (Alaimo ve diğerleri, 2022; Pierini ve diğerleri, 2021; Yazlık ve diğerleri, 2022).

2.3. C-Reaktif Protein

Biyobelirteçler, çoğunlukla kanda kolayca ölçülebilenler olmak üzere veteriner hekimlikte geniş çapta tartışılmaktadır. Ancak özellikle inflamatuvar bozukluklarda en hassas ve spesifik olanı bulmak çoğu zaman imkansızdır. Akut faz yanıtı (AFY), yaralanmalar, enfeksiyon, neoplazi ve diğer patolojiler gibi homeostaz bozukluklarının neden olduğu ilk spesifik olmayan sistemik reaksiyondur (Şekil 4). Böyle bir uyarıdan sonra, akut faz proteinleri çoğunlukla karaciğerden kan dolaşımına salınırlar. Bu nedenle, bu proteinlerin kan konsantrasyonlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi, devam eden sistemik inflamasyonun gerçek zamanlı bir göstergesi gibi görünmektedir (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022).



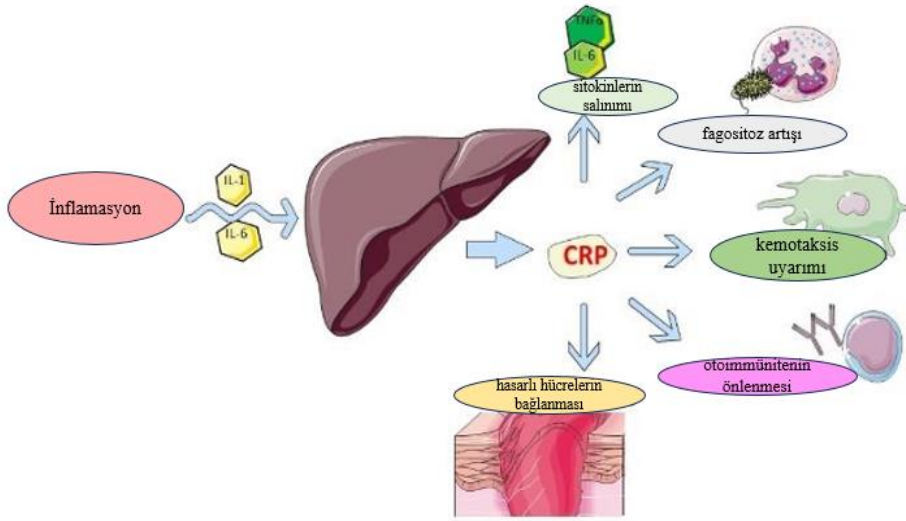
Şekil 4. Akut faz yanıtı indükleyen faktörler (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

Akut faz proteinleri, inflamatuvar sitokinlere (örn., IL-1, IL-6, TNF) yanıt olarak konsantrasyonu minimum %25 değişen proteinlerdir; konsantrasyonun sırasıyla artmasına veya azalmasına bağlı olarak pozitif veya negatif olarak kabul edilmektedirler (Casella ve diğerleri, 2013; Ceron ve diğerleri, 2005). Ek olarak, büyüklüklerine göre majör (10-1000 kat artan, saldırıdan 24-48 saat sonra zirveye ulaşan AFP'ler), orta (5-10 kat, olaydan 48-72 saat sonra zirveye ulaşan) ve minör (2 kattan az artış) olarak sınıflandırılırlar. AFP'ler, diğerlerinin yanı sıra fagositozun teşvik edilmesi, sitokin üretiminin indüklenmesi, kemotaksisin inhibisyonu ve nötrofil fonksiyonunun modülasyonu gibi çeşitli anti-inflamatuvar ve immunomodülatör fonksiyonları paylaşır (Casella ve diğerleri, 2013; Ceron ve diğerleri, 2005).

Akut faz proteinlerindeki değişiklikler türe özgüdür. CRP, köpeklerde önemli bir pozitif AFP'dir ve bu türde major AFP olarak kabul edilir (McClure ve diğerleri, 2013). Köpek CRP'sinin

moleküler ağırlığı yaklaşık 100 kDa'dır ve her biri yaklaşık 20 kDa'lık görünür molekül ağırlığına (MW) sahip 5 alt birimden oluşur (Jasensky ve diğerleri, 2014). Çoğunlukla IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) gibi sitokinler tarafından proinflamatuvar uyarımdan sonra üretilir (Paul ve diğerleri, 2011). CRP'nin kan konsantrasyonu, inflamatuvar uyarıdan sonraki 4-6 saat içinde çarpıcı biçimde değişir ve yaklaşık 24-48 saat sonra maksimum konsantrasyonuna ulaşır; bu, çoğu durumda doku travmasının fiziksel derecesini yansıtır. CRP'nin biyolojik fonksiyonlarından bazıları Şekil 5'te gösterilmektedir. Düşük özgüllüğü nedeniyle CRP'deki artış etiyolojik tanının bir göstergesi olarak düşünülmemelidir. Bununla birlikte oldukça duyarlıdır ve subklinik hastalık varlığında büyük tanısal değere sahiptir (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

Köpeklerde çeşitli inflamatuvar veya inflamatuvar olmayan durumlarda CRP konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. (Asawakarn ve diğerleri, 2021; Canonne ve diğerleri, 2021; delaFuente ve diğerleri, 2012; Fransson ve diğerleri, 2004; Grobman ve diğerleri, 2017; Holm ve diğerleri, 2004; Ndung'u ve diğerleri, 1991; Martínez- Lee ve diğerleri, 2021; Matijatko ve diğerleri, 2007; McCann ve diğerleri, 2008; McClure ve diğerleri, 2013; Mitchell ve diğerleri, 2009; Nye ve diğerleri, 2020; Subiela ve diğerleri, 2002; Yamamoto ve diğerleri, 1994). Demodikozisli köpeklerde yapılan çalışmalarda ise generalize demodikozisin, sistemik bir reaksiyon meydana getirdiği ve buna bağlı olarak da CRP ve haptoglobin (Hp) gibi AFP konsantrasyonlarında artışlara neden olduğu gösterilmiştir (Martinez-Subiela ve diğerleri, 2014; Ulutaş ve diğerleri, 2011). Martinez-Subiela ve diğerleri (2014), akut faz tepkisinin lokalize demodikoziste değil, generalize demodikoziste meydana geldiğini ve bu nedenle generalize demodikozisli köpeklerde serum CRP konsantrasyonunda önemli artışlar gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Akut faz tepkisinin parazitin neden olduğu doku hasarına bağlı olarak foliküler epitelden inflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir (Gallo ve Lovász ve diğerleri, 2017; Martinez-Subiela ve diğerleri, 2014; Nakatsuji, 2011). Ayrıca, Jaheen ve diğerleri (2022) ile Salem ve diğerleri (2020) de demodikozisli köpeklerde ortalama CRP konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 5. CRP'nin bazı biyolojik fonksiyonları (Malin ve Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

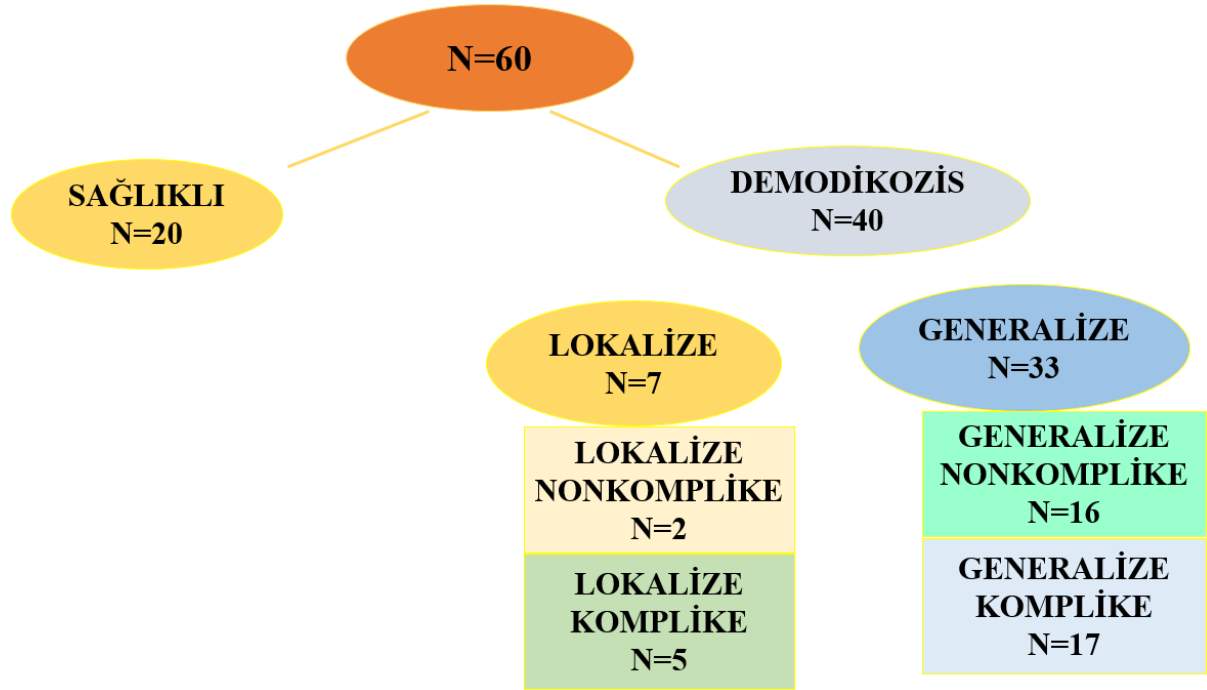
Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (ADÜ - HADYEK) 18.08.2022 tarihi ve 64583101 / 2022 / 72 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Ağustos 2022 ve Haziran 2024 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Polikliniklerine getirilen sağlıklı ve demodikozisli 4 ay - 8 yıl yaş aralığında farklı ırklardan ve her iki cinsiyetten toplam 60 köpek (20 sağlıklı ve 40 demodikozisli) oluşturdu. Çalışmaya katılan her bir köpek için hasta sahiplerinden onay alındı ve "Bilgi Onam Formu" (Ek 2) imzalatıldı.

Çalışmaya dâhil edilen köpeklerin eşkâlleri, medikal geçmişleri, anamnez bilgileri, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar analiz sonuçları kayıt altına alındı (Ek 3). Sağlıklı köpekler aşı, genel kontrol ve elektif cerrahi (ovariorhistrektomi ve kastrasyon) amacıyla getirilen köpeklerden seçildi. Bu köpekler, klinik ve hematolojik muayeneler sonucunda sağlıklı kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Hasta köpekler deri kazıntılarının mikroskopik incelemesinde *Demodex canis* akarının pozitif olması esasına göre seçildi.

Çalışmaya dahil edilen köpekler sağlıklı grup ve demodikozis grubu olmak üzere 2'ye ayrıldı. Demodikozis grubundaki köpekler lezyonların dağılımına, kapladığı alana ve lezyon sayısına göre Lokalize ve Generalize gruplara bölündü. Lokalize ve Generalize gruplarındaki köpekler de, piyoderma varlığına göre lokalize nonkomplike (LN), lokalize komplike (LK), generalize nonkomplike (GNK) ve generalize komplike (GK) alt gruplarına ayrıldı (Şekil 6). Ayrıca, bu gruptaki köpeklerin, klinik skor sistemi kullanılarak hastalıklarının şiddetide belirlendi (Dengler ve diğerleri, 2021). Eş zamanlı farklı hastalığı ve kronik inflamasyonu olan köpekler ile son 30 gün içerisinde antiinflamatuvar ilaç kullanan köpekler çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 6. Çalışma grupları

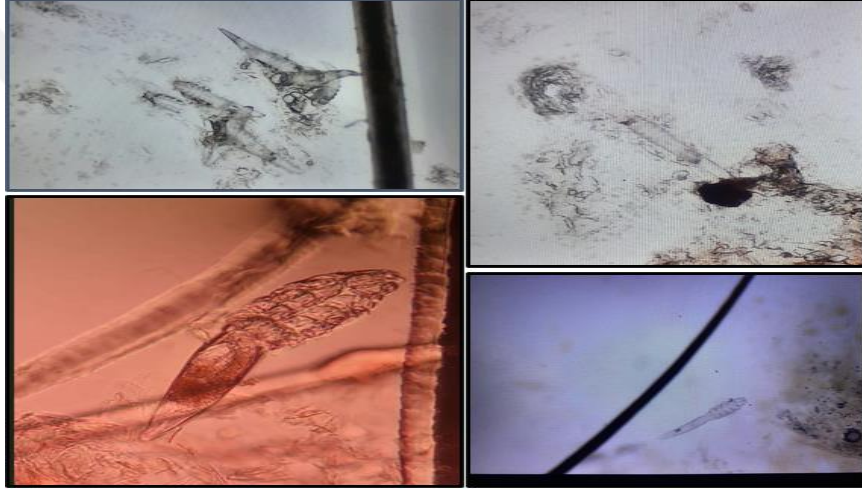
3.2. Yöntem

3.2.1. Dermatolojik tanı testleri

Köpeklerden hem yüzeysel hem de derin deri kazıntıları alındı (Resim 5). Deri kazıntıları, özellikle kabuklu papüller veya pullu alanlar içeren ekskoriyasyon ve travma nedeniyle bozulmamış lezyon bölgelerinden elde edildi. Derin deri kazıntıları, etkilenen bölgenin 1 cm² 'lik alanlarından steril bistürü ucu ile kılcal kanama elde edilene kadar kazınması ile elde edildi. (Generalize hastalıklı köpeklerde en az 4 farklı bölgeden örnek alındı). Kazıntı alınan deri, etkenleri daha iyi açığa çıkarabilmek için kazıma öncesinde ve sırasında sıkıldı. Alınan kazıntı örnekleri 1 damla sıvı parafin damlatılmış lam üzerine alınarak düşük büyütme (x4- x10) ışık mikroskobu ile incelendi. Birden fazla demodex akarının görülmesi ile demodikozis tanısı konuldu (Resim 6) (Mueller ve diğerleri, 2020).

