

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI (VETERİNER)
DOKTORA PROGRAMI
DR-2023-0051

**FARKLI DERMATOLOJİK BOZUKLUĞU BULUNAN
KÖPEKLERDE KUTANÖZ HASTALIK AKTİVİTESİNİN
BELİRLENMESİNE YÖNELİK EPİDERMAL
KORNEOMETRİK ANALİZLER VE D-DİMER
SEVİYELERİNİN TESPİTİ**

Şükran Gözde İÇAÇAN ÇİĞİRGAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2023

TEŞEKKÜR

Yanına geldiğim ilk andan itibaren pusula misali yol gösteren, mesleki vizyon ve karakter olarak belirli bir olgunluk ve çizgi kazanmamda emeği çok büyük olan, gerek mesleki bilgisi gerekse hayat tecrübesi ile akademik babam olarak gördüğüm çok sevgili hocam, sayın danışmanım Prof. Dr. Kerem URAL'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum. Bu mesleği bulunduğu çizgiden çok daha yukarılara çıkarma tutkusunu her zaman örnek alacağım.

Yine bu süreç boyunca desteğini hep hissettiğim, her daim örnek aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Deniz ALIÇ URAL'a, yardımını ve değerli bilgilerini bizden hiç esirgemeyen, bu süreç boyunca her problemimizde çözüm yolu gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a ve tez çalışması boyunca yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ve ilk günden itibaren elimi hiç bırakmayan, tüm sevgileri ve fedakarlıkları ile her zaman destekçim olan canım annem Suna İÇAÇAN ve canım babam Emin Ali İÇAÇAN'a sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum. İyiki varsınız... Sevgili eşim veteriner hekim İsmail ÇIĞIRGAN'a yanımda yürüdüğü ve desteğini hiç esirgemediği için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Deri	2
2.2. Dermatolojik Hastalıklar	4
2.2.1. Piyoderma.....	5
2.2.2. Paraziter Deri Hastalıkları	6
2.2.2.1. Demodikozis.....	6
2.2.2.2. Sarkoptik Uyuz	7
2.2.2.3. Leishmaniasis	7
2.2.3. Mantar Hastalıkları	8
2.2.3.1. Dermatofitozis	8
2.2.3.2. Malessezia	9
2.2.4. Alerjik Hastalıklar	9
2.2.4.1. Pire Alerjik Dermatitisi.....	10
2.2.4.2. Gıda Alerjisi	10
2.2.4.3. Atopik Dermatitisi	11

2.3. Dermatolojik Tanı Yöntemleri	11
2.4. Koagulasyon Mekanizması ve D-dimer	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3. 1. Gereç.....	17
3. 1. 1. Cihazlar.....	17
3. 2. Yöntem	19
3. 2. 1. Kayıtların Alınması	19
3. 2. 2. Örnekleme İşlemleri	19
3. 2. 3. Dermatolojik Değerlendirme	19
3.2.3.1. Callegari Soft Plus Korneometrik Analiz Cihazı	20
3.2.3.1.1. Hidrasyon Probu ve Ölçüm Prensibi	20
3.2.3.1.2. Elastisite Analizi ve Ölçüm Prensibi	21
3.2.1.3.3. Melanin Analizi ve Ölçüm Prensibi	22
3.2.1.3.4. pH Analizi ve Ölçüm Prensibi.....	23
3.2.4. Laboratuvar Analizleri.....	24
3.2.4.1. D-dimer Ölçümü.....	25
3.2.4.1.1. Kan Örneğinin Alınışı ve Hazırlanışı	25
3.2.4.1.2. Finecare™ FIA Meter Plus Cihazı	26
3.2.4.1.2.1. Kullanım Amacı ve Prensibi	26
3.2.4.1.2.2. Test prensibi	26
3.2.4.1.2.3. Test Materyali.....	27
3.2.4.1.2.4. Saklama ve Stabilite	27
3.2.4.1.2.5. Örnek Toplama ve Hazırlama.....	27
3.2.4.1.2.6. Test Prosedürü	27
3.2.4.1.2.7. Test Sonuçlarının Yorumlanması	27
3. 2. 5. İstatistiksel Analizler	28

4. BULGULAR	29
4.1. Demografik Veriler.....	29
4.2. D-dimer Analizleri.....	39
4.3. Hidrasyon Analizleri.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER	69
BİLİMSEL ETİK BEYANI	70
ÖZ GEÇMİŞ.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

C.u.	: Konvensiyonel Birim
CRP	: C-reaktif Protein
CVL	: Köpek Viseral Leishmaniasis
dL	: Desilitre
FDP	: Fibrin Bozunma Ürünleri
G	: Gram
IgA	: İmmünglobulin A
IgE	: İmmünglobulin E
IL	: İnterlökin
KÜ	: Kronik Ürtiker
L	: Litre
Mg	: Miligram
Mm	: Milimetre
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PAR	: Proteazla Aktive Olan Reseptörler
TF	: Doku faktörü
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VL	: Viseral Leishmaniosis
µL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Derinin katmanları ve eklentileri.	2
Şekil 2. Epidermisin katmanları	3
Şekil 3. Pıhtılaşma kaskadı	14
Şekil 4. Fibrin bozunma ürünlerinin oluşumu	15
Şekil 5. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak pH seviyelerindeki değişimi gösteren renkli bar grafikler	36
Şekil 6. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak D-dimer seviyelerindeki değişimi gösteren renkli bar grafikler	36
Şekil 7. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak hidrasyon seviyelerindeki değişimi gösteren renkli bar grafikler	37
Şekil 8. Çalışma kapsamındaki grupların elastikiyet analizlerini gösteren kutu grafiği	38
Şekil 9. Çalışma kapsamındaki grupların pH analizlerini gösteren kutu grafiği.....	38
Şekil 10. Çalışma kapsamındaki grupların melanin analizlerini gösteren kutu grafiği.....	39
Şekil 11. Çalışma kapsamındaki grupların D-dimer analizlerini gösteren kutu grafiği.....	40
Şekil 12. Çalışma kapsamındaki grupların hidrasyon analizlerini gösteren kutu grafiği.....	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Kliniğimize gelen derin piyoderma olgusu.....	6
Resim 2. Bir köpekte generalize demodikozis	7
Resim 3. Kliniğimize gelen Leishmaniasis kaynaklı deri lezyonu.	8
Resim 4. <i>Microsporum canis</i> kaynaklı dermatolojik lezyon	9
Resim 5. Pire alerjik dermatite bağlı, ventral karın bölgesinde eritem.....	10
Resim 6. Yüzeysel deri kazıma işlemi.	12
Resim 7. Kıl kökü üzerinde iki adet Demodex.	12
Resim 8. Wood lambası muayenesi.	13
Resim 9. Callegari Soft Plus Korneometrik analiz cihazı.....	20
Resim 10. Hidrasyon probu.	21
Resim 11. Elastisite probu.	22
Resim 12. Melanin probu.....	23
Resim 13. pH probu..	24
Resim 14. Finecare™ FIA Meter Plus marka D-dimer cihazı.....	25
Resim 15. Örnek karışımın alınması ve test kartuşuna yerleştirilmesi.	28
Resim 16. Örnek 1'e (piyoderma grubu) ait görseller.	29
Resim 17. Örnek 4'e (CVL grubu) ait görseller.	30
Resim 18. Örnek 2'ye (PAD grubu) ait görseller.	30
Resim 19. Örnek 6'ya (CVL grubu) ait görseller.	30

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma kapsamında yapılan analizler için kullanılan cihazlar.....	17
Tablo 2. Çalışma kapsamına alınan köpeklerin üst gruplandırılması	18
Tablo 3. Gruplar kapsamındaki hastalıklar için kullanılan teşhis yöntemleri.	25
Tablo 4. Çalışma kapsamındaki üst grupların alt sınıflandırılması.	31
Tablo 5. Piyodermal köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler.	31
Tablo 6. Dermatofitozisli köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler.....	32
Tablo 7. CVL’li köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler	32
Tablo 8. PAD’li köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler	33
Tablo 9. Gıda alerjisi köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler	33
Tablo 10. Uyuzlu köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler	33
Tablo 11. AD’li köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler	34
Tablo 12. Malessezialı köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler.....	34
Tablo 13. Sağlıklı köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler	35
Tablo 14. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak D-dimer, epidermal ph ve hidrasyon seviyelerine ait ortalama \pm standart hata seviyelerindeki değişimlere ait istatistiksel analizler.....	37
Tablo 15. Ortalama standart hata yönünden grupların değerlendirilmesi.....	41

ÖZET

FARKLI DERMATOLOJİK BOZUKLUĞU BULUNAN KÖPEKLERDE KUTANÖZ HASTALIK AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİNE YÖNELİK EPİDERMAL KORNEOMETRİK ANALİZLER VE D-DİMER SEVİYELERİNİN TESPİTİ

İÇAÇAN ÇİĞİRGAN Ş. G., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Veteriner), Doktora Tezi, Aydın, 2023.

Amaç: Hastalık takibinde biyokimyasal belirteçler, veteriner hekimin hastalığın ciddiyetini, ilerlemesini ve terapötik müdahaleyi sınıflandırmasına izin verir. Çapraz bağlı fibrinin iyi bilinen bir parçalanma/degradasyon metaboliti olan D-dimer, pıhtı oluşumu ve fibrinoliz ile yükselebilir. Bu doktora tezinin amacı, D-dimer konsantrasyonlarını analiz etmek ve köpeklerde birkaç farklı kutanöz hastalık aktivitesinin teşhisindeki önemini ve ayrıca ikinci biyobelirteçlerin erken teşhisi belirlemedeki gücünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla 5 köpek grubunda D-dimer analizleri yapıldı; (I) Endokrin grupta 10 köpek, (II) Enfeksiyöz grupta 10 köpek, (III) Enfeksiyöz olmayan grupta 10 köpek, (IV) Paraziter dermatozlu 10 köpek, (V) sağlıklı kontrol grubunda 10 köpek.

Bulgular: Klinik olarak sağlıklı köpeklerde D-dimer aralığı $< 0,1$ mg/L idi. D-dimer düzeyleri (ortalama standart hata) açısından sağlıklı grup ile leishmania ($p= 0.008$), gıda alerjisi ($p=0.016$), atopik dermatit (AD) ($p=0.000$), piyoderma ($p= 0.000$) arasında istatistiksel anlamlılık vardı. Ayrıca uyuz grubuna göre leishmania ($p=0.021$), piyoderma ($p=0.000$), AD ($p=0.001$) ve gıda alerjisi grupları ($p=0,034$) arasında anlamlılık vardı. Dermatofitozis grubu ise AD ($p=0.004$) ve piyoderma ($p=0.001$) grupları arasında anlamlı değişiklikler gösterdi. Ayrıca malassezia ve AD ($p=0.054$) ve piyoderma ($p=0.011$) grupları arasında da anlamlı değişiklikler saptandı. Epidermal korneometrik analiz, uyuz ($p=0.000$), dermatit grubu ($p=0.000$), pire alerjik dermatit ($p=0.034$), malesezia ($p=0.022$), leishmania ($p=0.011$), dermatofitozis ($p=0,044$) ve piyoderma ($p=0,054$) ile sağlıklı grup arasında epidermal hidrasyon (%) ile ilgili önemli değişikliklerin var olduğunu gösterdi.

Sonuç: Her iki parametre, D-dimer seviyeleri ve epidermal hidrasyon yorumu, klinik hastalık kanıtı ile kutanöz hastalık aktivitesi sırasında değişmiştir. D-dimer seviyeleri, seçilen hastalıklar sırasında bir biyobelirteç veya kutanöz hastalık aktivitesi olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, belirli kutanöz enflamatuar durumlarda cilt bozukluklarının yararlı olası bir biyobelirteci olabilir.

Anahtar kelimeler: Analiz, D-dimer, Epidermal, Hastalık, Korneometrik, Kutanöz.



ABSTRACT

EPIDERMAL CORNEOMETRIC ANALYSIS AND D-DİMER LEVEL DETERMINATION FOR DETERMINATION OF CUTANEOUS DISEASE ACTIVITY IN DOGS WITH DIFFERENT DERMATOLOGICAL DISORDERS

İÇAÇAN ÇİĞİRGAN Ş. G., Aydın Adnan Menderes University, Health Science
Intstitute, Department of Internal Medicine (Veterinary Medicine) Program, PhD
Thesis, Aydın, 2023.

Objective: Biochemical markers in an attempt to determine disease monitorization permits veterinary surgeon to classify severity of illness, progression, and therapeutical intervention. D-dimer, a well known breakdown/degradation metabolite of cross-linked fibrin, could elevate with clot formation and fibrinolysis. The purpose of this PhD thesis was to analyze D-dimer concentrations and assess their value in the diagnosis of several different cutaneous disease activity in dogs, besides the power of the latter biomarker in identifying early diagnosis.

Materials and Methods: For this purpose, D-dimer analyses were performed in 5 groups of dogs; (I) 10 dogs with endocrine, (II) 10 dogs with infectious, (III) 10 dogs with non-infectious, (IV) 10 dogs with parasitic dermatosis, then were compared to those of healthy dogs (n = 10) as (V) control group.

Results: The D-dimer range in clinically healthy dogs was < 0.1 mg/L. Regarding D-dimer levels (mean standard error) there were statistical significance among healthy group and leishmania (p = 0.008), food allergy (p= 0.016), atopic dermatitis (p=0.000), pyoderma (p= 0.000). Besides regarding scabies group statistical significance were evident among leishmania (p=0.021), pyoderma (p=0.000), atopic dermatitis (p=0.001) and ; food allergy groups (p=0.034). On the other hand dermatophytosis group showed significant alterations between atopic dermatitis (p=0.004), and pyoderma (p=0.001) groups. Furthermore significant alterations were also detected among malassezia and atopic dermatitis (p=0.054) and pyoderma (p=0.011) groups. Epidermal corneometrica analysis were deemed available presented that significant alterations were existed regarding epidermal hydration (%) among

healthy group within the scabies ($p=0.000$), dermatitis group ($p=0.000$), flea allergic dermatitis ($p=0.034$), malessezia ($p=0.022$), leishmania ($p=0.011$), dermatophytosis ($p=0.044$) and pyoderma ($p=0.054$) groups.

Conclusion: Both parameters, D-dimer levels and epidermal hydration interpretation, were altered during cutaneous disease activity with clinical evidence of disease. D-dimer levels could be suggested as a biomarker or cutaneous disease activity during selected diseases. Therefore, it may be a useful potential biomarker of skin disorders in certain cutaneous inflammatory conditions.

Keywords: Analysis, Corneometric, Cutaneous, D-dimer, Disease, Epidermal.



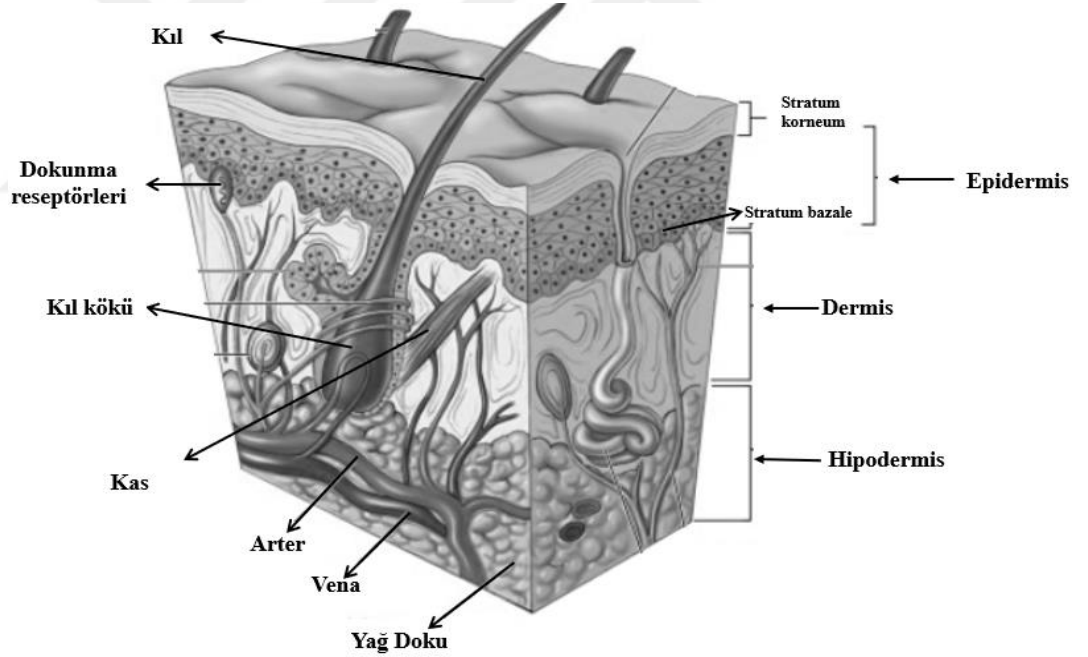
1. GİRİŞ

Veteriner iç hastalıkları alanında güncel bir devinim söz konusu olup özellikle dermatoloji sahasına yönelik olarak beyin bağırsak deri ekseninin çok daha iyi anlaşılmasıyla beraber hem biyobelirteçlerin hem teşhisin, ve pek tabiki sağaltım protokollerinin değiştiği muhakkaktır. Özellikle derinin haritasının çıkartılmakta ve yine derinin biyofiziksel özelliklerinin tespitine yönelik olarak epidermal korneometrik analizler gerçekleştirilmekte ve de bu yönüyle hem tanısal hem de sağaltım anlamında algoritmik değişimler sağlanmaktadır. Bu tez kapsamında yine farklı dermatolojik bozukluğu bulunan köpeklerin epidermal korneometrik analizleri doğrultusunda epidermal ph, hidrasyon, sıcaklık, elastisite ve melanin pigmentasyonu değerlendirilmiş olup ilgili veriler numerik olarak yansıtılmıştır. İlgili tez çalışmamızda araştırma sorusuna yönelik hipotez farklı dermatolojik bozukluklarda epidermal bariyer fonksiyonlarındaki değişimin ortaya konulması ve sızıntılı derinin ispatlanması iken, elde edilen bulguların anılan hastalıklarla eşleştirilmesinin yanı sıra alanımızda bir farklılık olarak D-dimer seviyelerinin deri hastalık aktivitesiyle olan ilişkileri de araştırılmıştır. Koagülasyon sisteminin olası farklı sebeplerle aktivasyonu sonrası oluşan çapraz bağlı fibrin pıhtısının plazmin marifetiyle yıkılması, D-dimer adını verdiğimiz fibrin yıkımlanma ürününün açığa çıkmasına vesile olmaktadır. İki tane D fragmanından oluştuğu için D-dimer olarak adlandırılan bu fibrin yıkımlanma ürünü, fibrin birikimi ve kararlılığının duyarlı, güvenilir bir biyobelirteci olarak yara iyileşme süreçlerinde üretilmektedir. Patolojik pıhtılaşma olaylarında da açığa çıktığından altta yatan hastalık aktivitesinin bir sonucu da olabilir. Bu çalışmada farklı dermatolojik bozukluğu bulunan köpeklerde D-dimer seviyelerindeki değişim ortaya konularak enflamasyon ile koagülasyon arasındaki ilişkinin derideki yansımaları araştırılmış olup, bir yanıyla da yine beyin bağırsak deri ekseninde kapsamında bağırsak enflamasyonunun D-dimer artışına sebep olup olmayacağı, bununda derideki hastalık ilişkisiyle korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri

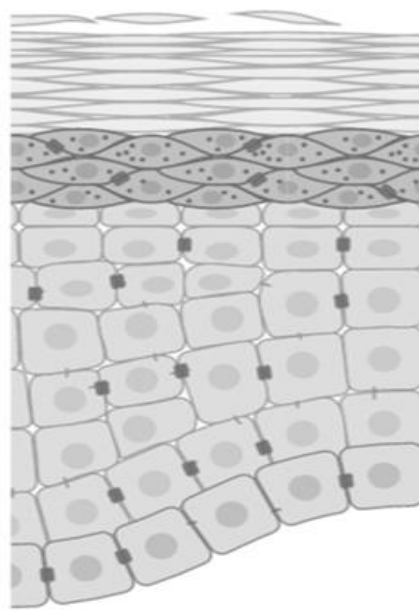
Deri; termoregülasyon, bağışıklığı koruma, duyuşsal algılama, D vitamini üretimi gibi birçok farklı işlevi olan vücudun en büyük organıdır. Canlı ile çevre arasında bir bariyer görevi görür. Ayrıca deriyi doğrudan etkileyen hastalıklar ve diğer dokularda gelişen patolojik süreçleri yansıtabilir (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Köpek derisi, diğer memelilerde olduğu gibi, iyi tanımlanmış iki katmana sahiptir, epidermis ve dermis (Şekil 1). O kadar yakın bir birliktelik içinde bulunurlar ki, üçüncü katman olan hipodermis üzerinde uzanan tek bir organ gibi işlev görürler (Thomsett, 1986). Bu katmanlar dışında epidermal eklentiler de mevcuttur.



Şekil 1. Derinin katmanları ve eklentileri (Herlihy, 2014).

Epidermis, derinin en dış ve en koruyucu tabakasıdır. Keratinositler, melanositler ve Langerhans hücrelerinden oluşur. Keratinositler, büyük miktarlarda keratin içeren ve keratinizasyon adı verilen bir süreçle sürekli yenilenen koruyucu bir tabaka sağlayan hücrelerdir. Bu, cilt yüzeyinde sürekli olarak dökülen ve alt seviyedeki hücrelerle değiştirilen

kompakt bir ölü hücre tabakası üretir. Keratin, bulaşıcı ajanları dışarıda tutarken sıvıları, tuzları ve besinleri tutmak için bir bariyer görevi görür (Garland, 2013). Keratinositler epidermiste katmanlar halinde (Şekil 2) bulunur. En derin olan stratum bazale, tek sıra germinatif keratinositlerden oluşur ve ayrıca melanositleri de içerir (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Melanositler esas olarak epidermisin tabanında bulunur ve melanin adı verilen pigmenti üretirler. Melanin ultraviyole ışığı da emerek cildin güneş tarafından üretilen ultraviyole radyasyonunun zararlı etkilerinden korunmasına yardımcı olur (Garland, 2013). Stratum bazaledaki germinatif keratinositler, hücre bölünmesi ve farklılaşması ile diğer katmanları oluşturur. Bir sonraki katman olan stratum spinosum, hücreler arası bağlantıların varlığıyla stratum bazaleden farklıdır. Langerhans hücreleri de bu tabakada bulunur (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Langerhans hücreleri bağışıklık sisteminin bir parçasıdır (Garland, 2013). Stratum granulosum, cilt keratinizasyon sürecinde önemli olan keratinositlerin içinde büyük miktarda keratohyalin granülleri ile karakterize edilir. Dış epidermis tabakası olan stratum korneum, lipid matriks içine serpiştirilmiş maksimum farklılaşma derecelerinde korneositlerden oluşur (Thomsett, 1986).



