

ÖMER FARUK KATANALP	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	DOKTORA TEZİ	DIYARBAKIR-2023
---------------------	------------------------------------	--------------	-----------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ATOPIK DERMATİTİSLİ KÖPEKLERDE OKLASİTİNİB MALEATIN
KLİNİK İYİLEŞME VE SERUM SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ömer Faruk KATANALP
DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN

DİYARBAKIR-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ATOPIK DERMATİTİSLİ KÖPEKLERDE OKLASİTİNİB MALEATIN
KLİNİK İYİLEŞME VE SERUM SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ömer Faruk KATANALP
DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN

DİYARBAKIR-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Ömer Faruk KATANALP'ın hazırladığı “Atopik Dermatitli Köpeklerde Oklasitinib Maleatin Klinik İyileşme Ve Serum Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 03/02/2023

Danışman Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mustafa ISSI

Üye Prof. Dr. Ömer KIZIL

Üye Prof. Dr. İbrahim KÜÇÜKASLAN

Üye Doç. Dr. Aynur ŞİMŞEK

Üye Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../20.. tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

21/02/2023

Prof. Dr. Mahmut BALKAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

20.02.2023

Ömer Faruk KATANALP

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın bütün aşamalarında, değerli bilgi birikimini ve zamanını esirgemeyen, bana rehberlik eden danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN'a, çalışma süresince destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan İÇEN'e, Doç. Dr. Aynur ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. İbrahim KÜÇÜKASLAN'a, Prof. Dr. Simten YEŞİLMEN ALP'e ve değerli zamanlarını ayırarak ELISA analizlerini yapmamda bana destek olan Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Selim KARAHAN'a, manevi desteklerinden ötürü değerli arkadaşlarım Arş. Görevlisi Elif EKİNCİ'ye, Veteriner Hekim Almina GÜNEŞ'e, Veteriner Hekim Besra ÇAKMAK'a, Veteriner Hekim Nebahat YETÜT'e, lisans öğrencileri Nuri BARAN ve Ali Emre ÇAKIR'a, bütün eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi tüm desteğini esirgemeyen aileme, bu çalışmaya SBE.21.007 nolu proje ile maddi destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü ile Zoetis Hayvan Sağlığı'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
RESİMLER.....	ix
TABLolar.....	x
1. ÖZET.....	1
1.1. Türkçe Özet.....	1
1.2. İngilizce Özet	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
3. GENEL BİLGİLER.....	8
3.1. Deri.....	8
3.2. Köpek Atopik Dermatitisi	8
3.2.1. Etiyoloji	9
3.2.3. Klinik belirtiler	13
3.2.4. Tanı ve ayırıcı tanı	14
3.2.5. Sağaltım	15
3.2.5.1. Diyet ve esansiyel yağ asitleri ile sağaltım	15
3.2.5.2. Antihistaminikler	15
3.2.5.3. Glikokortikoidler	16
3.2.5.3.1. Topikal sağaltım	16
3.2.5.3.2. Oral sağaltım	16
3.2.5.4. Siklosporin	16
3.2.5.5. Prostaglandin	16
3.2.5.6. Oklasitinib	17
3.2.5.7. Diğer uygulamalar	17
3.2.6. Prognoz	17
3.2.7. Korunma	18
4. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4.1. Gereç.....	19

4.1.1. Hayvan materyali.....	19
4.1.2. Kullanılan cihazlar.....	19
4.1.3. Kullanılan programlar.....	20
4.1.4. Kullanılan kimyasal ve kitler	21
4.1.4.1. Polycheck alerji kiti	21
4.1.4.2. ELISA kitleri	22
4.1.5. Tedavi Protokolü	23
4.2. Yöntem	23
4.2.1. Klinik muayene	23
4.2.2. Örneklerin alınması	24
4.2.2.1. Kan örneklerinin alınması	24
4.2.2.2. Deri kazıntısı ve sürüntü örneklerinin alınması.....	24
4.2.3. Laboratuvar analizleri	24
4.2.3.1. Kan analizleri	24
4.2.3.2. Parazitolojik analizler	25
4.2.3.3. Mikrobiyolojik analizler.....	25
4.2.3.4. Serum spesifik IgE ile alerjen tespiti	25
4.2.3.4.1. Polycheck alerji NF veteriner paneli (köpek) çalışma prosedürü	26
4.2.4. Hill's Atopy Index uygulaması	27
4.2.4.1. CADESI-4 şiddet skalası.....	27
4.2.4.2. Pruritus Görsel Analog Ölçeği (pVAS) (kaşıntı skoru)	28
4.2.5. Serum ortalama sitokin seviyelerinin ölçülmesi.....	28
4.2.5.1. ELISA prosedürü	28
4.2.5.2. ELISA Kitlerinin Standart Doğrulama Grafikleri.....	29
4.2.6. Sonuçların değerlendirilmesi.....	32
4.2.7. İstatistiksel değerlendirme	33
5. BULGULAR.....	34
5.1. Klinik Muayene Bulguları	34
5.2. Hematolojik Muayene Bulguları	35
5.3. Serum Spesifik IgE ile Alerjen test bulguları.....	36
5.4. CADESI-4 bulguları.....	41
5.5. Pruritus bulguları.....	42
5.7. Serum ortalama sitokin seviyeleri	43
6. TARTIŞMA.....	49
7. SONUÇ.....	61
8. KAYNAKÇA.....	62

9. ÖZGEÇMİŞ	72
10. EK-1.....	73
10.1. Doktora İçin Makale Şartı.....	73
11. ORJİNALLİK RAPORU	74



KISALTMALAR ve SİMGELER

KAD	:	Köpek atopik dermatitis
AD	:	Atopik dermatitis
IgE	:	İmmunglobulin E
JAK	:	Janus kinaz
STAT	:	Sinyal iletimi ve aktivatörü
IL	:	İnterlökin
IL-2	:	İnterlökin-2
IL-4	:	İnterlökin-4
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-9	:	İnterlökin-9
IL-13	:	İnterlökin-13
IL-22	:	İnterlökin-22
IL-24	:	İnterlökin-24
IL-33	:	İnterlökin-33
CD4	:	Yüzey farklılaşma antijeni-4
CD8	:	Yüzey farklılaşma antijeni-8
CADESI-4	:	Canine atopik dermatitis yaygınlık ve şiddet indeksi
pVAS	:	Kaşıntı görsel analog skalası
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IDT	:	İntradermal test
EIA	:	Enzyme Immunoassay
PAD	:	Pire alerjik dermatitis
EMA	:	Avrupa İlaç Ajansı
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı
KOH	:	Potasyum hidroksit
WBC	:	Total lökosit sayısı
Lym	:	Lenfosit
Mon	:	Monosit
Gra	:	Granülosit
RBC	:	Eritrosit
Hgb	:	Hemoglobin
Htc	:	Hematokrit

MCV	:	Ortalama hücre hacmi
MCH	:	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	:	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
RDW	:	Eritrosit dağılım genişliği
Plt	:	Platelet
MPV	:	Ortalama platelet hacmi
PDW	:	Platelet dağılım genişliği
Pct	:	Plateletkrit
Eoz	:	Eozinofil
cIL-31	:	Canine interlökin-31
CADLI	:	Canine atopik dermatitis lezyon indeksi
DPI	:	İnç başına düşen nokta
pg	:	Pikogram
ng	:	Nanogram
µl	:	Mikrolitre
ml	:	Mililitre
dL	:	Desilitre
L	:	Litre
fL	:	Sıvı ölçüsü

ŞEKİLLER

		Sayfa No
Şekil 1	IL-2 standart doğrulama grafiği	30
Şekil 2	IL-4 standart doğrulama grafiği	30
Şekil 3	IL-6 standart doğrulama grafiği	30
Şekil 4	IL-13 standart doğrulama grafiği	31
Şekil 5	IL-31 standart doğrulama grafiği	31
Şekil 6	IL-33 standart doğrulama grafiği	31
Şekil 7	CD4 standart doğrulama grafiği	32
Şekil 8	CD8 standart doğrulama grafiği	32
Şekil 9	CADESI-4 ve pruritus günlere göre ortalamaları	42
Şekil 10	Serum IL-2 seviyeleri	44
Şekil 11	Serum IL-4 seviyeleri	44
Şekil 12	Serum IL-6 seviyeleri	45
Şekil 13	Serum IL-13 seviyeleri	45
Şekil 14	Serum IL-31 seviyeleri	46
Şekil 15	Serum IL-33 seviyeleri	46
Şekil 16	Serum CD4 seviyeleri	47
Şekil 17	Serum CD8 seviyeleri	47
Şekil 18	Gruplara göre serum IL-2 seviyeleri	49
Şekil 19	Gruplara göre serum IL-4 seviyeleri	49
Şekil 20	Gruplara göre serum IL-6 seviyeleri	50
Şekil 21	Gruplara göre serum IL-13 seviyeleri	50
Şekil 22	Gruplara göre serum IL-31 seviyeleri	51
Şekil 23	Gruplara göre serum IL-33 seviyeleri	51
Şekil 24	Gruplara göre serum CD4 seviyeleri	52
Şekil 25	Gruplara göre serum CD8 seviyeleri	52

RESİMLER

		Sayfa No
Resim 1	Hill's Atopy İndeks uygulama içeriği	21
Resim 2	Polychex alerji NF veteriner Paneli (köpek) test malzemeleri	21
Resim 3	Atopik dermatitisli köpeklerin klinik görüntüsü	34
Resim 4	Atopik dermatitisli köpeklerin klinik görüntüsü	34
Resim 5	Atopik dermatitisli köpeklerin klinik görüntüsü	35
Resim 6	Atopik dermatitisli köpeklerin klinik görüntüsü	35

TABLÖLAR

		Sayfa No
Tablo 1	Köpek atopik dermatitisinin etiyolojisinde rol alan alerjenler	10
Tablo 2	Dermatolojik Lezyonlar	13
Tablo 3	Favrot kriterleri	14
Tablo 4	Atopik dermatitisli hastaların yaş, cins, cinsiyet ve kilogram çizelgesi	20
Tablo 5	Polycheck alerji NF veteriner Paneli (köpek) testinde bakılan alerjenler	22
Tablo 6	ELISA test kitinde bulunan kimyasallar	23
Tablo 7	Alerjen Test Skorlaması	26
Tablo 8	CADESI-4'te değerlendirme yapılan bölgeler	27
Tablo 9	Standart kuyucukların hazırlanması için kullanılan miktarlar	29
Tablo 10	Atopik dermatitisli hastaların 0,7 ve 14. günleri ile kontrol grubuna ait hematoloji bulguları	36
Tablo 11	Serum spesifik IgE ile alergen tespit bulguları	37
Tablo 12	Alerjene özgü serum spesifik IgE değerleri	38
Tablo 13	Atopik dermatitisli hastaların 0,7 ve 14. günlerinin CADESI-4 bulguları	41
Tablo 14	Atopik dermatitisli hastaların 0,7. ve 14. günlerdeki pruritus bulguları	42
Tablo 15	Atopik dermatitisli köpeklerin ve kontrol grubunun serum sitokin seviyeleri	43
Tablo 16	Atopik dermatitisli köpeklerin 0. gün klinik şiddetine göre serum sitokin düzeyleri	48

Atopik Dermatitli Köpeklerde Oklasitinib Maleatın Klinik İyileşme ve Serum Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Öğrencinin Adı Soyadı: Ömer Faruk KATANALP

Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN

Anabilim Dalı: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları (Veteriner), Doktora Tezi, Diyarbakır, 2023

1. ÖZET

1.1. Türkçe Özet

Amaç: Bu çalışmada; köpeklerde AD'nin etiyolojisinde rol alan alerjenlerin ortaya konulması, CADESI-4 ve kaşıntı skoru ile hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi ve sınıflandırılması, AD'li köpeklerde serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin ve bu değişikliklerin klinik bulguların şiddeti ile ilişkisi, oklasitinib maleatın klinik iyileşme ve serum sitokin seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın materyalini AD tanısı konulan 20 köpek ile 10 sağlıklı köpek oluşturdu. Çalışmaya dâhil edilen hastaların CADESI ve pVAS skorlamaları yapılarak kan örnekleri alındı. Hematolojik analizler, spesifik alerjen testi (polycheck) ve ELISA analizleri yapıldı. Hasta köpeklere 7 gün süre ile günde 2 kez 0,5 mg/kg dozda oklasitinib maleate (Apoquel, Zoetis) oral olarak verildi.

Bulgular: AD'li köpeklerde görülen klinik bulguların kaşıntı, alopesi, eritem ve likenifikasyon, hastalığın etiyolojisinde rol alan en yaygın alerjenlerin ev akarı tip 1, ev akarı tip 2 ve küf mantarı, CADESI ve pVAS skorlarının ortalamaları sırasıyla 48 ve 5,15 olduğu tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüzde eozinofil miktarındaki artış ($p<0.05$), serum IL-2 ve IL-4 seviyelerinde düşüş ($p<0.05$) tespit edildi. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında şiddetli klinik bulguların olduğu grubun ortamala serum IL-4 seviyeleri ($p<0.05$) düşük ve IL-13 seviyesinde ($p<0.05$) yüksek olduğu tespit edildi. Oklasitinib maleatın kullanmasının klinik iyileşme üzerine olumlu etkilerinin olduğu, ortalama serum IL-2 seviyesinde ($p<0.05$) artış ve IL-31 ile IL-33 seviyelerinde ($p<0.05$) düşüşe yol açtığı tespit edildi.

Sonuç: Oklasitinib maleatin (Apoquel, Zoetis) hastalığın tedavisinde kullanılabilecek etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu ancak kullanım süresinin uzun tutulması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Atopik dermatitis, köpek, oklasitinib, serum sitokin, tedavi



Investigation of the Effects of Oclacitinib Maleate on Clinical Improvement and Serum Cytokine Levels in Dogs with Atopic Dermatitis

Student's Surname and Name: Ömer Faruk KATANALP

Advisor of the Thesis: Dr. Öğr. Üyesi Akın KOÇHAN

Department: Dicle University, Institute of Health Sciences, Internal Medicine (Veterinary), Doctoral Thesis, Diyarbakir, 2023

1.2. İngilizce Özet

Aim: The aim of this study was to present the allergens involved in the etiology of AD in dogs, to determine and classify the clinical severity of the disease using the CADESI-4 and pruritus scores, to investigate the changes in serum cytokine levels in dogs with AD and their relationship with clinical findings, and to investigate the effects of oclacitinib maleate on clinical improvement and serum cytokine levels.

Material and Method: The material of the study consisted of 20 dogs diagnosed with AD and 10 healthy dogs. CADESI and pVAS scores were obtained from the included patients and blood samples were taken. Hematological analyses, specific allergen tests (polycheck), and ELISA analyses were performed. Oclacitinib maleate (Apoquel, Zoetis) was administered orally to the patient dogs at a dose of 0,5 mg/kg twice daily for 7 days.

Results: It was found that the most common allergens involved in the etiology of AD in dogs were house dust mites type 1, house dust mites type 2, and mold fungi, and the mean CADESI and pVAS scores of clinical findings such as pruritus, alopecia, erythema, and lichenification in dogs with AD were 48 and 5,15 respectively. When compared to the control group, an increase in the percentage of eosinophils ($p<0.05$) and a decrease in serum IL-2 and IL-4 levels ($p<0.05$) were detected. When compared to other groups, it was found that the mean serum IL-4 levels ($p<0.05$) were low and IL-13 levels ($p<0.05$) were high in the group with severe clinical findings. It was determined that the use of oclacitinib maleate had positive effects on clinical improvement and caused an increase in the mean serum IL-2 levels ($p<0.05$) and a decrease in IL-31 and IL-33 levels ($p<0.05$).

Conclusion: Oclacitinib maleate (Apoquel, Zoetis) was found to be an effective and reliable drug that can be used in the treatment of the disease, but it was concluded that the duration of use should be extended.