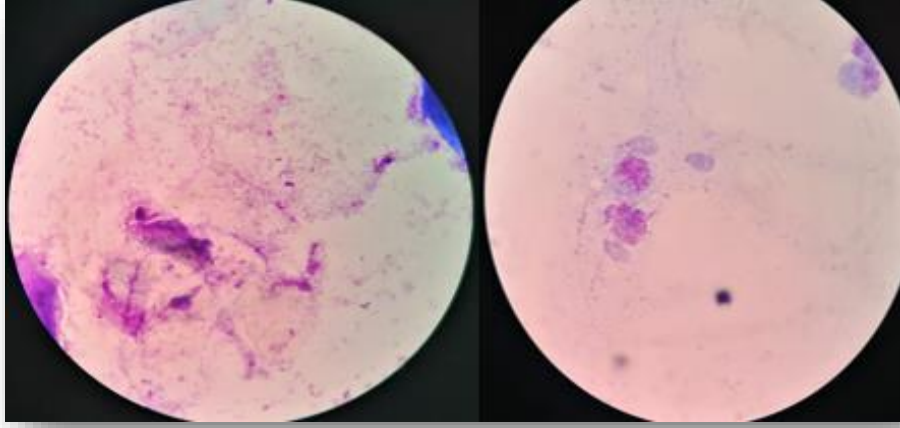


Resim 5. Derin ve yüzeysel deri kazıntılarının alınması



Resim 6. *Demodex canis*'in mikroskopik görünümü

Demodikozis tanısı konulan köpeklerin lezyonlu bölgelerinden kuru ve %0,9 NaCl ile nemlendirilmiş sıvap yardımı ile sitoloji örnekleri alındı. Alınan örnekler bir lam üzerine uygulandı ve Wright-Giemsa boyası ile boyandı. Daha sonra preparatlar x100'lük objektif altında ışık mikroskopunda incelendi. En az bir preparatta nötrofillerin ve hücre içi bakterilerin görülmesi ile piyoderma tanısı konuldu ve bu köpekler komplike gruplara dahil edildi.



Resim 7. Piyodermalı köpeklerden alınan sitoloji örnekleri.

3.2.2. Klinik Skorlama

Demodikozis tanısı konulan 40 köpeğin detaylı klinik muayenesi yapıldı ve hasta sahipleri ile birlikte dermatoloji hastası bilgi formu (Ek-3) dolduruldu. Ayrıca hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılmak amacıyla klinik skorlama sistemi değerlendirme formu (Ek-4) oluşturuldu. Klinik skorlamada kullanılan puanlama sistemi 36 vücut bölgesini içerdi. Her bölgeye sırasıyla eritem, komedon/papül/püstül, foliküler döküntü/pul/kabuk ve alopesiyi ölçmek için puanlar verildi. Lezyonlar yok (0), hafif (1-2), orta (3-4) ve şiddetli (5-6) arasında derecelendirildi. Tüm bireysel puanlar toplanarak genel puan belirlendi. Demodikozisli köpeklerde klinik skorlama sisteminde değerlendirilen lezyonların değişen derecelerdeki şiddeti Resim 8-11’de sunulmuştur.



Resim 8. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde eritem örnekleri.



Resim 9. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde papül örnekleri.



Resim 10. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde kabuklanma örnekleri.



Resim 11. Hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen köpeklerde alopesi örnekleri.

3.2.3. Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya dahil edilen köpeklerden kan örnekleri *Vena cephalica antebrachii*'den antikoagulanlı tüplere (EDTA) ve düz kan tüplerine alındı. Antikoagulanlı tüplere alınan kan örneklerinden Abacus Vet 5 (Diatron M1 LTD, Macaristan) hematoloji cihazı ile 15'dk içerisinde tam kan sayımları yapıldı. RDW ve MPV direkt olarak TKS çıktısından okunarak kaydedildi. NLO; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi, PLO; mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle ve MLO; mutlak monosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

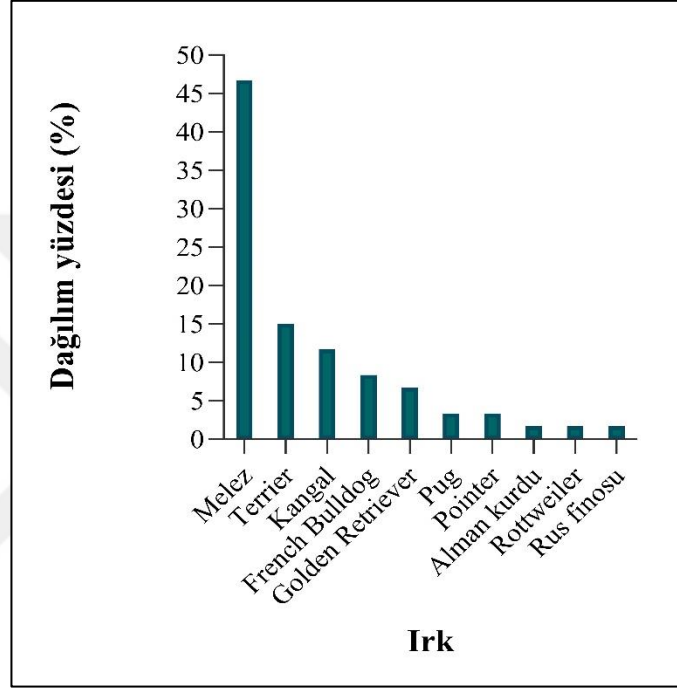
Köpeklerden serum tüplerine alınan kan örnekleri, 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak CRP analizi için -20°C' de saklandı. Serum CRP konsantrasyonu Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında analiz edildi. Serum CRP konsantrasyonu, solid sandwich ELISA ticari test kiti (Bioassay Technology Laboratory, Çin) ile spesifik monoklonal antikor teknolojisi ELISA reader (Optic Ivymen System, İspanya) cihazında üretici firmanın önerdiği çalışma prensibi kullanılarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Demodikozisli ve sağlıklı hayvan gruplarından elde edilen sayısal verilerin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi SPSS paket programı 19.0 (SPSS, Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edildi. Verilerin median, aritmetik ortalama ($\bar{x}$), minimum-maksimum (min.-max.), Interquartile Range (IQR) ve standart sapma ($\pm$ SD) değerleri belirlendi. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin 2'li grup ortalamalarının karşılaştırmalarında bağımsız gruplar için student-t testi, 2'den fazla grubun parametrelerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilere transformasyon uygulandı. Transformasyon sonrası normal dağılım sağlamayan parametrelerin ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi, 2'den fazla grubun parametrelerinin karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal Wallis testi kullanıldı. TKS'dan elde edilen parametreler ve CRP değeri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon katsayısı (ρ) hesaplandı. $P < 0,05$ değerindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 köpeğin ırk dağılımları Şekil 7’de ve ırkların sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli gruplara göre dağılımı tablo 5’te gösterilmiştir.



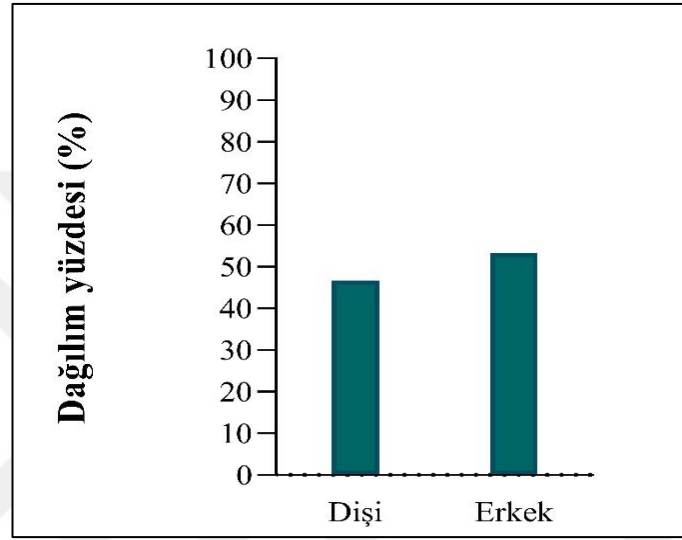
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin ırk dağılımları

Tablo 5. Sağlıklı, lokalize ve generalize gruplarda ırk dağılımları

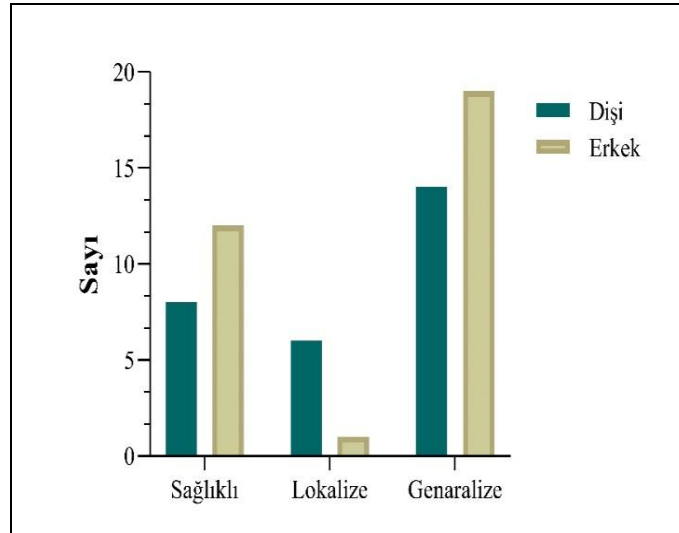
İrk	Sağlıklı	Lokalize	Generalize	N
Melez ırk	3	6	19	28
Terrier	6	-	3	9
Kangal	3	-	4	7
French Bulldog	3	-	2	5
Golden Retriever	2	-	2	4
Pug	-	-	2	2
Pointer	2	-	-	2
Alman Kurdu	-	-	1	1
Rottweiler	-	1	-	1
Rus finosu	1	-	-	1

Çalışma grubunun çoğunluğu melez ırk köpeklerden (n=28) oluştu. Bunları Terrier (n= 9), Kangal (n= 7), French Bulldog (n= 5), Golden Retriever (n= 4), Pug (n= 2), Pointer (n=2), Alman Kurdu (n= 1), Rottweiler (n=1) ve Rus finosu (n=1) ırkı köpekler takip etti. Generalize ve Lokalize grubun çoğunluğunu melez ırk köpekler oluştururken (sırasıyla n=19 ve n= 6), Sağlıklı grupta ise Terrier ırkı köpekler çoğunlukta idi (n=6).

Sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli toplam 60 köpeğin cinsiyet dağılımları Şekil 8’de ve cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin cinsiyet dağılımları



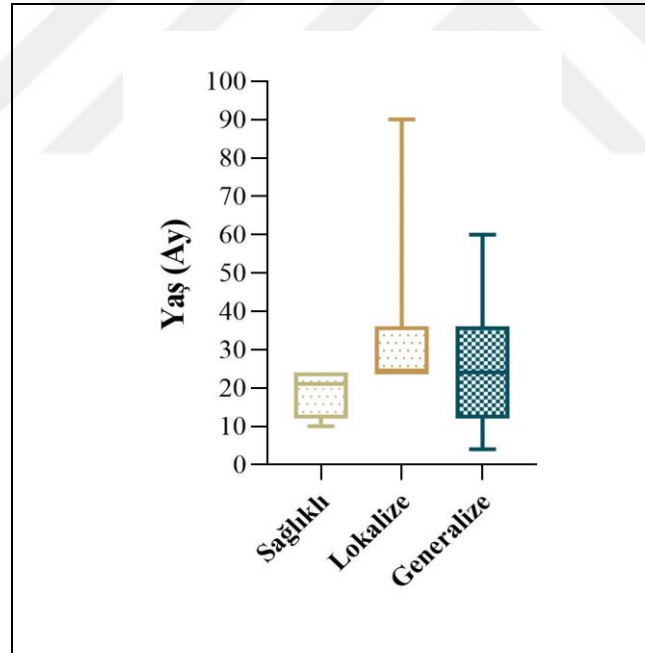
Şekil 9. Sağlıklı, lokalize ve generalize gruplarda cinsiyet dağılımları

Toplam 60 köpeğin 32 (% 53,3)'si erkek ve 28 (% 46)'i dişiydi. Sağlıklı ve Generalize grupta erkek köpekler çoğunlukta (sırasıyla; 12 erkek, 8 dişi ve 19 erkek, 14 dişi), Lokalize grupta dişi köpekler çoğunlukta (1 erkek, 6 dişi).

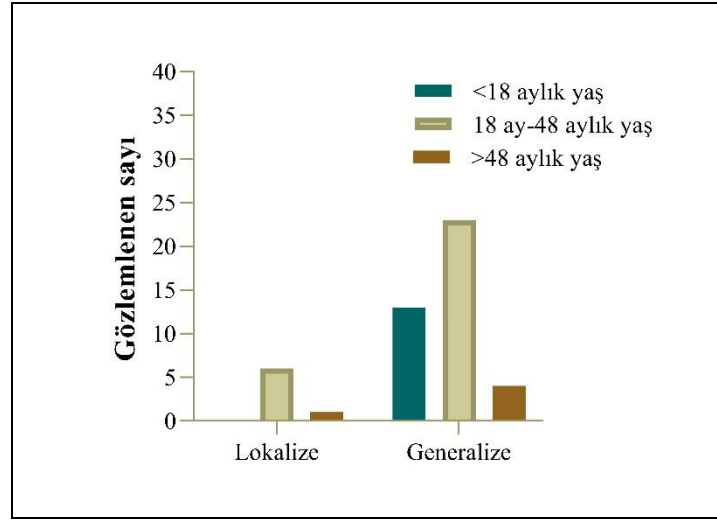
Çalışmaya dahil edilen sağlıklı, lokalize ve generalize gruplardaki köpeklerin yaşlarının tanımlayıcı istatistikleri tablo 6 ve şekil 10'da, juvenil ve yetişkin başlangıçlı köpeklerin lokalize ve generalize gruba dağılımları şekil 11'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli köpeklerin yaşlarının tanımlayıcı istatistikleri

Parametreler		Sağlıklı	Lokalize	Generalize
YAŞ (Ay)	$\bar{x} \pm SD$	17,40 $\pm$ 6,64	37,71 $\pm$ 26,32	24,97 $\pm$ 14,83
	Median	18	24	24
	Min-Max	7-24	24-96	4-60
	IQR	12	12	24



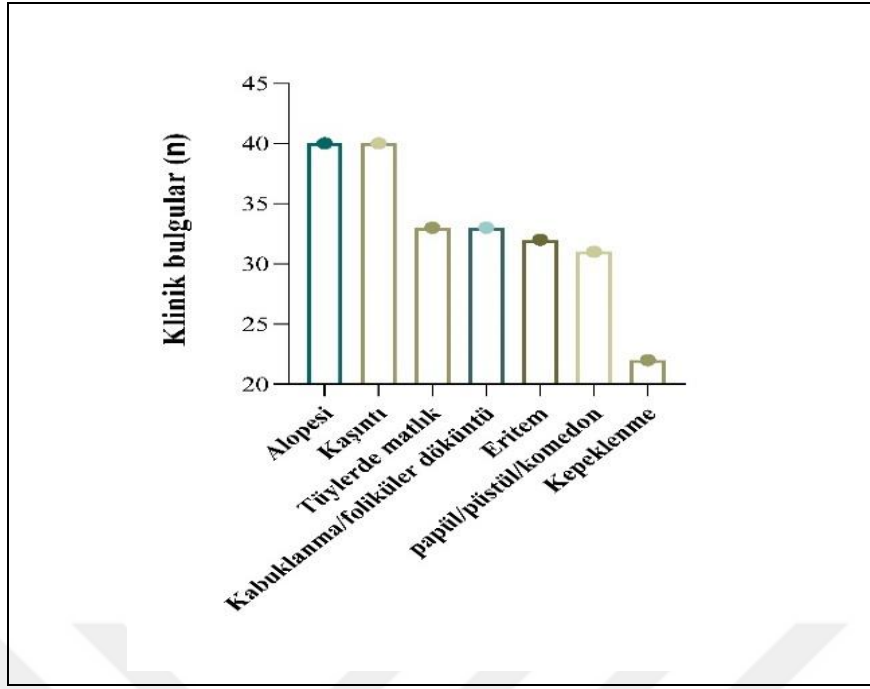
Şekil 10. Sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli köpeklerin yaş ortalamaları



Şekil 11. Demodikozisli gruptaki köpeklerin yaş dağılımı.