Şekil 2. Epidermisin katmanları (Food For Skin, 2021).

Dermis, fibröz ve bağ dokusundan oluşan derinin iç tabakasıdır (Garland, 2013). Dış doğru epidermis ve en içte hipodermis tarafından sınırlanan dermis, yoğun tüylü cilt bölgelerinde en kalınken tüyün seyrek olduğu yerlerde en incedir. Su depolama gibi diğer

fizyolojik görevleri yerine getirmenin yanı sıra basınç ve yırtılma kuvvetlerinin neden olduğu fiziksel travmaya karşı koruyucu bir tabaka ve destekleyici bir yapı oluşturur (Thomsett, 1986). Retiküler, elastik ve kollajen liflerin bulunduğu birleştirici bir matristen oluşur (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Dermisteki liflerin esnekliği, derinin vücuda bu kadar iyi uymasının nedenidir (Garland, 2013). Dermisin hücresel yapısı fibroblastlar, mast hücreleri ve histiyositlerden oluşur (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Papilla adı verilen çıkıntılarla epidermise bağlanır (Garland, 2013). Epidermal uzantıları (kıl kökleri, tırnaklar, yağ ve ter bezleri), erektrör pili kasları, kan ve lenf damarlarını içerir (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Ayrıca epidermin daha derin katmanlarında son bulan çeşitli duyuşal sinirleri de içerir. Bu, epidermisteki bir travmanın ağırlı olabileceği anlamına da gelir (Garland, 2013).

Hipodermis, fiziksel travmaya karşı destek ve yastıklama sağlar. Derinin bu bölgesi, gevşek bağ dokusu kütlesi ve içinde çok sayıda yağ hücresi bulunan elastik lif ağını içerir. Kan damarları ve sinirler subkutisi geğer.

Epidermal uzantılar ise kıllar, tırnaklar, pençeler, yağ bezleri, apokrin ve ekrin bezleri içerir. Bu uzantılar, bir hayvanın vücudunun homeostazını korumak için önemli olan birçok işlevi yerine getirir. Örneğin, apokrin ter bezi immünglobülin A bulunmasıyla deri yüzeyindeki koruyucu bariyer filme katkıda bulunur. Köpeklerde ekrin ter bezleri sadece ayak tabanlarında bulunur ve pedal yüzeyde kuruma olduğunda nemlenmeyi sağlar (Thomsett, 1986). Ter bezleri ve kan damarları vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar. Yüzeyel sinirler duyuşal uçları ile dermatolojik hassasiyete izin verir. Kılların dermatolojik koruma ve vücut ısısının düzenlenmesinin yanında özellikle köpeklerde türlerin belirlenmesine de katkısı vardır (Oliveira ve diğerleri, 2015). Kıl folikülü üç aşamadan geğer. Anagen, yeni kılın olduğu aktif büyüme dönemidir. Folikülün içinde kalan eski kıllar, yeni kıl tarafından dışarı itilir. Katajen, kıl büyümesinin durduğu ve folikül tabanında dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği dönemdir. Telojen, dinlenme aşaması eski kılın folikülden döküldüğu bir hareketsizlik dönemidir. Zayıflık ve sistemik hastalıklar kıl büyüme döngüsünü etkiler (Thomsett, 1986).

2.2. Dermatolojik Hastalıklar

Dermatolojik hastalıklar, veteriner hekimlerin küçük hayvan tıbbında karşılaştığı en sık bildirilen ve çözülmesi en zor sorunlardan biridir (Scott ve diğerleri, 2001). Bir köpeğin derisi hem zihinsel hem de fiziksel sağlığının en güzel yansımasıdır. Parazitlerden alerjilere kadar bir dizi durum deri hastalığına neden olabilir ve her bir durumun yaygınlığı coğrafı konuma

göre değişir. Kliniklerde sık karşılaşılan dermatolojik hastalıklar arasında bakteriler, parazitler, mantarların sebep olduğu enfeksiyonlar ve alerjiler sayılabilir.

2.2.1. Piyoderma

Piyoderma bakteriyel bir deri enfeksiyonudur ve köpeklerde deri hastalıklarının en yaygın nedenleri arasındadır. Lezyonlar sadece epidermisi tutabilir veya dermis ve deri altı dokudaki daha derin yapıları etkileyebilir. Bu nedenle yüzeysel ve derin piyoderma olarak ikiye ayrılır (Ihrke, 1987). *Staphylococcus pseudintermedius*, köpek derisinden en sık izole edilen bakteridir (Devriese ve diğerleri, 2005). Yüzeysel piyodermalar, köpeklerde kutanöz bakteriyel enfeksiyonun en yaygın nedenleridir ve stratum corneum'un yüzeysel erozyonları ile karakterize edilir (Ihrke, 1987). Alopesi, eritem ve kaşıntı sık görülen bulgulardır (Mason, 1991). En yaygın lezyonlar kabuklu papüllerdir (Ihrke, 1987). Deri görünümü, tüy tipi, cins ve bağışıklık durumundan etkilenebilir. Örneğin, kısa tüylü köpekler güve yeniği şeklinde alopesi (Hillier ve diğerleri, 2014) sergilerken uzun tüylü köpekler başlangıçta tüy dökülmesi, biraz kabuklanma veya koku ile birlikte donuk bir kıl örtüsüne sahip şekilde görünebilir. İntertrigo, bazı ırkların dudak, yüz, vulva, kuyruk ve meme bezlerinde bulunan deri kıvrımlarını etkileyen yüzeysel bir piyodermadır ve obez hayvanların deri kıvrımlarını da tutabilir. Kasık ve koltuk altı bölgelerinde oluşan subkorneal püstüller olarak görünen, cinsel olarak olgunlaşmamış köpekleri etkileyen yüzeysel piyoderma ise impetigo olarak adlandırılır (Mason, 1991). Derin piyoderma (Resim 1) kendiliğinden oluşmaz, genellikle yüzeysel piyoderma olarak başlar (Ihrke, 1987). *Proteus* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Escherichia coli* izole edilebilir (Ihrke, 1996; Hill ve Moriello, 1994; Scott ve diğerleri, 2001). Etkilenen cilt eritematöz, hiperpigmente görünür ve rüptüre olmuş püstüllerden furunküloz olarak adlandırılan seropürülan birikintiler gelir. Bulgular arasında değişken kaşıntı, şişlik, cilt sertliği ve belirgin ağrı kaydedilmiştir (Ihrke, 1987). Sıklıkla bu lezyonlar kaşıntıdan daha çok ağrı ile seyreder (Beco ve diğerleri, 2013).



Resim 1. Kliniğimize gelen derin piyoderma olgusu.

2.2.2. Paraziter Deri Hastalıkları

2.2.2.1. Demodikozis

Bir köpeğin derisi, birçok parazitin saldırısına maruz kalabilir. Her bir parazitin deri üzerinde belirli bir etkisi vardır; bu etki bir sivrisinek ısırığında olduğu gibi hafif veya demodikozis olduğu gibi şiddetli de olabilir (Scott ve diğerleri, 2001). Derinin verdiği tepki bu noktada anahtar görevi görür. Demodikozis, köpeklerde çok yaygın fakat kedilerde nadir görülen bir deri hastalığıdır (Mueller, 2004). Bu hastalığa en yaygın olarak *Demodex canis* neden olur (Tater ve Patterson, 2008). Akarlar köpek derisinde kıl ve yağ foliküllerinin normal sakinleridir (Scott ve diğerleri, 2001; Gortel, 2006; Tater ve Patterson, 2008). Kommensal olarak kabul edilirler (Mason ve diğerleri, 1996). Demodikozis, değişen bir bağışıklık tepkisi sebebiyle akarların buralarda aşırı çoğalarak klinik belirtilere sebep olmasıyla ortaya çıkar. Akarlar, doğumdan kısa bir süre sonra anne ve yavrular arasındaki doğrudan temas yoluyla bulaşabilir (Scott ve diğerleri, 2001; Gortel, 2006; Mueller, 2004). Eritem, komedonlar, pullanma, kısmi veya tam alopesi, papüller, ciddi vakalarda furunküloz, kabuklanma, ülserasyon gibi klinik bulgular sıklıkla gözlemlenir. Lezyonlar genellikle yüz ve uzuvlarda lokalize olarak başlar, ancak generalize hale (Resim 2) gelebilir. Bir tam vücut bölgesinin, beş veya daha fazla odak bölgesinin veya bacakların tutulumu generalize demodikozis olarak kabul edilir (Mueller ve diğerleri, 2012). Çoğu köpekte, lokalize demodikozis kendiliğinden düzelir (Mueller, 2004).



Resim 2. Bir köpekte generalize demodikozis (WSAVA, 2019).

2.2.2.2. Sarkoptik Uyuz

Sarkoptik uyuz, bir köpekte görülebilecek en rahatsız edici deri hastalıklarındandır. Oldukça bulaşıcı olan sarkoptik uyuz, *Sarcoptes scabiei canis* adlı bir akar neden olur ve insanlara da bulaşabilir. Bu akarların istilası yoğun kaşıntıya neden olur (Arther, 2009; Currier ve diğerleri, 2011). Dişi akarlar, yumurtalarını stratum corneum'a bırakır, larva formları serbest kalarak cilt yüzeyine göç ederler ve burada yetişkin aşamasına ulaşırlar (Thomsett, 1986). Son derece tahriş edici ve kaşıntılı papüler döküntü, cilt kalınlaşması, eritem, alopesi, kabuk oluşumu ve eksüdasyonun eşlik ettiği püstüller sık görülen klinik bulgulardır. Bazı köpekler sık görülen bulguları göstermezler, fakat yıl boyunca sürekli kaşınırlar. Çoğunlukla, bu duruma sahip hayvanlara alerji gibi yanlış teşhisler konulabilir. Kronik lezyonlar ise genellikle kulak kepçesi, dirsekler ve dizlerin iç kenarlarıyla sınırlıdır fakat tüm vücuda yayılım gösterebilirler. Minimal kabuk oluşumu ve kalıcı kaşıntının eşlik ettiği sarılaşma ve donuk deri gözlemlenebilir (Thomsett, 1986).

2.2.2.3. Leishmaniasis

Leishmaniasis, Akdeniz ülkelerinde, kuzey ve doğu Afrika'nın bazı bölgelerinde, Hindistan'da, Çin'de ve ayrıca Orta ve Güney Amerika'da endemik bir zoonozdur. *Leishmania spp.* cinsine ait bir protozoon hastalığa neden olur. Akdeniz'de etken, tatarcık sinekleri tarafından bulaşan *Leishmania infantum*'dur (Solano-Gallego ve diğerleri, 2001; Zaffaroni ve diğerleri, 1999). Köpeklerin parazit için önemli bir konakçı olduğu tespit edilmiştir. Enfekte köpekler normalde hem iç organ hem de deri lezyonları geliştirirler. Ancak *Leishmania infantum*'un viserotropik doğasına rağmen, deri lezyonları (Resim 3) köpeklerde

leishmaniasis'in en sık görülen tezahürüdür. Köpek kutanöz leishmaniasis'te bildirilen histopatolojik bulgular, diffüz mononükleer dermatit, granümatöz dermatit, ülseratif dermatit veya akantolizsiz steril püstüler dermatitten oluşur (Ferrer ve diğerleri, 1988). Parazitler en çok hastalığın nodüler formunda ve bağışıklığı baskılanmış köpeklerde rapor edilmiştir. (Ferrer ve diğerleri, 1988; Fondevila ve diğerleri, 1997).



Resim 3. Kliniğimize gelen Leishmaniasis kaynaklı deri lezyonu.

2.2.3. Mantar Hastalıkları

2.2.3.1. Dermatofitozis

Dermatofitozis, *Microsporum*, *Trichophyton* veya *Epidermophyton* mantar cinslerinin neden olduğu yüzeysel bir mikozdur. Bu mantarlar büyümeleri için keratine ihtiyaç duyduklarından kıl, tırnak ve deri yüzeyinden izole edilirler (Hainer, 2003). Dermatofitler, habitatlarına göre üç gruba ayrılır: zoofilik grup, çoğunlukla hayvanlarda bulunur, diğer hayvanlara veya insanlara bulaşma meydana gelir (Georg, 1957). *Microsporum canis*, köpek ve kedilerde en sık izole edilen mantar türüdür (Lewis ve diğerleri, 1991). Köpeklerdeki enfeksiyonlar sıklıkla lezyonlara neden olur (Sparkes ve diğerleri, 1994). Etkilenen hayvanlarda, özellikle yüz (Resim 4) ve uzuvlarda genellikle alopesik, pullu, kabuklu, eritematöz ve papüler lezyonlar bulunur. Kaşıntı yoktan şiddetliye kadar değişebilir (Moriello, 2004).



Resim 4. *Microsporum canis* kaynaklı dermatolojik lezyon (ESCCAP, 2019).

2.2.3.2. Malassezia

Malassezia pachydermatis, genellikle dudaklardan, interdigital deriden, anal mukozadan ve dış işitsel kanaldan izole edilen kommensal bir deri mayasıdır (Bond ve diğerleri, 1995). Genellikle başka hastalıkların başlangıcından sonra kendini gösteren fırsatçı bir mayadır. Köpeklerde çok yaygındır ve kedilerde çok az görülür (Hirsh ve Biberstein, 2004). Basset Hounds, Cocker Spaniel ve West Highland White Terriers türleri enfeksiyonlara daha yatkındır (Plant ve diğerleri, 1992). *Malassezia* dermatitinin en yaygın klinik belirtisi, orta ila şiddetli kaşıntının varlığıdır (Mason, 1996). Eritem, likenifikasyon, yağlı cilt, kötü koku, alopesi ve erozyonlar da genelleştirilebilen veya lokalize edilebilen (Mason, 1996) yaygın klinik bulgulardır (Machado ve diğerleri, 2011).

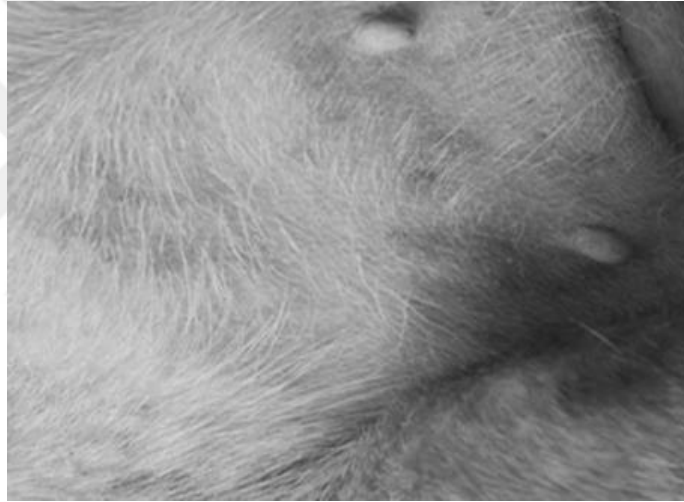
2.2.4. Alerjik Hastalıklar

Köpeklerde alerji sıkıntılı bir hastalıktır, çünkü geç teşhis edildiğinde başta deri olmak üzere vücudun bir çok bölgesini etkileyebilir. Tip 1 alerjilere genellikle erken alerjik reaksiyon denir. Patolojik reaksiyon, antijen ile ikinci temas sırasında meydana gelir. Reaksiyon anında veya antijenle temastan birkaç dakika sonra ortaya çıkar. Bu mekanizma, yüzeylerindeki immünglobülin E (IgE) reseptörleri ile mast hücrelerinin spontan

degranülasyonuna dayanır ve bu da granüllerin salınmasına neden olur. Açığa çıkan maddeler klinik semptomlara neden olur (Dopierala ve Andraszek, 2019).

2.2.4.1. Pire Alerjik Dermatitisi

Pire alerjisi, özellikle pirelerin yaygın olarak bulunduğu nemli ve sıcak hava ülkelerinde köpeklerde en sık görülen durumlardan biridir (Gross ve Halliwell, 1985). İstilas yoğun kaşıntıya, kendi kendine travmaya ve hatta anemi gibi ciddi semptomlara neden olabilir. Pire alerjik dermatitis olarak bilinen ciddi bir durum gelişecektir. Sensitizasyondan sonra, lezyonlar sadece birkaç pire ısırığı ile başlayabilir (Carlotti ve Jacobs, 2000). En yaygın klinik belirtiler, genellikle ön ayakların ve ventral karın bölgesinin (Resim 5) medial kaudal yönünü etkileyen eritem, ekzoriyasyon, kabuklanma ve püstüllerdir; pyotramatik dermatit de görülebilir (Wilkerson ve diğerleri, 2004).



Resim 5. Pire alerjik dermatite bağlı, ventral karın bölgesinde eritem

2.2.4.2. Gıda Alerjisi

Gıda alerjisi, köpeklerde en sık teşhis edilen alerjik deri hastalıklarından biridir. Yavru köpeklerde, yani bir yaşın altındaki köpeklerde, gıdaya karşı alerjik reaksiyonların, çevresel alerjenlere karşı alerjik reaksiyonlardan daha yaygın olduğuna dair bir teori vardır (Picco ve diğerleri, 2008; Corlotti, 2014). Bu alerjinin nedeni ani tip aşırı duyarlılık gelişmesidir (Scott ve diğerleri, 2001).

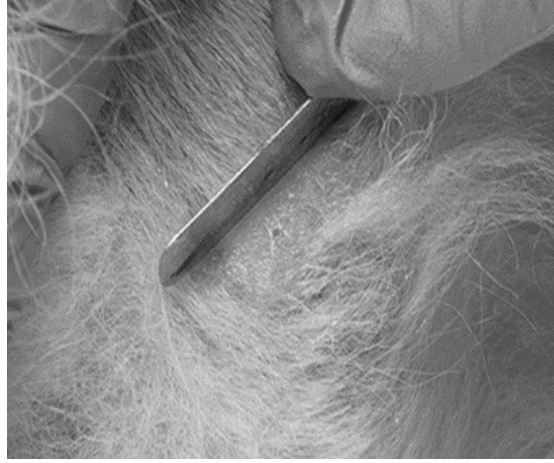
2.2.4.3. Atopik Dermatitisi

Köpeklerde AD, çevrede bulunan alerjen etkiye karşılık IgE üretilmesi kaynaklı belirli klinik işaretleri olan, alerjik, kalıtsal, enflamatuar ve kaşıntı ile sayreden deri hastalığıdır (Halliwell, 2006). AD kedileri de etkiler, ancak insidansı köpeklerden daha düşüktür (Scott ve Paradis, 1990). Köpek popülasyonunun yaklaşık %10-15'ini etkileyen, en yaygın bağışıklık bozukluklarından ve klinik olarak teşhis edilen en yaygın hastalıklardan biridir (Griffin ve diğerleri, 2001). AD'li köpeklerin çoğu, altı ay ile üç yaş arasında belirtiler göstermeye başlar (DeBoer ve Hillier, 2001; Olivry ve diğerleri, 2010). Genellikle, hastalarda sekonder deri veya kulak enfeksiyonları olan kaşıntı öyküsü vardır. Birincil lezyonlar arasında maküller ve papüller bulunur, ancak sıklıkla hastalarda ekskoriyasyon, alopesi, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon gibi travmadan kaynaklanan ikincil lezyonlar görülür. Lezyonlar yüzü, kulak kepçesinin içbükey kısmını, boynun ventral tarafını, koltuk altı, kasık, karın, perine, kuyruğun ventral tarafını, uzuv eklemlerini, uzuv ekstremitelerinin medial kısımlarını, ayakları ve kulakları etkiler (Olivry ve Sousa, 2001).

2.3. Dermatolojik Tanı Yöntemleri

Deri hastalıklarında tanı yaklaşımı, kapsamlı bir anamnez alınmasının ardından yapılan fiziksel bir muayene ile başlar. Anamnez, değerli bilgiler sunar ve gerekli tanı yöntemlerinin sayısını azaltabilir. Deri kazıntıları, trikogram, mantar ve bakteri kültürü, sitolojik değerlendirme dermatolojide önemli tanı yöntemlerindedir.

Deri kazıntıları akar tespitinde uygulanır ve şüphelenilen akarlar göre yüzeysel veya derin olabilir. Elde edilen numune mikroskopta değerlendirilir (Beale, 2011). Yüzeysel deri kazıntıları (Resim 6), bistüriyle derinin üst tabakasından hücre ve organizmaların kazınması ile elde edilir. Yüzeysel kazıma *Sarcoptes canis* gibi parazitik akarlar ve bitler için tanısız olabilir (Hensel ve diğerleri, 2015). Derin deri kazıntıları, kılcak damar kanaması görülene kadar kazınma ile elde edilir. Derin deri kazımları tipik olarak *Demodex* türü akarları tespit etmek için kullanılır (Pereira ve diğerleri, 2012). Bu teknikte birden fazla yerden numune alınmalıdır.



Resim 6. Yüzeysel deri kazıma işlemi.

Trikogram, kılların doğrudan muayenesidir. Etkilenen bölgeden kılların çekilmesi ve ardından mikroskopik değerlendirme yapılması ile gerçekleştirilir. Bu teknik ile kıl büyüme fazındaki anormallikleri, kendi kendine indüklenen alopesilerde kırılan kıl millerini, Demodex gibi (Resim 7) folikül parazitleri ve dermatofitlerin varlığını belirlemek mümkündür (Beale, 2011). Trikogram özellikle deri kazıma işlemi gerçekleştirilmenin zor olduğu alanlar (örn. yüz, ayaklar) için kullanışlıdır.



Resim 7. Kıl kökü üzerinde iki adet Demodex.