Key Words: Atopic dermatitis, dog, oclacitinib, serum cytokine, treatment



2. GİRİŞ ve AMAÇ

Köpeklerde atopik dermatitis (KAD), genellikle çevresel alerjenler ile anormal deri bariyerine yanıt olarak meydana gelen aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu gelişen kronik seyirli, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-7).

Çevresel alerjenlere karşı aşırı duyarlılık şekillenmesi ve bireysel yatkınlık AD'nin predispoze faktörlerindendir. Ev ve barınak akarları (*Acarius siro*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronnyssinus*), polenler (kanarya otu ve çim polenleri), küf ve tüy hastalığının etiyojisinde sıklıkla rol alan çevresel alerjenlerdendir (8-12).

Köpeklerde AD'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, klasik olarak inhalasyon yoluyla vücuda giren alerjenlere karşı gelişen tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ve artan immunglobulin E (IgE) üretimi sonucu oluştuğu bildirilmektedir (5,13,14). Epidermal antijen sunan hücreler alerjenler karşı spesifik IgE üretimini tetikler ve daha sonra üretilen bu IgE'ler dermis ve bölgesel lenf düğümlerine göç ederler. Alerjen spesifik IgE molekülleri doku mast hücrelerine veya bazofillere bağlanır. Bağlanma sonucunda immün hücre kaynaklı inflamatuvar mediyatörler, keratinositleri aktive ederek daha fazla kemokin ve sitokini serbest bırakırlar (3,4,6,11,15). Serbest kalan sitokinler, Janus Kinaz (JAK) proteinlerini aktive eder, JAK sinyal iletimi ve aktivatörü (STAT) proteinlerini etkinleştirir. Sonuçta bozulmuş epidermal bariyer, epidermal hiperplazi ve artan hücre infiltrasyonu (T hücreleri, dentrik hücreler ve eozinofiller) ile karakterize kronik ve tekrarlayan yangıya neden olarak klinik tablonun ortaya çıkmasına yol açar (5,11,16,17).

Hastalık köpeklerde kaşıntı ile karakterize olup kaşıntı ile birlikte primer (eritem, papül, püstül) ve sekonder deri lezyonları (epidermal kollaret, kabuklanma, soyulmalar, alopesi, hiperpigmentasyon ve likenifikasyon) da görülebilir. Kaşıntı ve lezyonlar yaygın olarak baş, boyun, göğüs, genital bölgeler ve ekstremitelerde görülür (7,8).

Köpeklerde AD'nin tanısında, klinik bulgular ve bu bulguların Favrot kriterleri doğrultusunda yorumlanması ile alerji testlerinden (alerjenlere spesifik IgE düzeylerinin belirlenmesi) yararlanılmaktadır (9,10). Hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi için Köprk Atopik Dermatitis Yaygınlık ve Şiddet İndeksi (CADESI-4) ile Kaşıntı Görsel Analog Skalası (pVAS) kullanılmaktadır.

Köpeklerde AD'de tedavi amacıyla, topikal glikokortikoidler (triamsinolon asetonid %0,015, hidrokortizon aseponat, betametazon valerat vb), oral glikokortikoidler (prednisone ya da prednisolon), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin), antihistaminikler (hidroksizin, setirizin vb), JAK inhibitörleri (oklasitinib maleat), prostaglandin E1 analogları (misoprostol), esansiyel yağ asitleri ve immunoterapi (interferon alfa, gama, omega) kullanılmaktadır (4,12-15).

Araştırmacılar (18-24) tarafından AD'li köpeklerde CADESI skorları 35,1 ile 57,3 arasında olduğu bildirilmiştir. pVAS ise 5,5 - 8 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,16,18,21-26).

Köpeklerde AD'nin serum sitokin seviyelerinde değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (27-30). Majewska ve ark (27) AD'li köpeklerde serum IL-2 ve IL-6, Shida ve ark (28) IL-4, Viljanen ve ark (29) IL-13 ve IL-31, Asahina ve ark (30) AD'li köpeklerde serum IL-33 düzeyinin sağlıklı köpekler ile karşılaştırmalarında artış tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Bir JAK inhibitörü olan oklasitinib maleat, 12 aylık yaştan büyük köpekler için alerjik inflamasyon ve kaşıntının sağaltımında kullanılmaktadır (4,10). Özellikle de IL-31'de yer alan JAK-1'e bağımlı sitokinleri seçici olarak inhibe ederek kısa sürede hızlı etki gösteren bununla beraber uzun süreli kullanımı glikokortikoidler ve siklosporinler ile kıyaslandığında daha etkili ve güvenli olan bir ilaçtır (4,5,10,12).

Cosgrove ve ark (16)'nın 2013 yılında alerjik dermatitisli köpeklerde (n=436) oklasitinib maleatın etkinliğini araştırmak ayrıca kaşıntı ve deri lezyonlarını kontrol altına almak için yaptıkları çalışmada oklasitinib tedavisinin başarı yüzdesini %76 olarak belirtmişlerdir.

Collard ve ark (17)'nin AD'li 40 köpekte oklasitinibin ırk, cinsiyet, açlık-tokluk arasında fark oluşturup oluşturmadığını araştırdıkları çalışmalarında erkek, dişi, tok, aç, saf ve melez köpeklerde farmakokinetik farklılık göstermediğini ancak iyileşmenin oklasitinibin kullanılan dozu ile orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Cucerzan ve ark (31)'nin AD'li köpeklerde oklasitinib ile prednizolon etkinliklerinin karşılaştırılmalı olarak yaptıkları çalışmalarında oklasitinibin, prednizolona göre daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Oklasitinib maleatın serum sitokin seviyeleri üzerine çeşitli etkileri bildirilmektedir. Oklasitinibin IL-2 ile IL-6 (32), IL-4 (28), IL-13 (33) ve IL-31 (34) seviyelerinde tedavi öncesine göre düşüşün olduğu ifade edilmektedir. Ancak

oklasitinib maleatın serum sitokin üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma sayılarının ve kapsamlarının yeterli düzeyde olmadığı görüldü.

Bu tez çalışmasında; köpeklerde AD'nin etiyolojisinde rol alan alerjenlerin ortaya konulması, CADESI-4 ve kaşıntı skoru ile hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi ve sınıflandırılması, AD'li köpeklerde serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin ve bu değişikliklerin klinik bulguların şiddeti ile ilişkisi, oklasitinib maleatın klinik iyileşme ve serum sitokin seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. Deri

Deri organizmayı dış etkilere karşı koruyan ve zengin sinirleri aracılığı ile iç ve dış ortam arasında ilişkiyi sağlayan organ olup temel olarak epidermis ve dermis olmak üzere iki katmandan oluşmaktadır. Epidermis çevresel patojenlerden kaynaklanabilecek enfeksiyonlara karşı bir bariyer sağlar. Dermis, epidermin altında bulunan ve bağ dokudan oluşan bir tabakadır. Basınç ve gerginliğe karşı yastık görevi görerek deriye esneklik sağlamanın yanı sıra transepidermal sıvı kaybı yoluyla vücuttan atmosfere verilen su miktarını düzenler (35).

Canlı ile çevresi arasında anatomik ve fizyolojik bir bariyer görevi gören deri sıvı, elektrolit ve makro moleküllerin kaybını önlerken çevreden gelebilecek fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik ajanların vücuda girişini de engellemektedir. Derinin elastikiyet ve dayanıklılığı harekete olanak sağlamakta ve vücuda şekil vermektedir. Yapısındaki kıllar ve ter bezleri ile termoregülasyonu sağlar. Deri, elektrolit, su, vitamin, yağ, karbonhidrat protein ve diğer maddelerin depolanmasına da olanak sağlamaktadır (35,36).

Deri temas, basınç, ısı, soğuk, ağrı ve kaşıntının algılanmasında birincil duyu organıdır. Derinin antimikrobiyal aktivitesi konakçının doğal bağışıklık sistemi, dermis ve epidermisten salgılanan immun mediyatörler, dolaşımdaki bağışıklık hücreleri, antimikrobiyal peptitler ve deri florasında yer alan kommensal mikroorganizmalar tarafından sağlanır (35,36). Fizyolojik dengeyi değiştiren faktörlerin varlığında deri florasında bulunan fırsatçı mikroorganizmaların çoğalıp patojen hale gelmesi ve deri strüktüründe meydana gelen değişiklikler nedeniyle deride duyarlılık artışı şekillenmektedir (37,38). Böylece alerjenlerin deriye penetrasyonu kolaylaşır ve bu durum başta AD olmak üzere çeşitli dermatolojik hastalıkların şekillenmesine yol açar (37).

3.2. Köpek Atopik Dermatitisi

Köpek atopik dermatitisi (KAD) deri bariyeri işlevindeki anormallikleri, kutanöz inflamasyonu, sekonder stafilokokal ve *Malassezia* deri ve kulak enfeksiyonları ile çeşitli alerjenlere (çevresel alerjenler, gıda alerjenleri, stafilokokal

ve *Malassezia* alerjenleri) karşı aşırı duyarlılığı içeren yaygın bir kalıtsal kronik inflamatuvar deri hastalığıdır (39).

Kolayca tanınabilen klinik belirtileri olan, inflamatuvar ve kaşıntı ile karakterize olan hastalığın (2,18,40-42) köpeklerin yaşam kalitesi üzerinde son derece olumsuz etkileri bulunmaktadır (43-45). KAD'ın hastanın deri yapısı, bağışıklık sistemi ve çevresel etkenlere karşı gösterdiği reaksiyonlara göre farklı şiddette görülebileceği bildirilmektedir (46).

3.2.1. Etiyoloji

Başlangıçta alerjik bir inhalasyon dermatitisi olduğu düşünülen AD'nin epidemiyolojisi, immunolojisi ve klinik bulgularının daha iyi anlaşılması sonucunda çevresel alerjenlere karşı yönelmiş IgE ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (43,44).

İmmun sistemin zayıf, deri bariyerinin hasarlanmış ve deri üzerinde mikrobiyal kolonizasyonun fazla olduğu durumlarda AD'nin görülme sıklığı artmaktadır (47,48).

Köpeklerde AD'nin etiyolojisinde çevresel alerjenlere aşırı duyarlılık ve bireysel yatkınlık gibi durumların en önemli faktörler olduğu bilinmektedir (7). Artropodlar, çeşitli bitkiler ve gıdalar ile yün, kürk ve diğer hayvanlara ait epitel döküntüleri hastalığın etiyolojisinde sıklıkla rol alan alerjenlerdendir (Tablo 1) (3-12, 47,49).

Tablo 1. Köpek Atopik dermatitisinin etiyolojisinde rol alan alerjenler (7,49, <https://polycheck.de>, Erişim tarihi: 13.10.2022)

Artropodlar	Akarlar	Ev akarı tip 1	Ev akarı tip 2	Bitki akarı	Un akarı
		<i>Dermatophagoides farina</i>	<i>Dermatophagoides pteronnyssinus</i>	<i>Acarius siro</i>	<i>Tyrophagus putresceantiae</i>
	Kene	<i>Rhipicephalus</i> türleri			
	Pire	<i>Ctenocephalides canis</i>			
	Bit	<i>Linognathus setosus</i> , <i>Heterodoxus spiniger</i> , <i>Trichodectes canis</i>			
Polenler	Kanarya ve çim otu polenleri			Saman nezlesi poleni	
	Yapışkan otu poleni			Çavdar poleni	
	Isırgan otu polenleri			Albüm otu polenleri	
	Pelin otu poleni			Kuzukulağı poleni	
	Gürgen familyasına ait ağaçların polenleri				
	Söğüt familyasına ait ağaçların polenleri				
	Muz familyasına ait bitkilerin polenleri				
Diğer	<i>Malassezia</i> (küf mantarı)				
	<i>Lepidoglyphus</i> (gıda paraziti)				
	<i>Aspergillus/Penicillium</i>				
	<i>Alternaria/Cladosporium</i> (Klado küfü)				
	Tüy, yün, kürk				
	Gıdalar				

Köpeklerde AD'nin oluşumu için ırk (Labrador, Retriever, Boxer, German Shepherd, West Highland White Terrier, Cocker Spaniel), yaş (6 aydan 3 yıla kadar), iklim, coğrafi konum ve mevsim (polen mevsimi) predispoze faktörlerdendir. Ayrıca bakteriyel veya mikotik enfeksiyonlar da genellikle AD'ye eşlik etmektedir (47-50).

3.2.2. Patogenez

Köpeklerde AD'nin patogenezi tam olarak açıklanamamasına karşın, hastalığın akut evresinde, olası epidermal bariyer kusurları sonucu vücuda giren (perkutan, inhalasyon veya oral yolla alınan) alerjenlere karşı gelişen tip I hipersensivite reaksiyonu ve artan IgE üretimi olarak tanımlanır (51). Epidermal antijen sunan hücreler, alerjene spesifik IgE ile alerjenleri tetikler ve daha sonra dermis ve bölgesel lenf düğümlerine göç eder (52).

Bu alerjen spesifik IgE molekülleri doku mast hücrelerine veya bazofillere bağlanır. Bağlanma sonucunda mikrobiyal ürünler ve immün hücre kaynaklı inflamatuvar mediyatörler, daha fazla kemokin ve sitokin serbest bırakan keratinositleri aktive eder. IgE kaplı dermal mast hücreleri, alerjenlerle teması takiben histamin, proteazlar kemokinler ve sitokinleri serbest bırakır. Sitokinler, JAK proteinlerini aktive eder (52-55). JAK ise STAT proteinlerini etkinleştirir. Sonuçta bozulmuş epidermal bariyer, epidermal hiperplazi ve artan hücre infiltrasyonu (T hücreleri, dentrik hücreler ve eozinofiller) ile karakterize kronik ve tekrarlayan yangı ile karakterize bir klinik tablo ortaya çıkar. Epidermal bariyerin bozulması sadece filaggrin mutasyonu ile değil başta IL-31 olmak üzere IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-22, IL-24 ve IL-33 gibi sitokinlerin regülasyonunun artması sonucu yapısal epidermal protein ve lipidlerin ekspresyonunun azalması ile ilişkilidir (35,55).

Atopik dermatitisin patogenezinde birçok sitokin ve molekül rol oynamaktadır. IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-31 dâhil olmak üzere tip 2 sitokinlerin keratinositlerdeki model sistemlerde bariyer proteinleri ile lipidleri inhibe ettiği ve muhtemelen atopik dermatisteki bariyer disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Tip 2 sitokinler ayrıca eozinofil ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunda da rol oynarlar. Ayrıca B hücreleri yüksek seviyelerde IgE üreterek AD'li hastaların derisinde ve serumunda alerjik inflamasyona ve kaşıntı semptomu katkıda bulunmaktadır (53-56).

Th2 yanıtının başlangıcında IL-4'ün çok önemli bir sitokin olduğu gösterilirken, IL-13 ise bunun sürdürülmesinde görev alır. Bir başka önemli Th2 sitokini olan IL-31'in, IL-4 ve IL-13 ile sinerjistik etki göstererek inflamasyonun ve kaşıntının şiddetini arttırdığı bildirilmektedir (51,57).

IL-4'ün, T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasını sağladığı, Th2 hücreleri ise eozinofilleri ve mast hücrelerini toplamak ve B hücrelerinin aktivitesini uyarmak için çok önemli olan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi inflamatuvar sitokinleri serbest bırakır. IL-4 ve IL-13'ün duyu nöronları üzerine etki ederek ve IL-31 etkileşimi ile nörojenik kaşıntıyı teşvik ettiği de bilinmektedir. Bunlar derinin yapısını, bariyerin patojenlere ve alerjenlere karşı koruma kabiliyetini ve deri yüzeyinde yeterli nemi muhafaza etme kabiliyetini tehlikeye atan, deri bariyerinde ifade edilen önemli proteinler olan filagrin ve laurikrinin düzenlenmesinde olumsuz etki gösterirler. IL-4 ve IL-13, epidermisteki keratinositler üzerinde etki ederek hiperplaziye ve ayrıca doku üzerinde farklılaşmaya neden olarak iyileşmeyi önler. IL-4 ve IL-13'ün, antimikrobiyal peptit üretimini azaltarak, deriye patojen organizmaların sızması için uygun ortam sağlayarak derinin patojenlere karşı savunmasızlığına katkıda bulunduğunu göstermektedir (51-59).