Çalışmaya katılan köpeklerin ortalama yaşı $23,93 \pm 15,42$ (4 ay-96 ay) ay olarak belirlendi. Sağlıklı grupta bulunan köpeklerin en küçüğü 7 aylık yaşıta, en büyüğü ise 24 aylık (2 yaş) yaşıta (ortalama $17,40 \pm 6,64$) iken demodikozisli köpeklerin yaşı 4-96 aylık arasında değişiyordu ($27,20 \pm 17,64$). Lokalize grupta yer alan köpeklerin tamamı yetişkindi ($37,71 \pm 26,32$) ve en küçüğü 24 aylık (2 yaş) iken en büyüğü ise 96 aylıktı (8 yaş). Generalize grubun ortalama yaşı $24,97 \pm 14,83$ aydı. En küçüğü 4 aylık yaşıta, en büyüğü ise 60 aylıktı (5 yaş). Lokalize gruptaki köpeklerden 1 tanesi yetişkin başlangıçlı demodikozisli iken generalize grupta 4 köpek yetişkin başlangıçlıydı. Generalize gruptaki 33 köpekten 13'ünü juvenil başlangıçlı köpekler oluştururken lokalize grupta juvenil başlangıçlı köpek yoktu.

Generalize gruptaki köpeklerin ortalama klinik skoru $296,91 \pm 93,21$ (137-487), Lokalize gruptaki köpeklerin ortalama klinik skoru ise $38,14 \pm 43$ (15-64) olarak belirlendi. Alt gruplar değerlendirildiğinde klinik skor LNK grubunda $21 \pm 2,83$; LK grubunda $45 \pm 18,45$; GNK grubunda $257 \pm 60,88$ ve GK grubunda $334,47 \pm 103,98$ olarak kaydedildi. GK grubunun klinik skoru GNK grubuna ($p=0,041$) ve LK grubuna ($p=0,000$) göre anlamlı düzeyde yüksekti. LNK grubundaki köpek sayısı az olduğu için, istatistiksel olarak değerlendirilmedi. Ancak, bu grubun ortalama klinik skoru diğer 3 gruba göre sayısal olarak düşüktü. Çalışmaya dahil edilen köpeklerde hastalığın yaygınlığı ve klinik skor dikkate alındığında LNK grubu hafif şiddetli, LK grubu hafif-orta şiddetli, GNK grubu orta şiddetli ve GK grubu ise şiddetli hastalıklı olarak değerlendirildi. Demodikozisli köpeklerde görülen ve klinik skorlamada kullanılan bulgular Şekil 12'de sunulmuştur.



Şekil 12. Demodikozisli köpeklerde klinik skorumda kullanılan dermatolojik bulgular.

Sağlıklı ve demodikozis grubundaki köpeklerin tam kan sayımından elde edilen bazı parametreler (WBC, lenfosit, monosit, nötrofil, RBC, HGB, HCT, RDW, PLT ve MPV) ve istatistiksel farklılıkları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sağlıklı ve demodikozisli gruplarda bazı hematolojik parametreler ve istatistiksel değerlendirmeleri

Parametreler		Sağlıklı	Demodikozis	p
WBC ($\times 10^9/L$)	$\bar{x} \pm SD$	11,93 $\pm$ 3,32	12,54 $\pm$ 4,11	p > 0,05
	Median	12,55	11,80	
	Min-Max	5,70 – 16,20	6,09 – 23,70	
	IQR	6,20	5,01	
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	$\bar{x} \pm SD$	3,22 $\pm$ 1,09	3,19 $\pm$ 1,78	p > 0,05
	Median	3,40	2,75	
	Min-Max	1,40 – 4,70	0,54 – 8,60	
	IQR	2,20	2,62	
Monosit ($\times 10^9/L$)	$\bar{x} \pm SD$	0,74 $\pm$ 0,41	0,74 $\pm$ 0,42	p > 0,05
	Median	0,70	0,70	
	Min-Max	0,30 – 1,60	0,10 – 2,00	
	IQR	0,50	0,48	
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	$\bar{x} \pm SD$	9,07 $\pm$ 0,77	10,86 $\pm$ 3,56*	P = 0,041
	Median	9,02	10,22	
	Min-Max	7,98 – 10,45	5,27 – 20,52	
	IQR	1,34	4,34	
RBC ($\times 10^{12}/L$)	$\bar{x} \pm SD$	6,70 $\pm$ 0,65	6,46 $\pm$ 1,27	p > 0,05
	Median	6,73	6,16	
	Min-Max	5,56 – 7,72	4,22 – 9,07	
	IQR.	0,98	1,73	
HGB (g/L)	$\bar{x} \pm SD$	14,50 $\pm$ 1,11	13,68 $\pm$ 2,83	p > 0,05
	Median	14,55	13,40	
	Min-Max	12,60 - 16,10	8,70 -17,80	
	IQR	2,03	4,90	
HCT (%)	$\bar{x} \pm SD$	45,91 $\pm$ 2,66	44,77 $\pm$ 8,81	p > 0,05
	Median	46,00	42,20	
	Min-Max	40,10 – 49,80	30,50 – 57,20	
	IQR	3,85	14,86	
RDW (%)	$\bar{x} \pm SD$	12,40 $\pm$ 1,09	13,04 $\pm$ 2,55	p > 0,05
	Median	12,05	12,50	
	Min-Max	11,00 – 14,30	10,30 – 20,80	
	IQR	2,03	3,32	
PLT ($\times 10^9/L$)	$\bar{x} \pm SD$	312,20 $\pm$ 57,87	264,92 $\pm$ 173,60	p > 0,05
	Median	314,00	284,00	
	Min-Max	215,00 – 395,00	19,00 – 616,00	
	IQR.	100,75	319,00	
MPV (fL)	$\bar{x} \pm SD$	8,71 $\pm$ 1,11	9,06 $\pm$ 1,44	p > 0,05
	Median	8,85	9,00	
	Min-Max	6,80 – 10,40	6,40 – 11,70	
	IQR.	1,97	2,22	

Sağlıklı ve demodikozis gruplarının hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında, demodikozis grubunun ortanca nötrofil sayısı sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,041$). Bununla birlikte, demodikozisli köpeklerdeki nötrofil sayısı köpekler için bildirilen referans değerler aralığındaydı. WBC, lenfosit, monosit, RBC, HGB, HCT, RDW, PLT ve MPV değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

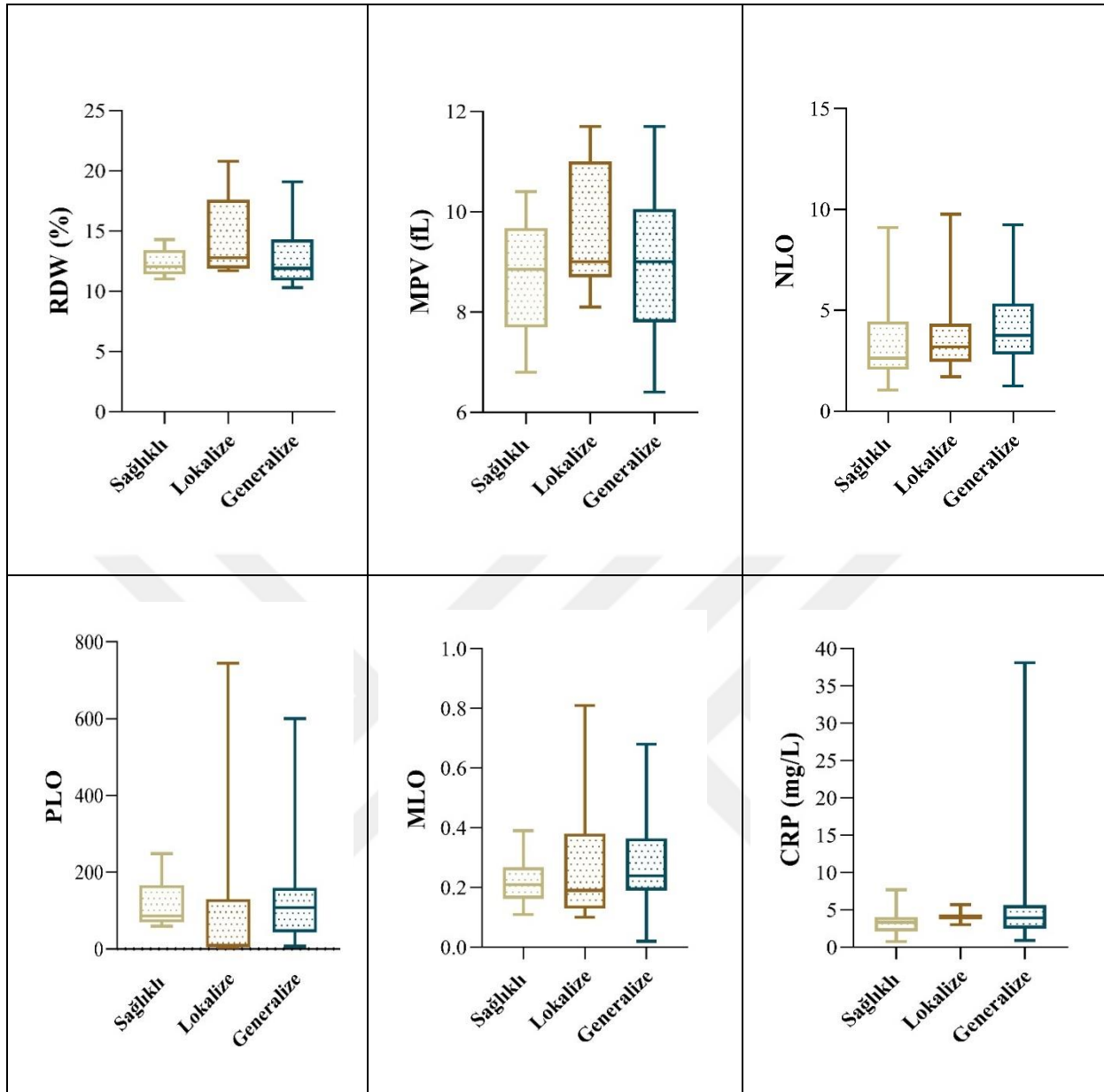
Sağlıklı ve demodikozis gruplarındaki köpeklerin serum CRP konsantrasyonu ile tam kan sayımından hesaplanan yangısal parametreler olan NLO, PLO ve MLO değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı ve demodikozisli grupların NLO, PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları.

Parametreler		Sağlıklı	Demodikozis	p
NLO	$\bar{x} \pm SD$	$3,36 \pm 1,96$	$4,27 \pm 2,14^*$	P=0,045
	Median	2,63	3,75	
	Min-Max	1,05 – 9,11	1,26 – 9,77	
	IQR	2,36	2,53	
PLO	$\bar{x} \pm SD$	$113,82 \pm 58,87$	$129,70 \pm 152,43$	$p>0,05$
	Median	86,03	101,14	
	Min-Max	59,77 – 248,00	3,75 – 744,44	
	IQR	96,78	115,85	
MLO	$\bar{x} \pm SD$	$0,22 \pm 0,08$	$0,27 \pm 0,16$	$p>0,05$
	Median	0,21	0,24	
	Min-Max	0,11 – 0,39	0,02 – 0,81	
	IQR	0,11	0,22	
CRP (mg/L)	$\bar{x} \pm SD$	$3,64 \pm 1,95$	$5,95 \pm 7,35$	$p>0,05$
	Median	3,35	4,07	
	Min-Max	0,78-7,73	0,91 – 38,10	
	IQR	1,89	2,58	

Sağlıklı ve demodikozis gruplarının PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), demodikozis grubunun NLO değeri sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,045$).