Sitoloji, lezyonu değerlendirmek için oldukça etkilidir, bir sonraki adımı planlamaya yardımcı olur (Bourguignon ve diğerleri, 2013). Piyoderma, dermatofitozis ve malesszia gibi dermatolojik hastalıklar açısından muayene yapılabilir, ayrıca enflamatuar hücreler, akantolitik keratinositler gibi anormal hücrelerin görülmesiyle tanıya yardımcı olabilir (Hillier ve diğerleri, 2014). Sitoloji 3 ana yöntemle gerçekleştirilir. Temas frotisi ile yaymalar, doğrudan yırtılmış bir püstül, nemli deri veya eksüda üzerine bir lam yerleştirilerek örnek

oluşturulur (Hensel ve diğeri, 2015). Dolaylı froti ile örnek bir bıçak veya başka bir alet yardımıyla toplanır, bir lam üzerine yerleştirilerek oluşturulur. Bu teknik örnek alınması zor olan alanlarda yararlıdır. Asetat-selofan bant yöntemi ile şeffaf yapışkan bir bant lezyona sıkıca bastırılır. En çok kuru, pullu lezyonlar veya ulaşılması zor alanlar için kullanışlıdır. Bandı uygulamadan önce cildi sıkarak Demodex akarlarının görülmesine yardımcı olabilir (Pereira ve diğeri, 2012). Sitolojik bulgular her zaman klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

İlk tanı klinik belirtilerle tutarsızsa veya hasta tedaviye yanıt vermiyorsa, detaylı yapılması gereken diğeri tanı yöntemleri uygulanır. Bakteriyel kültür ve duyarlılık testleri, biyopsi ve histopatolojik inceleme, wood lambası muayenesi (Resim 8), mantar kültürü testleri yapılabilir. Bakteriyel kültür testleri sıklıkla yapılmaz ve başlangıç tedavisine dirençli piyodermada veya sitolojide bulgu elde edildiğinde önerilir. Mantar ön tanısı olan hastalar wood lambası ile kontrol edilebilir. İnatçı mantar hastalıklarından şüphelenilen hastalar için mantar kültürü önerilir. Klinik bulgularla ilişkili histopatoloji genellikle kesin tanıya götürür. Olağandışı lezyonlarda, hasta sağlığı için risk olduğunda ve ya ayırıcı tanıları dışlamak için deri biyopsisi önerilir (Mueller, 2006). Leishmania gibi deriyi etkileyen diğeri hastalıklara sebep olan parazit, bakteri ve viral enfeksiyonlar için tam kan sayımı ve serum biyokimyasal muayenelerinin yanında özel test kitleri ile kontrol gerekebilir.

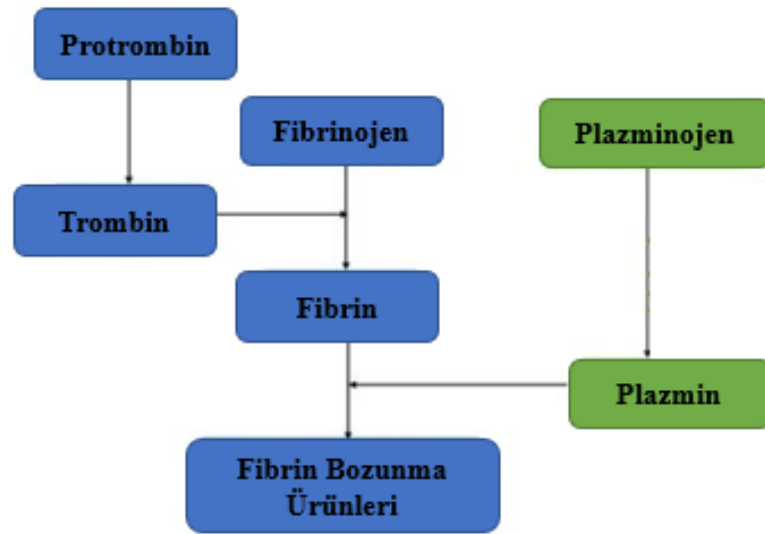


Resim 8. Wood lambası muayenesi.

2.4. Koagülasyon Mekanizması ve D-dimer

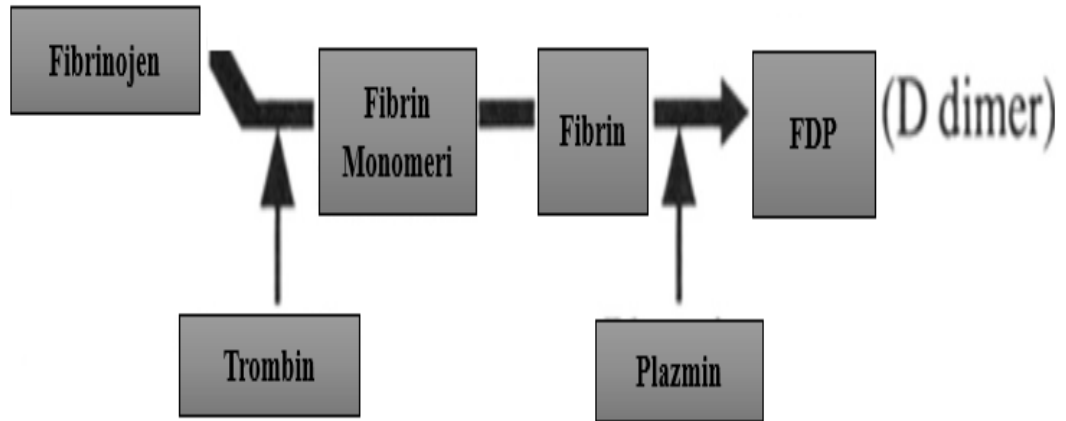
Hemostaz, kanamanın durdurulması olarak tanımlanır (Achneck ve diğeri, 2010). Primer hemostaz, damar duvarları, trombositler ve yapışkan proteinler arasında gerçekleşir. Herhangi bir vasküler hasar, ilk olarak arteriolar vazokonstriksiyon ile sonuçlanır (Cines ve

diğerleri, 1998; Lasne ve diğeri, 2006; Triplett, 2000). Damar duvarları daralarak hasar bölgesine giden kan akışının azalmasını sağlar. Normalde trombositler sağlam damar endoteline yapışmazlar. Vasküler hasarı takiben trombositler bir araya gelerek, subendotelyal dokuda kollajen ve Von Willebrand faktörüne yapışır. Morfolojik değişime uğrayarak çok sayıda psödopod oluştururlar (Andrews ve Berndt, 2004). Böylece trombosit tıkaçı oluşumu gerçekleşir. Damar duvarındaki hasarı durdurmak için trombositler tek başına yeterli değildir. Yaralanma bölgesinde bir pıhtı oluşmalıdır. Pıhtı oluşumu, pıhtılaşma faktörlerine bağlıdır. Bu faktörler, pıhtılaşma kaskadı olarak bilinen süreçte birbirlerini aktive eder. Bu süreç, trombin üretimiyle çözünebilir fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşümünü katalize eder, ayrıca trombosit tıkaçının stabilitesine katkıda bulunur ve ikincil hemostaz olarak bilinir (Heemskerk, 2002). Pıhtılaşma kaskadı (Şekil 3), intrinsik ve ekstrinsik olarak birbiriyle etkileşime giren iki ayrı yoldan oluşur. Ekstrinsik yol dış travmaya karşılık, doku faktörü (TF) adı verilen bir proteine yanıt olarak aktive olur. Vasküler hasar durumunda TF, faktör VII'yi aktive eder ve bu da faktör X'in hızlı üretimiyle sonuçlanan bir dizi reaksiyonu tetikler. Bu yol, intrinsik yoldan daha hızlıdır. İntrinsik yol, vasküler sistem içerisindeki hasar sebebiyle aktive olur. Bu yol, daha yavaştır ancak daha önemlidir. Kan, vasküler hasar olan bölgenin iç yüzeyini dolaştığı zaman ortaya çıkan faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar. Faktör XII, XI, IX, VIII içerir. Ortak yolda her iki kısım buluşur, pıhtı üretimi tamamlanır. Ortak yol faktör I, II, V ve X'i içerir.



Şekil 3. Pıhtılaşma kaskadı (Open Anesthesia, 2023)

Fibrinoliz, hemostazın temel bir bileşenidir (Stokol, 2003). Plazminojen aktive edildiğinde ve plazmin trombüsü parçalamaya başladığında fibrin bozunma ürünleri (Şekil 4) oluşmaya başlar (Bailey ve diğerleri, 1951; Bailey ve Bettelheim, 1955; Latallo, 1962). Bu ürünlerden biri de D-dimer'dir. Fibrin polimerleri, D fragman bölgesinde plazmin tarafından bölündüğünde, ortaya çıkan D-dimer fragmanı, trombozun derecesini ve plazmin aktivitesini yansıtır (Khalafallah ve diğerleri, 2014; van der Hulle ve diğerleri, 2013a; van der Hulle ve diğerleri, 2013b; Gomes ve Khorana, 2014). D-dimer çoğunlukla köpeklerde dissemine intravasküler koagülasyon ve derin ven veya pulmoner arter trombozu dahil olmak üzere tromboembolik hastalığı saptamak için kullanılır (Stokol ve diğerleri, 2000; Caldin ve diğerleri, 2000; Griffin ve diğerleri, 2002; Nelson ve Andreasen, 2002; Caldin ve diğerleri, 1998). D-dimer, fibrin oluşumu ve parçalanmasıyla sonuçlanan herhangi bir durumda artar; bu nedenle tromboembolik hastalığa özgü değildir. D-dimer konsantrasyonları, ameliyattan sonra, kanser, enfeksiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut koroner hastalık veya gebelik gibi durumlarda artmaktadır (Horan ve Francis, 2001; Anderson ve Wells, 2000; Kelly ve diğerleri, 2002; Calverley ve Liebman, 2000). Benzer şekilde, cerrahi prosedürlerden sonra (Nelson ve Andreasen, 2002) ve immün aracılı hemolitik anemi (Scott-Moncrieff ve diğerleri, 2001), kanser, karaciğer hastalığı veya iç kanaması (koagülopatilere sekonder) olan köpeklerde D-dimer konsantrasyonları artar. (Griffin ve diğerleri, 2002; Nelson ve Andreasen, 2002).



Şekil 4. Fibrin bozunma ürünlerinin oluşumu (JNS, 1994).

2.5. Koagulasyon - İnflamasyon İlişkisi

Pıhtılaşma sistemi, bakteri ve virüsler dahil olmak üzere çeşitli patojenlerin neden olduğu enfeksiyona yanıt olarak aktive edilir (Antonik ve Mackman, 2014; Antoniak ve diğerleri, 2013; Pawlinski ve Mackman, 2014; Levi ve van der Poll, 2017; Antoniak ve diğerleri, 2016). Enfeksiyonlar sırasında, vücuttaki patojenlerin yayılmasını kısıtlamak için kan pıhtılaşması, bağışıklık hücreleri ve trombositler arasında bir etkileşim görülür (Gaertner ve Massberg, 2016; Antonik ve Mackman, 2014; Goeijenbier ve diğerleri, 2012). Yaralanma sırasında trombositler, hasarlı damar sistemini hızla tanıyarak aktive olurlar ve bağışıklık hücrelerinin toplanmasını destekleyen reseptörlerin ekspresyonuna yol açarlar. Kan dolaşımının enfeksiyöz ajanlar tarafından işgalini önleyen bu süreç, trombositlerin bir bağışıklık savunması olarak rolünü örneklemektedir (Gaertner ve diğerleri, 2017). Enfeksiyona bağlı pıhtılaşma aktivasyonu, artmış fibrin oluşumu ve bozulmuş fibrin degradasyonunun sonucu olarak görünen yaygın intravasküler fibrin birikimi ile karakterize edilir (Levi ve ten Cate, 1999; Vallet, 2001). Fibrin gibi pıhtı bileşenlerinin hücrelerin tutunması ve göçü için bir yapı iskelesi olduğu pıhtılaşma aktivasyonu, lökositlerin fonksiyonu ile aynı zamana denk gelir. Lökositler, TF'yi uyarıp pıhtılaşmayı artırabilirler (Gaertner ve Massberg, 2016; Massberg ve diğerleri, 2010; Agraz-Cibrian ve diğerleri, 2017). Fibrin pıhtılarının, pıhtıya gömülü monositlerde de proinflatuar yanıtın güçlü bir indükleyicisi olduğu ve fibrinoliz yoluyla zamanında bozunmanın bu inflamatuar yanıtı azaltabileceği gösterilmiştir.

Fibrin bozunma ürünleri (FDP), nötrofiller ve diğer lökositler için güçlü kemotaktik sinyallerdir (Leavell ve diğerleri, 1996; Skogen ve diğerleri, 1988). FDP trombosit fonksiyonunu inhibe etmenin yanı sıra bu fonksiyonu geliştirebilir (Wilson ve diğerleri, 1968). FDP olan D-dimer'ler, B β 15-42 ile ilişkili peptitler ve çözünür fibrinlerin serum seviyeleri septik hastalıklarda artar (Iba ve diğerleri, 2005; Fareed ve diğerleri, 1998). Ayrıca D-dimer'ler, periferik kan monositlerinde IL- β , IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitör salınımını tetikler (Robson ve diğerleri, 1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Gereç

3. 1. 1. Cihazlar

Çalışma kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde bulunan santrifüj (LC-04B), buzdolabı/derin dondurucu (Bosch KSU40631NE), korneometrik analiz cihazı (Callegari Soft Plus Korneometrik Analiz Cihazı), D-dimer ölçüm cihazı (Finecare™ FIA Meter Plus), mikroskop kullanıldı (Tablo 1). Ek olarak enfeksiyöz hastalıklara özel hasta başı hızlı test kitleri, buzdolapları (4 °C, -20 °C, -86 °C), biyolojik güvenlik dolapları, multi pipet, cımbız, pense, makas vb. gereçler, tek kullanımlık uçlar (0.5-10µl-20µl, 20-200µl, 200-1000µl aralığında), santrifüj tüpü (1.5 ml, 5 ml vb. kapasiteli) kullanılmıştır.

Tablo 1. Çalışma kapsamında yapılan analizler için kullanılan cihazlar.

Cihaz	Yapılacak analiz/ ölçülecek parametre	Tekniği	Örnek
Mikroskop	Paraziter dermatozlar	Derin deri kazıntısı, burun bölgesi t bandı, sitolojik ve mikroskopik değerlendirme	Dermatolojik numune
Finecare™ FIA Meter Plus	D-dimer ölçümü	Florasana İmmunoassay	Sodyum sitrat
Callegari Soft Plus korneometrik analiz cihazı	Korneometrik analiz cihazı	Hidrasyon: kapasitif algılama pH: çift hücreli elektrot Sebum: fotometrik ölçüm Elastikiyet: negatif basınç Melanin: İft dalga boyu yansıma Sıcaklık: infrared sensör	

3. 1. 2. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine muayenene amacıyla getirilen ve belirlenmiş kriterler dahilinde deri hastalıklarına sahip olduğu tespit edilen 40 hasta köpek ve kontrol grubu için

seçilen 10 sağlıklı, toplamda 50 köpek oluşturmuştur. Tez kapsamında dermatolojik ve bazı belirteçler dışında tanısal işlem yapılmamıştır. Klinik tanısı konulmuş hastalardan endokrin koşullu dermatozlar, enfeksiyöz dermatozlar, non-enfeksiyöz dermatozlar, paraziter dermatozlar ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 5 üst grup (n:10) oluşturulmuştur (Tablo 2). Çalışma kapsamında kullanılması planlanan hayvanların araştırılmaya dahil edilmesi ve araştırılmadan çıkarılması kriterleri genel olarak;

- 1) Herhangi bir yaş aralığında, klinik muayene izin verecek bilinci yerinde olma
- 2) Dermatolojik hastalığa veya herhangi bir sistemik enfeksiyon ve non- enfeksiyöz duruma bağlı gelişen klinik veya patolojik dermatolojik lezyonları bulunma
- 3) Dermatolojik bulgularıyla beraber rutinde laboratuvar şartlarında tanısının doğrulanması kriterlerini kapsamıştır.

Bununla birlikte;

- 1) Daha önce herhangi bir deri hastalığına yönelik sağaltım uygulamaları yapılan veya devam eden
- 2) Klinik muayeneye izin vermeyecek durumda bilinci kapalı veya terminal aşamadaki olan hasta köpekler çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

Sağlıklı gruplar ise 1 aylık yaşın üstünde olan, en az 3 karma aşı veya yıllık tekrarları yapılmış, düzenli olarak iç ve dış parazit ilaç uygulamaları yapılan, klinik ve hematolojik parametrelere göre sağlıklı görülen ve dermatolojik hastalığı bulunmayan köpeklerden oluşturulmuştur.

Tablo 2. Çalışma kapsamına alınan köpeklerin üst gruplandırılması (tez önerisindeki hali ile).

	Gruplar		
Endokrin koşullu dermatozlar	Grup-1 (n:10)	Yüksek D-dimer değeri (alt gruplar) + Dermatolojik Ölçümler	Normal D-dimer değeri (alt gruplar) + Dermatolojik Ölçümler
Enfeksiyöz dermatozlar	Grup-2 (n:10)		
Non-enfeksiyöz dermatozlar	Grup-3 (n:10)		
Paraziter dermatozlar	Grup-4 (n:10)		
Sağlıklı kontrol grubu	Grup-5 (n:10)		

3. 2. Yöntem

3. 2. 1. Kayıtların Alınması

Kliniğe muayene amacıyla gelmiş hastanın sahibinden, detaylı bir anamnez alındıktan sonra, bilgileri not edildi. Bu bilgiler arasında hastanın yaşı ve cinsiyeti, ırkı, hangi dermatolojik hastalığa sahip olduğu, yaşadığı bölge, dermatolojik hastalığa sebebiyet veren veya eşlik eden hastalıkların varlığı kaydedildi. Yine takip açısından dermatolojik durum fotoğraflandı.

3. 2. 2. Örneklemeye İşlemleri

Kliniğe getirilen köpeklerin dermatolojik hastalıklar yönünden değerlendirilmelerinin ardından serum D-dimer analizi gerçekleştirilerek, yüksek ve normal olarak 2'şer alt gruba ayrıldı. Ana gruplara dağılımları gerçekleştirilen hastaların kan örneklemeye işlemleri sağaltım öncesi dönemde gerçekleştirildi. Bu kapsamda vena cephalica antebrachii üzerinden tekniğine uygun olarak kan örnekleri alınacak ve kan örnekleri bir defaya mahsus olmak üzere toplamda 2 ml olacak şekilde sitratlı tüp içerisine alındı. Analiz için alınan örnekler ayrı örneklemeye tüplerine alınarak saklama işlemleri gerçekleştirildi.

3. 2. 3. Dermatolojik Değerlendirme

Teşhis ve sağaltım amacı ile kliniğe getirilen kedi ve köpeklerin çalışmaya dahil edilmesi durumunda örneklemeye işlemlerinden hemen sonra, Anabilim Dalı bünyesinde bulunan epidermal korneometrik analiz cihazı ile görüntüleme birimine alınarak değerlendirmeye alındı. Bu ölçüm sırasında epidermal pH, hidrasyon durumu, sıcaklık, melanin ve elastisite açısından değerlendirme yapıldı. Tüm ölçümler ölçüm kağıtları ve yazılı bir şekilde not edildi.

3.2.3.1. Callegari Soft Plus Korneometrik Analiz Cihazı

Resim 9’da görülen ilgili cihaz ile epidermal düzeyde pH, hidrasyon, melanin ve elastisite problemleri kullanılarak ayrı ayrı ölçüm yapıldı.



Resim 9. Callegari Soft Plus Korneometrik analiz cihazı.

3.2.3.1.1. Hidrasyon Probu ve Ölçüm Prensibi

Hidrasyon ölçümü aşağıda belirtilen şekilde yapıldı.

(1) Aktive etme butonu (2) Sensör alanı

Ölçme yöntemi kapasitif yöntemdir.

Alanı 0-100 konvensiyonel birim (c.u) aralığındadır.

Rezolüsyonu 1 c.u olarak belirtilmiştir.

Hassasiyeti $\pm\% 5$ şeklindedir.

Tanımlaması uç üzerinde bulunan sensör ile ABS kalem tipinde prob şeklinde yapılmıştır.

Ağırlığı 50 gram (g) olarak belirtilmiştir.

Boyutları 33 (w) x 160 (l) x 25 (h) milimetre (mm) olarak belirtilmiştir.

Çalışması için belirlenen koşullar, sıcaklık ölçümü $15 \div 35$ °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 80 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Uygun saklama koşulları ise sıcaklık ölçümü -20 °C \div

70 °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 90 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Kullanmak için, “ON” yazılı tuşa basıldı. Öncesinde, hidrasyon probu (Resim 10) cilt üzerinde, kılların bulunmadığı alana yerleştirildi. Sensörün tüm alanının ciltle temasta olduğundan emin olundu. Ölçüm sonuna kadar basınç sabit tutularak, ucun probun içerisine hareketi sağlandı. Ölçüm süresi tamamlandı. Prob uzaklaştırılıp diğer adıma geçildi.



Resim 10. Hidrasyon probu.

3.2.3.1.2. Elastisite Analizi ve Ölçüm Prensibi

Elastisite ölçümü aşağıda belirtilen şekilde yapıldı.

(1) Piston (2) Sensör alanı

Ölçme yöntemi stres / deformasyon şeklindedir.

Alanı 0 - 50 c.u aralığındadır.

Rezolüsyonu 1 c.u olarak belirtilmiştir.

Hassasiyeti $\pm\%$ 10 şeklindedir.

Tanımlaması uç üzerinde bulunan sensör ile ABS kalem tipinde prob şeklinde yapılmıştır.

Ağırlığı 80 gram (g) olarak belirtilmiştir.

Boyutları 44 (w) x 180 (l) x 25 (h) mm olarak belirtilmiştir.

Çalışması için belirlenen koşullar, sıcaklık ölçümü $15 \div 35$ °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 80 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Uygun saklama koşulları ise sıcaklık ölçümü -20 °C ÷

70 °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 90 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Kullanmak için, elastisite probu (Resim 11) deri üzerine yerleştirildi ve pistonu basıldı. Probun deri üzerine dik açıda yerleştirilmesi sağlandı. Ölçüme devam edilirken prob sabit tutularak ölçüm süresi tamamlandı.



Resim 11. Elastisite probu.

3.2.1.3.3. Melanin Analizi ve Ölçüm Prensibi

Melanin ölçümü aşağıda belirtilen şekilde yapıldı.