İnterlökin-6, aktive edilmiş T hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır. IL-6'nın atopik dermatitis ortaya çıkarmadaki rolü henüz tanımlanmamıştır. Atopik hastalarda alerjen tehdidine deri yanıtı sırasında salınır. Atopik dermatitis lezyonlarında, CD4 T hücreleri baskındır ve büyük miktarlarda IL-6 üretebilir. IL-6 reseptörünün inhibisyonunun atopik dermatitisin klinik aktivitesini azalttığını ancak bakteriyel süperenfeksiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir (60).

İnterlökin-2, T yardımcı hücreler tarafından aktive edilir. AD'nin kronik fazında, IL-12 sekresyonu, Th0 hücrelerinin Th1 tipine farklılaşmasını uyararak, immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinden sorumludur (61).

İnterlökin-33, hasarlı endotel ve epiteliyal bariyer hücreleri, fibroblast benzeri hücreler ve deri keratinositleri tarafından salgılanan birincil IL-1 ailesinden bir sitokindir. IL-33'ün ana işlevi, doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive eden bir molekül olan bir alarmin olarak hareket etmektir. Atopik dermatiste, IL-33, alerjen maruziyeti üzerine epitel tarafından salınır ve matürasyona, migrasyona yol açar ve bazofillerin ve mast hücrelerinin hayatta kalmasını destekler (61).

CD4 ve CD8 T hücreleri, IL'nin yanı sıra IgE sentezine izotip geçişini indüklediği bilinen IL-4 ve IL-13 dahil Th1 ve Th2 sitokinlerinin karışık bir modelini üreterek AD gelişiminde çok önemli kabul edilir (62).

3.2.3. Klinik belirtiler

Yaşamları boyunca çeşitli alerjenlere maruz kalan köpeklerin derileri başta olmak üzere vücutlarının birçok farklı bölgelerinde alerjik reaksiyonlar meydana gelebilmektedir (48). AD'li köpeklerde görülen klinik bulgulardan ilki kaşıntı olup, kaşıntının şiddeti hastalığın süresine (akut-kronik), şiddetlendirici etkilere (gıda, pire, iritanlar vb.) ve sekonder enfeksiyonlara (bakteriyel veya mikotik) göre değişkenlik gösterebilmektedir. Kaşıntı ve lezyonlar genellikle yüz, kulak kepçesi, boyun, koltuk altı, ön ayaklar, arka ayaklar, karın altı, perineum ve kuyrukta görülmektedir. Kaşıntı nedeniyle köpeklerde aşırı yalanma, kendilerini ısırma veya kafanın şiddetli biçimde sallanması gibi davranışlar görülebilir (7,8,47,48).

Atopik dermatitisli köpeklerde hemen hemen her zaman mevcut olan kaşıntı ile birlikte primer deri veya sekonder deri lezyonları da görülebilir (7,8,47,48). Primer deri lezyonları genellikle eritem, püstül ve küçük papüllerden oluşur. Çoğu hastada, self travmaya bağlı olarak ortaya çıkan sekonder lezyonlar (epidermal kollaterat kabuklanma, soyulmalar, alopesi, hiperpigmentasyon ve likenifikasyon) görülmektedir (Tablo 2). Deri lezyonlarının dağılımı, alerjenlerle maruz kalma süresine bağlı olarak; yüz, içbükey kulak pinası, ventral boyun, aksilla, kasık, karın, perineum, ventral kuyruk ve ekstremitelerin fleksüel ve medial yönleri olmak üzere değişkenlik göstermektedir (47).

Tablo 2: AD'li köpeklerde deri lezyonları (7)

Primer Lezyonları	Sekonder Lezyonları
Eritem	Epidermal Kollaterat
Papül	Kabuklanma
Püstül	Soyulma
	Alopesi
	Hiperpigmentasyon
	Likenifikasyon

3.2.4. Tanı ve ayırıcı tanı

Köpeklerde AD'nin tanısı AD'ye benzer klinik belirtiler gösteren deri hastalıkları (fungal, bakteriyel, paraziter) elimine edildikten sonra anamnez, klinik bulguların yorumlanması (Favrot kriterleri ve kaşıntı skorunun değerlendirilmesi) ve alerjene özgü IgE serum testlerinin sonuçlarına göre konulmaktadır (63-67). Favrot ve ark (68)'nin yaptıkları çalışmada atopi için tablo 3'te belirtilen kriterlerden en az beşinin varlığının gerekli olduğunu belirtmişlerdir.

Tablo 3: Favrot kriterleri (68)

GRUP I	GRUP II
1.3 yaşın altındaki köpeklerde klinik bulguların saptanması	1.3 yaşın altındaki köpeklerde klinik bulguların saptanması
2.Genellikle evde yaşama	2.Genellikle evde yaşama
3.Kortikosteroide cevap	3.Lezyonsuz kaşıntı
4.Kronik veya tekrarlayan maya enfeksiyonu	4.Ön ayaklar etkilenmiş
5.Ön ayaklar etkilenmiş	5.Kulak kepçesi etkilenmiş
6.Kulak kepçesi etkilenmiş	6.Etkilenmemiş kulak kenarları
7.Etkilenmemiş kulak kenarları	7.Etkilenmemiş dorso-lumbal bölge
8.Etkilenmemiş dorso-lumbal bölge	

Ayrıca Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), İntradermal Test (IDT) ve Enzyme Immunoassay (EIA) testleri ile de tanı konulabilmektedir (64-66).

Atopik dermatitisli köpeklerde mevsime bağlı olmayan klinik belirtiler mevcut ise bu hastaların gıda alerjisi yönünden de değerlendirilmeleri gerekmektedir. Ayrıca, gıda kaynaklı AD tanısı, yalnızca kısıtlama diyet aşamasına verilen yanıtı değil, aynı zamanda eski mamaya geçildikten sonra hastalığın nüksetmesine de dayanmaktadır (69).

Ayırıcı tanıda; pire alerjik dermatitis (PAD), uyuz (*Sarcoptes* spp., *Demodex* spp., *Cheyletiella* spp. ve *Otodectes cynotis*), *Malassezia* spp., *Staphylococcus* spp., gıda hipersensitivitesi ve intestinal parazit hipersensitivitesi göz önünde bulundurulmalıdır (64-67).

Atopik dermatitis şüpheli köpeklerde derinin makroskopik ve mikroskopik muayenesinde pire olmayışı ile PAD'den, lezyonlu bölgelerden alınan deri

kazıntısının mikroskopik muayenesinde uyuz gibi paraziter etkenlerin görülmemesiyle paraziter dermatitislere, lezyonlu bölgelerden alınan numunelerin mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre ise mikotik ve bakteriyolojik dermatitislere ayırt edilmektedir (64-67).

Gıda kaynaklı AD'yi tanımlamak için önerilen yöntem, mamanın bir anda değiştirilip 6-8 hafta kullanılmasının ardından önceki gıda ile 2 haftaya kadar beslenme yapılmasıdır (<https://www.vettimes.co.uk>, Erişim tarihi: 18.11.2022).

3.2.5. Sağaltım

Köpeklerde AD'nin sağaltımında spesifik ve semptomatik sağaltım yapılır. Spesifik sağaltımda alerjene özel immünoterapi yapılır (67). Semptomatik sağaltım amacıyla diyet, esansiyel yağ asitleri, immünoterapi (interferon alfa, gama, omega), şampuanlar, antihistaminikler (hidroksizin, setirizin vb), topikal (triamsinolon asetonid, hidrokortizon aseponat, betametazon valerat vb.) ve oral (prednizon ya da prednizolon) glikokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin), prostaglandin E1 analogu (misoprostol), ve JAK inhibitörleri (oklasitinib maleat) kullanılmaktadır (4,12-15).

3.2.5.1. Diyet ve esansiyel yağ asitleri ile sağaltım

Gıda kaynaklı AD'nin uzun süreli tedavisi, alerjik yanıtı tetikleyen diyet bileşenlerinden yoksun gıdaların kullanılması veya genel bir hipoalerjenik diyetle beslenme yoluyla alerjiden kaçınmaya dayanır (5-10).

Atopik dermatitisli köpeklerde diyetle iki ay süreyle esansiyel yağ asitlerinin eklenmesinin, derideki ince yapıyı iyileştirip lipid içeriğini artırarak klinik iyileşme sağladığı belirtilmektedir (70,71).

3.2.5.2. Antihistaminikler

Hidroksizin 2 mg/kg günde iki kez veya setirizin 0,5-1 mg/kg günde bir kez kullanılan hastaların klinik iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (39).

3.2.5.3. Glikortikoidler

3.2.5.3.1.Topikal sağaltım

şiddetli klinik bulguların olmadığı lokalize deri lezyonlarında topikal glikokortikoidler tercih edilmektedir. Bununla birlikte topikal glikokortikoidlerin de uzun süreli kullanımı sonrasında kutanöz atrofi, komedonlar, yüzeysel foliküler kistler gibi yan etkilerinin meydana geldiği bildirilmektedir. Tedavi amacıyla topikal glikokortikoidlerden hidrokortizon, betametazon, deksametazon, prednizolon, triamsinolon asetonid, hidrokortizon aseponat, mometozan furoat ve prednikarbat kullanılmaktadır (72).

3.2.5.3.2. Oral sağaltım

Klinik bulguların yaygın ve şiddetli olduğu hastalarda prednizolon, prednizon veya metilprednizolon 0,5-1 mg/kg dozda günde bir kez veya doz ikiye bölünerek günde iki kez oral yolla kullanılabilirler (73). Oral glikokortikoidlerin yan etkileri ilacın uygulama süresi ve dozu ile orantılı olup uzun süreli kullanımlarında sistemik yan etkilerinin olduğu bilinmektedir (72,73).

3.2.5.4. Siklosporin

Köpeklerde AD'nin tedavisinde 5 mg/kg dozda günde bir kez 4-6 hafta süreyle oral yolla siklosporin kullanımının etkin olduğu, ancak ilacın kusma ve ishal gibi yan etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (4,5,19).

3.2.5.5. Prostaglandin

Köpeklerin AD'sinde prostaglandin E1 analogu olan misoprostolün 6 µg/kg dozda günde üç kez 30 gün süreyle uygulanması önerilmektedir (74).

3.2.5.6. Oklasitinib

Bir JAK inhibitörü olan oklasitinib, 12 aylık yaştan büyük köpekler için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) tarafından onaylanmıştır. Alerjik inflamasyon ve pruritusta, özellikle de IL-31'de yer alan JAK-1'e bağımlı sitokinleri inhibe ederek etkisini göstermektedir (4,5,10,12).

Oklasitinib, hücre içi ile ilişkili bazı JAK'ları seçici olarak inhibe ederek AD olgularında düzensiz olan sitokinlerin aktivitesini inhibe eder. Tip I ve tip II sitokin reseptörlerindeki JAK'ların sitokin sinyalini bloke ederek gen transkripsiyonunu ve protein üretimini engeller. Ayrıca IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 ve IL-31'in proinflamatuvar aktivitelerini inhibe etmektedir (75).

Oklasitinib maleat AD'li köpeklerde 0,4-0,6 mg/kg dozda günde iki defa 14 gün, sonraki dönemlerde 0,4-0,6 mg/kg dozda günde bir kez 360 güne kadar kullanılabilir (20,21). Önerilen dozda kullanıldığında ilk 24 saatte kaşıntıda hızlı bir azalma göstermektedir (63). Kısa sürede hızlı etki gösterdiği ve uzun süreli kullanımının glikokortikoidler ya da siklosporinler ile kıyaslandığında daha etkili ve güvenli olduğu belirtilmektedir (4,5,10,12).

3.2.5.7. Diğer uygulamalar

Lipit, fitosfingosin, ahududu yağı içeren yumuşatıcı formülasyonları alerjik köpeklerde deri lezyonları ve kaşıntı üzerinde olumlu etki sağladığı bilinmektedir (73).

3.2.6. Prognoz

Atopik dermatitis tanısı konulan köpeklerin her ne kadar hayat boyu tedaviye ihtiyaçları olsa da bu hayvanlarda prognoz genellikle iyi kabul edilmektedir. AD'li hayvanlarda nöksler her zaman olasıdır ve bazı olgularda tedavi başarısını arttırmak adına hastalara bireysel tedavi protokolleri oluşturmak gerekebilir. Etkili bir sağaltım uygulamasına rağmen iyileşme gözlenmeyen AD'li hayvanlar mutlaka *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp., *Malassezia* gibi patojenler ile PAD ve diğer alerjenler yönünden detaylı bir incelemeye tabii tutulmalıdır (76,77).

3.2.7. Korunma

Atopik dermatitis tanısı konulan köpeklerin bulunduğu alanların (ev, kulübe, zeminler) temizliği alerjenlerin ortadan kaldırılması ve böylece nükslerin önüne geçilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla köpeklerin sık kullandığı altlık ya da malzemelerin düzenli olarak yıkanması, ev koşullarında filtre ve havalandırma yöntemi ile polenlerin azaltılması ya da yüksek vakumlu bir süpürge ile hayvanların kullandığı alanların temizlenmesi gibi hayvan sahipleri tarafından kolaylıkla uygulanabilecek çeşitli yöntemlere başvurulabilir (49).

Bu tez çalışmasında; köpeklerde AD'nin etiyolojisinde rol alan alerjenlerin ortaya konulması, CADESI-4 ve kaşıntı skoru ile hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi ve sınıflandırılması, AD'li köpeklerde serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin ve bu değişikliklerin klinik bulguların şiddeti ile ilişkisi, oklasitinib maleatın klinik iyileşme ve serum sitokin seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Gereç

4.1.1. Hayvan materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne tekrarlayan kronik dermatolojik problemler ile getirilen, son bir aylık sürede tedavi uygulanmamış Favrot kriterlerine (tablo 3) göre AD tanısı konulan, klinik muayenelerinde yüzeysel ya da derin piyoderma ve sistemik enfeksiyonlara ait bulgular (ateş, nazal ve oküler akıntılar, kusma, ishal vb.) tespit edilmeyen 1-3 yaşlı farklı ırk ve cinsiyette 20 köpek (tablo 4) ile klinik muayenelerinde dermatolojik (alopesi, kepeklenme, eritem, likenifikasyon vb.) ve sistemik hastalıklara ait klinik bulgu tespit edilmeyen 1-3 yaş aralığında farklı ırk ve cinsiyette 10 sağlıklı köpek oluşturdu. Hastalar gösterdikleri klinik bulguların şiddetine göre hafif (n=7), orta (n=7) ve şiddetli (n=6) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Hasta sahipleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve kendilerinden imzalı hasta onam formları alındı. Çalışma süresince tüm hastalar aynı diyetle tabi tutuldu.

Araştırmamız için Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı 10/06/2021 tarihli, 85038 sayılı yazıyla yerel etik kurul onayı gerekmediğine karar vermiştir.