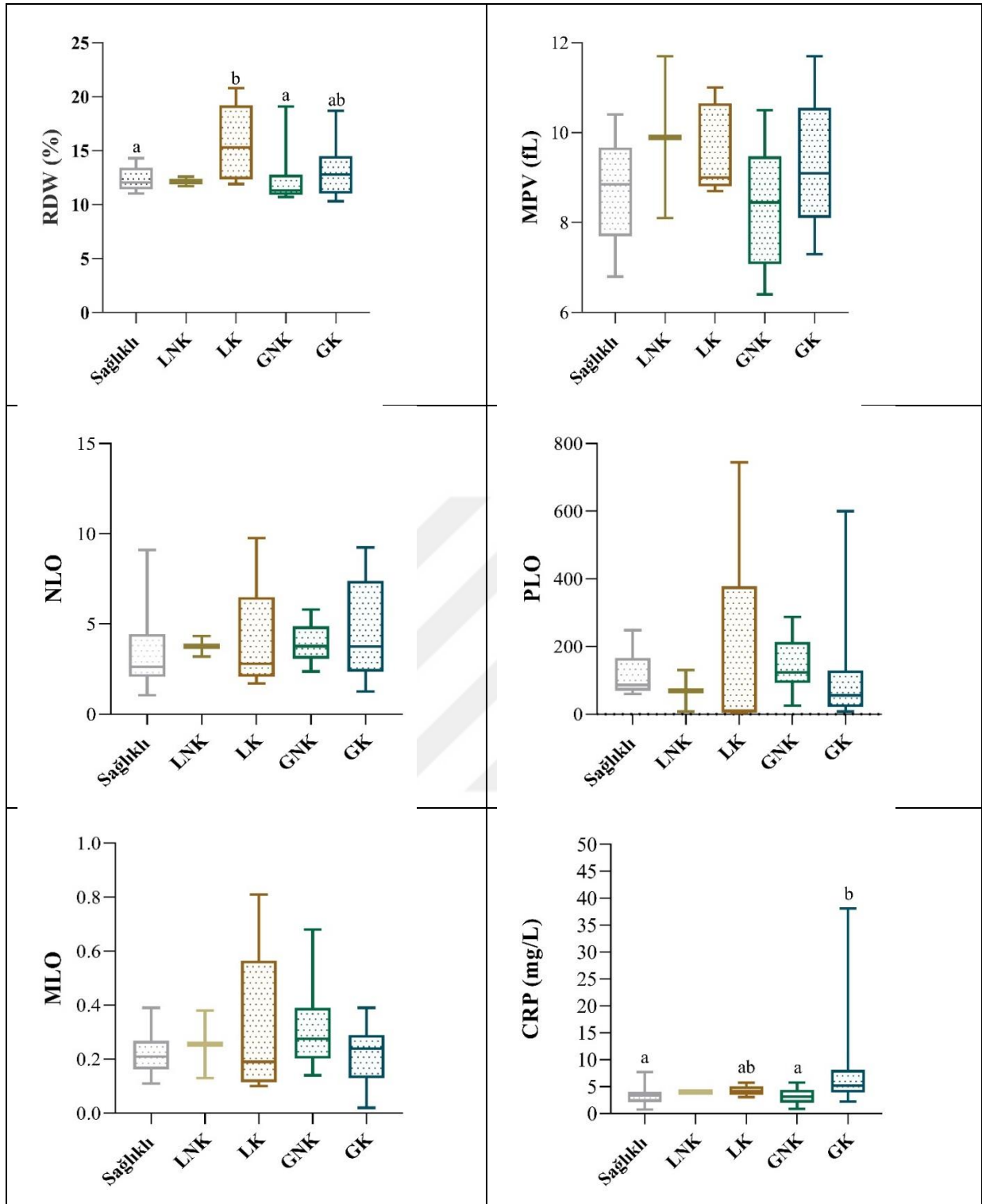
Hastalığın yaygınlığına göre lokalize ve generalize demodikozisli olarak 2 gruba ayrılan köpeklerin RDW, MPV, NLO, PLO, MLO VE CRP konsantrasyonları ile istatistiksel değerlendirmeleri Şekil 13’te sunulmuştur.



Şekil 13. Lokalize ve generalize gruplarda RDW, MPV, NLO, PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları.

Sağlıklı, lokalize ve generalize grupların ortanca RDW, MPV değerleri ile NLO, PLO, MLO ve CRP konsantrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel bir önem bulunamadı (Her parametre için $p > 0,05$).

Sağlıklı, LNK, LK, GNK ve GK gruplarının RDW, MPV, NLO, PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları ve istatistiksel değerlendirmeleri Şekil 14’de sunulmuştur. Ancak, LNK grubundaki köpek sayısı istatistiksel olarak değerlendirilemeyecek kadar az ($n=2$) olduğu için, yapılan tüm analizlerde bu grup dikkate alınmamıştır ve yalnızca tanımlayıcı istatistiksel verileri gösterilmiştir.



Şekil 14. Sağlıklı, LNK, LK, GNK ve GK gruplarının RDW, MPV, NLO, PLO, MLO değerleri, serum CRP konsantrasyonları ve istatistiksel değerlendirmeleri.

Sağlıklı LK, GNK ve GK gruplarının MPV, NLO, PLO ve MLO değerleri arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). LK grubunun ortalama RDW değeri sağlıklı ($p=0,013$) ve GNK ($p=0,012$) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bununla birlikte

GK grubunun serum CRP konsantrasyonu sağlıklı ($p= 0,026$) ve GNK ($p=0,022$) gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksekti. GK ve LK gruplarının serum CRP konsantrasyonlarında ise önemli bir fark belirlenmedi ($p>0,05$). Serum CRP konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında ise zayıf anlamlı bir ilişki belirlendi ($\rho = 0,354$, $p= 0,025$). Bununla birlikte hastalığın şiddeti ile RDW, MPV, NLO, PLO ve MLO arasında bir ilişki belirlenmedi ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Dermatolojik problemler, küçük hayvan hekimliğinde veteriner hekimlerin en sık karşılaştığı ve çözülmesi en zor problemlerden biridir. Köpek pratiğinde en yaygın görülen dermatolojik problemlerden biri de demodikozisdir (Mueller ve diğerleri, 2012). Demodikozis, parazitolojik kökenli inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve konakçıya özgü Demodex türleri tarafından meydana getirilir (Elston, 2010; Lacey ve Tseng, 2009). Köpek demodikozisi, prognostik tavsiyeye yardımcı olmak, tanı ve yönetim yaklaşımlarına rehberlik etmek için genellikle başlangıç yaşına göre juvenil veya erişkin başlangıçlı ve hastalığın yaygınlığına göre de lokalize veya generalize demodikozis olarak sınıflandırılır (Mueller ve diğerleri, 2012). Köpeklerde lokalize veya generalize demodikozis de farklı immünolojik tepkiler görülür. Generalize demodikozis oldukça şiddetlidir ve genellikle sekonder bakteriyel deri enfeksiyonları ile birlikte seyreder. Köpeklerde yapılan çalışmalar, generalize demodikozisin sistemik bir reaksiyon meydana getirdiğini ve buna bağlı olarak da inflamatuvar belirteç olan serum CRP ve Hp gibi AFP konsantrasyonlarında artışlara neden olduğunu göstermiştir (Martinez-Subiela ve diğerleri, 2014; Ulutaş ve diğerleri, 2011). NLO, PLO, MLO, RDW ve MPV’de tam kan sayımından elde edilen ve son dönemde Beşeri ve Veteriner hekimlikte birçok hastalıkta tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılan inflamatuvar kan parametreleridir (Altunışık ve diğerleri, 2019). Köpeklerde farklı hastalıklarda bu parametrelerden bazılarının tanısal ve prognostik önemini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Alaimo ve diğerleri, 2022; Becher ve diğerleri, 2021; Natasha ve diğerleri, 2018; Neumann, 2021; Nwufoh ve diğerleri, 2019; Pierini ve diğerleri, 2021; Rejec ve diğerleri, 2017; Skor ve diğerleri, 2017; Yazlık ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte, köpeklerin en yaygın yangısal deri hastalığı olan ve oldukça sık görülen demodikoziste, TKS’dan elde edilen bu parametreler ile ilişkili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmada demodikozisli köpeklerde NLO, PLO, MLO, RDW ve MPV’nin klinik ve diagnostik önemleri ile hastalığın şiddeti ile bu parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Demodikozisli köpeklerde, yaş, ırk, cinsiyet gibi risk faktörlerini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (O’Neill ve diğerleri, 2020). Yaş ile ilişkili çalışmaların çoğu hastalığın başlangıç yaşına odaklanmıştır (Miller ve diğerleri, 2013; O’Neill ve diğerleri, 2020; Plant ve diğerleri, 2010). Juvenil başlangıçlı demodikozis, genellikle ilk kez yavru veya genç erişkin köpeklerde (3-18 aylık yaş) görülürken, yetişkin başlangıçlı demodikozis ise genellikle ilk kez 4 yaşından sonra görülür (Miller ve diğerleri, 2013). Köpeklerdeki demodikozis vakalarının

çoğunun juvenil başlangıçlı olduğu bildirilmektedir (Miller ve diğerleri, 2013; Nayak ve diğerleri, 1997; O'Neill ve diğerleri, 2020). O'Neill ve diğerleri (2020), genel köpek popülasyonunda yaptıkları çalışmada, demodikozis vakalarının %79,6'sının 1,5 yaşın altındaki köpeklerde görüldüğünü ve iki yaşın altındaki köpeklerde demodikozisin bir yıllık dönem prevalansının (%0,48), 4 yaş üzerindeki köpeklere (%0,05) göre 10 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Uzman dermatoloji hizmeti veren bir eğitim hastanesi popülasyonunda yapılan büyük ölçekli farklı bir çalışmada ise, demodikozis tanısı konulan köpeklerin %56'sının 1,5 yaşın altında olduğu bildirmiştir (Bowden ve diğerleri, 2018). Ayrıca, bazı araştırmacılar da demodikozis olgularının çoğunlukla 1-2 yaş arası köpeklerde görüldüğünü bildirmektedir (Nayak ve diğerleri, 1997; O'Neill ve diğerleri, 2020; Paliy ve diğerleri 2023). Bu çalışmadaki demodikozisli köpeklerin ortalama yaşı $27,20 \pm 17,64$ aylıktı ve yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer olarak 40 demodikozisli köpekten 23'ü 1-2 yaş aralığındaydı. Ayrıca, demodikozisli 40 köpekten sadece 13 (%32,5)'ünü juvenil başlangıçlı hastalıklı köpekler oluşturdu. Bu köpeklerin tamamı generalize gruptaydı ve lokalize grupta juvenil başlangıçlı köpek yoktu (Şekil 11). Birçok çalışmada bildirilenin aksine, bu çalışmadaki juvenil başlangıçlı hastalıklı köpek sayısının daha düşük olmasının başlıca nedeni, kliniğe getirilen köpeklerin yaş popülasyonu ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki 22 köpeğe ilk tanı juvenil ve yetişkin form arası yaşta konuldu (18 aydan büyük ve 4 yaştan küçük). Bu orta yaşlı vakaların da, daha kapsamlı bir inceleme yapıldığında, aslında bazı araştırmacılarında bildirdiği gibi kronik bir seyir izleyen gerçek juvenil başlangıçlı vakalar olabileceği düşünüldü (Bowden ve diğerleri, 2018; Miller ve diğerleri, 2013).

Köpeklerde demodikozisin gelişiminde birden fazla risk faktörü rol oynar ve bilinen en önemli risk faktörlerinden biri de ırk yatkınlığıdır (Plant ve diğerleri, 2010). Demodikozisin saf ırk köpeklerde daha sık görüldüğü ve birçok ırkın demodikozise yatkın olduğu bildirilmiştir (Chee ve diğerleri, 2008; Gortel, 2006; Gross ve diğerleri, 2005; Miller ve diğerleri, 1992; Muller ve diğerleri, 2001; Muller, 2004; Plant ve diğerleri, 2010; Rahman ve diğerleri, 2021). Ancak bu çalışmalar nispeten az sayıda köpeğe dayanmaktadır, çelişkilidir ve/veya sonucun gücünü gösteren bir güven aralığı bulunmamaktadır (Shchelkanov ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte bazı çalışmalarda da demodikozisin melez ırk köpeklerde saf ırk köpeklere göre daha sık görüldüğü bildirmektedir. (Bindari ve diğerleri 2012, Shrestha ve diğerleri 2015). Bu çalışmada demodikozisli köpeklerin (hem generalize hem de lokalize grubun) çoğunluğunu melez ırk köpekler oluşturdu (Tablo 5). Bu durum, demodikozisin melez ırk köpeklerde daha sık görülmesinden ziyade Bowden ve diğerleri (2018)'in bildirdiği gibi demodikozis çalışmalarında en sık temsil edilen köpeklerin melez ırklar olması ile uyumludur.

Birçok çalışmada, generalize demodikozisin erkek köpeklerde dişilere göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Mahato ve diğerleri, 2005; Nayak ve diğerleri, 1997; Paliy ve diğerleri, 2023; Shrestha ve diğerleri, 2015). Benzer olarak, bu çalışmada da generalize demodikozisli köpeklerin çoğunluğu erkekti. Bununla birlikte lokalize gruptaki köpeklerden yalnızca 1 tanesi erkek iken 6'sı dişiydi. Roberts ve diğerleri (2004), artan parazitizmi genellikle yüksek plazma testosteron seviyesi ile ilişkilendirmiş ve bu nedenle erkek köpeklerde paraziter hastalıkların daha fazla görüldüğünü öne sürmüştür. Ancak, dişilerde de erkeklerden daha yüksek prevalans olduğunu gösteren raporlar bulunmaktadır (Islam ve diğerleri 2013; Roberts ve diğerleri, 2004). Bu nedenle, cinsiyetin köpeklerde demodikozise duyarlılıkla ilişkili olmayabileceği de düşünülmektedir (Shrestha ve diğerleri 2015). Bu çalışmadaki generalize ve lokalize gruplar arasındaki erkek dişi sayılarındaki farklılıkların da, hastalık yatkınlığından ziyade kliniğe getirilen köpeklerin cinsiyet popülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tam kan sayımı, insan ve veteriner hekimliğinde en sık kullanılan ve hızlı bir şekilde uygulanan kan testidir. Genellikle tıbbi değerlendirmenin bir parçası olarak yapılır ve çeşitli bozuklukları tespit etmek ve çok sayıda hastalığı izlemek için kullanılabilir. TKS, farklı kan hücrelerindeki (örneğin lökositler, nötrofiller, lenfositler ve trombositler) değişikliklerin hızlı bir değerlendirmesini sunar (Mehain ve diğerleri, 2019; Rejec ve diğerleri, 2017). Total ve diferensiyel lökosit değişimleri, yangısal cevabın ortaya konmasında klinik süreçte yaygın kullanılan parametrelerdir (Willard ve Tvedten, 2012). Köpeklerde, yangısal bir hastalık olan demodikozisteki lökosit değişimleri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (Bhardwaj ve diğerleri, 2012; Satasiya ve diğerleri, 2023; Sharmav ve diğerleri, 2018). Bu çalışmaların çoğunda, demodikozisli köpeklerde WBC sayısının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve bu yükselişin nötrofil, eozinofil ve bazofil sayılarındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Satasiya ve diğerleri, 2023). Ayrıca, demodikozisli köpeklerin lenfosit ve monosit sayılarında ciddi azalmalar olduğu da bildirilmektedir (Salem ve diğerleri, 2020; Satasiya ve diğerleri, 2023; Thakur ve diğerleri, 2018). Bu çalışmada, yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer olarak demodikozisli köpeklerin ortanca nötrofil sayısı sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 7). Bununla birlikte, bu yükseklik WBC sayısına yansımamıştı ve köpekler için bildirilen referans değerler aralığındaydı. Ayrıca, sağlıklı ve demodikozisli köpeklerin lenfosit ve monosit sayıları arasında da anlamlı bir fark yoktu.