(1) Aktivasyon butonu (2) Sensör alanı

Ölçme yöntemi çift dalga boyu şeklinde yansıma fotometresi ($\lambda_1 = 875\text{nm}$, $\lambda_2 = 660\text{nm}$) şeklindedir.

Alanı 0 - 100 c.u aralığındadır.

Rezolüsyonu 1 c.u olarak belirtilmiştir.

Hassasiyeti $\pm\% 5$ şeklindedir.

Tanımlaması uç üzerinde bulunan sensör ile ABS kalem tipinde prob şeklinde yapılmıştır.

Ağırlığı 50 gram (g) olarak belirtilmiştir.

Boyutları 33 (w) x 160 (l) x 25 (h) mm olarak belirtilmiştir.

Çalışması için belirlenen koşullar, sıcaklık ölçümü $15 \div 35$ °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 80 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Uygun saklama koşulları ise sıcaklık ölçümü -20 °C ÷

70 °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 90 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Kullanmak için, “ON” yazılı tuşa basıldı. Öncesinde, melanin probu (Resim 12) cilt üzerinde, kılların bulunmadığı alana yerleştirildi. Sensörün tüm alanının ciltle temasta olduğundan emin olundu. Ölçüm sonuna kadar basınç sabit tutularak, ucun probun içerisine hareketi sağlandı. Ölçüm süresi tamamlandı. Prob uzaklaştırılıp diğer adıma geçildi.



Resim 12. Melanin probu.

3.2.1.3.4. pH Analizi ve Ölçüm Prensibi

pH ölçümü aşağıda belirtilen şekilde yapıldı.

(1) Aktivasyon butonu (2) Sensör alanı

Ölçme yöntemi çift hücreli elektrot şeklindedir.

Alanı 2 – 12 c.u aralığındadır.

Rezolüsyonu 0,1 c.u olarak belirtilmiştir.

Hassasiyeti $\pm\%$ 1 şeklindedir.

Tanımlaması şarj edilebilir bir elektrot şeklinde yapılmıştır.

Ağırlığı 50 gram (g) olarak belirtilmiştir.

Boyutları 33 (w) x 160 (l) x 25 (h) mm olarak belirtilmiştir.

Çalışması için belirlenen koşullar, sıcaklık ölçümü 15 ÷ 35 °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 80 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Uygun saklama koşulları ise sıcaklık ölçümü -20 °C ÷ 70 °C; ölçülen maksimum bağıl nem % 90 (yoğunlaştırılmamış) şeklindedir. Kullanılmak için, pH probu (Resim 13) depolandığı sıvıdan çıkarıldı ve ölçüm yapılmadan önce distile su ile durulandı. Elektrot ucu kurutulmadan cilt üzerine yerleştirildi ve ardından "ON" düğmesine

basıldı. Prob bastırılmadan hassas bir şekilde yerleştirildi. Ölçüm sonrasında prob ucu distile su ile durulandı ve elektrot saklama sıvısına konuldu.



Resim 13. pH probu..

3.2.4. Laboratuvar Analizleri

Alınan kan örneklerinin değerlendirilmesi Anabilim Dalımız bünyesinde bulunan Finecare™ FIA Meter Plus marka D-dimer cihazı (Resim 14) yardımı ile belirlendi. Sitratlı tüplere alınan kan örneklerinin her 15 mikrolitresi (μL) buffer solusyonuna aktarılıp karıştırıldıktan sonra, 75 μL karışım test kitine aktarılıp ve cihaza okutuldu. Buna ek olarak alt grupları oluşturan hastalıkların teşhisi için kullanılan yöntemler Tablo 3'te belirtildi.

Tablo 3. Gruplar kapsamındaki hastalıklar için kullanılan teşhis yöntemleri.

	Hastalık	Kullanılan Teşhis Yöntemi
Endokrin koşullu dermatozlar	Hipotiroidizm	T4 testi
Enfeksiyöz dermatozlar	Piyoderma	Bakteriyel kültür ve duyarlılık testleri, sitoloji
	Dermatofitozis	Sitoloji, wood lambası muayenesi
	CVL	Lenf yumrusu aspirasyonu, Hızlı test kitleri, IFAT
	Malessezia dermatitis	Sitoloji, deri kazıma, fungal testler
Non-enfeksiyöz dermatozlar	AD	Alerji testleri
	Gıda alerjisi	Alerji testleri
Paraziter dermatozlar	Demodex	Deri kazıma, trikogram, selofan bant, sitoloji
	Pire alerjik dermatitis	Deri kazıma, trikogram, selofan bant, sitoloji, alerji testleri
Sağlıklı kontrol grubu		



Resim 14. Fineware™ FIA Meter Plus marka D-dimer cihazı.

3.2.4.1. D-dimer Ölçümü

3.2.4.1.1. Kan Örneğinin Alınışı ve Hazırlanışı

V. cephalica lateralis ve V. saphena antebrachii'den tekniğine uygun şekilde 2.5 ml kan örneği sodyum sitrat içeren mavi kapaklı tüplere alındı. Kan alınmasından sonra örnekler, 6.000 rpm'de 5 dakika santrifüje edildi ve kan plazması ayrıştırıldı. Ayrıştırılan örnekten, Fineware™ FIA Meter Plus cihazı ile D-dimer seviyesi ölçümü yapıldı.

3.2.4.1.2. Finecare™ FIA Meter Plus Cihazı

3.2.4.1.2.1. Kullanım Amacı ve Prensibi

Finecare™ FIA Meter Plus, floresan immunoassay test yöntemiyle tam kan veya plazmada bulunan D-dimer'in kantitatif olarak ölçümünü tanımlayan test kitidir. Kan pıhtılaşma döngüsünün ana proteini olan fibrinojen, pıhtılaşma döngüsünde trombin ve fibrin polimerizasyonu ile fibrine aktive olur. Sonrasında fibrin plazmin tarafından parçalanır ve farklı moleküler ağırlıklarda fibrin indirgenme ürünleri dolaşıma salınır. D-dimer, fibrinojenin α zincirinde 111-197 amino asit, β zincirinde 134-461 amino asit ve γ zincirinde 88-406 amino asit içeren fibrin yıkımının ana ve en küçük ürünüdür. Tüm zincirler disülfid bağları ile çapraz bağlanır ve dimerik yapı, γ zincirlerinin C-terminal parçaları arasındaki iki izopeptid bağla tutulur. D-dimer fragmentleri plazma ve tam kanda kolayca ölçülebilir. Sadece in vitro diagnostik kullanım ve profesyonel kullanım için tasarlanmıştır.

3.2.4.1.2.2. Test prensibi

Finecare™ FIA Meter Plus, floresan immunoassay test teknolojisine dayanmaktadır. Örnek, örnek kısmına eklendiğinde, membran üzerindeki floresan işaretli yönlendirici anti D-dimer, tam kanda ya da plazmada D-dimer antijenine bağlanır. Karışım, kapillar şekilde test şeridinin nitroselüloz matrisi üzerinde hareket ettikçe, detektör antikoru ve D-dimer kompleksleri, test şeridi üzerinde immobilize edilmiş D-dimer antikoru tarafından yakalanır. Bu nedenle, tam kan ya da plazma numunesinde daha fazla D-dimer antijeni var ise, daha fazla bileşik test şeridinde birikir. Detektör antikorunun floresanının sinyal yoğunluğu, D-dimer yakalama miktarını yansıtır ve Finecare™ FIA Meter Plus, tam kan ya da plazma numunesinde D-dimer konsantrasyonlarını gösterir. Finecare™ D-dimer Hızlı Kantitatif Testinin varsayılan sonuçlar birimi, Finecare™ FIA Meter Plus ölçüm cihazında XXX mg/L olarak gösterilir. D-dimer test sisteminin çalışma aralığı ve tespit sınırı sırasıyla 0,1 ~ 10mg/L ve 0,1mg/L'dir.

Bu kitler sadece in vitro diagnostik kullanımlar içindir. Her kit kendi bileşimi ile kullanıldı. Son kullanma tarihi geçen test kitleri kullanılmadı. Lot numarası, cihaza takılan ID Chip ile eşleşmeyen kartuşlar kullanılmadı. Finecare™ D-Dimer Hızlı Test kiti yalnızca Finecare™ FIA Meter Plus cihazı ile çalışır. Farklı bir cihaz kullanılmadı. Torbası delinen veya iyi kapatılmayan test kartuşları kullanılmadı. Test kartuşu ve cihaz, titreşimden ve manyetik alandan uzakta kullanıldı. Normal kullanımı sırasında, cihaz normal olarak kabul

edilen titreşime neden olabilir. Farklı numune ölçümlerinde ayrı temiz pipet uçları ve detektör şişeleri kullanıldı. Sonuçlar, testi yapan hekim tarafından klinik bulgular ve laboratuvar test sonuçları ile birlikte yorumlandı.

3.2.4.1.2.3. Test Materyali

Finecare™ FIA Meter Plus cihazı ile D-dimer ölçümü kapsamında sağlanan materyaller Test Kartuşu x 25, ID Çip x 1, Detektör buffer x 25, Öğretim broşürü x 1 şeklindedir.

3.2.4.1.2.4. Saklama ve Stabilite

Detektör buffer ve Finecare™ D-dimer Hızlı Kantitatif Test Kartuşu son kullanım tarihine kadar kapalı bir şekilde 4~30 °C'de saklandı. Kartuş kapalı poşet içindeyken oda sıcaklığına ulaşması için en az 30 dakika beklenildi. Kullanıma hazır olana kadar cihaz kılıfından çıkarılmadı. Kartuş açıldıktan sonra hemen kullanıldı.

3.2.4.1.2.5. Örnek Toplama ve Hazırlama

Test materyali plazma veya tam kan olabilir. Bu test için köpek plazması kullanıldı. Antikoagülan madde olarak sodyum sitrat içeren tüp kullanıldı. Prosedüre uygun olarak tam kan numunesi tüpe alındı. Hemolizi önlemek amacıyla plazma kısa sürede ayrıldı. Örnekler hemen test edilmez, 2 °C~8 °C arasında saklandı. Saklanan örnekler iki gün içerisinde kullanıldı. Örnekler kullanım öncesinde oda sıcaklığına getirildi.

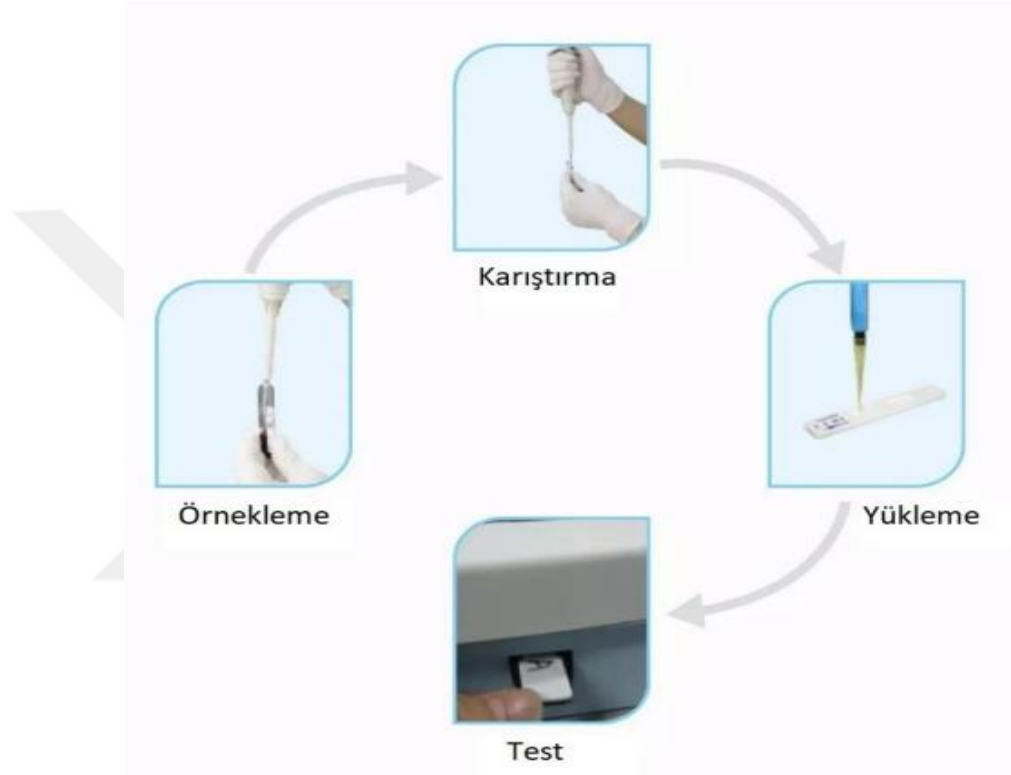
3.2.4.1.2.6. Test Prosedürü

Başlangıçta kit bileşenleri ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. “Standart Test” prosedürüyle ölçüm yapıldı. ID Chip kontrol edilip cihaza yerleştirildi. 10 µL plazma pipet yardımı ile çekildi ve buffer tüpüne eklendi. Bir dakika süreyle tüp çevrilerek numune ile buffer sıvısının karışması sağlandı. 75 µL karışım alındı ve test kartuşunun örnek kısmına yerleştirildi (Resim 15). Test kartuşu, kartuş tutucuya yerleştirildi ve “ Standart Test” seçildi. Beş dakika bekleme süresinin ardından sonuç ekranda görüldü.

3.2.4.1.2.7. Test Sonuçlarının Yorumlanması

Finecare™ D-dimer Hızlı Kantitatif Testin sonuçları, elde edilen tüm klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmiştir. Test sonuçları bu veriler ile uyummadığında, ek testler yapılmıştır. Yanlış pozitif veren sonuçlar, kanda floresan etiketli

antikorları yakalayan spesifik olmayan bileşenlerden birbirine benzer epitopların çapraz reaksiyonları ile ve benzer antikorlarla meydana gelmektedir. Yanlış negatif sonuçlar ise numune ve reaktifin sıcaklık ve depolama koşulları sebebiyle tespit edilememiş olan dengesiz veya dejenere D-dimer'dan ve bazı bilinmeyen maddeler sebebiyle bloke olan epitop yapışma antikorlarından kaynaklanmaktadır. Teknik hatalar dışında kan örneklerinde ilave maddeler bulunması nedeniyle de hatalı test sonuçları söz konusu olabilmektedir. Fineware™ D-dimer Hızlı Kantitatif Testin analitik hassasiyet derecesi 0,1 mg/L, ölçüm aralığı 0,1-10 mg/L'dir.



Resim 15. Örnek karışımının alınması ve test kartuşuna yerleştirilmesi.

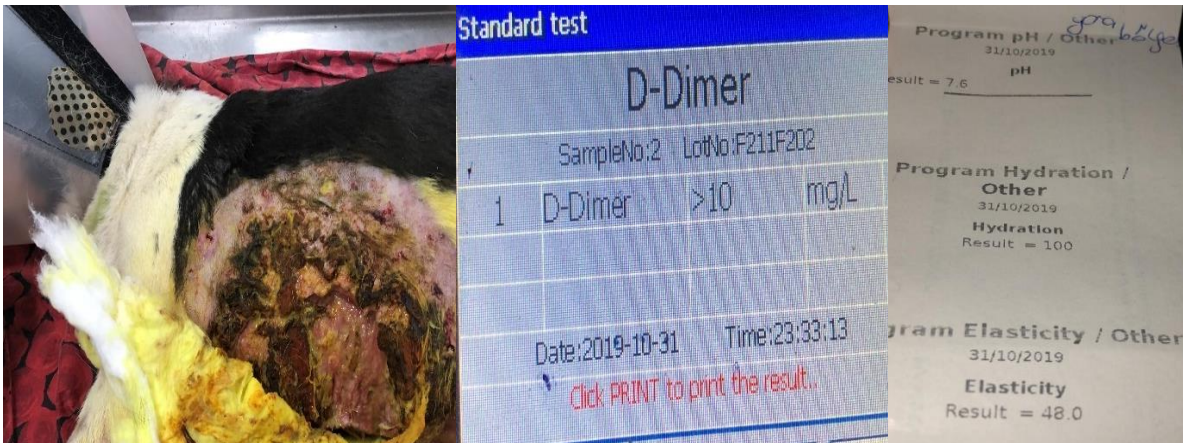
3. 2. 5. İstatistiksel Analizler

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri istatistiksel bir yazılım paketi (SPSS 22.0, SPSS Inc, Chicago, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Deri hidrasyon, elastikiyet, melanin ve pH ölçümlerine ait elde edilen verilerin normalitesi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve verilerin normal dağılmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle sağlıklı ve farklı dermatolojik hastalıklara sahip köpeklere ait verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İlgili parametrelerinin ortalama (minimum-maksimum) değerleri tablo ile sunulmuştur. $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık belirlenen parametrelere ait veriler kutu grafikleri ile sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

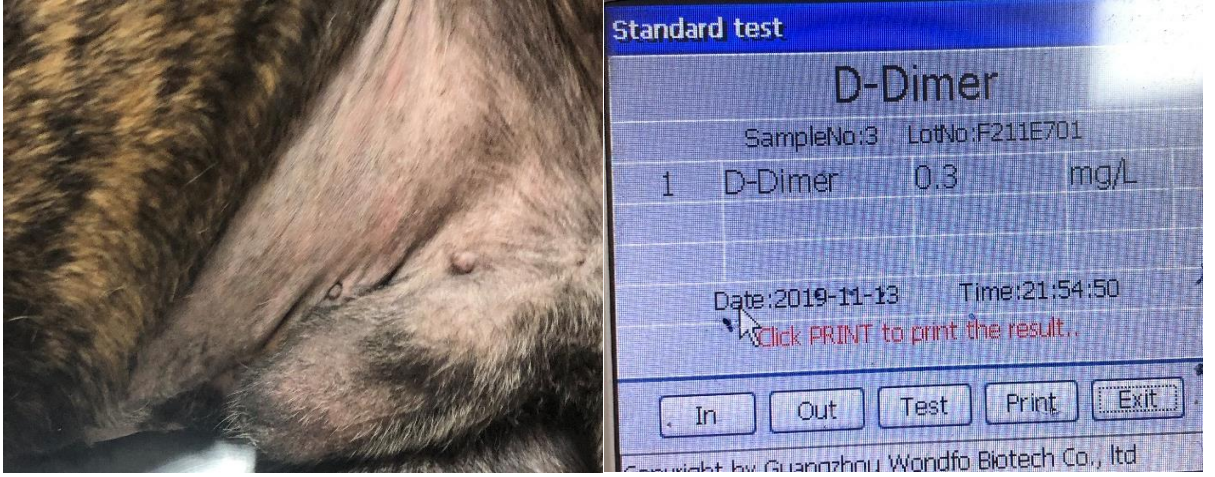
Belirlediğimiz kriterler doğrultusunda kendi aralarında üst gruplara dahil edilen ve Tablo 4'te gösterilen olgular ilk batında çalışmaya dahil olmak için bu yönüyle değerlendirildi. Sonradan üst gruplara dahil edilen olgular yine Tablo 4'te gösterildiği haliyle alt sınıflandırılmaya tabi tutuldu. Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun bireysel demografik verileri; piyoderma (Tablo 5), dermatofitozis (Tablo 6), CVL (Tablo 7), pire alerjik dermatit (Tablo 8), gıda alerjisi (Tablo 9), uyuz (Tablo 10), AD (Tablo 11), malessezia (Tablo 12) grupları ve sağlıklı kontrol grubu (Tablo 13) şeklindedir. Korneometrik analizlerde elastikiyet, pH ve melanin ölçümlerine ait kutu grafikleri Şekil 8, Şekil 9 ve Şekil 10'da sırasıyla gösterilmiştir. Grup 1 endokrin koşullu dermatoz köpek sayısı 2 ile sınırlı kaldığından istatistiksel analizlere tabi tutulmamıştır ve devre dışı bırakılmıştır. Bu yönüyle Grup 1 deki 2 köpek alt gruplarda teşekkül edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen ana gruplara ait pH (Şekil 5), D-dimer (Şekil 6), hidrasyon (Şekil 7) renkli bar grafikleri aşağıda sunuldu. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak D-dimer, epidermal ph ve hidrasyon seviyelerine ait ortalama \pm standart hata seviyelerindeki değişimlere ait istatistiksel analizler Tablo 14'te sunuldu. Çalışma kapsamına alınan gruplara ait bazı görseller Resim 16, Resim 17, Resim 18 ve Resim 19'da sunulmuştur.



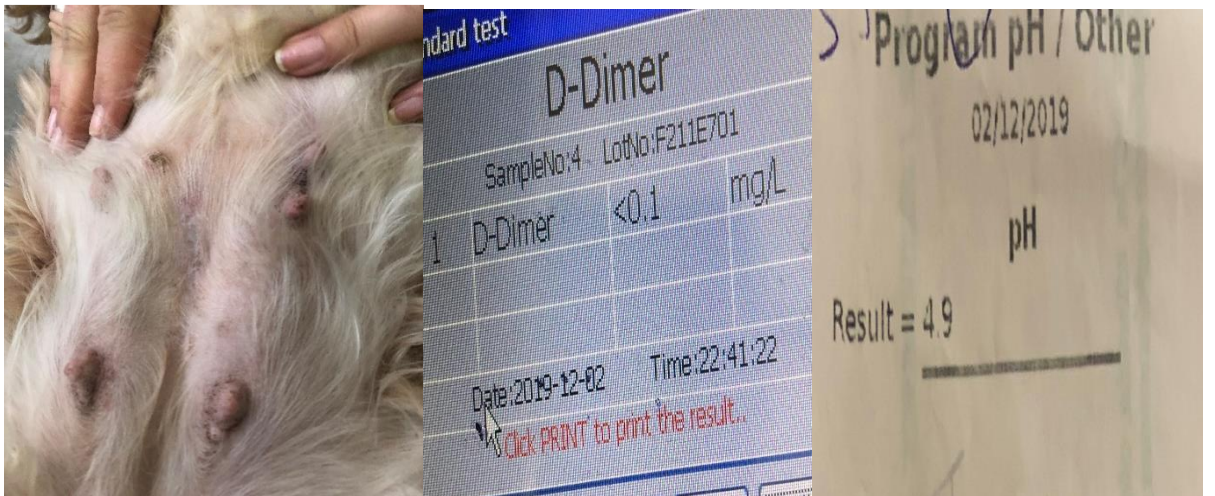
Resim 16. Örnek 1'e (piyoderma grubu) ait görseller.



Resim 17. Örnek 4'e (CVL grubu) ait görseller.