4.1.2. Kullanılan cihazlar

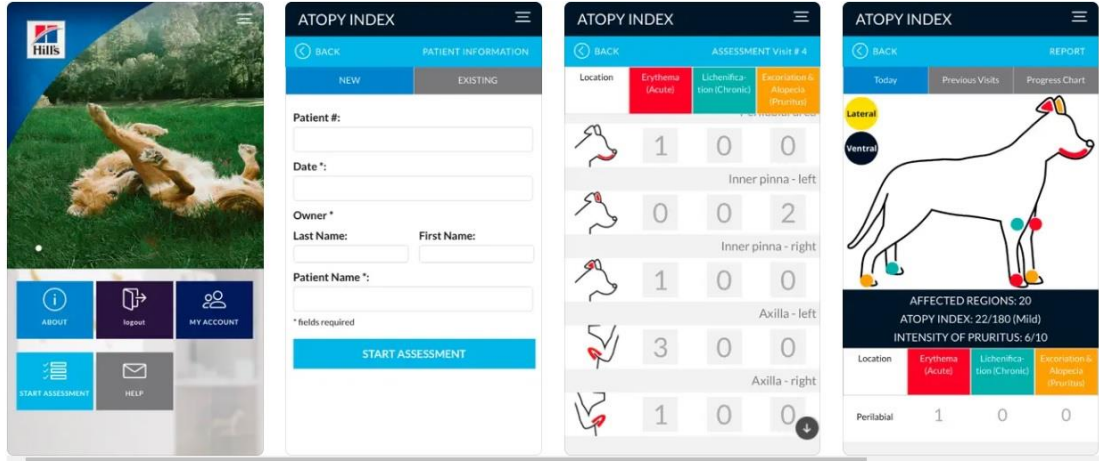
- Hematoloji cihazı (Mindray BC-2800Vet)
- Santrifüj cihazı (NÜVE NF 800R)
- İnkübatör (Nüve EN 055)
- Orbital çalkalayıcı (GS-30 ayarlanabilir dijital hız 50-250 rpm)
- Mikroplaka yıkayıcı (Biochrom Anthos Fluido 2)
- Mikroplaka okuyucu (Biochrom Anthos Zenyth 200 rt)

Tablo 4: Atopik dermatitisli köpeklerin yaş, cins, cinsiyet ve kilogram çizelgesi

Köpek No	Yaş	Cins	Cinsiyet	Kg
1	12 Aylık	Melez	Dişi	10
2	36 Aylık	Melez	Dişi	30
3	36 Aylık	Kangal	Erkek	30
4	24 Aylık	Melez	Erkek	30
5	24 Aylık	Çoban Köpeği	Erkek	40
6	12 Aylık	Melez	Dişi	10
7	18 Aylık	Pitbul	Erkek	40,5
8	18 Aylık	Dogo arjantino	Dişi	25
9	12 Aylık	Melez	Dişi	10
10	12 Aylık	Melez	Dişi	12
11	24 Aylık	Melez	Erkek	20
12	16 Aylık	Melez	Erkek	11
13	19 Aylık	Melez	Erkek	10
14	16 Aylık	Melez	Erkek	13
15	14 Aylık	Melez	Dişi	12
17	18 Aylık	Melez	Erkek	17
17	14 Aylık	Melez	Erkek	15
18	12 Aylık	Melez	Erkek	20
19	12 Aylık	Kangal	Dişi	20
20	12 Aylık	Kangal	Erkek	34

4.1.3. Kullanılan programlar

Hill's Atopy Index uygulaması: Hill's Atopy Index, veteriner hekimler için köpeklerde AD Yaygınlık ve Şiddet İndeksi (CADESI-4) ve köpeklerde Pruritus Görsel Analog Ölçeği'ni (pVAS) (Kaşıntı Skoru) basitleştiren ücretsiz bir akıllı telefon uygulamasıdır (Resim 1).



Resim 1: Hill's Atopy Index uygulamasının görünümü

4.1.4. Kullanılan kimyasal ve kitler

4.1.4.1. Polycheck alerji kiti

Hasta köpeklerin kan serumları 20 farklı alergen (Tablo 5) içeren Polycheck® Canis (Münster, Germany) alerji tanı kiti ile incelendi (Resim 2).



Resim 2: Polycheck alerji NF veteriner Paneli (köpek) test malzemeleri (**A:** Enzim etiketli anti ligand, **B:** Tespit solüsyonu, **C:** Substrat çözeltisi, **D:** Başlangıç solüsyonu, **E:** Yıkama solüsyon tozu **F:** Beyaz kaset kutucuğu ve örnek kasetler)

Tablo 5: Polycheck alerji NF veteriner paneli (köpek) testinde incelenen alerjenler

Alerjen Tipleri	
Ev akarı tip 1	Çavdar poleni
Ev akarı tip 2	Çimen/ot tiplerinin polenleri
Küf mantarı (<i>Malassezia</i>)	Isırgan otu polenleri
Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>)	Albüm otu poleni
Asperger/penisilin	Muz familyası bitki polenleri
Klado küfü	Pelin otu poleni
Saman nezlesi poleni	Kuzukulağı poleni
Gürgen familyası ağaçlarının polenleri	Bitki akarı
Söğüt familyası ağaçlarının polenleri	Un akarı
Yapışkan otu poleni	Pire

4.1.4.2. ELISA kitleri

Serum ortalama sitokin seviyeleri (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL- 31, IL-33) ve CD4 ile CD8 seviyelerinin belirlenmesi amacıyla Canine ELISA kitleri (SunRed Biotechnology) kullanıldı. ELISA test kitinde bulunan kimyasallar Tablo 6'da gösterilmiştir.

SunRed Biotechnology üretici firma tarafından temin edilen 201-15-0140 katalog numaralı Canine (IL-2), 201-15-0127 katalog numaralı Canine (IL-4), 201-15-0128 katalog numaralı Canine (IL-6), 201-15-0224 katalog numaralı Canine (IL-13), 201-15-0227 katalog numaralı Canine (IL-31), 201-15-0229 katalog numaralı Canine (IL-33), 201-15-0231 katalog numaralı Canine (CD4), ve 201-15-0064 katalog numaralı Canine (CD8) ELISA test kiti kullanıldı.

Tablo 6: ELISA test kitinde bulunan kimyasallar

No	Kimyasal madde	Miktar
1	Standart (yoğunlukları IL'lere göre değişim göstermektedir)	0,5 ml
2	Standart seyreltici	3 ml
3	Mikroelisa şerit plaka	12 hazneli x 8 strip
4	Str-HRP konjugat reaktifi	6 ml
5	30X Yıkama solüsyonu	20 ml
6	Biotin IL-2 Ab	1 ml
7	Kromojen solüsyonu A	6 ml
8	Kromojen solüsyonu B	6 ml
9	Stop solüsyonu	6 ml

4.1.5. Tedavi Protokolü

Atopik dermatitis tanısı konmuş tüm köpeklerle 7 gün boyunca 12 saat arayla 0,5 mg/kg dozda oklasitinib maleat (Apoquel 16mg tablet, Zoetis, Belçika) oral yolla verilmiştir.

4.2. Yöntem

4.2.1. Klinik muayene

Hasta köpeklerin anamnezleri alındıktan sonra rutin fiziksel ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Favrot kriterleri uygulanarak AD tanısı konuldu. Çalışma kapsamına alınan hastaların klinik şiddetinin skorlanması amacıyla CADESI-4 ve pVAS uygulamaları kullanıldı. Bu uygulamalar 7. gün ve 14. gün tekrar edildi. CADESI-4 skoru 60-100 olanlar şiddetli, 40-60 olanlar orta ve 40 altında olanlar hafif olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

4.2.2. Örneklerin alınması

4.2.2.1. Kan örneklerinin alınması

Kontrol grubundaki köpeklerin rutin klinik muayeneleri esnasında ve AD'li köpeklerden ise tedavi önce ve tedavi sonraları 7. ve 14. günlerde vena cephalica antebrachi'den antikoagülanlı ve antikoagülsüz tüplere kan örnekleri alındı.

4.2.2.2. Deri kazıntısı ve sürüntü örneklerinin alınması

Atopik dermatitis şüphesi taşıyan köpeklerin lezyonlu bölgelerinden deri kazıntısı ve steril swaplar ile sürüntü örnekleri alındı. Alınan kazıntı örnekleri potasyum hidroksit (KOH) içinde mikroskop altında *Demodex* spp. ve *Sarcoptes* spp. yönünden incelendi.

Sürüntü örnekleri ise bakteriyolojik ve mikotik analizler için Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi.

4.2.3. Laboratuvar analizleri

4.2.3.1. Kan analizleri

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örneklerinin bekletilmeden Mindray BC-2800Vet marka (Hasvet- Türkiye) kan sayım cihazı ile hematolojik analizleri yapılarak total lökosit sayısı (WBC), lenfosit (Lym), monosit (Mon) ve granülosit (Gra) değerleri, Lym (%), Mon (%), Gra (%) ve eozinofil [Eoz (%)] oranları, eritrosit sayısı (RBC) değeri, hemoglobin konsantrasyonu (Hgb,) hematokrit değeri (Htc) yüzde oranı, ortalama hücre hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet (Plt), ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet dağılım genişliği (PDW) değerleri ile plateletkrit (Pct) yüzde oranı belirlendi. Antikoagülsüz tüplere alınan örnekler ise oda sıcaklığında pıhtılaşmaları beklendikten sonra 3000 devir/dakikada 10 dakika santrifüje edildi ve elde edilen serumlardan serum spesifik alerjen testi yapıldı. Ayrıca elde edilen serumlar sitokin seviyelerinin ölçümü için saklama tüplerinde ELISA analizlerinin yapılacağı güne kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

4.2.3.2. Parazitolojik analizler

Dermatolojik problemlili köpeklerden deri kazıntısı alınıp %10'luk potasyum hidroksit (KOH) ile karıştırılarak mikroskopta incelenmiştir (51). *Demodex* spp. ve *Sarcoptes* spp. tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı ve uyuz sağaltımı yapıldı.

4.2.3.3. Mikrobiyolojik analizler

Mikrobiyolojik analizler için alınan her bir swap  rneği 100 µl tamponlanmış peptonlu su (Merck, 107228, Darmstadt, Germany) içerisinde 37 C'de 18-24 saat aerobik olarak inkübe edildi. Sıvı kültürlerin 10µl' si %7 koyun kanlı agar (Merck, 110886, Darmstadt, Germany), MacConkey agar (Merck, 05465, Darmstadt, Germany) ve Eosin Methylen Blue agara (Merck, 01347, Darmstadt, Germany) pasajlanarak 37 C'de 24-48 saat aerobik koşullarda inkübe edildi (78).

Mikolojik izolasyon için örnekler kloramfenikol supplement [(0.05 mg/ml), Oxoid, SR0078, UK] ilave edilmiş Sabouraud Dekstroz agara (Oxoid, CM0041, UK) ekilerek 25 C ve 37 C'lerde her gün kontrol edilmek üzere 1-4 hafta boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda bakteriyolojik ve mikolojik herhangi bir üremenin olmadığı 20 AD'li köpek çalışmaya dahil edildi (78).

4.2.3.4. Serum spesifik IgE ile alerjen tespiti

Yapılan hematolojik, parazitolojik ve mikrobiyolojik analizler sonucunda çalışmaya dahil edilen AD teşhisi konulmuş 20 köpeğin tedavi öncesi serumları Polych ck  Canis (Münster, Germany) alerji tanı kiti ile incelendi.

Test prosedürü üretici firmanın direktifleri doğrultusunda çalışıldı. Test prosedürüne uygun olarak çalışılan kasetler, üretici firmanın sunduğu yazılımın yüklü olduğu bilgisayardaki tarayıcıda 600 dpi çözünürlükte tarandı ve sonuçlar her bir köpek için ayrı ayrı yazdırıldı. Her bir alerjen için serum spesifik IgE konsantrasyonları (kU/l) otomatik olarak yazılım d hilinde skorlandı (Tablo 7).

Tablo 7: Alerjen Test Skorlaması

Alerjen Test Skorlaması	
Skor 0 (<0,5 kU/l)	Negatif
Skor 1 (0,5-2,0 kU/l)	Zayıf (Hafif)
Skor 2 (2,0-20 kU/l)	Güçlü (Belirgin)
Skor 3-4 (>20 kU/l)	Çok güçlü (kuvvetli)

4.2.3.4.1. Polycheck alerji NF veteriner paneli (köpek) çalışma prosedürü

- ❖ 1 paket yıkama solüsyon tozunu 1 litre distile su içinde eriterek yıkama solüsyonu hazırlandı.

- 1. Aşama:** Yıkama solüsyonu ile kaseti temizlendi.
- 2. Aşama:** Başlamak için boşluğa 250 ul (start solution) başlangıç solüsyonu eklendi, 5 dakika sonra sıvılar boşaltıldı ve kasetler filtre kağıdına hafifçe vuruldu.
- 3. Aşama:** 250 ul serum eklendi. 30 rpm'de sürekli çalkalama altında oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda serum boşaltıldı ve kaset 1 ml yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- 4. Aşama:** 250 ul yıkama solüsyonu eklendi ve 30 rpm'de sürekli çalkalama altında oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. Serum boşaltıldı ve kaset 1 ml yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- 5. Aşama:** 250 ul yıkama solüsyonu eklendi ve 30 rpm'de sürekli çalkalama altında oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. Serum boşaltıldı ve kaset 1 ml yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- 6. Aşama:** 250 ul detection antibody (tespit antikoru) eklendi ve 30 rpm'de sürekli çalkalama altında oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi. Serum boşaltıldı ve kaset 1 ml yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- 7. Aşama:** 250 ul enzyme-labelled anti ligand (enzim etiketli anti ligand) eklendi ve 30 rpm'de sürekli çalkalama altında oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Serum boşaltıldı ve kaset 1 ml yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- 8. Aşama:** 250 ul substrate solution (substrat çözeltisi) (BCIP/NBT) eklendi ve 30 rpm'de sürekli çalkalama altında oda sıcaklığında karanlıkta 20 dakika inkübe edildi. Serum boşaltıldı ve kaset 1 ml yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı.
- 9. Aşama:** Kasetin yeterince kuruması beklendi ve Biocheck Image yazılımını kullanarak kasetler analiz edildi.

4.2.4. Hill's Atopy Index uygulaması

Hasta köpeklerde Hill's Atopy Index uygulaması kullanılarak AD Yaygınlık ve Şiddet İndeksi (CADESI-4) ile köpeklerde pruritus skorları ölçüldü. Bu işlem 7. ve 14. gün için tekrarlandı. Elde edilen bulgular tabloya dökülerek kaydedildi.

4.2.4.1. CADESI-4 şiddet skalası

CADESI-4, belirli bir vücut bölgesindeki cilt lezyonlarını, kategorik şiddet ölçeğini kullanarak puanlamak için tasarlanmıştır. CADESI-4, tipik olarak atopik köpeklerden etkilenen 20 vücut bölgesini (Tablo 8) içerecek şekilde üç lezyon (eritem, likenifikasyon ve alopesi) 0'dan 3'e skorlanmasına dayanır. Bu çalışmada CADESI-4 kullanarak AD'nin şiddet skorlaması hasta muayenesi sırasında eritem, alopesi ve likenifikasyonun hiçbirisi (Skor 0), hafif (Skor 1), orta (Skor 2) ve şiddetli (Skor 3) olacak şekilde değerlendirildi. 20 bölgede gözlenen skorların toplamı 0-100 arasında atopik indeks skoru olarak hesaplandı. Bulunan veriler tablolara dökülerek istatistiksel analizleri yapıldı

Tablo 8: CADESI-4'te değerlendirme yapılan bölgeler

CADESI-4'te değerlendirme yapılan bölgeler	
Dudak çevresi	Sağ dirsek kıvrımı
İç kulak kepçesi – sol	Sol palmar metakarpal bölge
İç kulak kepçesi – sağ	Sağ palmar metakarpal bölge
Aksilla – sol	Sol yan karın duvarı
Aksilla - sağ	Sağ yan karın duvarı
Sol ön pati	Sol iç bacak
Sağ ön pati	Sağ iç bacak
Sol arka pati	Ventral karın duvarı
Sağ arka pati	Perineal bölge
Sol dirsek kıvrımı	Ventral proksimal kuyruk bölgesi

4.2.4.2. Pruritus Görsel Analog Ölçeği (pVAS) (kaşıntı skoru)

Pruritus Görsel Analog Ölçeği (pVAS) yüksek dereceli kaşıntılı belirtilere karşılık gelen artan sayılarla birlikte 10 noktalı lineer bir ölçekten oluşmaktadır. Bu çalışma kaşıntı şiddeti 0-10 arasında değerlendirilerek her hasta için kaşıntı skoru oluşturuldu. İstatistiksel analiz yöntemleri kullanarak bu veriler değerlendirildi.