Son yıllarda tam kan sayımı bileşenleri ve bunlardan elde edilen parametreler, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeniyle hastalık tanısı, tedavi takibi, prognoz ve sistemik inflamasyonun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Park ve Lee, 2022; Pierini ve diğerleri, 2019).

Trombosit aktivasyon belirteci olarak tanımlanan MPV ve eritrosit büyüklüğü dağılım genişliğini ifade eden RDW otomatik kan sayım cihazlarında direkt olarak ölçülürken, NLO, MLO ve PLO tam kan sayımı bileşenleri kullanılarak hesaplanan parametrelerdir (Altunışık ve diğerleri, 2019). İnsanlarda yapılan birçok çalışma, MPV ve RDW'nin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu ve bu parametrelerin bazı hastalıklarda diagnostik ve prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Altunışık ve diğerleri, 2019; Aydoğan ve diğerleri, 2015; Chandra, 2013; Günebakmaz ve diğerleri, 2010; Miglio, 2023; Mimidis ve diğerleri, 2004; Ruecker ve diğerleri, 1989). Bununla birlikte hayvanlarda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı ve çelişkilidir (Engelbrecht, 2021; Llewellyn ve diğerleri, 2017; Miglio, 2023; Yılmaz ve diğerleri, 2008). Altunışık ve diğerleri (2019), rosacea hastalarında yaptıkları çalışmada demodikozisli gruptaki RDW değerlerinin demodikozisli olmayan grup ve sağlıklılara göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte MPV değerlerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediğini de bildirmektedir. Bu çalışmada da Altunışık ve diğerleri (2019)'ne benzer şekilde MPV değerleri arasında tüm grupsal değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, sağlıklı-demodikozisli, sağlıklı-lokalize-generalize gruplar arasında RDW değerleri açısından istatistiksel bir fark yok iken (Tablo 8, Şekil 13), LK grubu sağlıklı ve GNK grubuna göre önemli düzeyde düşük RDW değerine sahipti (Şekil 14). LK grubundaki RDW değerinin düşük olmasının, bu grupta diğer yangısal parametrelerde yükselme olmaması da göz önüne alındığında, inflamasyonla ilişki olmadığı kanısına varıldı.

Nötrofil-lenfosit oranı, PLO ve MLO, insanlarda ve hayvanlarda çeşitli hastalıkların şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılan inflamatuvar biyobelirteçlerdendir (Alaimo ve diğerleri, 2022; Asahina ve diğerleri, 2017; Ashry ve diğerleri, 2019; Azab ve diğerleri, 2011; Becher ve diğerleri, 2021; Hwang ve diğerleri, 2017; Liu ve diğerleri, 2016; Natasha ve diğerleri, 2018; Neumann, 2021; Pierini ve diğerleri, 2020; Yazlık ve diğerleri, 2022; Zhang ve diğerleri, 2016). Bu çalışmalardan bazıları, bu parametrelerin inflamatuvar yanıtı belirlemenin yanı sıra tanısal ve prediktif önemlerini de ortaya koymaktadır. Köpeklerde tümöral (mast hücre tümörü), endokrin (hiperkortizolizm), bakteriyel enfeksiyon (*Pseudomonas aeruginosa*), atopik dermatitis ve satkoptik uyuz gibi deri hastalıklarında yapılan az sayıdaki çalışmada NLO'nun farklı klinik, tanısal, tedavi takibindeki ve prediktif rolü ortaya konmuştur (Andonova ve diğerleri 2015; Ferreira ve diğerleri 2021; Macfarlane ve diğerleri 2016; Nwufoh ve diğerleri 2019; Yun ve diğerleri 2024). Bununla birlikte, deri hastalıklı köpeklerde PLO ve MLO ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Nwufoh ve diğerleri 2019; Yun ve diğerleri 2024). Yun ve diğerleri (2024), hiperkortizolizmlili köpeklerde PLO'nun sağlıklı ve adrenal olmayan hiperkortizolizmlili köpeklere göre önemli düzeyde arttığını ancak bu değer

ACTH stimölasyon testi gibi tanısal testlerin yerini alamayacağını bildirmişlerdir. Sarkoptik uyuzlu köpeklerde yapılan bir çalışmada, NLO ve MLO değerleri açısından kontrol grubu ve sarkoptik uyuzlu grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken, sarkoptik uyuzlu köpeklerde PLO değerinin ilk 3 haftada önemli düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (Nwufoh ve diğerleri 2019). Araştırmacılar PLO değerindeki bu ilk 3 haftadaki yükselişin akarların varlığına yanıt olarak oluşan inflamatuvar aktivitelerden kaynaklanıyor olabileceğini ve PLO değerinin uyuz enfestasyonunun ilk birkaç haftasında tamamlayıcı bir değişiklik olabileceğini bildirmişlerdir. Demodex akarlarının, inflamatuvar lezyonların oluşumuna neden olarak rosacea patogenezinde rol oynadığı düşünülen insanlarda yapılan bir çalışmada ise hastalar ve sağlıklılar arasında NLO, PLO ve MLO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Altunışık ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada, sağlıklı ve demodikozisli köpeklerin PLO, MLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, demodikozisli köpeklerdeki NLO değeri sağlıklı köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 8). Sağlıklı, lokalize, generalize grup ve komplikasyonlarına göre yapılan Sağlıklı LK, GNK ve GK gruplarının NLO, PLO ve MLO değerleri arasında da ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). NLO, farklı (nötrofil ve lenfosit) ancak tamamlayıcı bağışıklık parçalarının bir oranıdır. Bu nedenle, NLO, spesifik olmayan aktif inflamasyondan sorumlu nötrofillerin zararlı etkilerini ve genel sağlık durumunun kötü olması ile fizyolojik stresin bir belirteci olan lenfosit sayısındaki değişikliği birleştirir (Afari ve Bhat, 2016; Delcea ve diğerleri, 2019; Shantsila ve diğerleri, 2012). Mevcut çalışmada, demodikozisli gruptaki NLO artışı, belirtilen spesifik patofizyolojik yolların aktivasyonu ile ilişkili özellikle nötrofil sayısındaki yükseklikle ilişkili olabilir. NLO'daki bu yükselişin hastalığın yaygınlığına ve komplikasyonuna göre oluşturulan alt gruplandırmada görülmemesi ise bu yükselişlerin bireysel köpeklerde daha belirgin olması ve köpeklerin gruplara benzer oranlarda dağılması ile ilişkili olabilir.

Hastalığa özgü olmayan ancak doku yıkımı ve inflamasyon durumlarında konsantrasyonları hızla artan AFP, veterinerlik ve beşeri hekimlikte birçok hastalığın ve inflamatuvar durumun tanısı, ayırıcı tanısı ve prognozunda kullanılmaktadır (Cray ve diğerleri 2009; Ulutas ve diğerleri 2011). Köpeklerde, CRP majör akut faz proteini olarak kabul edilir ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda serum/plazma CRP konsantrasyonu artar (Asawakarn ve diğerleri, 2021; Nakamura ve diğerleri, 2008). Jaheen ve diğerleri (2022) ile Salem ve diğerleri (2020), demodikozisli köpeklerde ve Ulutaş ve diğerleri (2011) ise generalize demodikozisli köpeklerdeki ortalama CRP konsantrasyonunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Martínez-Subiela ve diğerleri (2014)'nin yaptığı bir çalışmada ise akut faz tepkisinin lokalize demodikoziste değil, generalize demodikoziste meydana geldiğini ve

generalize demodikozisli köpeklerde CRP konsantrasyonunda önemli artışlar gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, demodikozisli köpeklerin ortalama serum CRP konsantrasyonları sağlıklı köpeklere göre göreceli olarak yüksek olsa da, gruplar arasında istatistiksel bir önem yoktu (Tablo 8). Benzer olarak, Martinez-Subiela ve diğerleri (2014)'nin bildirdiği gibi generalize grup, lokalize ve sağlıklı gruplara göre göreceli olarak yüksek serum CRP konsantrasyonuna sahipti (Şekil 13). Bununla birlikte GK grubunun serum CRP konsantrasyonu sağlıklı ($p=0,026$) ve GNK ($p=0,022$) gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksekti (Şekil 14). Ayrıca, serum CRP konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında da zayıf anlamlı bir ilişki vardı ($\rho = 0,354$, $p=0,025$). Bu durum, AFP seviyeleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olduğunu ve CRP konsantrasyonunun şiddetli veya komplike hastalığı olan köpeklerde önemli ölçüde yüksek olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur (Cray ve diğerleri 2009, Ulutas ve diğerleri 2011). Ayrıca, GK grubundaki piyodermanın varlığı, inflamasyonu ve dolayısıyla akut faz reaksiyonunu artırabilir; bu durum GK grubundaki serum CRP konsantrasyonuna yansımış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Demodikozisli köpeklerde inflamatuvar kan parametrelerinin araştırıldığı bu çalışmada, tam kan sayımında direkt olarak ölçülen RDW ve MPV ile tam kan sayımındaki bazı parametreler kullanılarak hesaplanan NLO, PLO ve MLO'nun olası klinik ve diagnostik önemleri değerlendirilmiştir. Farklı yangısal hastalıklarda arttığı bilinen ve köpeklerde majör akut faz proteini olarak kabul edilen serum CRP konsantrasyonlarının da değerlendirildiği bu çalışmada;

1. Demodikozisli köpeklerin ortalama nötrofil sayısının sağlıklı köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu,
2. Demodikozisli köpeklerdeki NLO değeri sağlıklı köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek iken, PLO, MLO ve serum CRP konsantrasyonları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı,
3. Sağlıklı, lokalize ve generalize demodikozisli köpeklerin NLO, PLO, MLO ve CRP konsantrasyonlarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı,
4. Lokalize komplike demodikozisli köpeklerin RDW değerinin sağlıklı ve generalize non-komplike demodikozisli köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu,
5. Generalize komplike demodikozisli köpeklerin serum CRP konsantrasyonu sağlıklı ve generalize non-komplike demodikozisli köpeklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu,
6. Serum CRP konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında ise zayıf anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varıldı.

Bu çalışma, demodikozisli köpeklerde tam kan sayımından elde edilen yangısal parametreler olan RDW, MPV, NLO, PLO ve MLO'nun değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ayrıca, değerlendirilen parametreler ile ilgili sınırlı sayıdaki literatüre katkı sağlayarak, bu anlamda literatürdeki boşluğu dolduracağı ve gelecekte yapılacak çalışmalara referans olabileceği kanısındayız. Demodikozisli köpeklerde RDW, MPV, NLO, PLO ve MLO'nun klinik ve diagnostik biyobelirteçler olarak kullanılabilirliğini ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Afari, M.E. ve Bhat, T. (2016). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 14(5), 573-577.

Agnello, L., Giglio, R.V., Bivona, G., Scazzone, C., Gambino, C.M., Iacona, A., ... Ciaccio, M. (2021). The value of a complete blood count (cbc) for sepsis diagnosis and prognosis. *Diagnostics*, 11(10), 1881. doi: 10.3390/diagnostics11101881

Akarsu, M. ve Dikker, O. (2019). The neutrophil lymphocyte rate and mpv relationship with helicobacter pyloripositivity. *Dicle Medical Journal*, 46:201-207.

Akilov, O.E. ve Mumcuoglu, K.Y. (2004). Immune response in demodicosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(4), 440-444. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.00964.x

Alaimo C., De Feo G., Lubas G., Gavazza A. (2022). Utility and prognostic significance of leukocyte ratios in dogs with Primary Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Veterinary Research Communications*, 47(1), 305-310. doi: 10.1007/s11259-022-09935-2.

Altunisik, N., Turkmen, D., Sener, S. (2019). Investigation of the relationship between inflammatory blood parameters and rosacea and demodex infestation. *Cosmetic Dermatology*, 19, 2105–2108. doi: 10.1111/jocd.132547

Andonova, M., Valentina, U., Dimitrova, D., Slavov, E., Dzhelebov, P., Chaprazov, T., Borissov, I. (2015). Evaluation of Nuclear Factor Kappa Beta, Nitric Oxide and Blood Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Biomarkers of Inflammatory Response and Complementary Therapy in Dogs with Experimental Skin Pseudomonas aeruginosa Infection. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 3(3), 174-182. doi: 10.14737/journal.aavs/2015/3.3.174.182

Angkananard, T., Anothaisintawee, T., McEvoy, M., Attia, J., Thakkestian, A. (2018). Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, 2018(1), 2703518. doi: 10.1155/2018/2703518

Arbel, Y., Finkelstein, A., Halkin, A., Birati, E.Y., Revivo, M., Zuzut, M., ... Banai, S. (2012). Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*, 225(2), 456–460. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009

Asahina, A., Kubo, N., Umezawa, Y., Honda, H., Yanaba, K., Nakagawa, H. (2017). Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: response to therapy with biologics. *The Journal of Dermatology*, 44(10), 1112-1121. doi: 10.1111/1346-8138.13875

Asawakarn, S., Sirisawadi, S., Kunasut, N., Kamkong, P., Taweethavonsawat, P. (2021). Serum protein profiles and C-reactive protein in natural canine filariasis. *Veterinary World*, 14(4), 860–864. doi: 10.14202/vetworld.2021.860-864

Ashry, M., Hafez, R., Atef, E.M. (2019). Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in decompensated heart failure. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 31, 353-359. doi: 10.1002/cam4.3135

Aşkın, U. ve Seçkin, D. (2010). Comparison of the two techniques for measurement of the density of Demodex folliculorum: standard ized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *British Journal of Dermatology*, 162, 1124–1126. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09645.x

Aydogan, A., Akkucuk, S., Arica, S., Motor, S., Karakus, A., Ozkan, O.V. ... Temiz, M. (2015). The analysis of mean platelet volume and platelet distribution width levels in appendicitis. *Indian Journal Surgery*, 77, 495–500. doi: 10.1007/s12262-013-0891-7

Azab, B., Jaglall, N., Atallah, J.P., Lamet, A., Raja-Surya, V., Farah, B., ... Widmann, W.D. (2011). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*, 11(4), 445–52. doi: 10.1159/000331494

Bardagi M, Cusco A, Ravera I, Ferreira, D., Sanchez, A., Ferrer, L., Francino, O. (2013). Chitin and lipopolysaccharide modulate innate immune responses of the canine keratinocyte cell line CPEK. *Veterinary Dermatology*, 24, 377–397. doi: 10.1111/vde.12058; 24: 377

Becher, A., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., Heilmann, R.M. (2021). Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a diagnostic marker in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33 (3), 516-527. doi: 10.1177/1040638721992057

Beco, L., Fontaine, J., Bergvall, K. ve Favrot, C. (2007). Comparison of skin scrapes and hair plucks for detecting Demodex mites in canine demodicosis, a multicentre, prospective study. *Veterinary Dermatology*, 18, 380-383.