Resim 18. Örnek 2'ye (PAD grubu) ait görseller.



Resim 19. Örnek 6'ya (CVL grubu) ait görseller.

Tablo 4. Çalışma kapsamındaki üst grupların alt sınıflandırılması.

Grup I Endokrin koşullu dermatozlar	Hipotiroidizm	n = 2
Grup II Enfeksiyöz dermatozlar	Piyoderma	n = 5
	Dermatofitozis	n = 4
	CVL	n = 7
	Malessezia dermatitis	n = 3
Grup III Non-enfeksiyöz dermatozlar	AD	n = 7
	Gıda alerjisi	n = 4
Grup IV Paraziter dermatozlar	Sarkoptik uyuz	n = 8
	Pire alerjik dermatitis	n = 2
Grup V Sağlıklı kontrol grubu		n = 10

Tablo 5. Piyodermalı köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler.

Piyoderm a	Yaş	Cinsiyet t	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon n	Melani n	Elastisite e
1	10 yaş	D	Mix	>10 miligram / litre (mg/L)	7,6	100	57	48,8
7	3 yaş	D	Golden Retriever	>10 mg/L	5,2	26	4	49,9
14	5 yaş	D	Mix	0,7 mg/L	6,2	3	63	49,9
29	2 yaş	E	Mix	0,7 mg/L	6,8	25	57	50
34	6 yaş	E	Terrier	>10 mg/L	8,1	26	58	48,8

Tablo 6. Dermatofitozisli köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler.

Dermatofitozis	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
3	7 yaş	D	Golden Retriever	0,1 mg/L	4,8	2	1	42
15	2 yaş	D	Pomeranian	0,2 mg/L	4,9	19	39	50
18	1 yaş	E	Pug	0,1 mg/L	7,3	52	50	50
20	5 yaş	E	Pug	0,2 mg/L	6,6	89	21	50

Tablo 7. CVL'li köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

CVL	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
4	5 yaş	E	Pincher	0,7 mg/L	5,4	0	75	49
6	4 yaş	E	Pointer	0,1 mg/L	4,9	29	57	48
13	4 yaş	E	Mix	0,3 mg/L	5,4	76	1	48
17	4 yaş	D	American Staff	0,7 mg/L	8,5	100	3	50
27	3 yaş	E	Alman Çoban	0,4 mg/L	7,4	55	58	50
32	7 yaş	D	Mix	0,9 mg/L	6,6	12	65	33
40	3 yaş	E	Mix	0,4 mg/L	6,7	1	18	50

Tablo 8. PAD’li köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

PA D	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
2	10 aylık	E	Mix	0,3 mg/L	4,3	9	59	48
36	2 yaş	E	Cocker Spaniel	0,4 mg/L	6,8	22	6	50

Tablo 9. Gıda alerjisi köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

Gıda alerjisi	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
5	9 yaş	E	Pitbull	0,4 mg/L	6,4	0	14	50
10	2 yaş	E	French Bulldog	0,3 mg/L	5,7	75	26	49
19	9 yaş	E	Pitbull	0,4 mg/L	7,6	19	14	49
37	5 yaş	D	Labrador	0,3 mg/L	5,7	100	39	50

Tablo 10. Uyuzlu köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

Uyuz	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
8	8 aylık	D	Rottweiler	0,1 mg/L	7	64	54	48
11	3 yaş	D	Mix	0,2 mg/L	5,1	2	57	49
12	5 yaş	E	Pitbull Terrier	0,3 mg/L	5,7	4	18	48
16	1 yaş	E	Mix	0,1 mg/L	8,1	1	58	50
21	2 yaş	E	Pug	0,2 mg/L	7	0	24	50
22	1 yaş	E	Jack Russell	0,1 mg/L	5,9	23	54	49
26	8 aylık	E	Mix	0,2 mg/L	5,9	21	50	49
33	4 aylık	E	Mi x	0,4 mg/L	6,4	7	24	27

Tablo 11. AD'li köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

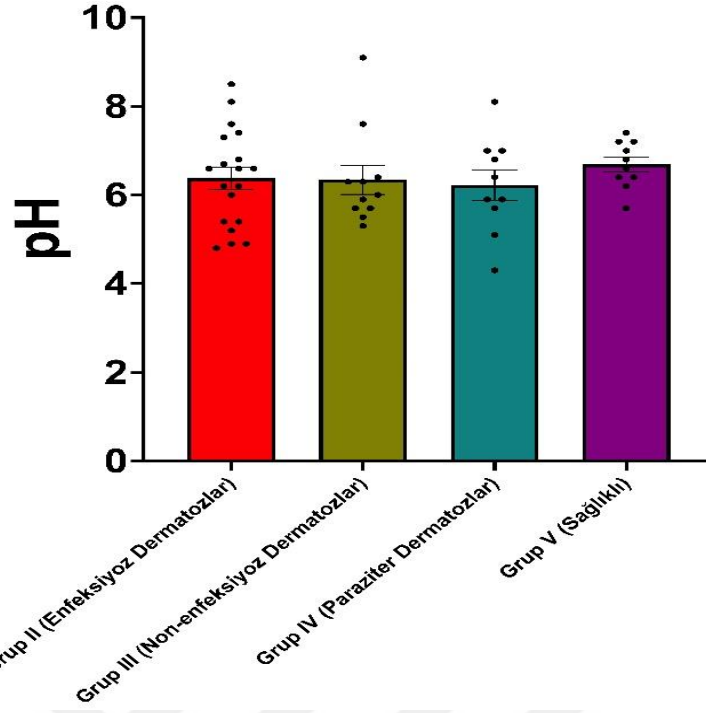
AD	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
9	4 yaş	E	Boxer	0,7 mg/L	5,5	21	57	48,8
24	2 yaş	D	Golden Retriever	0,5 mg/L	5,3	39	54	49
28	2 yaş	D	French Bulldog	0,7 mg/L	6,3	15	54	48
30	2 yaş	E	Jack Russell	0,4 mg/L	6	44	26	48
31	4 yaş	D	Mix	0,3 mg/L	6,3	0	65	33
35	4 yaş	D	Labrador Retriever	0,7 mg/L	9,1	7	100	50
39	1 yaş	D	Beagle	0,4 mg/L	5,9	1	39	48,8

Tablo 12. Malessezialı köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

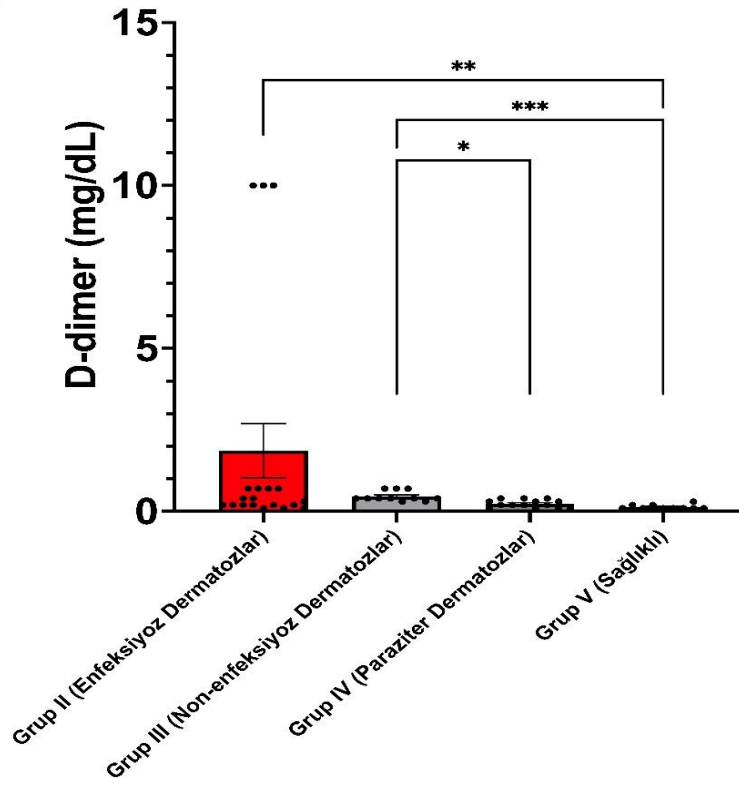
Malessezia	Yaş	Cinsiyet	İrk	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastisite
23	4 yaş	D	Alman Çoban	0,2 mg/L	6,6	66	27	48,8
25	8 yaş	D	King Charles	0,2 mg/L	6	0	26	48
38	6 yaş	E	Shih Tzu	0,2 mg/L	6,2	25	58	49,9

Tablo 13. Sağlıklı köpeklerde bireysel demografik veriler, çalışma kapsamına dahil edilen biyobelirteçler

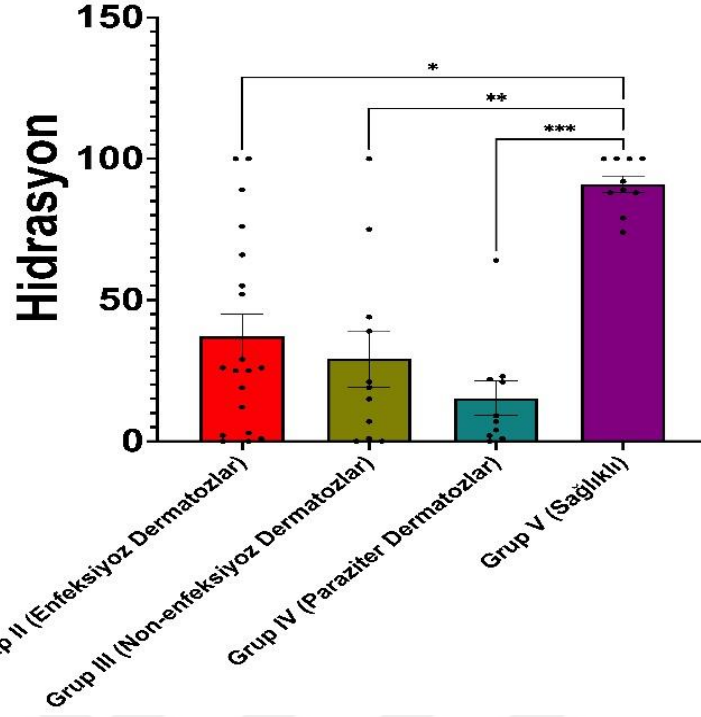
Sağlıklı	Yaş	Cinsiyet	İrk	Geliş Sebebi	D-dimer	Epidermal Ph	Hidrasyon	Melanin	Elastis ite
1	1 Yaş	D	Golden Retriever	Parazit sağaltımı	>0,1 mg/L	6,8	100	-	50
2	3 aylık	E	Pug	Aşı	>0,1 mg/L	7,2	100	-	50
3	9 aylık	E	Mix	Aşı	>0,1 mg/L	7	100	-	50
4	1 Yaş	E	Mix	Aşı	>0,1 mg/L	6,6	88	-	50
5	6 Yaş	D	Alman Çoban	Parazit sağaltım	>0,1 mg/L	5,7	74	-	50
6	3 Yaş	D	Mix	Parazit sağaltımı	>0,1 mg/L	6,2	89	-	50
7	2 Yaş	E	French Bulldog	Göze damla	>0,1 mg/L	6,4	79	-	50
8	4 aylık	D	Terrrier	Aşı	>0,1 mg/L	7,2	100	-	50
9	3 aylık	E	Labrador	Aşı	>0,1 mg/L	7,4	92	-	50
10	2 Yaş	E	Terrier	Parazit sağaltımı	>0,1 mg/L	6,4	88	-	50



Şekil 5. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak pH seviyelerindeki değişimi gösteren renkli bar grafikler



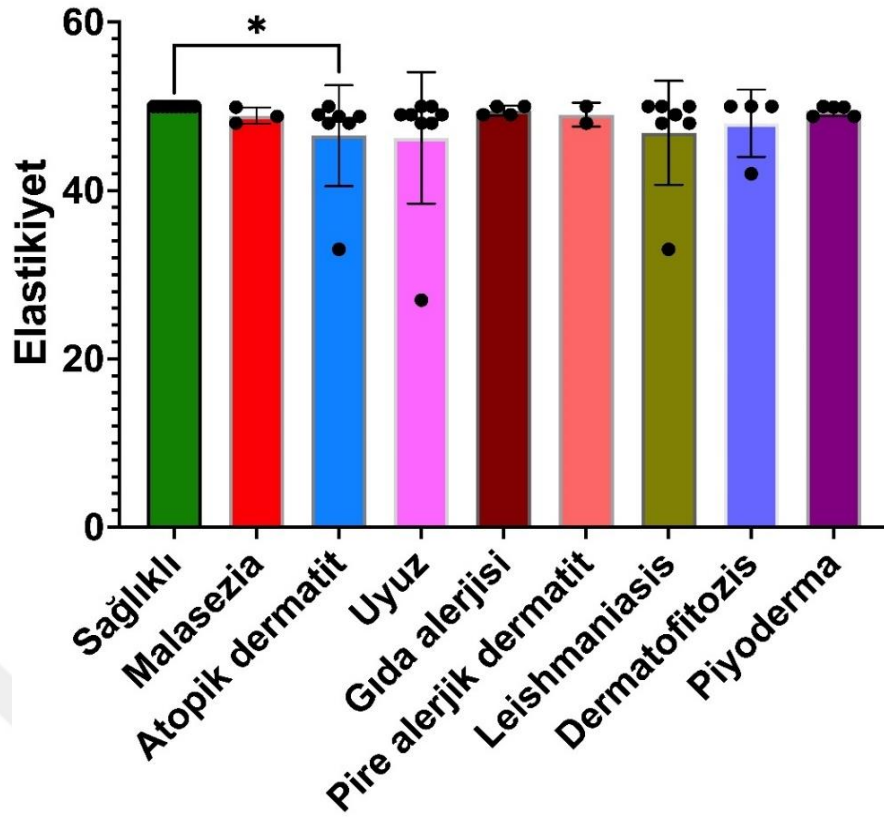
Şekil 6. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak D-dimer seviyelerindeki değişimi gösteren renkli bar grafikler



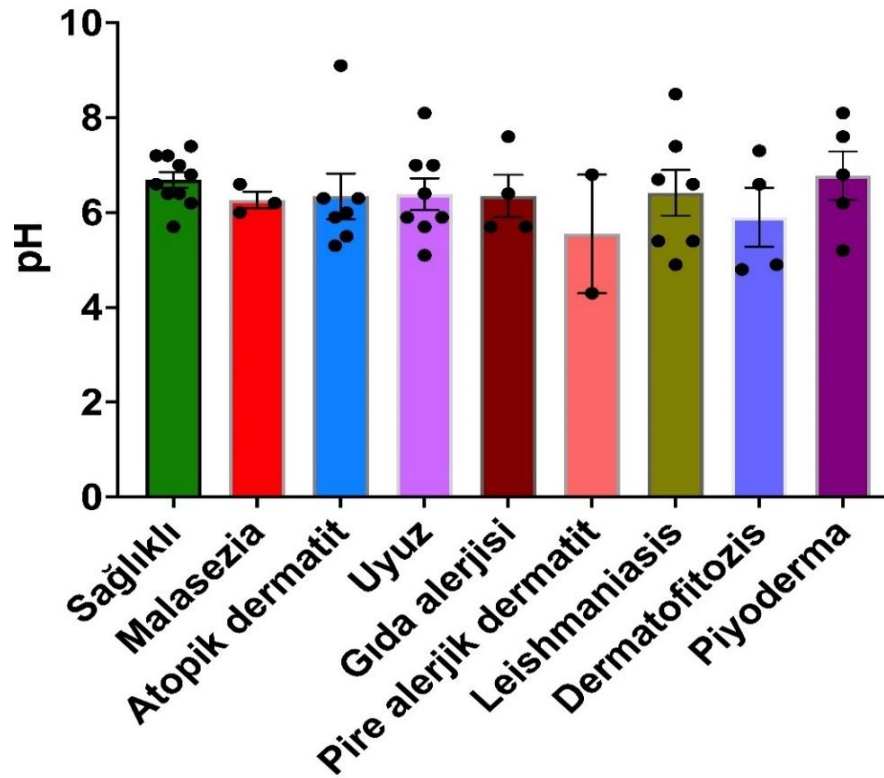
Şekil 7. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak hidrasyon seviyelerindeki değişimi gösteren renkli bar grafikler

Tablo 14. Çalışmayı teşekkül eden ana grupların toplu olarak D-dimer, epidermal pH ve hidrasyon seviyelerine ait ortalama ± standart hata seviyelerindeki değişimlere ait istatistiksel analizler

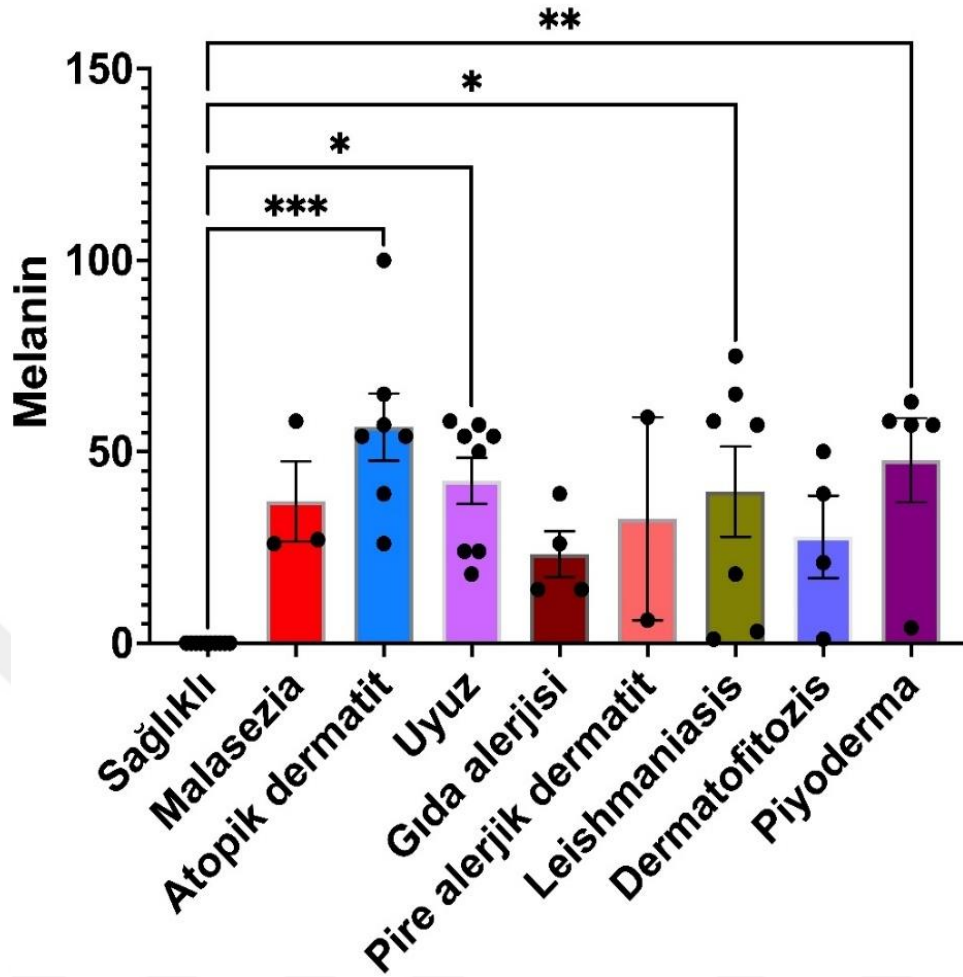
Grup	D-dimer	Epidermal pH	Hidrasyon
Grup II (Enfeksiyöz Dermatozlar)	1,86 ± 0,8	6,38±0,25	37,2±7,93
Grup III (Non-enfeksiyöz Dermatozlar)	0,46±0,05	6,35±0,33	29,2±9,90
Grup IV (Paraziter Dermatozlar)	0,24±0,03	6,22±0,34	15,3±6,11
Grup V (Sağlıklı)	0,14±0,02	6,69±0,17	91,0±2,94



Şekil 8. Çalışma kapsamındaki grupların elastikiyet analizlerini gösteren kutu grafiği



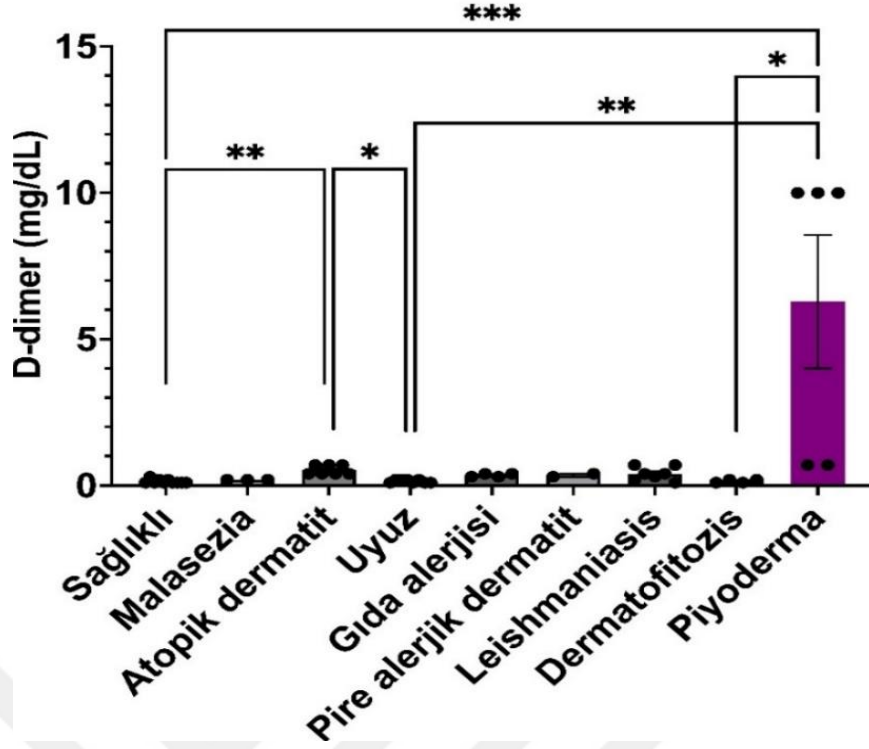
Şekil 9. Çalışma kapsamındaki grupların pH analizlerini gösteren kutu grafiği



Şekil 10. Çalışma kapsamındaki grupların melanin analizlerini gösteren kutu grafiği