4.2.5. Serum ortalama sitokin seviyelerinin ölçülmesi

Alınan kan numunelerinden elde edilen serumlarda ELISA yöntemi kullanılarak serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31, IL-33 CD4, CD8 seviyeleri ölçüldü. ELISA analizleri test kiti üretici firmanın prosedürü doğrultusunda çalışıldı ve elde edilen sonuçlar tablolara dökülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

4.2.5.1. ELISA prosedürü

- 1. Aşama: Standart dilüsyon oluşturma**
Standart kuyucuklar her bir stokin için ayrı ayrı hazırlandı (Tablo 9).
- 2. Aşama: Örnekleri enjekte edilişi**
 - 1. Kör kuyucuk:** Biotin, Streptavidin-HRP, antikorlar ve numuneler eklendi. Sadece kromojen A ve B solüsyonu ve durdurma solüsyonu eklendi.
 - 2. Standart kuyucuk:** 50 µl standart, Streptavidin-HRP 50 µl (standart zaten biotin ile kombine olduğu için antikor eklendi).
 - 3. Test kuyucukları için:** 40 µl numune eklenmiş, ardından 10 µl antikorlar (IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31, IL-33, CD4 ve CD8) eklenmiş, son olarakta 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. İşlemler tamamlandıktan sonra sızdırmaya karşı mikroelisa şerit plakasının üzeri yapışkan bir membranla kapatıldı. Mikroelisa şerit plaka 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
 - 4. Yıkama:** Yapışkan membran dikkatlice çıkarılmış, mikroelisa plaka kuyucuklarındaki sıvı boşaltılmış, yıkama solüsyonu ile kuyucuklar yıkanmış, kuyucuklarda sıvı kalmamasına dikkat edildi.
 - 5. Kromojen ekleme:** Her kuyucuğa kromojen A ve B solüsyonlarından 50'şer µl eklenmiş, nazıkçe karıştırılmış ve ışıksız bir ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
 - 6. Durdurma:** Durdurma solüsyonundan her kuyucuğa 50 µl eklendi.

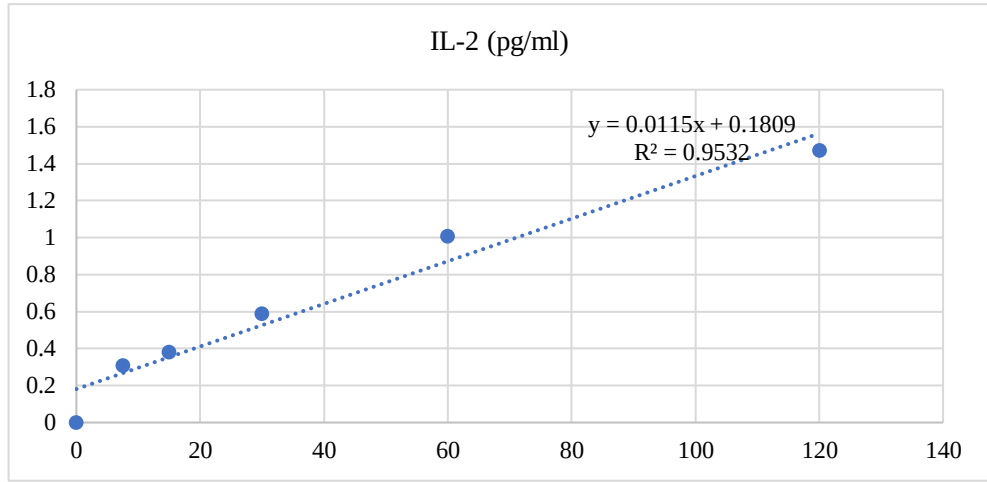
- 7. Son ölçüm:** Durdurma solüsyonu eklendikten sonraki 15 dakika içinde 450 nm dalga boyundaki optik yoğunluğu (OD) ölçüldü (Kör kuyucuk sıfır olarak kabul edildi).
- 8. Hesaplama:** Standartların konsantrasyonuna ve ona karşılık gelen OD değerlerine göre standart eğri lineer regresyon denklemini hesaplandı ve ardından ilgili numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin OD değerlerini regresyon denklemine uygulandı.

Tablo 9: Standart kuyucukların hazırlanması için kullanılan miktarlar

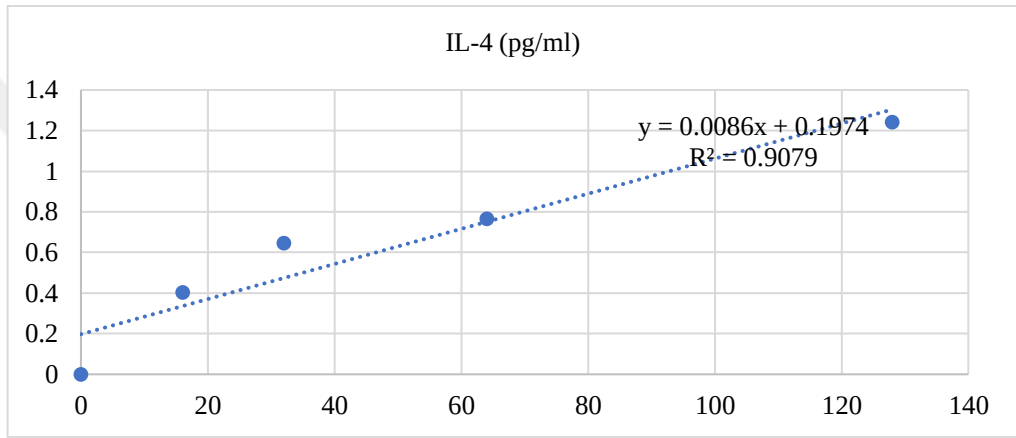
Sitokinlerin standart başlangıç miktarı								Std no	Kutucuğa eklenen miktar
IL-2 pg/ml	IL-4 pg/ml	IL-6 pg/ml	IL-13 ng/L	IL-31 ng/L	IL-33 ng/L	CD4 ng/ml	CD8 ng/ml		Standart kutucuklarının hazırlanışı
120	120	8	320	200	160	640	400	5	120 µl Orijinal standart + 120 µl standart solüsyon
60	64	4	160	100	80	320	200	4	120 µl standart No: 5 + 120 µl standart solüsyon
30	32	2	80	50	40	160	100	3	120 µl standart No: 4 + 120 µl standart solüsyon
15	16	1	40	25	20	80	50	2	120 µl standart No: 3 + 120 µl standart solüsyon
7.5	8	0.5	20	12.5	10	40	25	1	120 µl standart No: 2 + 120 µl standart solüsyon

4.2.5.2. ELISA Kitlerinin Standart Doğrulama Grafikleri

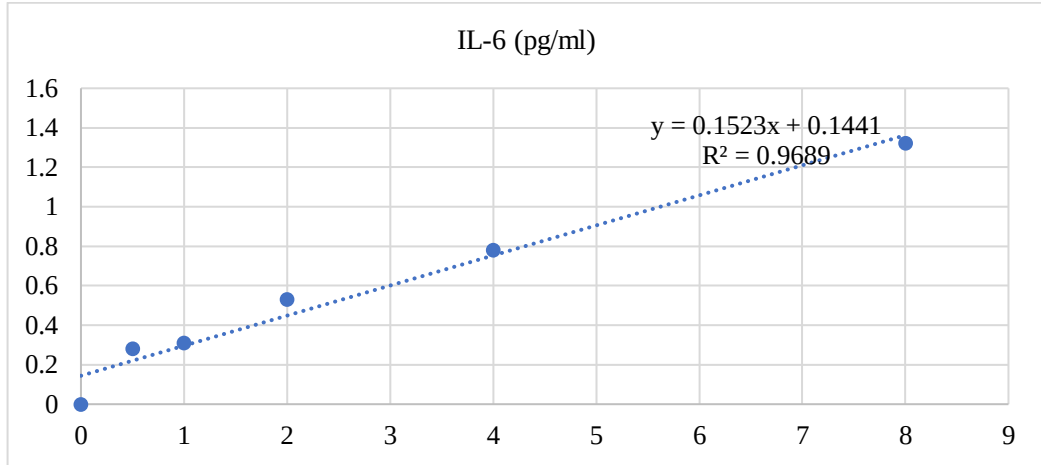
ELISA yöntemi kullanılarak serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31, IL-33, CD4 ve CD8 düzeylerinin tayini için ticari kitler kullanıldı. Optik yoğunlukları 450 nm’de mikropate okutucuda okutularak elde edilen veriler ile her bir sitokin için standart doğrulama şekilleri elde edildi (Şekil 1-8).



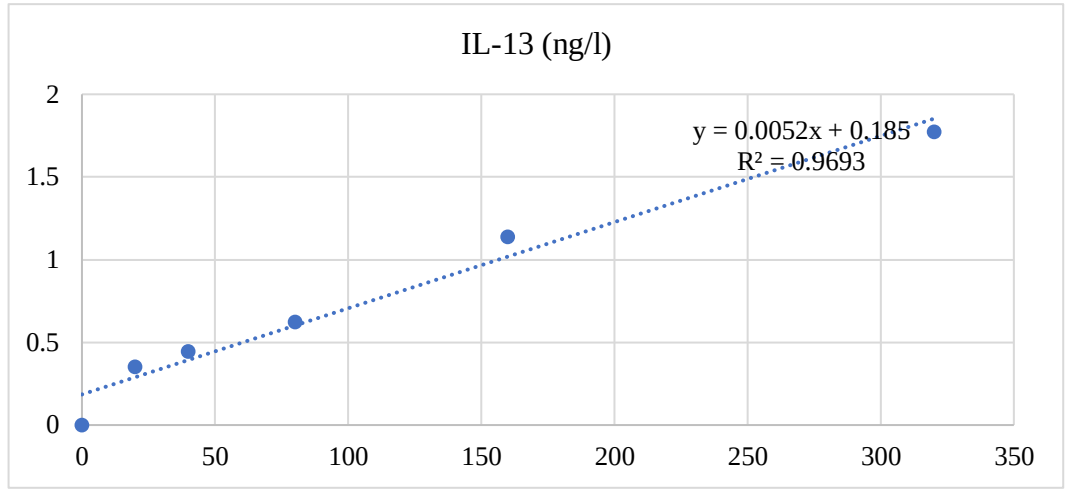
Şekil 1: IL-2 standart doğrulama grafiği



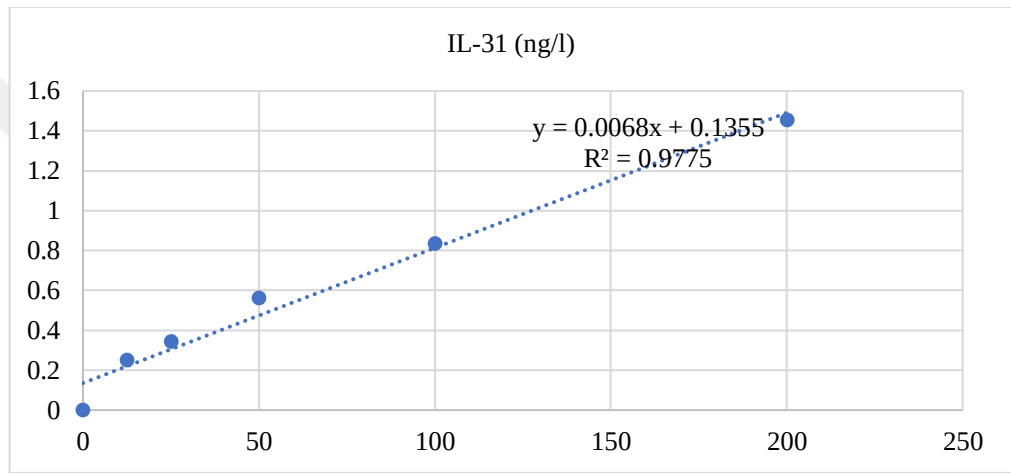
Şekil 2: IL-4 standart doğrulama grafiği



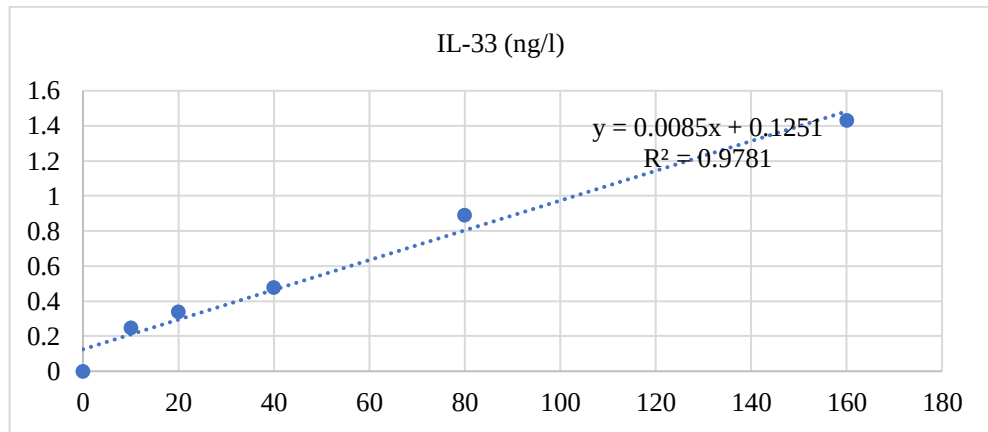
Şekil 3: IL-6 standart doğrulama grafiği



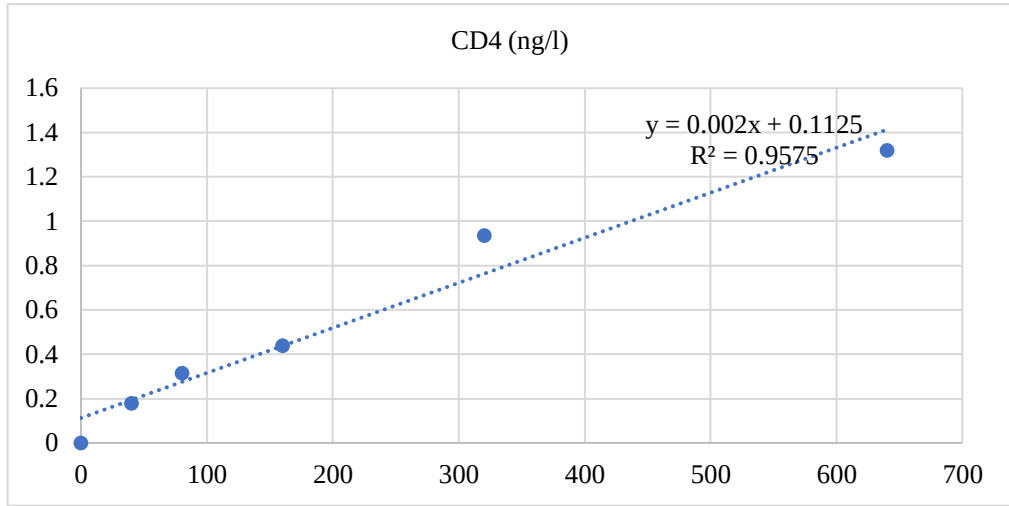
Şekil 4: IL-13 standart doğrulama grafiği