Belinchon-Lorenzo, S., Iniesta, V., Parejo, J.C., Fernandez-Cotrino, J., Munoz- Madrid, R., Soto, M., ... Nieto, L.C.G. (2013). Detection of Leishmania infantum kinetoplast minicircle DNA

by Real Time PCR in hair of dogs with leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 192(1–3), 43–50. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.11.007

Bensignor, E. (2003). Comparaison of three diagnostic techniques of *Demodex canis* demodicosis in the dog. *Pratique médicale & chirurgicale de l'animal de compagnie*, 38(2), 167–171.

Benvenuti, E., Pierini, A., Gori, E., Lucarelli, C., Lubas, G., Marchetti, V. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Veterinary Sciences*, 7(3), 141. doi:10.3390/vetsci7030141

Bhardwaj, A., Khatri, P., Soni, M.L., Ali D.J. (2012). Potent herbal hepatoprotective drugs, *Journal of Advanced Scientific Research*, 2(2), 15–20.

Bindari, Y.R., Shrestha, S., Shrestha, M.N. (2012). Prevalence of mange infestation in canines of Kathmandu Valley. *International Journal Veterinary Science*, 1(1), 21–5.

Bowden, D.G., Outerbridge, C.A., Kissel, M.B., Baron, J.N. ve White, S.D. (2018). Canine demodicosis: a retrospective study of a veterinary hospital population in California, USA (2000–2016). *Veterinary Dermatology*, 29(1), 10–19. doi:10.1111/vde.12484

Brooks, D.G., Teyton, L., Oldstone, M.B., McGavern, D.B. (2005). Intrinsic functional dysregulation of CD4 T cells occurs rapidly following persistent viral infection. *Journal of Virology* 79(16), 10514–10527. doi: 10.1128/jvi.79.16.10514-10527.2005

Canonne, A.M., Menard, M., Maurey, C., Benchrekroun, G., Fernandes Rodrigues, N., Billen, F., Clec, C. (2021). Comparison of C-reactive protein concentrations in dogs with *Bordetella bronchiseptica* infection and aspiration bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1519–1524. doi: 10.1111/jvim.16091

Casella, S., Fazio, F., Russo, C., Giudice, E., Piccione, G. (2013). Acute phase proteins response in hunting dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 25, 577–580. doi: 10.1177/1040638713495851

Caswell, J.L., Yager, J.A., Ferrer, L., Malcolm Weir, J.A. (1995). Canine demodicosis: a re-examination of the histopathologic lesion and description of the immunophenotype of infiltrating cells. *Veterinary Dermatology*, 6(1), 9–19. doi: 10.1111/j.1365-3164.1995.tb00035.x

Caswell, J.L., Yager, J.A., Parker, W.M., Moore, P.F. (1997). A prospective study of the immunphenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. *Veterinary Pathology*, 34, 279–287. doi: 10.1177/030098589703400403

Ceron, J.J., Eckersall, P.D., Martinez-Subiela, S. (2005). Acute Phase Proteins in dogs and cats: Current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34, 85–99. doi: 10.1111/j.1939-165X.2005.tb00019.x

Chandra, S. ve Chandra, H. (2013). Role of haematological parameters as an indicator of acute malarial infection in uttarakhand state of India. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*, 5:e2013009. doi: 10.4084/mjhid.2013.009

Chee, J.H., Kwon, J.K., Cho, H.S., Cho, K.O., Lee, Y.J., El-Aty, A.M.A. Shin, S.S. (2008). A survey of ectoparasite infestations in stray dogs of Gwang-ju City, Republic of Korea. *Korean Journal of Parasitology*, 46(1), 23-27. doi:10.3347/kjp.2008.46.1.23

Cheng, Y., Wang, Y., Wang, X., Jiang, Z., Zhu, L., ... Fang, S. (2022). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 893097. doi: 10.3389/fpsy.2022.893097

Chesney, C.J. (1999). Short form of Demodex species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice*, 40, 58–61. doi: 10.1111/j.1748-5827.1999.tb03037.x

Chu, S.G., Becker, R.C., Berger, P.B., Bhatt, D.L., Eikelboom, J.W., Konkle, B., ... Berger, J.S. (2010). Mean platelet volume as apredictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(1),148–156. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x

Cray, C., Zaias, J., Altman, N.H. (2009). Acute Phase Response in Animals: A Review. *Comparative Medicine*, 59(6), 517-526.

Cristobal, J.I., Duque, F.J., Uson-Casaús, J., Barrera, R., Lopez, E., Perez-Merino, E.M. (2002). Complete Blood Count-Derived Inflammatory Markers Changes in Dogs with Chronic Inflammatory Enteropathy Treated with Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, *Animals*, 12(20), 2798. doi: <https://doi.org/10.3390/ani12202798>

Çakır, U., Tuman, T. C., Yıldırım, O. (2015). Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatria Danubina*, 27(2), 180–184.

Day, M.J. (1997). An immunohistochemical study of the lesions of demodicosis in the dog. *Journal of Comparative Pathology*, 116, 203–216. doi: 10.1016/S0021-9975(97)80077-1

de la Fuente, C., Monreal, L., Cerón, J., Pastor, J., Viu, J., Añor, S. (2012). Fibrinolytic activity in cerebrospinal fluid of dogs with different neurological disorders. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1365–1373. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00991.x

Delcea, C., Buzea, C.A., Dan, G.A. (2019). The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 57 (4), 296-314.

Dengler, B., Mendoza-Kuznetsova, E., Nikolaeva, L., Rieger, A., Mueller, R. (2021). Evaluation of a clinical scoring system for canine demodicosis. *Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*, 32, 311–e84. doi: 10.1111/vde.12980

DeProspero, D.J., Hess, R.S., Silverstein, D.C. (2023). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is increased in dogs with acute congestive heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease compared to both dogs with heart murmurs and healthy controls. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(11), 1–8. doi: 10.2460/javma.23.03.0131

Desch, C. ve Nutting, W.B. (1972). *Demodex folliculorum* (Simon) and *D. brevis* akbulatova of man: redescription and reevaluation. *The Journal of Parasitology*, 58, 169–77. doi: 10.2307/3278267

Desch, CE, Hillier, A. (2003). *Demodex injai*: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae). *Journal of Medical Entomology*, 40, 146–9. doi: 10.1603/0022-2585-40.2.146

Dimri, U., Ranjan, R., Kumar, N., Sharma, M.C., Swarup, D., Sharma, B., Kataria, M. (2008). Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis. *Veterinary Parasitology*, 154(1-2), 98-102. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.03.001

Dur'an-Galea, A., Cristobal-Verdejo, J.I., Barrera-Chacon R., Macías-García, B., Gonzalez-Solís, M.A., Nicolas-Barcel, P., ... DuqueCarrasco, F.J. (2024). Clinical importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in dogs with leishmaniasis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 107. doi: 10.1016/j.cimid.2024.102148

Elston, D.M. (2010). Demodex mites: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28(5), 502-504. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.006

Engelbrecht, M., Atkinson, B., Goddard, A., Pazzi, P., McClure, V. (2021). Mean Platelet Volume and Platelet Volume Distribution Width in Canine Parvoviral Enteritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. doi: 10.3389/fvets.2021.722280

Erre, G. L., Paliogiannis, P., Castagna, F., Mangoni, A. A., Carru, C., Passiu, G., ... Zinellu, A. (2019). Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Investigation*, 49(1), e13037. doi: 10.1111/eci.13037

Fernández, R. ve Chon, E. (2018). Comparison of two melphalan protocols and evaluation of outcome and prognostic factors in multiple myeloma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32 (3), 1060-1069. doi: 10.1111/jvim.15084

Ferreira, T.C., Lima-Verde, J.F., Junior, J.A.S., Ferreira, T.M.V., Viana, D.A., Nunes-Pinheiro, D.C.S. (2021). Analysis of Systemic and Cutaneous Inflammatory Immune Response in Canine Atopic Dermatitis. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49, 1782. doi: 10.22456/1679-9216.109498

Ferrer, L., Ravera, I. ve Silbermayr, K. (2014). Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 25(5), 427-e65. doi:10.1111/vde.12136

Fish, E.J., Hansen, S.C., Spangler, E.A., Gaillard, P.R., Fan, S., Bacek, L.M. (2019). Retrospective Evaluation of Serum/Plasma Iron, Red Blood Cell Distribution Width, and Nucleated Red Blood Cells in Dogs with Acute Trauma (2009-2015): 129 Cases. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*, 29(5), 521–527. doi: 10.1111/vec.12886

Foley, R., Kelly, P., Gatault, S., Powell, F. (2020). Demodex: a skin resident in man and his best friend. *Academy of Dermatology and Venereology*, 35, 62–72. doi: 10.1111/jdv.16461

Fondati, A., De Lucia, M., Furiani, N., Monaco, M., Ordeix, L. ve Scarampella, F. (2010). Prevalence of Demodex canis-positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Veterinary Dermatology*, 21(2), 146-151. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00769.x

Forton, F. ve Seys, B. (1993). Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *British Journal of Dermatology*, 128: 650–659. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00261.x

Forton, F., Germaux, M.A., Brasseur, T., Liever, A.D., Laporte, M., Mathys, C., ... Belgium C. (2005). Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *American Academy of Dermatology*, 52, 74–87. doi: 10.1016/j.jaad.2004.05.034

Forton, F.M. (2012). Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 19–28. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04310.x

Fransson, B.A., Karlstam, E., Bergstrom, A., Lagerstedt, A.S., Park, J.S., Evans, M.A., Ragle, C.A. (2004). C-reactive Protein in the Differentiation of Pyometra From Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 391–399. doi: 10.5326/0400391

Gallo, R.L. ve Nakatsuji, T. (2011). Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(19), 1974-80. doi: 10.1038/jid.2011.182

Gao, Y., Li, Y., Yu, X., Guo, S., Ji, X., Sun, T., ... Li, L. (2014). The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *Plos One*, 9:e103761. doi: 10.1371/journal.pone.0103761

Garcia-Arce, M., Gow, A.G., Handel, I., Ngoi, W., Thomas, E. (2022). Retrospective Evaluation of Red Blood Cell Distribution Width as a Prognostic Factor in Critically Ill Dogs (December 2016 to April 2017): 127 Cas. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, (32)3, 405–412. doi: 10.1111/vec.13167

Gortel, K. (2006). Update on canine demodicosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(1), 229-241. doi: 10.1016/j.cvsm.2005.09.003

Grandi F., Pasternak A., Beserra, H.E.O. (2013). Digit loss due to demodex spp. infestation in a dog: clinical and pathological features. *Open Veterinary Journal*, 3, 53-55.

Grant Maxie M. J. (2016). Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 6th edn. Elsevier, St. Louis, MO, 2016.

Grobman, M., Outi, H., Rindt, H., Reinero, C. (2017). Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1430–1440. doi: 10.1111/jvim.14787

Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder, E. J. ve Affolter, V. K. (2005). Pustular and Nodular Diseases without Adnexal Destruction. T. L. Gross, P. J. Ihrke, E. J. Walder ve V. K. Affolter (Ed.), *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis* içinde (2. 420-459). John Wiley & Sons.

Guglielmini, C., Poser, H., Pria, A.D., Drigo, M., Mazzotta, E., Berlanda, M., Luciani, A. (2013). Red blood cell distribution width in dogs with chronic degenerative valvular disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(6), 858-862. doi: 10.2460/javma.243.6.858

Guglielmini, C., Valentini, C.M., Contiero, B., Valente, C., Poser, H. (2021). Red Cell Distribution Width Has a Negative Prognostic Role in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Animals*, 11(3), 778. doi: 10.3390/ani11030778

Guglielmini, C., Crisi, P.E., Tardo, A.M., Di Maggio, R., Contiero, B., Boari, A., ... Miglio, A. (2022). Prognostic Role of Red Cell Distribution Width and Other Routine Clinico-Pathological Parameters in Dogs with Acute Pancreatitis. *Animals*, 12(24), 3483. doi: 10.3390/ani12243483

Gunebakmaz, O., Kaya, M.G., Kaya, E.G., Ardic, I., Yarlioglues, M., Dogdu, O., ...Ozdogru, M. (2010). Mean platelet volume predicts embolic complications and prognosis in infective endocarditis. *International Journal of Infectious Diseases*, 14, e982-5. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.019

Hillier, A. ve Desch, C. E. (2002). Large-bodied Demodex mite infestation in 4 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(5), 623-627.

Hodgson, N., Llewellyn, E.A., Schaeffer, D.J. (2018). Utility and Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Dogs with Septic Peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54, 351-359. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6808

Holm, J.L., Rozanski, L., Freeman, L.M., Webster, C.R.L. (2004). C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 14(3), 183-186. doi: 10.1111/j.1534-6935.2004.04010.x

Horne, K. (2019). Parasitic Skin Diseases Canine Demodicosis. K. Horne, M. Schwassmann ve D. Logas (Ed.), *Small Animal Dermatology for Technicians and Nurses içinde* (1. 147-157). Wiley-Blackwell. doi: 10.1002/9781119108641.ch11

Horvath, C. ve Neuber, A. (2007). Pathogenesis of canine demodicosis. *Companion Animal*, 12(2), 55-59. doi:10.1111/j.2044-3862.2007.tb00131.x

Hwang, S.Y., Shin, T.G., Jo, I.J., Jeon, K., Suh, G.Y., Lee, T.R., ... Sim, M.S. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *The American Journal Emergency Medicine*, 35(2), 234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055

Islam, M.M., Khanam, S.S., Rashid, M.H., Islam, M.N. (2013). Prevalence and Pathology of Demodectic Mange in stray dogs in Bangladesh. *Journal of Science and Technology* 118-121.

It, V., Barrientos, L., López Gappa, J., Posik, D., Díaz, S., Golijow, C. ve Giovambattista, G. (2010). Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue Antigens*, 76(1), 67-70. doi:10.1111/j.1399-0039.2010.01463.x

Jackson, H. ve Marsella, R. (2012). Manual of canine and feline dermatology. *England*:,110-120.