4.2. D-dimer Analizleri

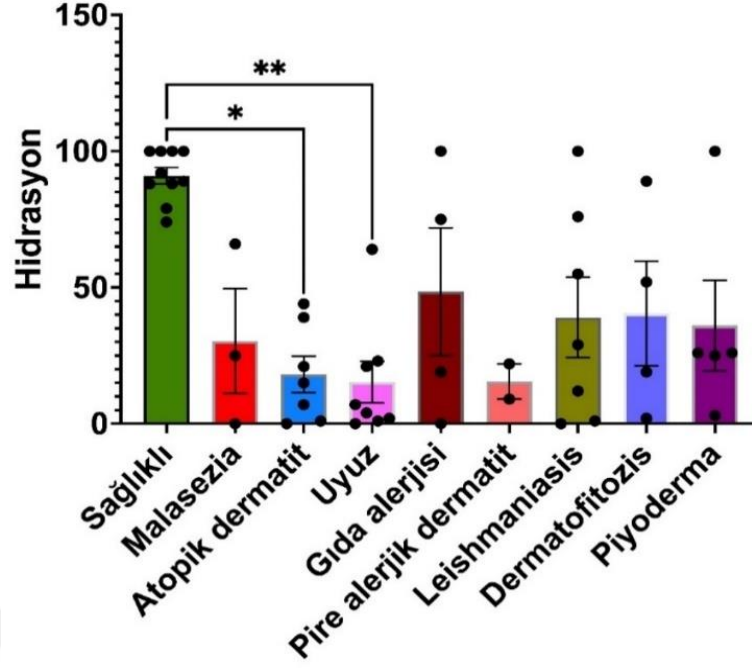
Ortalama standart hata yönünden gruplar arası yapılan karşılaştırmada (Tablo 15) sağlıklı grup ile CVL ($p = 0,008$), gıda alerjisi ($p = 0,016$), atopik dermatitis ($p = 0,000$), piyoderma ($p = 0,000$); uyuzlu grup ile CVL ($p = 0,021$), piyoderma ($p = 0,000$), AD ($p = 0,001$); dermatofitozisli grup ile AD ($p = 0,004$), piyoderma ($p = 0,001$); uyuzlu grubu ile gıda alerjisi ($p = 0,034$); malessezialı grup ile AD ($p = 0,054$), piyoderma ($p = 0,011$) olarak ölçülmüştür. D-dimer analizine ait kutu grafiği Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Çalışma kapsamındaki grupların D-dimer analizlerini gösteren kutu grafiği

4.3. Hidrasyon Analizleri

Ortalama standart hata yönünden gruplar arası yapılan karşılaştırmada (Tablo 15) uyuzlu grup ile sağlıklı (p=0,000); AD'li grup ile sağlıklı (p=0,000), pire alerjik dermatitli grup ile sağlıklı (p=0,034), malessezialı grup ile sağlıklı (p=0,022), CVL'li grup ile sağlıklı (p=0,011); dermatofitozisli grup ile sağlıklı (p=0,044); piyodermalı grup ile sağlıklı (p=0,054) olarak ölçülmüştür. Hidrasyon analizine ait kutu grafiği Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Çalışma kapsamındaki grupların hidrasyon analizlerini gösteren kutu grafiği

Tablo 15. Ortalama standart hata yönünden grupların değerlendirilmesi

Grup	D-dimer	Epidermal pH	Hidrasyon	Melanin	Elastikiyet
Sağlıklı	0,14 ± 0,022	6,69 ± 0,17	91,00±2,95	0±0	50,0±0
Malesezezia	0,20±0	6,27±0,17	30,33±19,23	37,00±10,50	48,90±0,55
AD	0,52±0,06	6,34±0,48	18,14±6,67	56,42±8,74	46,51±2,26
Uyuz	0,15±0,01	6,38±0,33	15,25±7,64	42,37±6,05	46,25±2,76
Gıda alerjisi	0,35±0,03	6,35±0,44	48,50±23,41	23,25±5,97	49,50±0,29
Pire alerjik dermatit	0,35±0,05	5,55±1,25	15,50±6,50	32,50±26,50	49,0±1,00
CVL	0,40±0,09	6,41±0,49	39,00±14,75	39,57±11,79	46,85±2,33
Dermatofitozis	0,15±0,29	5,90±0,62	40,50±19,21	27,75±10,73	48,00±2,00
Piyoderma	6,28±2,27	6,78±0,51	36,00±16,59	47,80±11,00	49,48±0,28

5. TARTIŞMA

D-dimer gibi fibrinle ilişkili belirteçlerin trombozis tanısına yardımcı olduğu iyi bilinmektedir. Dermiste masif fibrin oluşumu, pıhtılaşma/fibrinoliz parametrelerinin plazma düzeylerini etkileyebilir (Fujii ve diğerleri, 2001). Tıp hekimliğinde, D-dimer ölçümlerinin vaskülozentrik ve/veya vaskülopatik enflamasyonun bir belirteci olarak yararlı olabileceği ve vasküler değer artışında endotelial bozuklukların devam ediyor olabileceğini öne sürüldüğü halde, fibrinle ilişkili belirteçlerle deri hastalıklarının teşhisine yönelik kanıtlar tam olarak oluşturulamamıştır. D-dimer'in enflamatuvar deri hastalıklarının biyokimyasal belirteçleri olarak önemini gösteren bazı bildirimler mevcuttur (Kirchhof ve diğerleri, 2014). CVL (köpek viseral leishmaniasis), köpeklerde sistemik vaskülitis ile ilişkilendirilmiştir (Font ve diğerleri, 2004; Pumarola ve diğerleri, 1991; Torrent ve diğerleri, 2005). Generalize demodikozisli köpekler, lokalize lezyonları olan köpeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek D-dimer değerleri sergilemiştir. CVL'de fibrin oluşumu (Solbach ve Laskay, 2000) veya demodikozis sırasında vaskülopati (Fondati ve diğerleri, 1998), ilgili gözlemlenen D-dimer yükselmelerine katkıda bulunabilir. CVL veya demodikozisli köpeklerde ilgili çalışmada önemli ölçüde yüksek D-dimer seviyelerinin tespit edilmesi bu nedenle vaskülitis ile ilişkili olabilir (Ayan ve arkadaşları, 2020). Visseral leishmaniosis (VL) olan insan hastalarda hemostazın fonksiyonel durumu, fibrinojen/fibrin bozunma ürünlerini içeren kan pıhtılaşmasının intravasküler aktivasyon belirteçleri kullanılarak değerlendirildi. Bir çalışmada hemostatik fonksiyonel testler yüksek D-dimer düzeylerini ortaya koymuş ve VL'nin primer hemostaz, pıhtılaşma ve fibrinolizi etkilediği ve bu değişikliklerin klinik belirtilerin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Lomtadze ve diğerleri, 2005). Başka bir bakış açısından, bu çalışmada belirli deri hastalıkları olan köpeklerde tespit edilen D-dimer gibi fibrin bozunma ürünlerinin dolaşımdaki türevlerinin varlığı, daha önce bildirildiği gibi yaygın damar içi pıhtılaşma ile ilişkili olabilir (Honse ve diğerleri, 2013). CVL'de, yüksek fibrin bozunma ürünleri konsantrasyonunun, hiper pıhtılaşma durumu ve yüksek fibrinoliz (Font ve diğerleri, 1993) veya yayılmış intravasküler pıhtılaşma (Font ve diğerleri, 1994; Valladares ve diğerleri, 1998) ile bağlantılı olarak antitrombin III'ün renal kaybından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Vasküler endotel hücrelerini içeren derinin normal yapısının, derideki pıhtılaşma aktivasyonu ile aynı zamana denk gelen bazı enflamatuvar hastalıklarla bağlantılı olarak trombinin kaynağı olma olasılığı vardır (Valladares ve diğerleri, 1998; Fujii ve diğerleri, 2001). Bir fibrin

bozunma ürünü olarak trombin ve muhtemelen D-dimer, vasküler geçirgenliği ve mast hücrelerinin mevcut degranülasyonunu arttırmak için pleiotropik immünomodülatör veya proinflamatuvar etkilere sahiptir (Dvorak ve diğerleri, 1985; Fujii ve diğerleri, 2008). Dolaşımdaki yüksek D-dimer'in mekanizması ne olursa olsun, elde edilen sonuçlar daha önce bildirildiği gibi CVL ve demodikozis gibi mast hücre aracılı inflamatuvar dermatitte ciltte pıhtılaşma / fibrinoliz kaskadı aktivasyonunun potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Fujii ve diğerleri, 2001; Parslew ve diğerleri, 2000).

Leishmania spp. tatarcık sineğinin ısırmasıyla cilde bulaşan vektörel kaynaklı protozoalardır. Daha sonra yara bölgesine promastigotları fagosite eden bir makrofaj akışı oluşur. Mast hücreleri degranüle olur, böylece enfeksiyondan sonra tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) gibi enflamasyondan sorumlu mediyatörleri serbest bırakır. Polimorfonükleer lökositler enfeksiyon bölgesine hareket eder (Von Stebut ve diğerleri, 2003). *Leishmania* parazitleri ile mast hücreleri arasında etkileşime dair kanıtlar vardır (Bidri ve diğerleri, 1997). Ayrıca mast hücrelerinin bağışıklık ve konak savunmasının başlatıcısı olarak rol oynadığı ve profibrinolitik aktivite gösterebileceği iyi bilinmektedir (Henz ve diğerleri, 2001). Mast hücreleri ayrıca plazminojenin plazmine dönüşümünü ve bir fibrin pıhtısının parçalanmasını da tetikler (Sillaber ve diğerleri, 1999). Ciltte bulunan mast hücreleri kanama süresini uzatarak ve trombin oluşumunu engelleyerek hemostazı etkileyebilirler (Kauhanen ve diğerleri, 1998). Diğer bir hipotez ise doku mast hücrelerinin antitrombotik ve / veya profibrinolitik mediatörler sağlayarak trombüs oluşumunu engellediği veya trombotik bileşenin çözünmesine yardımcı olduğudur (Valent ve diğerleri, 1998). Başka bir bakış açısına göre, mast hücrelerinin CVL'te pıhtılaşma kaskadına olası katılımının dolaylı kanıtı, pıhtılaşma kaskadının son bir ürünü olan trombinin mast hücre degranülasyonunu indüklediği gözleminden gelmektedir (Asero ve diğerleri, 2006). Mast hücre degranülasyonu, *Leishmania major*'a duyarlılığa katkıda bulunur ve deri mast hücreleri, *Leishmania major* enfeksiyonlarında T hücrelerine bağımlı konak savunmasını kontrol eder (Romão ve diğerleri, 2009; Maurer ve diğerleri, 2006). Daha önce, mast hücrelerinin *Leishmania major*'a karşı konak yanıtını etkileyebilecek çeşitli sitokinleri eksprese ettiği de rapor edilmişti (Wershil ve diğerleri, 1994). Önceki bir çalışmanın amacı, D-dimer konsantrasyonlarını ölçmek ve CVL'li ve demodikozisli köpeklerde kutanöz hastalık aktivitesinin tanısındaki değeri ile erken tanıyı belirlemedeki etkinliğini değerlendirmektir. İki grup köpekte D-dimer analizleri yapıldı.; (II) CVL'li 13 köpek, (III) demodikozisli 16 köpek daha sonra (I) kontrol grubu olarak sağlıklı köpeklerle (n=11) karşılaştırıldı. Klinik olarak sağlıklı köpeklerde D-dimer

aralığı $< 0,1$ mg/L idi. CVL ve demodikozisli köpeklerde, D-dimer konsantrasyonları sırasıyla sağlıklı köpeklerinkinden ($p < 0.05$) ve ($p < 0.01$) daha yüksekti. Her iki grupta da D-dimer seviyesinin, klinik hastalık kanıtı ile arttığı tespit edilmiştir. D-dimer konsantrasyonu, seçilmiş hastalıklar sırasında kutanöz hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve belirli kutanöz enflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesinin potansiyel bir biyokimyasal belirteci olarak faydalı olabilir (Ayan ve arkadaşları, 2020). Bu tez çalışmasında D-dimer (ng/dL), uyuz ($0,15 \pm 0,01$), CVL ($0,40 \pm 0,09$) ve sağlıklı grupta ($0,14 \pm 0,022$) olarak ölçüldü. Sağlıklı grup ile CVL'li grup arasındaki oran ($p=0,008$) Ayan ve diğerlerini (2020) destekler mahiyettedir.

Bazı inflamatuvar hastalıkların aktif fazları sırasında, lökosit aracılı damar hasarı oluşabilir, bu da vaskülitis ile sonuçlanabilir. Kan damarlarındaki hasar aynı zamanda pıhtılaşma kaskadı aktivasyonuna, trombüs oluşumuna ve kan dolaşımına D-dimer salınımına yol açabilir (Marzano ve diğerleri, 2012). D-dimer seviyelerinin enflamasyonun bir belirteci olarak daha geniş uygulaması, büllöz pemfigoid ve KÜ gibi vaskülitik olmayan durumlarda yapılan çalışmalar tarafından belirlenmiştir (Marzano ve diğerleri, 2013; Asero, 2013). Çeşitli inflamatuvar durumlarda D-dimer düzeylerinin ölçülmesinin, hastalık aktivitesinin test edilmesinde, sağaltıma yanıtın değerlendirilmesinde ve potansiyel olarak hastanın venöz tromboembolik olay riskinin sınıflandırılmasında klinik kullanıma sahip olabileceği öne sürülmektedir. Ayan ve arkadaşları (2020)'da benzer bildirimlerinden yola çıkarak gerek CVL ve demodikozis, gerekse bu tez çalışması kapsamına alınan major (enfeksiyöz, non-enfeksiyöz, paraziter dermatozlar gruplarında) D-dimer seviyelerinin muhtemel enflamasyonla ilişkisi öncül bir biyobelirteç olarak ortaya konmuştur.

C-reaktif protein (CRP), enflamasyonun iyi bilinen bir biyokimyasal belirteçidir. Önceki çalışmalar enflamasyon, serum CRP düzeylerinin yükselmesi, vasküler hasar ve plazma D-dimer düzeylerinin yükselmesi arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmüştür (Rosser, 2009; Wu ve diğerleri, 2008). CRP testi negatif, D-dimeri pozitif olan durumlarda, akut enflamasyon belirteçlerinin pıhtılaşma aktivasyon belirteçlerinden daha az duyarlı olabileceği görülmüştür. İlaç kullanımı bu farklılıklarda rol oynayabilir. Özellikle anti-inflamatuvar ilaçların CRP düzeylerini baskıladığı gösterilmiştir. Bu gerekçe, D-dimer seviyelerinin hastalık aktivitesinin biyokimyasal bir belirteci olarak kullanılması için ek bir neden sağlayacaktır çünkü bunların immünoşüpresif ilaçlardan doğrudan etkilenme olasılığı daha düşüktür, pıhtılaşma kaskadı ve fibrinolizin vasküler enflamasyon aracılı aktivasyonunu daha doğrudan yansıtır (Nikpour ve diğerleri, 2009). Ayrıca, birkaç grup KÜ'ü ve atipik

ürtikeri olan hastalarda pıhtılaşma kaskadının aktive olduğunu ve bu hastalarda D-dimer düzeylerinin yükseldiğini ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Asero, 2013; Takahagi ve diğerleri, 2010). Büllöz pemfigoidli vakalarda yapılan bir çalışma hastalarda pıhtılaşma kaskadı aktivasyonunu incelenmiş ve bir korelasyon bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ile artan D-dimer seviyeleri arasında bir bağlantı vardır. Hastalar sağaltıldığında ve hastalıklarının klinik belirtileri gerilediğinde, D-dimer seviyeleri normale düştüğü belirlenmiştir (Marzano ve diğerleri, 2013). Çok çeşitli inflamatuvar durumlardan elde edilen bu bulgular D-dimer'in hastalık aktivitesinin potansiyel bir biyokimyasal belirteci olarak kullanılmasını desteklemiştir. Bu tez çalışmasında dolaşımdaki D-dimer seviyelerine yönelik olarak (ng/mL) ortalama + standart sapma değerler açısından sağlıklı grup ile CVL (p=0,008); sağlıklı grup ile gıda alerjisi (p=0,016); sağlıklı grup ile AD (p=0,000); sağlıklı grup ile piyoderma arasında (p=0,000) belirgin farklar tespit edildi. Bu tartışmanın daha iyi anlaşılabilmesi açısından kutanöz vaskülit ve ilişkili tablolar aydınlatılmalıdır. Şöyleki VL (Chhabria ve arkadaşları, 2019; Shumy ve diğerleri, 2017) yada demodikozis ile komorbidite hastalıklarda (Durmaz ve arkadaşları, 2015), piyodermada (Shakshouk ve arkadaşları, 2022; Benci ve arkadaşları, 1999) kutanöz vaskülit gelişimi göz önünde bulundurulduğunda bu tez çalışması kapsamına alınan ve dahil edilen hasta köpeklere ait anılan hastalıklar yönünden kutanöz vaskülit gelişmiş olabilir. Anılan bu gruplar açısından elde ettiğimiz D-dimer seviyeleri kutanöz hastalık aktivitesini belirlemede rol alabilir.

Ürtiker, kabarıklıklar (ciltte kabarık, kaşıntılı ve eritematöz şişlikler veya plaklar), anjiyoödem veya her ikisi ile aynı anda ortaya çıkan klinik bir antitedir. Hastalığın altında yatan neden, histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve diğer mediatörleri serbest bırakan mast hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu, duyu sinirlerinin aktivasyonu, vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve ürtikeryal lezyonlara hücre alımı ile sonuçlanır (Zuberbier ve diğerleri, 2018). Yüksek D-dimer seviyesi granülositler ve eozinofillerle ilgili otoimmün hastalıklarda gözlenir. Kronik spontan ürtiker sırasında artan D-dimer seviyesi de açıklanmıştır (Criado ve diğerleri, 2013; Hansen, 2018). Ürtiker ile artan prokoagülan aktivite arasındaki ilişki son zamanlarda büyük ölçüde araştırılmıştır (Zhu ve diğerleri, 2013). Bağışıklık sistemi, enflamasyon ve kan pıhtılaşması, koruyucu bir immünolojik tepkinin birbiriyle ilişkili, tamamlayıcı bileşenlerini içerir. Bağışıklık sisteminin işlev bozuklukları ile pıhtılaşma süreçleri arasındaki etkileşimler, otoimmün ve bağışıklık aracılı deri hastalıklarında defalarca rapor edilmiştir ve bu etkileşimlerin moleküler arka planı derinlemesine araştırılmıştır. İnterlökin (IL)-6, IL-1 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinler,

prokoagulan mediatörlerin salınımını tetikleyebilir ve doğal antikoagulanların aktivitesini azaltabilir. Öte yandan, protrombotik proteazların tespiti ile doğrulanan daha yüksek pıhtılaşma aktivitesi, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanabilir (Esmon, 2004; Levi ve van der Poll, 2005). Literatürde, immün yanıt, enflamasyon ve kan pıhtılaşmasının eşzamanlı katılımı, öncelikle kronik, otoimmün süreçlerle ilişkilendirilmiştir (Cugno ve diğerleri, 2019). Literatürde, enflamatuvar süreç ve pıhtılaşma arasındaki etkileşim, sıklıkla KÜ örneği ile açıklanmaktadır. Son raporlara göre, KÜ hem artan D-dimer konsantrasyonu hem de yüksek faktör VII seviyesi ve yüksek F1+2 seviyesi ile ilişkilidir. KÜ'deki D-dimer seviyesinin konsantrasyonu, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt için bir belirteç olarak bile kabul edilmiştir (Ghazanfar ve Thomsen, 2018; Farres ve diğerleri, 2015). Bu gözlemler, TF yolunun bu varlığın patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna götürür. Yüksek D-dimer düzeyi ile hastalıkların ciddiyeti arasındaki korelasyon çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Son zamanlarda, akut ürtikerli hastalarda prokoagulan aktiviteye artan bir ilgi olmuştur. Akut ürtikerde yüksek D-dimer düzeylerinin, lökositoklastik vaskülitte rol oynayan granülositlerden salınan enzimlerin aktivitesinden kaynaklanan koagülasyon süreçleri ve fibrinolizis süreçlerinin eşzamanlı olarak uyarılmasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir (Takahashi ve diğerleri, 2018; Baek ve diğerleri, 2014). Çalışmamızda gıda alerjisi grubundaki köpeklerde ürtiker sıklıkla belirlenmiş olup sağlıklı grup ile gıda alerjisi grubunda yer alan köpeklerde istatistiksel olarak belirgin bir farklılık ($p=0016$) saptandı. İnsanlarda KÜ'de ürtikeryal vaskülit gelişebileceği ve bununla D-dimer seviyelerinde yükselbileceği belirlenmiştir (Criado ve diğerleri, 2013). Veteriner iç hastalıkları alanında gıda alerjisi bulunan köpeklerde ürtikeryal vaskülit gelişimine dair literatür bulunmamakta birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yinede bizim bu tez çalışmamızda gıda alerjisi bulunan köpeklerde yükselen D-dimer seviyeleri bir ön bulgu olarak değerlendirilebilir.

Peteşi / purpurik deri lezyonlarının patogenezinde kutanöz mikrovasküler sistemde C5b-9 ve C4d kompleman komponentlerinin yoğun birikimi ile seyreden, inflamatuvar bir trombojenik vaskülopatiden bahsetmek mümkündür. Ayrıca bu lezyonların oluşumunda sağaltımda kullanılan ilaçların kutanöz bazı yan etkileri de rol oynayabilir. Livedoid lezyonların ciddi vakalarda makrotromboza, daha hafif vakalarda ise inflamatuvar sitokinlerin tetiklediği mikrotromboza bağlı olduğu düşünülmektedir. Veziküler lezyonlar, immün sistem hiperaktivitesine bağlı sitokin fırtınası sonucu oluşurlar. Enfeksiyonun yüksek ölüm oranı göz önüne alındığında, ilgili kutanöz semptomların zamanında ve doğru bir şekilde tanımlanması,

erken tanı ve sağaltımında kilit rol oynayabilir. Patojenik mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte anahtar immün yanıt, kompleman aktivasyonu ve mikrovasküler hasarın deri bulgularının oluşumunda rol oynadığı belirtilmiştir (Magro ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmasında maddi olanıksızlar nedeniyle mikroalbüminüri düzeyleri ölçülemediğinden mikrovasküler hasar tespit edilememiştir. Ancak yapılacak ilerki çalışmalarla bu verileri daha detaylı inceleme hedefimiz de bulunmaktadır. Yinede tez çalışmamız kapsamında alt gruplarda yer alan farklı dermatozlarda sitokin fırtınası enflamasyon ile enflamasyon da koagulapati ile ilişkide olabilir (Esmon, 2005; Levi ve van der Poll, 2010; Foley ve Conway, 2016).