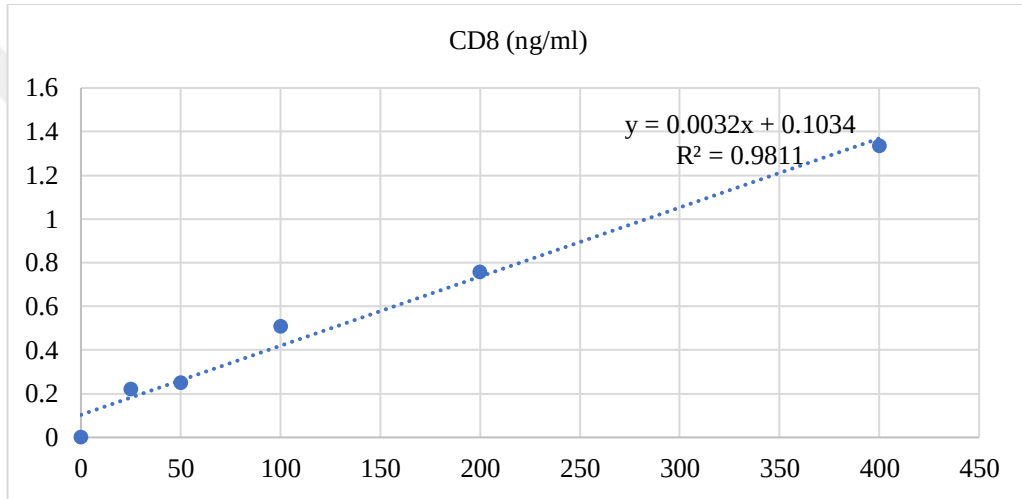
Şekil 5: IL-31 standart doğrulama grafiği



Şekil 6: IL-33 standart doğrulama grafiği



Şekil 7: CD4 standart doğrulama grafiği



Şekil 8: CD8 standart doğrulama grafiği

4.2.6. Sonuçların değerlendirilmesi

Hastalığın klinik şiddeti pVAS ve CADESI-4 skoru kullanılarak belirlendi. Hastalar göstedikleri klinik bulguların şiddetine göre şiddetli, orta şiddete ve hafif şiddete olmak üzere üç gruba ayrıldı. CADESI ve pVAS skorları tablolara dökülerek istatistikleri yapıldı. Kontrol gurubu ve hastalara ait serum sitokin seviyeleri ELISA ile belirlendi ve istatistikleri yapıldı. Hem hasta ve konrol grubunun serum sitokin seviyelerinde değişiklikler hemde gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel analizleri yapılarak belirlendi. Ayrıca CADESI ve pVAS skorları ile serum sitokin seviyelerinde günlere göre meydana gelen değişiklikler belirlendi.

4.2.7. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

Atopik dermatitisli köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası hematoloji verilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ANOVA testi, serum ortalama sitokin seviyeleri, CADESI-4 ve pVAS skorlarının günler arası istatistikleri Kruskal Wallis testi yapıldı. Buna ek olarak tedavi öncesi verilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İlgili parametrelerinin ortalama (minimum-maksimum) değerleri tablo ile sunulurak ($p<0.05$) olasılık değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

5.1. Klinik Muayene Bulguları

Deri lezyonları ve kaşıntı şikâyeti ile Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'ne getirilen 20 köpeğin klinik muayenelerinde kaşıntıyla beraber kızarıklık, alopesi ve likenifikasyon tespit edildi. Hasta hayvanların 0., 7. ve 14. gün resimleri kaydedildi (resim 3-6).



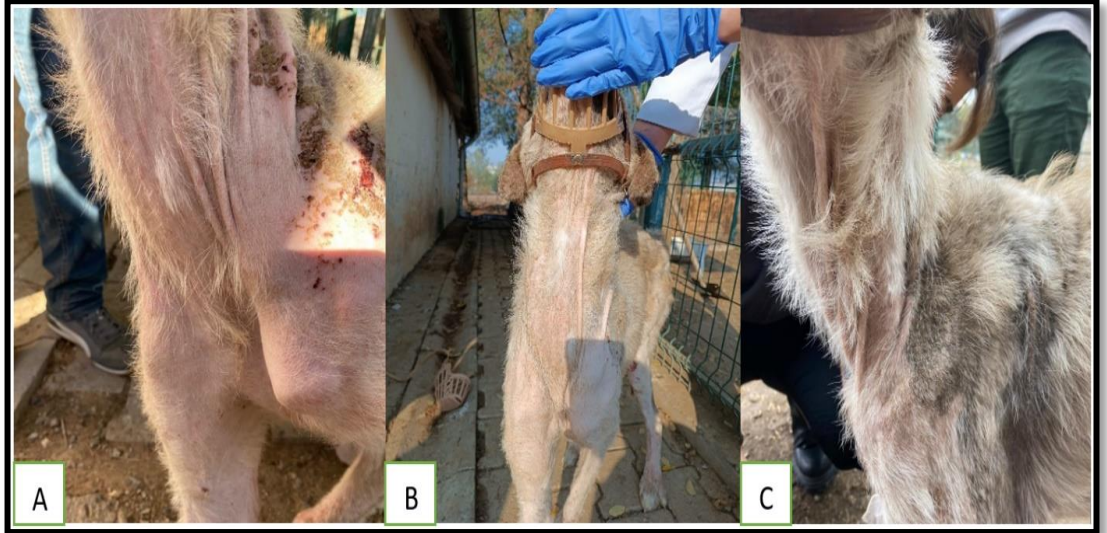
Resim 3: AD'li hastaların klinik görüntüsü (A: 0. gün, B: 7. gün, C: 14. gün)



Resim 4: AD'li hastaların klinik görüntüsü (A: 0. gün, B: 7. gün, C: 14. gün)



Resim 5: AD'li hastaların klinik görüntüsü (A: 0. gün, B: 7. gün, C: 14. gün)



Resim 6: AD'li hastaların klinik görüntüsü (A: 0. gün, B: 7. gün, C: 14. gün)

Oklasitinib maleat ile tedavi süresince aşırı duyarlılık reaksiyonları, kusma ve ishal gibi istenmeyen yan etkiler tespit edilmedi.

5.2. Hematolojik Muayene Bulguları

Hasta ve kontrol grubu köpeklerle ait hematolojik parametreler incelendiğinde; hasta köpeklerin 0., 7. ve 14. günlerindeki ortalama Eoz (%) oranları ile kontrol grubunun ortalama Eoz (%) oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken hastaların farklı günlerindeki ortalama değerleri arasında önemli

farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu köpeklerin hematolojik muayene bulguları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu köpeklere ait hematolojik muayene bulguları

	Hasta 0. gün (n=20)	Hasta 7. gün (n=20)	Hasta 14. gün (n=20)	Kontrol (n=10)	P
	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortalama $\pm$ standart sapma	
WBC (m/mm3)	17,12 $\pm$ 8,32	12,30 $\pm$ 4,03	13,89 $\pm$ 7,40	12,74 $\pm$ 4,76	0,097
Lym (m/mm3)	4,01 $\pm$ 4,01	3,63 $\pm$ 5,25	3,91 $\pm$ 4,66	1,76 $\pm$ 0,65	0,391
Mon (m/mm3)	0,86 $\pm$ 0,64	0,96 $\pm$ 1,56	0,74 $\pm$ 0,53	0,44 $\pm$ 0,15	0,394
Gra (m/mm3)	12,25 $\pm$ 6,22	12,94 $\pm$ 14,02	11,68 $\pm$ 7,43	10,55 $\pm$ 4,55	0,887
Lym (%)	21,94 $\pm$ 13,65	19,21 $\pm$ 9,24	22,09 $\pm$ 15,68	14,98 $\pm$ 6,03	0,295
Mon (%)	4,96 $\pm$ 1,76	4,73 $\pm$ 2,11	4,62 $\pm$ 1,69	3,55 $\pm$ 1,36	0,120
Gra (%)	73,09 $\pm$ 14,95	71,71 $\pm$ 17,66	73,28 $\pm$ 17,01	81,23 $\pm$ 6,84	0,278
RBC (m/mm3)	6,45 $\pm$ 1,46	6,40 $\pm$ 1,16	6,81 $\pm$ 1,26	6,72 $\pm$ 1,10	0,692
Hgb (g/dl)	13,92 $\pm$ 3,77	12,86 $\pm$ 2,64	14,32 $\pm$ 4,20	14,42 $\pm$ 3,39	0,517
Htc (%)	41,10 $\pm$ 12,77	40,20 $\pm$ 10,38	44,98 $\pm$ 10,78	45,16 $\pm$ 8,65	0,379
MCV (fL)	60,07 $\pm$ 15,01	60,59 $\pm$ 10,36	65,91 $\pm$ 5,34	67,06 $\pm$ 5,04	0,084
MCH (g/dL)	22,32 $\pm$ 8,38	20,27 $\pm$ 2,90	20,81 $\pm$ 2,95	21,38 $\pm$ 2,87	0,610
MCHC (fL)	37,22 $\pm$ 20,37	33,69 $\pm$ 9,75	31,57 $\pm$ 3,20	31,89 $\pm$ 3,62	0,440
RDW (%)	16,31 $\pm$ 7,17	16,13 $\pm$ 6,55	14,74 $\pm$ 5,36	13,80 $\pm$ 1,40	0,532
Plt (10 ⁹ /L)	329,70 $\pm$ 151,66	351,90 $\pm$ 140,17	260,78 $\pm$ 159,40	388,26 $\pm$ 179,72	0,105
MPV (fL)	7,16 $\pm$ 0,90	7,59 $\pm$ 0,96	11,48 $\pm$ 17,34	7,48 $\pm$ 0,97	0,395
PDW (10 GSD)	14,95 $\pm$ 2,26	14,18 $\pm$ 2,88	13,10 $\pm$ 3,34	13,55 $\pm$ 3,47	0,246
Pct (mL/L)	0,23 $\pm$ 0,09	0,25 $\pm$ 0,09	0,19 $\pm$ 0,11	0,28 $\pm$ 0,13	0,095
Eoz (%)	9,64 $\pm$ 7,72 ^a	6,48 $\pm$ 4,18 ^a	7,65 $\pm$ 3,88 ^a	1,92 $\pm$ 0,86 ^b	0,000*

* $p<0.001$; ^{a,b}Aynı satırdaki üst simgeler arasındaki farklılık anlamlı ($p<0.000$) bulunmuştur.

5.3. Serum Spesifik IgE ile Alerjen test bulguları

Atopik dermatitisli köpeklerin serum örneklerinin, seruma spesifik IgE konsantrasyonuna bağlı alerjen test sonucunda 20 köpeğin %100’ünde ev akarı tip 1 ile ev akarı tip 2’ye karşı alerjen görünürken %95’inde küf mantarı (*Malassezia*) ile pire, %90’ında bitki ile un akarı, %65’inde gürgen familyası ağaçlarının polenleri, %60’ında gıda paraziti (*Lepidoglyphus*), %55 ’inde çavdar poleni, %45’inde klado küfü ile çimen/ot tiplerinin polenleri, %40’ında ısırgan otu polenleri ile kuzukulağı poleni, %35’inde *Asperger/penisilin* ile saman nezlesi, %25’inde söğüt familyası ağaçlarının polenleri, %20’sinde albüm otu poleni, muz familyası bitki polenleri ile pelin otu poleni ve %15’inde ise yapışkan otu polenine karşı alerjen saptandı (tablo 11).

Atopik dermatitisli köpeklerde en çok görülen alerjenlerin ev akarı tip 1, ev akarı tip 2 ve küf mantarı olduğu tespit edildi.

Tablo 11: Serum spesifik IgE ile alergen tespit bulguları

Hasta numarası	Serum spesifik IgE ile alergen tespit bulguları
1	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Pire
2	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Söğüt familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
3	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Bitki akarı, Un akarı, Pire
4	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Bitki akarı, Un akarı, Pire
5	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Klado küfü, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Un akarı, Pire
6	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
7	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Söğüt familyası ağaçlarının polenleri, Yapışkan otu poleni, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Isırgan otu polenleri, Albüm otu poleni, Muz familyası bitki polenleri, Pelin otu poleni, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
8	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Söğüt familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Isırgan otu polenleri, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
9	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), Klado küfü, Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
10	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Söğüt familyası ağaçlarının polenleri, Yapışkan otu poleni, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Isırgan otu polenleri, Albüm otu poleni, Muz familyası bitki polenleri, Pelin otu poleni, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
11	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
12	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
13	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Isırgan otu polenleri, Bitki akarı, Un akarı, Pire
14	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Bitki akarı, Un akarı
15	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Isırgan otu polenleri, Bitki akarı, Un akarı, Pire
16	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), <i>Asperger/penisilin</i> , Klado küfü, Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Söğüt familyası ağaçlarının polenleri, Yapışkan otu poleni, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Isırgan otu polenleri, Albüm otu poleni, Muz familyası bitki polenleri, Pelin otu poleni, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
17	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Bitki akarı, Un akarı, Pire
18	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>), Saman nezlesi poleni, Gürgen familyası ağaçlarının polenleri, Çavdar poleni, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Isırgan otu polenleri, Albüm otu poleni, Muz familyası bitki polenleri, Pelin otu poleni, Kuzukulağı poleni, Bitki akarı, Un akarı, Pire
19	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Küf mantarı (<i>Malassezia</i>), Bitki akarı, Pire
20	Ev akarı tip 1, Ev akarı tip 2, Çimen/ot tiplerinin polenleri, Isırgan otu polenleri, Bitki akarı, Un akarı, Pire

Alerjene özgü serum spesifik değerler incelendiğinde en yüksek değer 11. hastanın ev tipi akara %100 alerjisi olduğu (>100 kU/I değerinde), en düşük değer ise sırasıyla hasta 2,6,7,12 ve 15'in saman nezlesi, gürgen familyası ağaçlarının polenleri, pelin otu poleni, çavdar poleni ve ısırgan otu polenine karşı en zayıf alerjen (0,16 kU/I değerinde) oldukları görülmüştür. Köpeklerden alınan serum örneklerinden ölçülen spesifik IgE değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Alerjene özgü serum spesifik IgE değerleri

Alergen Tipi	Hasta Köpek Numaraları ve kU/I Değeri (serum spesifik IgE konsantrasyonları)				
	K1	K2	K3	K4	K5
Ev akarı tip 1	1,00	3,40	26,00	15,00	6,10
Ev akarı tip 2	0,29	0,38	5,70	5,60	0,50
Küf mantarı (<i>Malassezia</i>)	0,60	0,83	0,20	0,59	1,40
Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>)	<0,15	0,55	0,25	3,90	<0,15
<i>Asperger/penisilin</i>	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Klado küfü	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	0,28
Saman nezlesi poleni	<0,15	0,16	<0,15	<0,15	<0,15
Gürgen familyası ağaçlarının polenleri	<0,15	0,54	<0,15	0,17	0,19
Söğüt familyası ağaçlarının polenleri	<0,15	0,18	<0,15	<0,15	<0,15
Yapışkan otu poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Çavdar poleni	<0,15	2,70	0,21	<0,15	0,18
Çimen/ot tiplerinin polenleri	<0,15	6,00	0,32	<0,15	<0,15
Isırgan otu polenleri	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Albüm otu poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Muz familyası bitki polenleri	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Pelin otu poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Kuzukulağı poleni	<0,15	0,28	<0,15	<0,15	<0,15
Bitki akarı	<0,15	<0,15	2,30	7,50	<0,15
Un akarı	<0,15	0,38	6,60	13,00	0,37
Pire	0,22	0,29	0,17	0,62	0,24

- <0,15 kU/I: Negatif 0,5-2,0 kU/I: Zayıf 2,0-20,0 kU/I: Güçlü (Belirgin) 20,0-100 kU/I: Çok Güçlü (K: Köpek)

Tablo 12: Alerjene özgü serum spesifik IgE değerleri (devam)