Jaheen, A.H., Kubesy, A.A., Rakha G.M., Salem, S.I., El-Sherif, M.A. (2022). Diagnostic value of procalcitonin, C-reactive protein, and leukocyte count in canine ehrlichiosis and canine demodicosis. *Comparative Clinical Pathology*, 31, 529–536. doi: 10.1007/s00580-022-03350-4

Jakubowska, K., Koda, M., Grudzińska, M., Kańczuga-Koda, L., Famulski, W. (2020). Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World Journal Gastroenterology*, 26, 4639–4655. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4639

Jasensky, A.K., Bondzio, A., Murugaiyan, J., Siebert, U., Roesler, U., Kohn, B., Einspanier, R. (2014). Characterization of the native C-reactive protein (cCRP) and the corresponding liver mRNA in dogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 452, 462–467. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.090

Kelly, P.A., McKay, J.S., Maguire, D., Jones, M., Roberts, L., Powell, F. ve Breathnach, R. (2022). A retrospective study of cases of canine demodicosis submitted to a commercial diagnostic laboratory servicing the United Kingdom and Ireland (2017–2018): Part 1 – Signalment, lesion distribution, treatments, and concurrent diseases. *Research in Veterinary Science*, 153, 99-104. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.10.022

Kim, S.J., Suh, S.I., Hyun, C. (2020). Evaluation of Red Blood Cell Profiles in Dogs with Heartworm Disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 84(4), 265–271.

Koch, S.N. (2017). Updates on the Management of Canine Demodicosis Dermatology Details. *Today's Veterinary Practice*, 7(1), 77-85.

Koller, B., Mueller-Wiefel, A.S. Rupec, R., Korting, H.C., Ruzicka, T. (2011). Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *Plos One*, 6(2): e16594. doi: 10.1371/journal.pone.0016594

Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O.M., Kamińska, J., Kemon, H., Dymicka-Piekarska, V. (2019). Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Review Article*, 14. doi: 10.1155/2019/9213074

Krishna, V., Pillai, G., Velickakathu Sukumaran, S. (2021). Red Cell Distribution Width As a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Cureus*, 13(1), e12912. doi: 10.7759/cureus.12912

Kurtul, A., Murat, S.N., Yarlioglu, M., Duran, M., Ergun, G., Acikgoz, S.K., ... Örnek, E. (2014). Association of Platelet-to-Lymphocyte Ratio With Severity and Complexity of Coronary Artery Disease in Patients With Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology*, 114 (7), 972–978. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.005

Kurtul, A. ve Örnek, E. (2019). Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology*, 70(9), 802–818. doi: 10.1177/0003319719845186

Kuznetsova, E., Bettenay, S., Nikolaeva, L., Majzoub, M., Mueller, R. (2012). Influence of systemic antibiotics on the treatment of dogs with generalized demodicosis. *Veterinary Parasitology*, 188, 148-155. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.02.023

Lacey, N. ve Powell, F.C. (2012). Response of normal keratinocytes to Demodex mites. *Journal Investigative Dermatology*, 132: 111–117.

Lacey, N., Kavanagh, K. ve Tseng, S. C. G. (2009). Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochemist*, 31(4), 2-6. doi: 10.1042/BIO03104020

Lee, Y.S.G., Baradi, A., Peverelle, M., Sultani, R., Adams, H., Garlick, J., Wilson, A.M. (2018). Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease Who Underwent Coronary Angiography. *The American Journal of Cardiology*, 121(9), 1021- 1026. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.018

Lee, J.H., Kim, H.S., Lee, D., Yun, T., Koo, Y., Chae, Y., ... Kim, H. (2021). Clinical signs, duodenal histopathological grades, and serum high-mobility group box 1 concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2205–2214. doi: 10.1111/jvim.16258

Lemarie, S., Hosgood, G., Foil, C.S. (1996). A retrospective study of canine juvenile and adult onset generalized demodicosis in the USA (1986–1991). *Veterinary Dermatology*, 7, 3–10.

Lippi, G., Cervellin, G., Sanchis-Gomar, F. (2019). Red blood cell distribution width: a marker of anisocytosis potentially associated with atrial fibrillation. *World Journal Cardiology*, 11(12), 292–304. doi: 10.4330/wjc.v11.i12.292

Liu, X., Shen, Y., Wang, H., Ge, Q., Fei, A., Pan, S. (2016). Prognostic significance of neutrophil-to lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflammation*, 8191254. doi: 10.1155/2016/8191254

Llewellyn, E.A., Todd, J.M., Sharkey, L.C., Rendahl, A. (2017). A pilot study evaluating the prognostic utility of platelet indices in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27, 569–78. doi: 10.1111/vec.12628

Lousada, R., Fonseca, I., Nunes, T. (2016). New atraumatic technique for *Demodex canis* diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 27(Suppl 1), 114.

Lovász, M., Szegedi, A., Zouboulis, C.C., Törőcsik, D. (2017). Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermato-Endocrinology*, 9(1), e1375636. doi: 10.1080/19381980.2017.1375636

Ludwik, T.M., Heinrich, D.A., Rendahl, A., Friedenberg, S.G. (2021). Red Cell Distribution Width Is a Predictor of All-Cause Mortality in Hospitalized Dogs. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*, 32(1), 9–17. doi: 10.1111/vec.13109

Macfarlane, M.J., Macfarlane, L.L., Scase, T., Parkin, T., Morris, J.S. (2016). Use of neutrophil to lymphocyte ratio for predicting histopathological grade of canine mast cell tumours. *Veterinary Record*. 12. doi: <http://veterinaryrecord.bmj.com>

Mahato, S., Baksi, S., Chakrabarti, A. (2015). A note on generalized demodicosis in canines. *Indian Veterinary Journal*, 82(7), 794.

Malin, K. Ve Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals*, 12(20), 2888. doi: 10.3390/ani12202888

Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Eckersall, P.D., Cerón, J.J. (2002). Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Veterinary Record*, 150(8), 241–244. doi: 10.1136/vr.150.8.241

Martínez-Subiela, S., Bernal, L., Tvarijonaviciute, A., García-Martínez, J., Tecles, F., Ceron, J. (2014). Canine demodicosis: the relationship between response to treatment of generalised disease and markers for inflammation and oxidative status. *Veterinary Dermatology*, 25, 72–e24. doi: 10.1111/vde.12108

Martinez, C., Mooney, C.T., Shiel, R.E., Tang, P.K., Mooney, L., O'Neill, E.J. (2019). Evaluation of Red Blood Cell Distribution Width in Dogs with Various Illnesses. *Canadian Veterinary Journal*, 60(9), 964–971.

Mason, KV. (1993). A new species of Demodex mite with D. canis causing canine demodicosis: a case report. *Veterinary Dermatology*, 4(1), 37-46.

Matijatko, V., Mrljak, V., Kis, I., Kucer, N., Forsek, J., Zivicnjak, T., ... Ceron, J.J. (2007). Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with Babesia canis. *Veterinary Parasitology*, 144, 242–250. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.10.004

Mazzotta, E., Guglielmini, C., Menciotti, G., Contiero, B., Baron Toaldo, M., Berlanda, M., Poser, H. (2016). Red Blood Cell Distribution Width, Hematology, and Serum Biochemistry in Dogs with Echocardiographically Estimated Precapillary and Postcapillary Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1806–1815. doi: 10.1111/jvim.14596

McCann, T., Ridyard, A.E., Simpson, J.W. (2008). Evaluation of the Utility of C-Reactive Protein in the Diagnosis of Chronic Gastrointestinal Disease in Dogs. In *Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, Birmingham, England*, 3–6.

McClure, V., van Schoor, M., Thompson, P.N., Kjølgaard-Hansen, M., Goddard, A. (2013). Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243, 361–366. doi: 10.2460/javma.243.3.361

Mehain, S.O., Haines, J.M., Lee, P.M. (2019). Platelet indices as biomarkers for characterization and determination of severity in canine chronic enteropathy. *The Veterinary Journal*, 248, 37–41. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.04.003

Miglio, A., Valente, C., Guglielmini, C. (2023). Red Blood Cell Distribution Width as a Novel Parameter in Canine Disorders: Literature Review and Future Prospective. *Animals*, 13, 985. doi: 10.3390/ani13060985

Miller Jr, W. H., Wellington, J. R. ve Scott, D. W. (1992). Dermatologic disorders of Chinese Shar Peis: 58 cases (1981-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(7), 986-990. doi: 10.2460/javma.1992.200.07.986

Miller, W.H., Griffin, C.E. ve Campbell, K.L. (2013). Parasitic Skin Disease. M. G. Campbell (Ed.), *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* içinde (Seventh Edition., ss. 284-342). Linda Duncan.

Milley, C., Dryden, M., Rosenkrantz, W. ve Reeder, J. G. A. C. (2016). Comparison of parasitic mite retrieval methods in a population of community cats. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 1–8. doi: 10.1177/1098612X16650717 jfms.com

Mimidis, K., Papadopoulos, V., Kotsianidis, J., Filippou, D., Spanoudakis, E., Bourikas, G., ... Kartalis, G. (2004). Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology*, 4, 22–7. doi: 10.1159/000077024

Mitchell, K.D., Kruth, S.A., Wood, R.D., Jefferson, B. (2009). Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anemia. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 585–591. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0282.x

Moskvina, T. V., Shchelkanov, M. Y. E., Begun, M. A. (2018). Fecal flotation in the detection of canine Demodex mites. *Veterinary Dermatology*, 29(3), 263-264.

Mozos, E., Pé Rez, J., Day, M. J., Lucena, R. ve Ginel, P. J. (1999). Leishmaniosis and Generalized Demodicosis in Three Dogs: a Clinicopathological and Immunohistochemical Study. *Journal of comparative pathology*, 120(3), 257-268. doi:10.1053/jcpa.1998.0273

Mueller, R.S. ve Bettenay, S.V. (2017). Scraping, fine-needle aspiration and biopsy of skin and subcutaneous tissues. *Textbook of veterinary internal medicine, 8th edition. St Louis, MO: Elsevier*, 342-345.

Mueller, Ralf S. (2004). Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology*, 15(2), 75-89. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00344.x.

Mueller, R.S., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M. ve Shipstone, M. A. (2012). Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology*, 23(2), 86-e21. doi:10.1111/j.1365-3164.2011.01026.x

Mueller, Ralf S., Rosenkrantz, W., Bensignor, E., Karaś-Tęcza, J., Paterson, T. ve Shipstone, M. A. (2020). Diagnosis and treatment of demodicosis in dogs and cats: Clinical consensus guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary Dermatology*, 31(1), 4-e2. doi:10.1111/vde.12806

Muller, G.H., Kirk, R.W., Scott, D.W. (2001). Parasitic skin diseases. W.B. Saunders (Ed.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* içinde (Sixth Edition., ss. 457-474). Philadelphia.

Mumprecht, S., Schürch, C., Schwaller, J., Solenthaler, M., Ochsenbein, A.F. (2009). Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood*, 114, 1528–1536. doi: 10.1182/blood-2008-09-179697

Mutz, M., Boudreaux, B., Kearney, M., Stroda, K., Gaunt, S., Shiomitsu, K. (2013). Prognostic value of baseline absolute lymphocyte concentration and neutrophil/lymphocyte ratio in dogs with newly diagnosed multi-centric lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(4), 337–347. doi: 10.1111/vco.12045

Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., ... Tsujimoto, H. (2008). C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *Journal Veterinary Medical Science*, 70, 127–131. doi: 10.1292/jvms.70.127

Natasha, H., Llewellyn, E.A., Schaeffer, D.J. (2018). Utility and Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Dogs with Septic Peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54, 351-359. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6808

Nayak, D.C., Tripathy, S.B., Dey, P.C., Ray, S.K., Mohanty, D.N., Parida, G.S., ... Das, M. (1997). Prevalence of canine demodicosis in Orissa (India). *Veterinary Parasitology*, 73(3-4), 347-352. doi: 10.1016/S0304-4017(97)00125-8.

Ndung'u, J.M., Eckersall, P.D., Jennings, F.W. (1991). Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta Tropica*, 49(2), 77–86. doi: 10.1016/0001-706X(91)90055-O

Neiger, R., Hadley, J., Pfeiffer, D.U. (2022). Differentiation of Dogs with Regenerative and Non-Regenerative Anaemia on the Basis of Their Red Cell Distribution Width and Mean Corpuscular Volume. *Veterinary Record*, 150, 431-434. doi: 10.1136/vr.150.14.431

Neumann, S. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in dogs and cats with acute pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology*, 50(1), 45-51. doi: 10.1111/vcp.12979

Ntolios, P., Papanas, N., Nena E., Boglou, P., Koulelidis, A., Tzouvelekis, A., ... Steiropoulos, P. (2015). Mean platelet volume as a surrogate marker for platelet activation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(4), 346–350. doi: 10.1177/1076029615618023

Nutting, W. B. ve Desch, C. E. (1978). *Demodex canis* redescription and reevaluation. *The Cornell Veterinarian*, 68(2), 139-149.

Nwufoh O.C., Sadiq N.A., Emikpe B.O. (2019). Clinicopathological and mineral changes associated with dogs infested with *Sarcoptes scabiei canis*. *Comparative Clinical Pathology*, 28(4), 1037-1044. doi: 10.1007/s00580 019-02919-w.

Nye, G., Liebel, F.X. Harcourt-Brown, T. (2020). C-reactive protein in dogs with suspected bacterial diskospondylitis: 16 cases (2010-2019). *Veterinary Record Open*, 7(1), e000386. doi: 10.1136/vetreco-2019-000386

Omichi, K., Cloyd, J.M., Yamashita, S., Tzeng, C.D., Conrad, C., Chun, Y.S., ... Vauthey, J.N. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis after neoadjuvant chemotherapy and resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*, 162(4), 752–765. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.015

O'Neill, D. G., Turgoose, E., Church, D. B., Brodbelt, D. C. ve Hendricks, A. (2020). Juvenileonset and adult-onset demodicosis in dogs in the UK: prevalence and breed associations. *Journal of Small Animal Practice*, 61(1), 32-41. doi:10.1111/jsap.13067

Ordeix, L., Bardagi, M., Scarampella, F., Fondati, A. (2009). Demodex injai infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs. *Journal compilation ESVD and ACVD*, 20, 267–272. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00755.x

Paliy, A., Pavlichenko, O., Kasianenko S., Kovalenko, L., Stockiy, A., Stotska, O. (2023). Peculiarities of the course of demodicosis in domestic animals in a megalopolis in the east of Ukraine. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(1), 28–33. doi: 10.15421/022305

Panasiuk, A. (2011). Płytki krwi w przewlekłych chorobach wątroby. *Medical Science Review- Hepatologia*, 11, 83–86.