Bağışıklık sistemi, kan pıhtılaşması ve iltihaplanma, enfeksiyonlar ve doku hasarları gibi çeşitli potansiyel olarak zarar verici uyarılara karşı bir savunma sağlamada sıkı bir şekilde etkileşime girer (Opal, 2000). Bu etkileşimin moleküler mekanizmaları büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Aslında, IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinler, kan pıhtılaşmasının ana başlatıcısı olan TF'nin ekspresyonunu indüklerken, doğal olanı aşağı doğru düzenler. Öte yandan, pıhtılaştırıcı mediyatörler (FVIIa, FXa ve FIIa) sırasıyla proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyen proteazla aktive olan reseptörler (PAR) üzerinde hareket eder (Levi ve van der Poll, 2005; Chu, 2005). Birkaç çalışma, bu incelemede yönleri analiz edilecek olan bazı immün aracılı deri bozukluklarında da kan pıhtılaşmasının rol oynadığını öne sürülmektedir. Bağışıklık aracılı enflamatuvar deri hastalıkları, genetik duyarlılığın yanı sıra benzer bağışıklık aracılı patojenik mekanizmaları paylaşan bir grup heterojen kronik hastalığı içermektedir. Spesifik etiyojileri genellikle bilinmemekle birlikte, hepsinin, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu dahil olmak üzere, bağışıklık sisteminin düzensizliğini içerdiği kabul edilmektedir. Otoimmün ve immün aracılı cilt bozukluklarında, enflamasyon ve pıhtılaşma arasındaki karşılıklı etkileşim, her iki sistemin aktivasyonunu artıran ve sürdüren kendi kendine yakıt ikmalı yapan bir döngü oluşturur (Levi ve van der Poll, 2005). Artan kanıtlar, bunun hem yerel hem de sistemik sonuçları olduğunu göstermektedir. Bu tez çalışması kapsamına alınan farklı dermatolojik bozuklukları bulunan köpeklerde her ne kadar ölçülmesede sitokin deşarjı ve farklılaşması bağışıklık yanıt tepkimeleri beyin-bağırsak-deri ekseninde etkileşimde bulunabilir.

Cilt hidrasyonu insanlarda ve hayvanlarda değerlendirilmiştir. Araştırmaların çoğu, bu değişkeni klinik olarak normal hayvanların farklı vücut bölgelerinde incelemeye odaklanmıştır (Szczepanik ve diğerleri, 2011; Szczepanik ve diğerleri, 2012; Oh ve Oh, 2009). İnsanlar söz konusu olduğunda değişkenin değerinin AD'li hastalarda azaldığı

gösterilmiştir (Rudolph ve Kownatzki, 2004). Ayrıca hayvanın yaşı, cinsi ve cinsiyetinin yanı sıra besleme uygulamalarının da değişken üzerindeki potansiyel etkisi araştırılmıştır (Young ve diğerleri, 2002; Hester ve diğerleri, 2004). Ancak, atopik köpeklerde bu değişkendeki değişikliklere ilişkin raporlar şu ana kadar çok azdır (Shimada ve diğerleri, 2009). Cilt pH değerlendirmesi, klinik olarak normal hayvanlarda (Szczeapanik ve diğerleri, 2011; Szczeapanik ve diğerleri, 2012; Matousek ve Campbell, 2002; Mayer ve Neurad, 1991) ve kaşıntılı enfeksiyonlar sırasında köpeklerde (Popiel ve Nicpoń, 2004) değerlendirilmiştir. Eritem yoğunluğunun değerlendirilmesi ile ilgili olarak, bilgimize göre, köpek deri hastalıklarının seyirindeki değişiklikleri bildiren bir araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmada sunulan veriler bu yönü ile de araştırmacılara örnek oluşturacaktır.

Ürtiker, kutanöz mast hücrelerinin ve/veya bazofillerin degranülasyonundan kaynaklanır. Degranülasyon, vazodilatasyona neden olan ve kapiller geçirgenliği artıran, eritem ve kabarıklık oluşumuna neden olan güçlü vazoaktif araçları serbest bırakır. Kaşıntı ve ağrı, duyuşal sinir uyarımından kaynaklanır. Ana vazoaktif aracı histamindir (Hein, 2002). Degranülasyon, immünolojik nedenlere (IgE, immün kompleksler, kompleman bağımlı), immünolojik olmayan nedenlere (psödoalerjik, enfeksiyöz veya mast hücreleri tarafından salınan ajanların doğrudan etkisine bağılı) ve idiyopatik nedenlerle ilişkilidir. Son raporlar, KÜ'lü hastaların trombin üretimi belirtileri ve pıhtılaşma kaskadının TF yolunun aktivasyonunu gösterdiğini ortaya koydu (Cugno ve diğerleri, 2010a). Bağışıklık aracılı enflamasyon ve pıhtılaşma kesin olarak bağılantılıdır ve pıhtılaşma aktivasyonu, plazma protrombin fragmanı F1+2 ve D-dimer'deki artışlarla gösterildiğı gibi tanımlanmıştır. KÜ olan hastalarda lezyonların alevlenmesi ile pıhtılaşma kaskadının yoğun aktivitesinin varlığı arasında korelasyon vardır (Asero ve diğerleri, 2011). KÜ patogeneğinde yer alan temel unsurlar olan mast hücreleri, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ve PAF üretir. Bu faktörler, şifrenmiş TF'nin sitoplazmatik bölgeye translokasyonunu indükleyerek, dinlenme halindeki eozinofilleri uyarır (Breitenstein ve diğerleri, 2010). Bazı çalışmalar, trombin oluşumunun potansiyel olarak artmış vasküler geçirgenliğe katkıda bulunabileceğini göstermiştir çünkü trombin endotelial hücrelerde PAR-1'i aktive ederek ürtikerdeki inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir (Cugno ve diğerleri, 2010b). Şu anda, TF'nin monositler, eozinofiller, nötrofiller ve trombositler gibi çeşitli periferik kan hücresi elemanlarının sitoplazmasında şifrenmiş (aktif olmayan) bulunabileceğı bilinmektedir (Osterud, 2010). Damar yaralanmasından sonra subendotelial TF'nin kana maruz kalması hemostazda ve arteriyel ve venöz trombotik bozuklukların patogeneğinde kritik bir adımdır. TF'nin

ekspresyonu, pıhtılaşmanın dışsal yolunu aktive ederek, fibrinoliz altında D-dimer üretebilen trombin ve fibrin üretebilir.

Son zamanlarda, büllöz hastalıklarda inflamatuvar infiltratta eozinofillerin baskın rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, önemli bir prokoagülan TF kaynağı olabilecekleri gerçeği, subepidermal büllöz hastalıklarda lezyonların patogeneğinde bu sürecin katkısını değerlendirmek için bilimsel temeli sağlar. Bu komplikasyonların teyidi, hastalığın aktif evresindeki hastaların serumundaki artmış D-dimerleri ve protrombin konsantrasyonudur (Marzano ve diğerleri, 2009a). Bu nedenle pemfigoidal değişikliklerde bazal membranın yıkımında prokoagülan faktörlerin rolünün ve hastalığın aktif fazında serumda olduğu kadar deri lezyonlarında ve normal görünümlü deride eozinofiller ile bu hücrelerin mediatörlerinin aktivitesinin tanımlanması önemlidir. Fizyolojik koşullarda pıhtılaşma ile fibrinolizis arasında bir denge vardır, ancak patolojik durumlarda bu denge bozulabilir. Büllöz hastalıklarda enflamasyon homeostatik sistemi bozar ve protrombotik duruma doğru hareket ettirir. Enflamatuar hücreler pıhtılaşma sisteminde önemli faktörlerdir. Bulluz pemfigoid'deki baskın inflamatuvar hücreler olan eozinofiller, intravasküler TF'nin ana kaynağı gibi görünmektedir (Moosbauer ve diğerleri, 2007). TF, dış pıhtılaşma yolunun birincil aktivatörüdür (Moosbauer ve diğerleri, 2007; Muller ve diğerleri, 1994). Pıhtılaşma yolu, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun aktivasyonuna ve ardından enflamatuar mediatörlerin ve proteolitik enzimlerin salınmasına neden olabilir (Schmidt ve diğerleri, 2000; Marzano ve diğerleri, 2009b). Pıhtılaşma ve fibrinoliz sisteminin enflamatuar ve neoplastik süreçleri, enflamatuar hücrelerin lokal infiltrasyonuna ve artan vasküler geçirgenliğe yanıt olarak aktive edilir (Cugno ve diğerleri, 2010b). Bu tez çalışmasında her ne kadar otoimmün dermatozlar konu edilmesede benzer mekanizmalar D-dimer seviyelerindeki yükselmeyi açıklayabilir mahiyettedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

D-dimer ölçümü nispeten kolay ve ekonomik olduğundan, CVL ve demodikozis sırasında hastalık durumunu izlemek için ek bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi olasıdır. D-dimer analizi vaskülopatik inflamatuvar durumların tanısında kullanıldığından, vasküler hasarın pek çok kutanöz enflamasyona eşlik edebileceğini gösterir. Klinik uygulamada, koagülopati ve inflamatuvar yanıtın yorumlanması için D-dimer analizi sıklıkla yapılmaktadır, ancak kanıtlar D-dimer düzeylerinin antikoagülasyon tedavisi ile azaltılabileceğini göstermiştir (Couturaud ve diğerleri, 2002; Ombandza-Moussa ve diğerleri, 2001). Yüksek D-dimer değerleri belgelenen dermatitli köpeklerde de durum böyle olabilir. Çalışmamızda D-dimer ölçümlerinde, sağlıklı grup ile CVL, gıda alerjisi, AD, piyoderma grupları; uyuzlu grup ile CVL, piyoderma, AD, gıda alerjik dermatit grupları; dermatofitozisli grup ile AD, piyoderma; malessezia dermatitli grup ile AD ve piyoderma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Hidrasyon ölçümlerinde ise, sağlıklı grup ile uyuz, AD, pire alerjik dermatit, malessezia, CVL, dermatofitozis, piyoderma grupları yükselen D-dimer seviyelerini göstermektedir. Ön bulgularımız farklı dermatozu bulunan köpeklerde D-dimer'in ön tanısal destek olarak, hatta negatif preditif değere sahip olabilecek önemde mikro vaskülitisi dışlayabilecek bir biyobelirteç olma potansiyelini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Achneck, H., E., Sileshi, B., Parikh, A., Milano, C., A., Welsby, I., J., Lawson, J., H. (2010). Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation*, 122, 2068-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936773
- Agraz-Cibrian, J., M., Giraldo, D., M., Mary, F., M., Urcuqui-Inchima, S. (2017). Understanding the molecular mechanisms of NETs and their role in antiviral innate immunity. *Virus Research*, 228, 124-33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.033
- Anderson, D., R., Wells, P., S. (2000). D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. *Current Opinion in Hematology*, 7(5), 296-301. doi: 10.1097/00062752-200009000-00007
- Andrews, R., K., Berndt, M., C. (2004). Platelet physiology and thrombosis. *Thrombosis Research*, 114, 447-53. doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.020
- Antoniak, S., Mackman, N. (2014). Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood*, 123, 2605-13. doi: 10.1182/blood-2013-09-526277
- Antoniak, S., Owens 3rd, A., P., Baunacke, M., Williams, J., C., Lee, R., D., Weithäuser, A., ... Mackman, N. (2013). PAR-1 contributes to the innate immune response during viral infection. *Journal of Clinical Investigation*, 123, 1310-22. doi: 10.1172/JCI66125
- Antoniak, S., Tatsumi, K., Hisada, Y., Milner, J., J., Neidich, S., D., Shaver, C., M., ... Mackman, N. (2016). Tissue factor deficiency increases alveolar hemorrhage and death in influenza A virus-infected mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14, 1238-48. doi: 10.1111/jth.13307
- Arther, R., G. (2009). Mites and Lice: Biology and Control. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(6), 1159-71. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.06.009
- Asero, R. (2013). D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(4), 983-986.

- Asero, R., Cugno, M., Tedeschi, A. (2011). Activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25, 201-5.
- Asero, R., Tedeschi, A., Riboldi, P., Cugno, M. (2006). Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 1113-1117.
- Ayan, A., Ural, K., Erdoğan, H., Gültekin, M. (2020). D-dimer level as a potential marker of cutaneous disease activity in canine leishmaniosis and demodicosis. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 142, 411-420.
- Baek, Y., S., Jeon, J., Kim, J., H., Oh, C., H. (2014). Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clinical and Experimental Dermatology*, 39, 795-800.
- Bailey, K., Bettelheim, F., R. (1955). The clotting of fibrinogen. I. The liberation of peptide material. *Biochimica et Biophysica Acta*, 18(4), 495-503. doi: 10.1016/0006-3002(55)90140-2
- Bailey, K., Bettelheim, F., R., Lorand, L., Middlebrook, W., R. (1951). Action of thrombin in the clotting of fibrinogen. *Nature*, 167(4241), 233-4. doi: 10.1038/167233a0
- Beale K. (2011, April 29-May 1). *Dermatologic Diagnostic Techniques*. Florida Veterinary Medical Association: proceedings of FVMA's 82nd Annual Conference, Orlando, EUA.
- Beco, L., Guaguère, E., Lorente Méndez, C., Noli, C., Nuttall, T., Vroomet, M. (2013). Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (1): diagnosis based on clinical presentation, cytology and culture. *Veterinary Record*, 172(3), 72-78. doi: 10.1136/vr.101069
- Benci, M., Menchini, G., Lotti, T., M. (1999). Pyoderma gangrenosum, an unusual aspect of cutaneous vasculitis. *Clinics in Dermatology*, 17(5), 581-585.
- Bidri, M., Vouldoukis, I., Mossalayi, M., D., Debré, P., Guillosson, J., J., Mazier, D., Arock, M. (1997). Evidence for direct interaction between mast cells and leishmania parasites. *Parasite Immunology*, 19, 475-483.

- Bond, R., Saijonmaa-Koulumies, L., E., M., Lloyd, D., H. (1995). Population Sizes and Frequency of *Malassezia pachydermatis* at Skin and Mucosal Sites on Healthy Dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 36(4), 147-50. doi: 10.1111/j.1748-5827.1995.tb02865.x
- Bourguignon, E., Diegues, L., Sell, T., Silva, E. (2013). Dermatology in Dogs and Cats. In: R. Payan-Carreira (Ed.), *Insights from Veterinary Medicine*. doi:10.5772/53660
- Breitenstein, A., Camici, G., G., Tanner, F., C. (2010). Tissue factor: beyond coagulation in the cardiovascular system. *Clinical Science*, 118, 159-72.
- Caldin, M., Furlanello, T., Lubas, G. (1998). Sensitivity and specificity of citrated plasma FDPs and D-dimer in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(3), 236.
- Caldin, M., Furlanello, T., Lubas, G. (2000). Validation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in canine citrated plasma. *Veterinary Clinical Pathology*, 29(2), 51-4. doi: 10.1111/j.1939-165x.2000.tb00398.x
- Calverley, D., Liebman, H., A. (2000). Disseminated intravascular coagulation. In: *Hematology: basic principles and practice* (pp. 1983-95). New York: Churchill Livingstone.
- Carlotti, D., N. (2014). Cutaneous manifestations of food hypersensitivity. In: W. Blackwell (Ed.), Chichester, UK : *Veterinary Allergy*
- Carlotti, D., N., Jacobs, D., E. (2000). Therapy, Control and Prevention of Flea Allergy Dermatitis in Dogs and Cats. *Veterinary Dermatology*, 11(2), 83-98. doi: 10.1046/j.1365-3164.2000.00204.x
- Chhabria, B., A., Nampoothiri, R., V., Rajpal, S., Gupta, K., Jain, S. (2019). Rare Association of Leukocytoclastic Vasculitis in Visceral Leishmaniasis. *Oman Medical Journal*, 34 (1), 66-69. doi: 10.5001/omj.2019.11
- Chu, A., J. (2005). Tissue factor mediates inflammation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 440, 123-32. doi: 10.1016/j.abb.2005.06.005
- Cines, D., B., Pollak, E., S., Buck, C., A., Loscalzo, J., Zimmerman, G., A., McEver, R., P., ... Stern, D., M. (1998). Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 91, 3527-61.

- Couturaud, F., Kearon, C., Bates, S., M., Ginsberg, J., S. (2002). Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 13, 241-246.
- Criado, P., R., Antinori, L., C., L., Maruta, C., W., dos Reis, W., M., S. (2013). Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88, 355-60.
- Cugno, M., Borghi, A., Garcovich, S., Marzano, A., V. (2019). Coagulation and skin autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 10.
- Cugno, M., Marzano, A., V, Asero, R., Tedeschi, A. (2010a). Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Internal and Emergency Medicine*, 5, 97-101.
- Cugno, M., Tedeschi, A., Asero, R., Meroni, P., L., Marzano, A., V. (2010b). Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity*, 43 (2), 189-194.
- Currier, R., W., Walton, S., F., Currier, B., J. (2011). Scabies in Animals and Humans: History, Evolutionary Perspectives, and Modern Clinical Management. *Annals of the New York Academy of Science*, 1230(1), E50-60. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06364.x
- DeBoer, D., J., Hillier, A. (2001). The ACVD Task Force in Canine Atopic Dermatitis (XV): Fundamental Concepts in Clinical Diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 271-276. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00312-9
- Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., ... Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 55(4), 1569-73. doi: 10.1099/ijs.0.63413-0
- Dopierała, M., Andrasz, K. (2019). The most common allergic diseases in dogs. *Folia Pomeranae Universitatis Technologiae Stetinensis series Agricultura, Alimentaria, Piscaria et Zootechnica*, 348(49)1, 47-56. doi: 10.21005/AAPZ2019.49.1.05
- Durmaz, S., Yula E., Kaya, A., Ö., Gökmen, A., A., Kılınc, Ç., Atambay, M., ... Pektaş, B. (2015). Sociodemographic characteristics of patients with *Demodex brevis* and *Demodex folliculorum* infestation and its association with rosacea and Behçet's disease. *Biomedical Research*, 26 (3).

- Dvorak, H., F., Senger, D., R., Dvorak, A., M., Harvey, V., S., McDonagh, J. (1985). Regulation of extravascular coagulation by microvascular permeability. *Science*, 227, 1059-1061.
- ESCCAP European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. (2019). *Superficial Mycoses 2 in Dogs and Cats, 2019*. https://www.esccap.org/uploads/docs/e0j3ofn9_0765_ESCCAP_Guideline_GL2_v7_1p.pdf adresinden erişildi.
- Esmon, C., T. (2004). Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas*, 61, 122-31.
- Esmon, C., T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, 131(4), 417-430. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
- Fareed, J., Hoppensteadt, D., A., Leya, F., Iqbal, O., Wolf, H., Bick, R. (1998). Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. *Clinical Chemistry*, 44, 1845-53.
- Farres, M., N., Refaat, M., Melek, N., A., Ahmed, E., E., Shamseldine, M., G., Arafa, N., A. (2015). Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergologia et Immunopathologia*, 43, 162-7.
- Ferrer, L., Ramis, A., Fondevila, D., Ramos, J., A., Domingo, M. (1988). Skin lesions in canine leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, 29, 381-388. doi: 10.1111/j.1748-5827.1988.tb02298.x
- Foley, C., H., Conway, E., M. (2016). Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. *Circulation Research*, 118, 1392-1408.
- Fondati, A., Fondevila, M., D., Minghelli, A., Romano, E., Varazzani, B. (1998). Familial cutaneous vasculopathy and demodicosis in a German shepherd dog. *Journal of Small Animal Practice*, 39, 137-139.
- Fondevila, D., Vilafranca, M., Ferrer, L. (1997). Epidermal immunocompetence in canine leishmaniasis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 56, 319-327. doi: 10.1016/s0165-2427(96)05755-8
- Font, A., Closa, J., M., Molina, A., Mascort, J. (1993). Thrombosis and nephritic syndrome in a dog with visceral leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, 34(9), 466-470.

- Font, A., Gines, C., Closa, J., M., Mascort, J. (1994). Visceral leishmaniasis and disseminated intravascular coagulation in a dog. *American Veterinary Medical Association*, 204, 1043-1044.
- Font, A., Mascort, J., Altimira, J., Closa, J., M., Vilafranca, M. (2004). Acute paraplegia associated with vasculitis in a dog with leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, 45, 199-201.
- Food For Skin. (2021). 101 Series: What's Your Skin Made of, 2021. <https://foodforskin.org/101-series-do-you-know-whats-skin-deep/> adresinden erişildi.
- Fujii, K., Kanno, Y., Konishi, K., Ohgou, N. (2001). A specific thrombin inhibitor, argatroban, alleviates herpes zoster-associated acute pain. *Journal of Dermatology*, 28, 208-216.
- Fujii, K., Usuki, A., Kan-No, Y., Ohgou, N. (2008). Elevation of circulating thrombin-antithrombin III complex and fibrin degradation products in urticaria: a laboratory finding unrelated to intravascular coagulopathy. *Journal of Dermatology*, 35, 308-310.
- Gaertner, F., Ahmad, Z., Rosenberger, G., Fan, S., Nicolai, L., Busch, B., ... Massberg, S. (2017). Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria. *Cell*, 171, 1368-1382.
- Gaertner, F., Massberg, S. (2016). Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Seminars in Immunology*, 28, 561-9. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.010
- Garland, M. (2013). Introduction to canine skin and dermatology. *Veterinary Nursing Journal*, 28(4), 131-133. doi:10.1111/vnj.12025
- Georg, L., K. (1957). *Dermatophytes: New methods in classification*. Atlanta: Public Health Service.
- Ghazanfar, M., N., Thomsen, S., F. (2018). D-dimer as a potential blood biomarker for disease activity and treatment response in chronic urticaria: a focused review. *European Journal of Dermatology*, 28, 731-5.