Alerjen Tipi	Hasta Köpek Numaraları ve kU/l Değeri (serum spesifik IgE konsantrasyonları)				
	K6	K7	K8	K9	K10
Ev akarı tip 1	15,00	50,00	0,94	14,00	1,10
Ev akarı tip 2	1,00	12,00	0,19	6,30	5,90
Küf mantarı (<i>Malassezia</i>)	0,57	6,00	2,10	0,40	1,60
Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>)	1,00	11,00	0,17	0,15	0,67
<i>Asperger/penisilin</i>	<0,15	6,40	0,27	<0,15	0,60
Klado küfü	<0,15	7,10	0,22	0,31	6,70
Saman nezlesi poleni	<0,15	0,63	0,17	0,21	0,51
Gürgeen familyası ağaçlarının polenleri	0,16	2,90	0,49	0,44	0,68
Söğüt familyası ağaçlarının polenleri	<0,15	0,31	0,27	<0,15	0,57
Yapışkan otu poleni	<0,15	0,18	<0,15	<0,15	0,53
Çavdar poleni	0,17	5,10	0,20	4,20	0,60
Çimen/ot tiplerinin polenleri	<0,15	5,80	0,17	2,10	0,59
Isırgan otu polenleri	<0,15	0,27	0,25	<0,15	0,82
Albüm otu poleni	<0,15	0,40	<0,15	<0,15	0,75
Muz familyası bitki polenleri	<0,15	0,28	<0,15	<0,15	0,84
Pelin otu poleni	<0,15	0,16	<0,15	<0,15	0,84
Kuzukulağı poleni	<0,15	3,70	0,19	0,20	0,95
Bitki akarı	0,26	6,70	0,35	0,31	1,40
Un akarı	0,81	12,00	0,21	6,60	2,00
Pire	0,34	6,70	0,52	0,41	2,50
<0,15 kU/l: Negatif 0,5-2,0 kU/l: Zayıf 2,0-20,0 kU/l: Güçlü (Belirgin) 20,0-100 kU/l: Çok Güçlü (K: Köpek)					

Tablo 12: Alerjene özgü serum spesifik IgE değerleri (devam)

Alergen Tipi	Hasta Köpek Numaraları ve kU/l Değeri (serum spesifik IgE konsantrasyonları)				
	K11	K12	K13	K14	K15
Ev akarı tip 1	>100	6,30	12,00	2,10	5,20
Ev akarı tip 2	24,00	2,60	16,00	2,00	11,00
Küf mantarı (<i>Malassezia</i>)	2,70	0,44	7,40	0,22	0,65
Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>)	10,00	<0,15	6,20	<0,15	<0,15
<i>Asperger/penisilin</i>	2,00	<0,15	2,70	<0,15	7,00
Klado küfü	8,80	0,26	20,00	<0,15	8,40
Saman nezlesi poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Gürgeen familyası ağaçlarının polenleri	<0,15	0,44	0,45	<0,15	0,20
Söğüt familyası ağaçlarının polenleri	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Yapışkan otu poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Çavdar poleni	<0,15	0,16	<0,15	<0,15	<0,15
Çimen/ot tiplerinin polenleri	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Isırgan otu polenleri	<0,15	<0,15	0,45	<0,15	0,16
Albüm otu poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Muz familyası bitki polenleri	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Pelin otu poleni	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Kuzukulağı poleni	0,32	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Bitki akarı	30,00	0,23	6,60	0,31	<0,15
Un akarı	53,00	2,40	10,00	2,00	0,61
Pire	0,52	9,60	1,30	<0,15	0,59
<0,15 kU/l: Negatif 0,5-2,0 kU/l: Zayıf 2,0-20,0 kU/l: Güçlü (Belirgin) 20,0-100 kU/l: Çok Güçlü (K: Köpek)					

Tablo 12: Alerjene özgü serum spesifik IgE değerleri (devam)

Alergen Tipi	Hasta Köpek Numaraları ve kU/l Değeri (serum spesifik IgE konsantrasyonları)				
	K16	K17	K18	K19	K20
Ev akarı tip 1	2,30	2,60	11,00	4,20	7,80
Ev akarı tip 2	1,30	0,66	7,50	3,40	14,20
Küf mantarı (<i>Malassezia</i>)	1,70	0,49	0,40	2,80	<0,15
Gıda paraziti (<i>Lepidoglyphus</i>)	0,48	<0,15	2,10	<0,15	<0,15
<i>Asperger/penisilin</i>	0,38	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Klado küfü	0,51	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Saman nezlesi poleni	0,18	<0,15	1,30	<0,15	<0,15
Gürgeen familyası ağaçlarının polenleri	0,52	0,17	0,53	<0,15	<0,15
Söğüt familyası ağaçlarının polenleri	0,42	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Yapışkan otu poleni	0,31	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15
Çavdar poleni	0,63	<0,15	11,00	<0,15	<0,15
Çimen/ot tiplerinin polenleri	0,29	<0,15	7,60	<0,15	4,80
Isırgan otu polenleri	0,60	<0,15	0,43	<0,15	3,60
Albüm otu poleni	0,24	<0,15	0,27	<0,15	<0,15
Muz familyası bitki polenleri	0,34	<0,15	7,60	<0,15	<0,15
Pelin otu poleni	0,36	<0,15	0,31	<0,15	<0,15
Kuzukulağı poleni	0,40	<0,15	0,75	<0,15	<0,15
Bitki akarı	0,22	<0,15	9,30	1,20	7,40
Un akarı	0,70	<0,15	5,30	<0,15	6,40
Pire	0,78	0,28	3,40	0,84	0,92

• <0,15 kU/l: Negatif 0,5-2,0 kU/l: Zayıf 2,0-20,0 kU/l: Güçlü (Belirgin) 20,0-100 kU/l: Çok Güçlü (K: Köpek)

5.4. CADESI-4 bulguları

Tüm hasta köpeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 7. ve 14. günlerindeki atopi indeksleri CADESI-4 kriterlerine göre Hill's Atopy Index uygulaması ile ölçüldü. Hasta hayvanların tedavi öncesi, 7. gün ve 14. günleri arasındaki CADESI-4 değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p<0.05$) saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: AD'li hastaların 0., 7. ve 14. günlerinin CADESI-4 bulguları

	Günler	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	P
CADESI-4	0. gün	11,0	76,0	48,00	4,04	0,000
	7. gün	6,0	51,0	25,40	2,81	
	14. gün	2,0	48,0	24,45	3,20	

* $p<0.05$

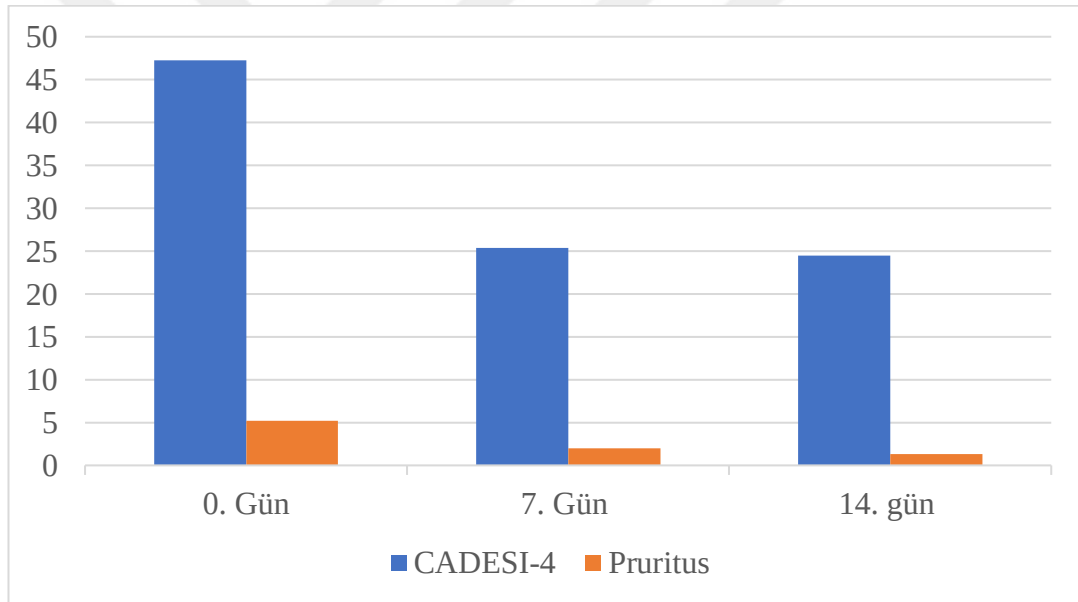
5.5. Pruritus bulguları

Atopik dermatitisli köpeklerin 0., 7. ve 14. günlerdeki kaşıntı skorlamaları Hill's Atopy Index uygulaması ile ölçüldü. Hasta hayvanların 0. gün, 7. gün ve 14. gün arasındaki pVAS değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p<0.05$) saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: AD'li hastaların 0.,7. ve 14. günlerdeki pruritus bulguları

	Günler	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	P
Pruritus	0. gün	1,50	9,0	5,15	2,50	0,000
	7. gün	00,0	8,0	1,89	0,52	
	14. gün	00,0	4,0	1,37	0,34	

* $p<0,05$



Şekil 9: CADESI-4 ve pruritus günlere göre ortalamaları

Atopik dermatitisli köpeklerin CADESI-4 bulguları incelendiğinde 0. gün CADESI-4 ortalamasının 48 değerinde olduğu ve bu değer 7. günün sonunda %47,08 oranında, 14. günün sonunda ise %49,06 oranında azaldığı belirlendi. Bununla birlikte 14. günde 7. güne göre %3,74 oranında azalma gözlenmiştir (Şekil 9).

Hastaların 0., 7. ve 14. günlerde ölçülen pruritus değerlerinin ortalamaları kıyaslandığında 0. ve 7. günler arasında %63,30 oranında, 0. ve 14. günler arasında ise %74,62 oranında azalma tespit edilmiştir. On dördüncü gün değerinin 7. gün değerine göre %27,51 oranında daha düşük olduğu belirlendi (Şekil 9).

5.7. Serum ortalama sitokin seviyeleri

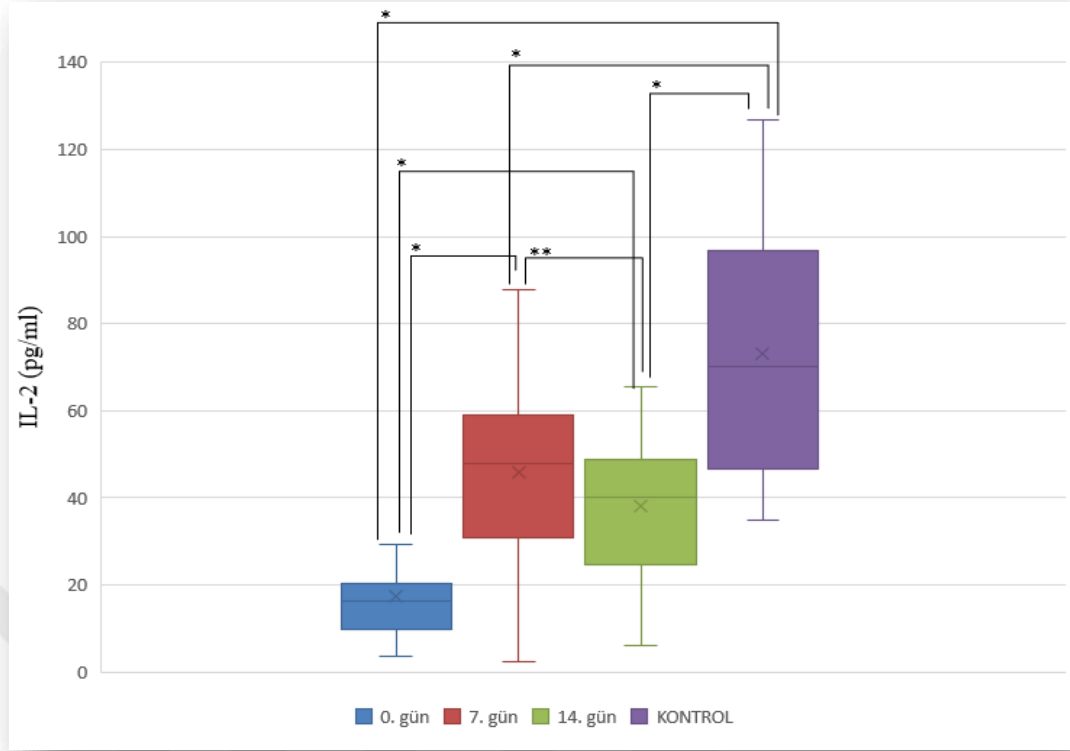
Atopik dermatitisli köpekler ile kontrol grubundaki köpeklerin serum sitokin seviyeleri arasında önemli farklılıklar ($p<0.05$) saptandı (Tablo 15). Tedaviye alınan köpeklerin 0., 7. ve 14. günlerindeki ortalama IL-2, IL-31 ve IL-33 seviyeleri incelendiğinde; IL-2'nin 7. ve 14. gün seviyelerinin tedavi öncesi değerinden önemli düzeyde ($p<0.05$) yüksek, IL-31 ve IL-33'ün ise 7. gün ortalama değerlerinin tedavi öncesi seviyelerine göre önemli düzeyde ($p<0.05$) düşük olduğu belirlendi (Şekil 10-17).

Atopik dermatitisli köpekler ile kontrol grubu köpeklerin ortalama serum sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında; IL-2'nin 0., 7. ve 14. gün, IL-4'ün 0. ve 7. gün, IL-6 ve CD8'in 7. ve 14. gün, IL-13, IL-33 ve CD4'ün 7. gün ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) farklılıklar tespit edildi (Şekil 10-17).