Park, J., Lee, D., Yun, T., Koo, Y., Chae, Y., Kim, H., ... Kang, B.T. (2022). Evaluation of the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for meningoencephalitis of unknown etiology in dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 36(5), 1719–1725. doi: 10.1111/jvim.16512

Paul, C., Hansson, L.O., Seierstad, S.L., Kriz, K. Canine C-Reactive Protein—A Clinical Guide, 1st ed.; LifeAssays AB: Lund, Sweden, 2011; p. 3.

Pereira, A.V., Pereira, S.A., Gremião, I.D.F., Campos, M.P. ve Ferreira, A.M.R. (2012). Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Australian Veterinary Journal*, 90(11), 448-450. doi:10.1111/j.1751-0813.2012.00994.x

Pfeifer, M.E., Prittie, J.E., Zollo, A.M., Weltman, J.G. (2022). Red Cell Distribution Width, Illness Severity, and All-Cause Mortality in Dogs Admitted to the ICU. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 32(2), 168–172. doi: 10.1111/vec.13146

Pierini A., Gori E., Lippi I., Lubas G., Marchetti V. (2020). Are leukocyte and platelet abnormalities and complete blood count ratios potential prognostic markers in canine sepsis?. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 578846. doi: 10.3389/fvets.2020.578846.

Pierini, A., Esposito, G., Gori, E., Benvenuti, E., Ruggiero, P., Lubas, G., Marchetti, V. (2021). Platelet abnormalities and platelet-to-lymphocyte ratios in canine immunosuppressant-responsive and nonresponsive enteropathy: A retrospective study in 41 dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 83(2), 248-253. doi: 10.1292/jvms.20-0291

Pierini, A., Gori, E., Lippi, I., Ceccherini, G., Lubas, G., Marchetti, V. (2019). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nucleated red blood cells and erythrocyte abnormalities in canine systemic inflammatory response syndrome. *Research in Veterinary Science*, 150–154. doi: 10.1016/j.rvsc.2019.08.028

Plant, J. D., Lund, E. M. ve Yang, M. (2010). A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary Dermatology*, 22(1), 95-99. doi:10.1111/j.1365-3164.2010.00922.x

Qun, S., Tang, Y., Sun, J., Liu, Z., Wu, J., Zhang, J., ... Ge, W. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts 3-month outcome of acute ischemic stroke. *Neurotoxicity Research*, 31, 444–452. doi: 10.1007/s12640-017-9707-z

Rahman, M., Bostami, M.B., Datta, A., Sabuj, A.M., Rana, E.A., Mannan, A., ... Chowdhury, M.Y.E. (2021). Estimation of the prevalence and determination of risk factors associated with demodicosis in dogs. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 8(1), 116-122. doi: <http://doi.org/10.5455/javar.2021.h493>

Ravera, I., Altet, L., Francino, O., Sánchez, A., Roldán, W., Villanueva, S., ... Ferrer, L. (2013). Small Demodex populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 24(1). doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01099.x

Ravera, I. (2015). *Deconstructing Canine Demodicosis*. Doktora Tezi, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina i Cirurgia Animals, Spain.

Ravera, I., Altet, L., Francino, O. Bardagi, M., Sanchez, A., Ferrer, L. (2011). Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. *Parasitology Research*, 108: 305–308. doi: 10.1007/s00436-010-2062-0

Rejec, A., Butinar, J., Gawor, J., Petelin, M. (2017). Evaluation of Complete Blood Count Indices (NLR, PLR, MPV/PLT, and PLCRi) in Healthy Dogs, Dogs With Periodontitis, and Dogs With Oropharyngeal Tumors as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response. *Journal of Veterinary Dentistry*, 231-240. doi: 10.1177/0898756417731775

Roberts, M.L., Buchanan, K.L., Evans, M.R. (2004). Testing the immunocompetence handicap hypothesis: a review of the evidence. *Animal Behaviour*, 68(2), 227–239. doi: 10.1016/j.anbehav.2004.05.001.

Ruecker, A., Hufnagel, P., Dickerhoff, R., Murday, H., Bidlingmaier, F. (1989). Qualitative and quantitative changes in platelets after coronary-artery bypass surgery may help identify thrombotic complications and infections. *Klin Wochenschr*, 67, 1042–7. doi: 10.1007/BF01727006

Rufli, T. ve Büchner, S.A. (1984). T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. *Dermatologica*, 169, 1–5.

Sako, S. (1964). Studies on the canine demodicosis. IV. Experimental infection of *Demodex folliculorum* var. *canis* to dogs. *Trans Tottori Soc Agric Sci*, 17, 46-61.

Salem, N.Y., Abdel-Saeed, H., Farag, H.S., Ghandour, R.A. (2020). Canine demodicosis: Hematological and biochemical alterations, *Veterinary World*, 13(1), 68-72.

Salvagno, G.L., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A., Lippi, G. (2015). Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*, 52(2), 86–105. doi: 10.3109/10408363.2014.992064

Saridomichelakis, M. N., Koutinas, A. F., Farmaki, R. ve Kasabalis, L.S.L.A.D. (2007). Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Journal Compilation*, 18, 138–141.

Saridomichelakis, M. N., Koutinas, A. F., Farmaki, R., Leontides, L. S. ve Kasabalis, D. (2007). Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 18(2), 138-141. doi:10.1111/j.1365- 3164.2007.00570.x.

Saridomichelakis, M., Koutinas A., Papadogiannakis M., Liapi, M., Trakas, D. (1999). Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *Journal of Small Animal Practice*, 40, 529–32. doi: 10.1111/j.1748-5827.1999.tb03014.x

Satasiya, C.G., Vagh, A.A., Bilwal, A.A., Parasana D.K., Thumar, M.N. (2023). Evaluation of hematological and biochemical parameters in canine demodicosis. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 8(3), 151-153.

Sattler, E.C., Maier, T., Hoffmann, V.S., Hegyi, J., Ruzicka, T., Berking, C. (2012). Noninvasive in vivo detection and quantification of *Demodex* mites by confocal laser scanning microscopy. *British Journal of Dermatology*, 167, 1042–1047.

Scott, Danny W., Muller, G. H., Kirk, R. W., Miller, W. H. ve Griffin, C. E. (2001). Parasitic skin diseases. D. W. Scott, W. H. Miller ve C. E. Griffin (Ed.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* içinde (6. bs., ss. 457-474). Philadelphia: W.B. Saunders.

Shantsila, E., Bialiuk, N., Navitski, D. (2012). Blood leukocytes in heart failure with preserved ejection fraction: impact on prognosis. *International Journal of Cardiology*, 155 (2), 337-338. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.048

Sharma, P., Wadhwa, D.R., Katoch, A., Sharma, K. (2018). Epidemiological, clinico-haematological and therapeutic studies on canine demodicosis, *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, 7(3), 109-113. doi: 10.15406/jdvar.2018.07.00200

Shchelkanov, M.Y., Moskvina, T., (Kim, E.M., Derunov, D.A. ve Galkina, I.V. (2020). The prevalence and risk factors of canine demodicosis: A retrospective long-term study of 409 cases. *Tropical Biomedicine*, 37(3), 778-782. doi: 10.47665/tb.37.3.778

Shrestha, D., Thapa, B., Rawal, G., Dhakal, S., Sharma, B. (2015). Prevalence of demodectic mange in canines of Kathmandu Valley having skin disorder and its associated risk factors. *International Journal Applied Sciences Biotechnology*, 3(3), 459–63. doi: 10.3126/ijasbt.v3i3.13218.

Sikora, J. ve Kostka B. (2005). Blood platelets as pharmacological model. *Postępy Biologii Komórki*, 3(32), 561-569.

Silbermayr, K., Joachim, A., Litschauer, B., Panakova, L., Sastre, N., Ferrer, L., Horvath-Ungerboeck, C. (2013). The first case of *demodex gatoi* in austria, detected with fecal flotation. *Parasitology Research*, 112, 2805–2810. doi: 10.1007/s00436-013-3448-6

Singh, S.K., Dimri, U., Sharma, M.C., Sharma, B. ve Saxena, M. (2010). Determination of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis. *Parasitology*, 137(13), 1921-1924. doi:10.1017/S0031182010000879

Sivajothi, S., Sudhakara Reddy, B., Rayulu, V. C. (2013). Demodicosis caused by *Demodex canis* and *Demodex cornei* in dogs. *Journal of Parasitic Diseases*, 39(4), 673–676. doi: 10.1007/s12639-013-0405-3.

Skor, O., Fuchs-Baumgartinger, A., Tichy, A., Kleiter, M., Schwendenwein, I. (2017). Pretreatment leukocyte ratios and concentrations as predictors of outcome in dogs with cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), 1333-1345. doi: 10.1111/vco.12274

Snyder, D.E., Wiseman, S. ve Liebenberg, J.E. (2017). Efficacy of lotilaner (Credelio™), a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex* spp. *Parasites and Vectors*, 10(1). doi:10.1186/s13071-017-2472-2

Solano-Gallego, L., Miro, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Pennisi, M.G., Ferrer, L., ... Baneth, G. (2011). LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis, *Parasites Vectors*, 4(1), 86.

Spickett, S.G. (1961). Studies of *Demodex folliculorum* Simon (1842) I. Life history. *Parasitology*, 51(1-2), 181-192. doi:10.1017/S003118200006858X

Swann, J.W., Sudunagunta, S., Covey, H.L., English, K., Hendricks, A., Connolly, D.J. (2014). Evaluation of Red Cell Distribution Width in Dogs with Pulmonary Hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16, 227–235. doi: 10.1016/j.jvc.2014.08.003

Tamura, Y., Kawamura, Y., Inoue, I., Ishino, S. (2001). Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Veterinary Dermatology*, 12, 275–8. doi: 10.1046/j.0959-4493.2001.00258.x

Tani, K., Morimoto, M., Hayashi, T., Inokuma, H., Ohnishi, T., Hayashiya, S., ... Taura, Y. (2002). Evaluation of Cytokine Messenger RNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Dogs with Canine Demodicosis. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 64(6), 513-518. doi: 10.1292/jvms.64.513

Thakur, M., Prasad, H., Sarma, K., Thakur, R., Samanta, A.K., Debbarma, A., ... Deka, A. (2018). Haemato-Biochemical Changes in Canine Demodicosis, *International Journal of Current Microbiology Applied Sciences*, 7(11), 2958-2962. doi: 10.20546/ijcmas.2018.711.338

Tsai, Y.J., Chung, W.C., Wang L.C., Ju, Y.T., Hong, C.L., Tsai, Y.Y., ... Wu, Y.L. (2011). The dog mite, *Demodex canis*: prevalence, fungal co-infection, reactions to light, and hair follicle apoptosis. *Journal of Insect Science*, 11(76), 1-13. doi: 10.1673/031.011.7601

Tsutsumi, Y. (2004). Deposition of IgD, alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin on *Demodex folliculorum* and *D. brevis* infesting the pilosebaceous unit. *Pathology International*, 54: 32–34. doi: 10.1111/j.1440-1827.2004.01581.x

Tuna, G.E. (2024). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Dogs With Various Degrees of Myxomatous Mitral Valve Disease. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 55(1), 101-112. doi: 10.21608/EJVS.2023.224789.1546

Ulutaş, B., Ural, K., Ulutaş, P. (2011). Acute Phase Response with Special Reference to C-Reactive Protein in Dogs Acute Phase Response with Special Reference to C-Reactive Protein in Dogs with Generalized Demodicosis. *Acta Scientiae Veterinariae*. 39(3), 980.

Ütük, A.E. ve Dumanlı, N. (2015). Prostigmata (Trombidiformes), Z. Karaer, N. Dumanlı, (Eds), *Veterinary Arthropodology*, pp. 95-114. Ankara: Medisan Yayınevi.

Willard, M., Tvedten, H., Willard, M. D., Tvedten, H. (2012). The complete blood count, bone marrow examination, and blood banking: general comments and selected techniques. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 29.

Xu, J.H., He, X.W., Li, Q., Liu, J.R., Zhuang, M.T., Huang, F.F., ... Bao, G.S. (2019). Higher platelet-to-lymphocyte ratio is associated with worse outcomes after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Front Neurol*, 10, 1192. doi: 10.3389/fneur.2019.01192

Vogelnest, L., Garibotto, V. (2016). Evaluation of the squeeze tape impression for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinar Dermatology*, 27(Suppl 1), 38.

Yamamoto, S., Shida, T., Honda, M., Ashida, Y., Rikihisa, Y., Odakura, M., ... Isayama, Y. (1994). Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells). *Veterinary Research Communications*, 18, 347–357.

Yamasaki, K., Kanada, K., MacLeod, D.T., Borkowski, A.W., Morizane, S., Nakatsuji, T., ... Gallo, R.L. (2011). TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 131, 688–697. doi: 10.1038/jid.2010.351

Yang, Z., Zhang, Z., Lin, F., Ren, Y., Liu, D., Zhong, R., ... Liang, Y. (2017). Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic

autoimmune rheumatic diseases. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 125(10), 863–871. doi: 10.1111/apm.12722

Yazlık M.O., Mutluer İ., Yıldırım M., Kaya U., Çolakoğlu H.E., Vural M.R. (2022). The evaluation of SIRS status with hemato-biochemical indices in bitches affected from pyometra and the Usefulness of these indices as a potential diagnostic tool. *Theriogenology*, 193: 120-127. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.09.015.

Ye, G.L., Chen, Q., Chen, X., Liu, Y.Y., Yin, T.T., Meng, Q.H., ... Zhou, Q.H. (2019). The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Scientific Reports*, 9 (1), 10639.

Yi, J.S., Cox, M.A, Zajac, A.J. (2010). T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology*, 2010, 129(4), 474–481. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03255.x.

Yılmaz, Z., Eralp, O., Ilcol, Y.O. (2008). Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary Clinical Pathology*, 37, 159–63. doi: 10.1111/j.1939-165X.2008.00023.x

Yun, S., Yun, T., Cha, S., Oh, J., Lee, D., Koo, Y., ... Kim, H. (2024). Can neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios be used as markers for hypercortisolism in dogs? *Topics in Companion Animal Medicine*. doi: 10.1016/j.tcam.2024.100890

Yüksel, R. N., Ertek, I. E., Dikmen, A. U., Göka, E. (2018). High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *Nordic Journal of Psychiatry*, 72(5), 336–340. doi: 10.1080/08039488.2018.1458899

Zhang, H.B., Chen, J., Lan, Q.F., Ma, X.J., Zhang, S.Y. (2016). Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(4), 2215–2219. doi: 10.3892/etm.2016.3583

Zhao, Y.E., Guo, N., Wu, L.P. (2011). Influence of temperature and medium on viability of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acari: Demodicidae). *Experimental and Applied Acarology*, 54, 421–425.