- Goeijenbier, M., van Wissen, M., van de Weg, C., Jong, E., Gerdes, V., E., A., Meijers, J., C., M., ... van Gorp, E., C., M. (2012). Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of Medical Virology*, 84, 1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354
- Gomes, M., Khorana, A., A. (2014). Risk assessment for thrombosis in cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 40(3), 319-24. doi: 10.1055/s-0034-1370770
- Gortel, K. (2006). Update on canine demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(1), 229-241. doi: 10.5455/vetworld.2011.41-44
- Griffin, A., Callan, M., B., Giger, U. (2002). Clinical experience with a point-of-care D-dimer test in dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolism, and internal hemorrhage. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 376.
- Griffin, C., E., DeBoer, D., J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 255–269. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00346-4
- Gross, T., L., Halliwell, R., E., W. (1985). Lesions of Experimental Flea Bite Hypersensitivity in the Dog. *Veterinary Pathology*, 22(1), 78-81. doi: 10.1177/030098588502200112
- Hainer, B., L. (2003). Dermatophyte Infections. *American Family Physician*, 67(1), 101-8.
- Halliwell, R. (2006). Revised Nomenclature for Veterinary Allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3-4), 207-208. doi: 10.1016/j.vetimm.2006.08.013
- Hansen, C. (2018). Leukocytoclastic vasculitis mistaken for chronic idiopathic urticaria. *Journal of Medical Case Reports*, 6, 32-5.
- Heemskerk, J., W., Bevers, E., M., Lindhout, T. (2002). Platelet activation and blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 88, 186-93. doi: 10.1055/s-0037-1613209
- Hein R. (2002). Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy*, 57, 19-24.
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11, 196. doi: 10.1186/s12917-015-0515-5
- Henz, B., M., Maurer, M., Lippert, U., Worm, M., Babina, M. (2001). Mast cells as initiators of immunity and host defense. *Experimental Dermatology*, 10, 1-10.
- Herlihy, B. 2014. *The Human Body in Health and Illness*, fifth ed. Saunders, St. Louis, MO.

- Hester, S., L., Rees, C., A., Kennis, R., A., Zoran, D., L., Bigley, K., E., Wright, A., S., Kirby, N., A., Bauer, J., E. (2004). Evaluation of corneometry (skin hydration) and transepidermal water loss measurements in two canine breeds. *Journal of Nutrition*, 134, 2110-3.
- Hill, P., B., Moriello, K., A. (1994). Canine Pyoderma. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 204(3), 334-40.
- Hillier, A., Lloyd, D., H., Weese, J., S., Blondeau, J., M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., ... Sykes, J., E. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Veterinary Dermatology*, 5(3), 163-e43. doi: 10.1111/vde.12118
- Hirsh, D., C., Biberstein, E., L. (2004). Yeasts - Cryptococcus, Malassezia and Candida. In: D. C., Hirsh, N., J., MacLachlan, R., L., Walker (eds), *Veterinary Microbiology* 2nd ed. Ames (pp. 265-72). Blackwell Publishing.
- Honse, O., C., Figueiredo, F., B., de Alencar, N., X., Madeira, M., Gremião, I., D., F., Schubach, T., M., P. (2013). Disseminated intravascular coagulation in a dog naturally infected by leishmania chagasi from Rio de Janeiro - Brazil. *BMC Veterinary Research*, 9, 43.
- Horan, J., T., Francis, C., W. (2001). Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 27(6), 657-66. doi: 10.1055/s-2001-18870
- Iba, T., Kidokoro, A., Fukunaga, M., Sugiyama, K., Sawada, T., Kato, H. (2005). Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. *Shock*, 23, 25-9. doi: 10.1097/01.shk.0000144422.32647.b6
- Ihrke, P. J. (1987). An Overview of Bacterial Skin Disease in the Dog. *British Veterinary Journal*, 143(2), 112-8. doi: 10.1016/0007-1935(87)90002-9
- Ihrke, P. J. (1996). *Bacterial skin disease in the dog: a guide to canine pyoderma*. Newark: Bayer/Veterinary Learning Systems.

- JNS Journal of Neurosurgery. (1994). *Characterization of local hyperfibrinolysis in chronic subdural hematomas by SDS-PAGE and immunoblot, 1994.* <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/81/6/article-p910.xml> adresinden erişildi.
- Kauhanen, P., Kovanen, P., T., Reunala, T., Lassila, R. (1998). Effects of skin mast cells on bleeding time and coagulation activation at the site of platelet plug formation. *Thrombosis and Haemostasis*, 79, 843-847.
- Kelly, J., Rudd, A., Lewis, R., R., Hunt, B., J. (2002). Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*, 162(7), 747-56. doi: 10.1001/archinte.162.7.747
- Khalafallah, A., Jarvis, C., Morse, M., Albarzan, A., M., Stewart, P., Bates, G., ... Brain, T. (2014). Evaluation of the innovance D-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(1), 91-7. doi: 10.1177/1076029612454936
- Kirchhof, M., G., Lee, A., Y., Dutz, J., P. (2014). D-dimer levels as a marker of cutaneous disease activity: case reports of cutaneous polyarteritis nodosa and atypical recurrent urticaria. *JAMA Dermatology*, 150, 880–884.
- Lasne, D., Jude, B., Susen, S. (2006). From normal to pathological hemostasis. *Canadian Journal of Anesthesia*, 53, 2-11. doi: 10.1007/BF03022247
- Latallo, Z., S., Fletcher, A., P., Alkjaersig, N., Sherry, S. (1962). Inhibition of fibrin polymerization by fibrinogen proteolysis products. *American Journal of Physiology*, 202, 681-6. doi: 10.1152/ajplegacy.1962.202.4.681
- Leavell, K., J., Peterson, M., W., Gross, T., J. (1996). The role of fibrin degradation products in neutrophil recruitment to the lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 14, 53-60. doi: 10.1165/ajrcmb.14.1.8534486
- Levi, M., ten Cate, H. (1999). Disseminated intravascular coagulation. *The New England Journal of Medicine*, 341, 586-592. doi: 10.1056/NEJM199908193410807
- Levi, M., van der Poll, T. (2005). Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 15, 254-9.
- Levi, M., van der Poll, T. (2010). Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*, 38(2), 26-34. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21

- Levi, M., van der Poll, T. (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 149, 38-44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007
- Lewis, D., T., Foil, C., S., Hosgood, G. (1991). Epidemiology and Clinical Features of Dermatophytosis in Dogs and Cats at Louisiana State University: 1981–1990. *Veterinary Dermatology*, 2(2), 53-8. doi: 10.1111/j.1365-3164.1991.tb00111.x
- Lomtadze, M., L., Khochava, M., A., Shalamberidze, I., A., Shilakadze, M., A., Dzhokhtaberidze, T., G. (2005). Functional status of haemostasis system in patients with visceral leishmaniasis. *Georgian Medical News*, 128, 59-62.
- Machado, M., L., Ferreira, L., Ferreira, R., R., Corbellini, L., G., Deville, M., Berthelemy, M., Guillot, J. (2011). Malassezia dermatitis in Dogs in Brazil: Diagnosis, Evaluation of Clinical Signs and Molecular Identification. *Veterinary Dermatology*, 22(1), 46-52. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00909.x
- Magro, C., Mulvey, J., J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A., Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research*, 220, 1-13.
- Marzano, A., V., Tedeschi, A., Polloni, I., Crosti, C., Cugno, M. (2012). Interactions between inflammation and coagulation in autoimmune and immune-mediated skin diseases. *Current Vascular Pharmacology*. 10(5), 647-652.
- Marzano, A., V., Tedeschi, A., Polloni, I., Crosti, C., Cugno, M. (2013). Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 171(1), 76-81.
- Marzano, V., Tedeschi, A., Fanoni, D., Bonanni, E., Venegoni, L., Berti, E., Cugno, M. (2009a). Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *British Journal of Dermatology*, 160 (2), 266–272.
- Marzano, V., Tedeshi, A., Spinelli, D., Fanoni, D., Crosti C., Cugno, M. (2009b). Coagulation activation in autoimmune bullous diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 158 (1), 31-36.
- Mason, I., S. (1991). Canine Pyoderma. *Journal of Small Animal Practice*, 32(8), 381-6. doi: 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00960.x

- Mason, I., S., Mason, K., V., Lloyd, D., H. (1996). A Review of the Biology of Canine Skin with Respect to the Commensals *Staphylococcus intermedius*, *Demodex canis* and *Malassezia pachydermatis*. *Veterinary Dermatology*, 7(3), 119-32. doi: 10.1111/j.1365-3164.1996.tb00237.x
- Mason, K., V. (1996). *Malassezia*: Biology, associated diseases and treatment. In: Annual Members' Meeting AAVD & ACVD, vol.12: proceedings of American Academy of Veterinary Dermatology/ American College of Veterinary Dermatology 1996, Las Vegas, EUA. Harrisburg: American Academy of Veterinary Dermatology; 1996.
- Massberg, S., Grahl, L., von Bruehl, M., L., Manukyan, D., Pfeiler, S., Goosmann, C., ... Engelmann, B. (2010). Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nature Medicine*, 16, 887-96. doi: 10.1038/nm.2184
- Matousek, J., Campbell, K., L., A. (2002). Comparative review of cutaneous pH. *Veterinary Dermatology*, 13, 293-300.
- Maurer, M., Kostka, S., L., Siebenhaar, F., Moelle, K., Metz, M., Knop, J., von Stebut, E. (2006). Skin mast cells control T cell-dependent host defense in leishmania major infections. *Federation of American Societies for Experimental Biology*. 20, 2460-2467.
- Mayer, W., Neurad, K. (1991). Comparison of skin pH in domesticated and laboratory mammals. *Archives of Dermatological Research*, 283, 16-8.
- Moosbauer, C., Morgenstern, E., Cuvelier, S., L., Manukyan, D., Bidzhekov, K., Albrecht, S., ... Engelmann, B. (2007). Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood*, 109 (3), 995-1002.
- Moriello, K., A. (2004). Treatment of Dermatophytosis in Dogs and Cats: Review of Published Studies. *Veterinary Dermatology*, 15(2), 99-107. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00361.x
- Mueller, R., 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. (2006). Specific Tests in Small Animal Dermatology. *Dermatology for the Small Animal Practitioner*. <http://www.ivis.org/advances/Mueller/part1chap3/chapter.asp?LA=1> adresinden erişildi.

- Mueller, R., S., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M., Shipstone, M., A. (2012). Treatment of Demodicosis in Dogs: 2011 Clinical Practice Guidelines. *Veterinary Dermatology*, 23(2), 86-96, e20-1. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.01026.x.
- Muller, Y., A., Ultsch, M., H., Kelley, R., F., de Vos, A., V. (1994). Structure of the extracellular domain of human tissue factor: location of the factor VIIa binding site. *Biochemistry*, 33, 10864-10867.
- Nelson, O., L., Andreasen, C. (2002). The role of plasma D-dimer to detect thromboembolic disease in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 375. doi: 10.1111/J.1939-1676.2003.TB02522.X
- Nikpour, M., Gladman, D., D., Ibañez, D., Urowitz, M., B. (2009). Variability and correlates of high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 18(11), 966-973.
- Oh, W., S., Oh, T., H. (2009). Mapping of the dog skin based on biophysical measurements. *Veterinary Dermatology*, 21, 367-372.
- Oliveira, F., D., Favaron, P., O., Martins, A., A., Schäfer, B., T., Will, S., E., A., L., Neto, A., C., A., Miglino, A. (2015). The Development of the Integumentary System in Dogs. *Journal of Cytology & Histology*, 3, 003. doi:10.4172/2157-7099.S3-003
- Olivry, T., DeBoer, D., J., Favrot, C., Jackson, H., A., Mueller, R., S., Nuttall, T., Prélaud, P. (2010). Treatment of Canine Atopic Dermatitis: 2010 Clinical Practice Guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 233-248. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x
- Olivry, T., Sousa, C., A. (2001). The ACVD Task Force in Canine Atopic Dermatitis (XIX): General Principles of Therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 311-16. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00347-6
- Ombandza-Moussa, E., Samama, M., M., Horellou, M., H., Chatelier, A., L., Elalamy, I., Conard, J. (2001). Influence of oral anticoagulant treatment on D-dimers levels. *Annales de Biologie Clinique*, 59, 579-583.
- Opal, S., M. (2000). Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Critical Care Medicine*. 28, 77-80. doi: 10.1097/00003246-200009001-00017

- Open Anesthesia. (2023). *Coagulation Pathway*, 2023. <https://www.openanesthesia.org/keywords/coagulation-pathway/> adresinden erişildi.
- Osterud, B. (2010). Tissue factor expression in blood cells. *Thrombosis Research*, 125, 31-4.
- Parslew, R., Pryce, D., Ashworth, J., Friedmann, P., S. (2000). Warfarin treatment of chronic urticaria and idiopathic angio oedema. *Clinical and Experimental Allergy*, 30, 1161-1165.
- Pawlinski, R., Mackman, N. (2004). Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Critical Care Medicine*, 32, 293-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000128445.95144.b8
- Pereira, A., V., Pereira, S., A., Gremião, I., D., F., Campos, M., P., 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
- Picco, F., Zini, E., Nett, C., Naegeli, C., Bigler, B., Rufenacht, S., ... Favrot, C. (2008). A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*, 19, 150-155. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x
- Plant, J., D., Rosenkrantz, W., S., Griffin, C., E. (1992). Factors Associated with and Prevalence of High Malassezia pachydermatis Numbers on Dog Skin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(6), 879-82.
- Popiel, J., Nicpoń, J. (2004). Relacje pomiędzy pH skóry w przebiegu pyoderm u psów przed i po zastosowaniu preparatów działających zewnętrznie. *ACTA SCIENTIARUM POLONORUM Medicina Veterinaria*, 3, 53-60.
- Pumarola, M., Brevik, L., Badiola, J., Vargas, A., Domingo, M., Ferrer, L. (1991). Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 105, 279-286.
- Robson, S., C., Shephard, E., G., Kirsch, R., E. (1994). Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *British Journal of Haematology*, 86, 322-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04733.x

- Romão, P., R., T., Da Costa Santiago, H., Ramos, C., D., L., De Oliveira, C., F., R., Monteiro, M., C., De Queiroz Cunha, F., Vieira, L., Q. (2009). Mast cell degranulation contributes to susceptibility to leishmania major. *Parasite Immunology*, 31, 140-146.
- Rosser, E., J. (2009). Use of the D-dimer assay for diagnosing thrombosis in cases of canine cutaneous vasculitis. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 586-590.
- Rudolph, R., Kownatzki, E. (2004). Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with a urea emulsion versus a detergent cleanser. *Contact Dermatitis*, 50, 354-358.
- Schmidt, E., Reimer, S., Jainta, S., Bröcker, E., Zillikens, D., Kruse, N., Marinkovich, M., P., Giudice, G., J. (2000). Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 115 (5), 842-848.
- Scott, D., W., Miller, W., H., Griffin, C., E. (2001). *Muller & Kirk's small animal dermatology*. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Scott, D., W., Paradis, M. (1990). A Survey of Canine and Feline Skin Disorders Seen in a University Practice: Small Animal Clinic, University of Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec (1987-1988). *Canadian Veterinary Journal*, 31(12), 830-835.
- Scott-Moncrieff, J., Treadwell, N., G., McCullough, S., M., Brooks, M. (2001). Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(3), 220-7. doi: 10.5326/15473317-37-3-220
- Shakshouk, H., Gibson, L., E. (2022). Pyoderma gangrenosum-like skin ulceration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective case series. *Clinical and Experimental Dermatology*, 47(9), 1716-1719. doi: 10.1111/ced.15251
- Shimada, K., Yoon, J., S., Yoshihara, T., Iwasaki, T., Nishifji, K. (2009). Increase in transepidermal water loss and decrease in ceramide content in the lesional and non-lesional skin of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 20, 541-546.
- Shumy, F., Anam, A., M., Chowdhury, M., A., J. (2017). Cutaneous leucocytoclastic vasculitis in visceral leishmaniasis. *Tropical Doctor*, 48(1), 38-40.

- Sillaber, C., Baghestanian, M., Bevec, D., Willheim, M., Agis, H., Kapiotis, S., ... Valent, P. (1999). The mast cell as site of tissue-type plasminogen activator expression and fibrinolysis. *Journal of Immunology*, 162, 1032-1041.
- Skogen, W., F., Senior, R., M., Griffin, G., L., Wilner, G., D. (1998). Fibrinogen-derived peptide B beta 1-42 is a multidomained neutrophil chemoattractant. *Blood*, 71, 1475-9.
- Solano-Gallego, L., Morell, P., Arboix, M., Alberola, J., Ferrer L. (2001). Prevalence of leishmania infantum infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 560-563. doi: 10.1128/JCM.39.2.560-563.2001
- Solbach, W., Laskay, T. (2000). The host response to leishmania infection. *Advances in Immunology*, 74, 275-317.
- Sparkes, A., H., Werret, G., Stokes, C., R., Gruffydd-Jones, T., J. (1994). Microsporium canis: Innapparent Carriage by Cats and the Viability of Arthrospores. *Journal of Small Animal Practice*, 35(8), 397-401. doi: 10.1111/j.1748-5827.1994.tb03861.x
- Stokol, T. (2003). Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(6), 1419-1435. doi: 10.1016/s0195-5616(03)00096-2
- Stokol, T., Brooks, M., B., Erb, H., N., Mauldin, G. (2000). D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Veterinary Research*, 61(4), 393-8. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.393
- Szczepanik, M., P., Wilkołek, P., M., Adamek, Ł., R., Pomorski, Z., J. (2011) The examination of biophysical parameters of skin (transepidermal water loss, skin hydration and pH value) in different body regions of normal cats of both sexes. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 224-230.
- Szczepanik, M., P., Wilkołek, P., M., Pluta, M., Adamek, Ł., R., Pomorski, Z., J., H. (2012). The examination of biophysical parameters of skin (transepidermal water loss, skin hydration and pH value) in different body regions of ponies. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 15, 553-559.

- Takahagi, S., Mihara, S., Iwamoto, K., Morioke, S., Okabe, T., Kameyoshi, Y., Hide, M. (2010). Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*, 65(5), 649-656.
- Takahashi, T., Minami, S., Teramura, K., Tanaka, T., Fujimoto, N. (2018). Four cases of acute infectious urticaria showing significant elevation of plasma D-dimer level. *Journal of Dermatology*, 45, 1013-16.
- Tater, K., C., Patterson, A., C. (2008). Canine and feline demodicosis. *Veterinary Medicine*, 444-461.
- Thomsett, L., R. (1986). Structure of canine skin. *British Veterinary Journal*, 142(2), 116-123. doi: 10.1016/0007-1935(86)90086-2
- Torrent, E., Leiva, M., Segalés, J., Franch, J., Peña, T., Cabrera, B., Pastor, J. (2005). Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniosis in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 549-552.
- Triplett, D., A. (2000). Coagulation and bleeding disorders: Review and update. *Clinical Chemistry*, 46, 1260-9. doi: 10.1093/clinchem/46.8.1260
- Valent, P., Sillaber, C., Baghestanian, M., Bankl, H., C., Kiener, H., P., Lechner, K., Binder, B., R. (1998). What have mast cells to do with edema formation, the consecutive repair, and fibrinolysis? *International Archives of Allergy and Immunology*, 115, 2-8.
- Valladares, J., E., De Gopegui, R., R., Riera, C., Alberola, J., Gállego, M., Espada, Y., Portús, M., Arboix, M. (1998). Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs. *Research in Veterinary Science*, 64, 195-198.
- Vallet, B. (2001). Microthrombosis in sepsis. *Minerva Anestesiologica*, 67, 298-301.
- van der Hulle, T., den Exter, P., L., Erkens, P., G., van Es, J., Mos, I., C., ten Cate, H., ... Huisman, M., V. (2013b). Variable D-dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(11), 1986-92. doi: 10.1111/jth.12394
- van der Hulle, T., Tan, M., den Exter, P., L., Mol, G., C., Iglesias del Sol, A., van de Ree, M., ... Klok, F., A. (2013a). Selective D-dimer testing for the diagnosis of acute deep vein thrombosis: a validation study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(12), 2184-6. doi: 10.1111/jth.12419

- Von Stebut, E., Ehrchen, J., M., Belkaid, Y., Kostka, S., L., Molle, K., Knop, J., Sunderkotter, C., Udey, M., C. (2003). Interleukin 1alpha promotes Th1 differentiation and inhibits disease progression in leishmania major-susceptible BALB/c mice. *Journal of Experimental Medicine*, 198, 191-199.
- Wershil, B., K., Theodos, C., M., Galli, S., J., Titus, R., G. (1994). Mast cells augment lesion size and persistence during experimental leishmania major infection in the mouse. *Journal of Immunology*, 152, 4563-4571.
- Wilkerson, M., J., Bagladi-Swanson, M., Wheeler, D., W., Floyd-Hawkins, K., Craig, C., Lee, K., W., Dryden, M. (2004). The Immunopathogenesis of the Flea Allergy Dermatitis in Dogs, an Experimental Study. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 99(3-4), 179-92. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.02.006
- Wilson, P., A., McNicol, G., P., Douglas, A., S. (1968). Effect of fibrinogen degradation products on platelet aggregation. *Journal of Clinical Pathology*, 21, 147-53. doi: 10.1136/jcp.21.2.147
- WSAVA World Small Animal Veterinary Association. (2019). *Juvenile Generalized Demodicosis in a Dog, 2019*. <https://wsava.org/news/scientific/template-post-2/adresinden-erişildi>.
- Wu, H., Birmingham, D., J., Rovin, B., Hackshaw, K., W., Haddad, N., Haden, D., Yu, C., Hebert, L., A. (2008). D-dimer level and the risk for thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(6), 1628-1636.
- Young, L., A., Dodge, J., C., Guest, K., J., Cline, J., L., Kerr, W., W. (2002). Age, breed, sex and period effects on skin biophysical parameters for dogs fed canned dog food. *Journal of Nutrition*, 132, 1695-1697.
- Zaffaroni, E., Rubaudo, L., Lanfranchi, P., Mignone, W. (1999). Epidemiological patterns of canine leishmaniasis [correction of leishmaniosis] in Western Liguria (Italy). *Veterinary Parasitology*, 81, 11-19. doi: 10.1016/s0304-4017(98)00237-4
- Zhu, H., Liang, B., Li, R., Li, J., Lin, L., Ma, S., Wang, J. (2013). Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 31.

Zuberbier T., Aberer, W., Asero, R., Latiff, E., H., A., Baker, D., Ballmer-Weber, B., ...
Bindslev-Jensen, C. (2018). The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the
definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 73, 1393-
414.