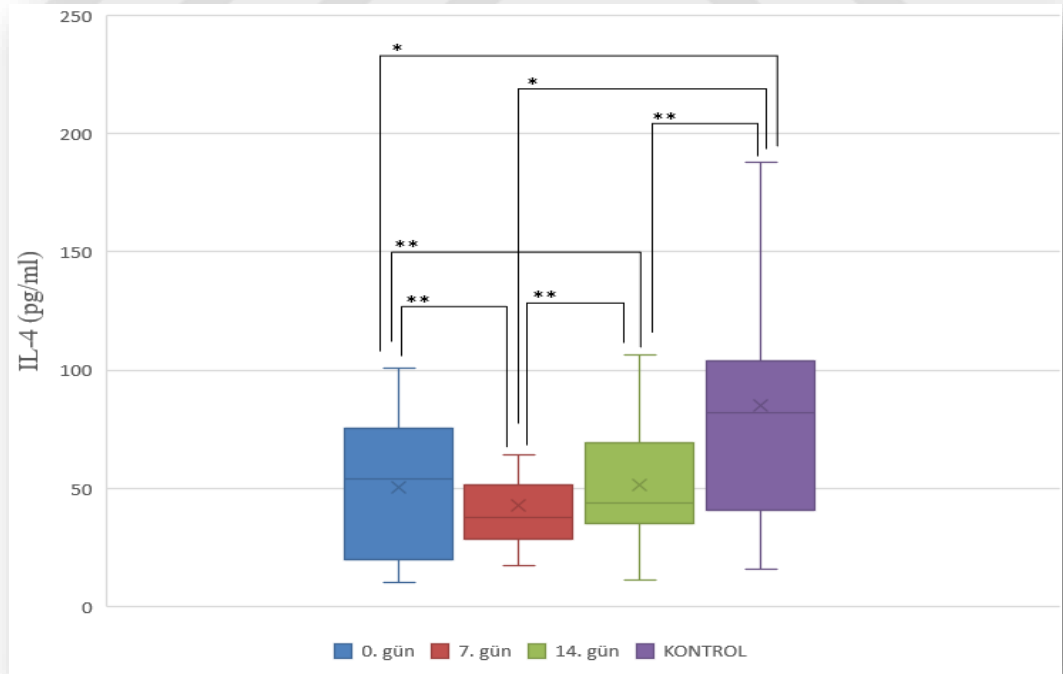
Tablo 15: Atopik dermatitisli köpeklerin ve kontrol grubunun serum ortalama sitokin seviyeleri

	Hasta 0. gün (n=20) Ortalama $\pm$ standart sapma	Hasta 7. gün (n=20) Ortalama $\pm$ standart sapma	Hasta 14. gün (n=20) Ortalama $\pm$ standart sapma	Kontrol (n=10) Ortalama $\pm$ standart sapma
IL-2 (pg/ml)	16,33 $\pm$ 2,17 ^a	45,99 $\pm$ 3,58 ^b	38,07 $\pm$ 1,98 ^b	73,20 $\pm$ 3,42 ^c
IL-4 (pg/ml)	50,52 $\pm$ 6,59 ^a	42,64 $\pm$ 3,40 ^a	51,44 $\pm$ 3,06	85,24 $\pm$ 7,20 ^c
IL-6 (pg/ml)	3,20 $\pm$ 0,34	3,11 $\pm$ 0,39 ^a	2,71 $\pm$ 0,17 ^a	5,31 $\pm$ 0,59 ^b
IL-13 (ng/L)	180,74 $\pm$ 13,40	140,50 $\pm$ 7,48 ^a	164,25 $\pm$ 5,04	211,05 $\pm$ 11,28 ^b
IL-31 (ng/L)	99,56 $\pm$ 8,88 ^a	71,36 $\pm$ 3,71 ^b	77,91 $\pm$ 4,50	90,85 $\pm$ 4,98
IL-33 (ng/L)	31,41 $\pm$ 3,35 ^a	21,06 $\pm$ 2,57 ^b	23,07 $\pm$ 2,26	41,94 $\pm$ 3,63 ^a
CD4 (ng/ml)	278,88 $\pm$ 17,31	249,52 $\pm$ 8,35 ^a	286,19 $\pm$ 8,25	464,63 $\pm$ 48,33 ^b
CD8 (ng/ml)	142,99 $\pm$ 10,63 ^a	161,82 $\pm$ 7,49 ^a	143,29 $\pm$ 6,46 ^a	219,54 $\pm$ 17,18 ^b

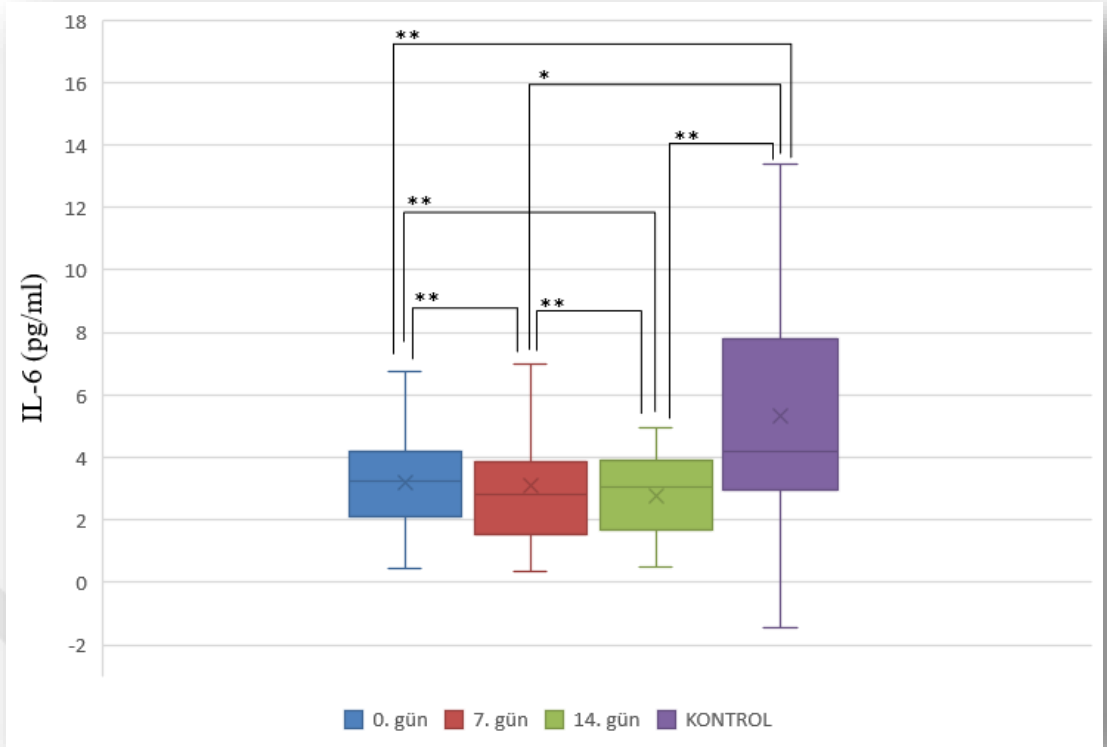
^{a,b,c}Aynı satırdaki üst simgeler arasındaki farklılık anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur.



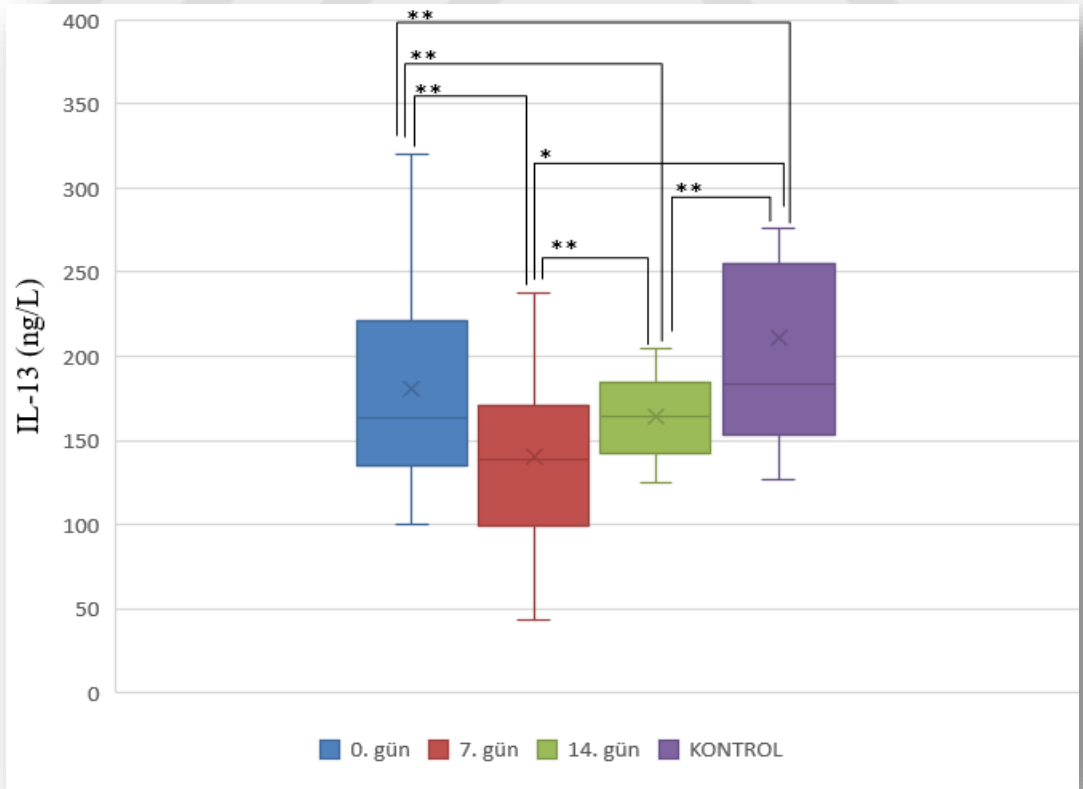
Şekil 10: Serum ortalama IL-2 seviyeleri (*p<0.05, **p>0.05)



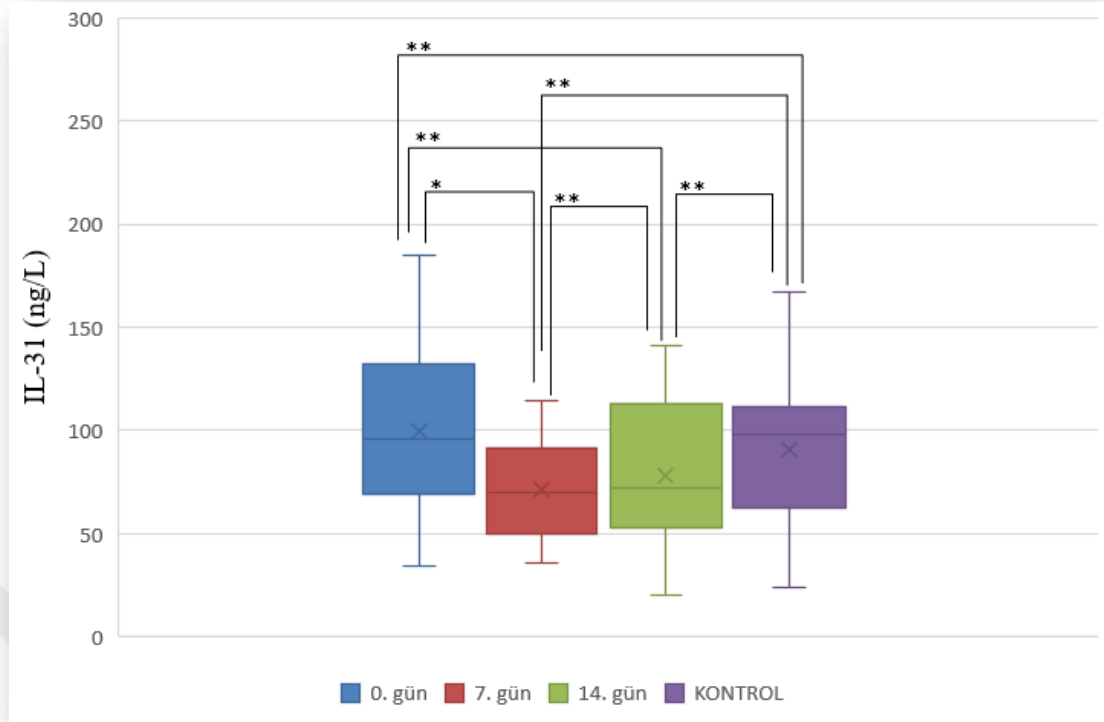
Şekil 11: Serum ortalama IL-4 seviyeleri (*p<0.05, **p>0.05)



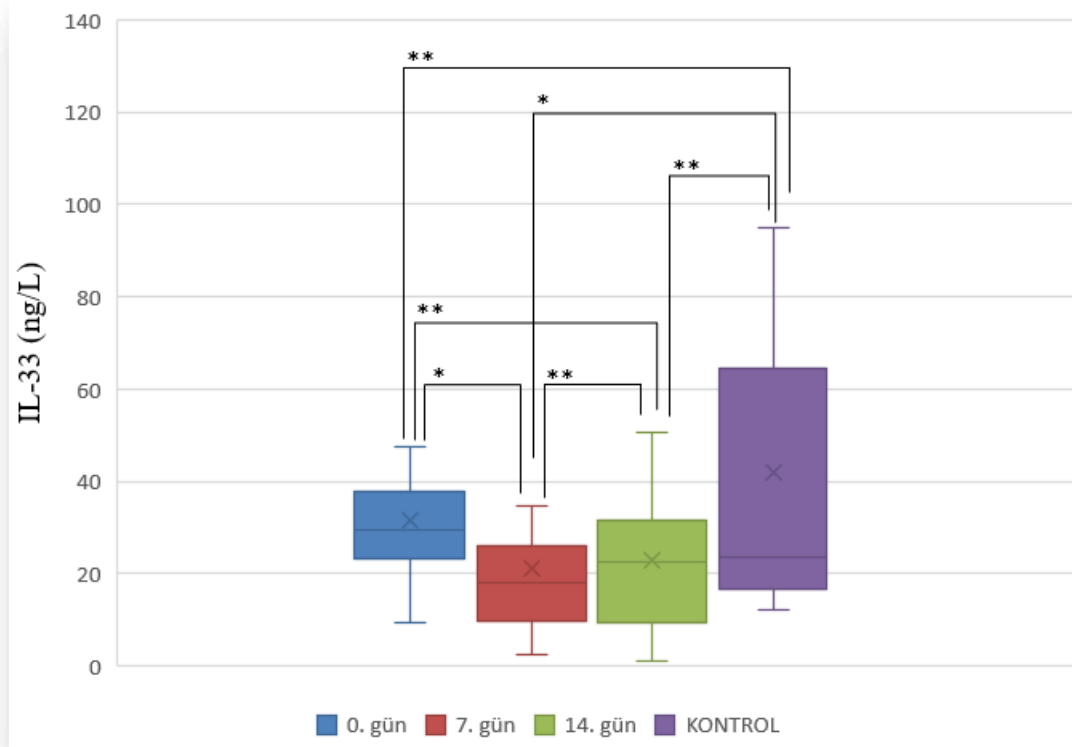
Şekil 12: Serum ortalama IL-6 seviyeleri (*p<0.05, **p>0.05)



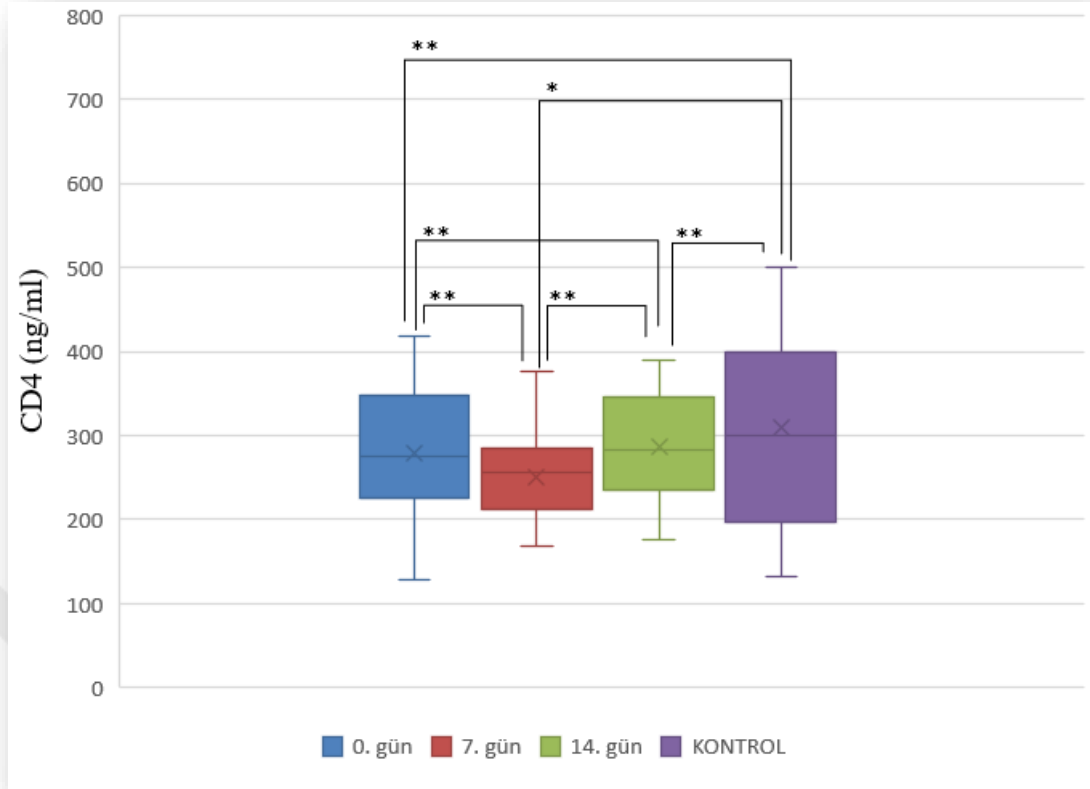
Şekil 13: Serum ortalama IL-13 seviyeleri (*p<0.05, **p>0.05)



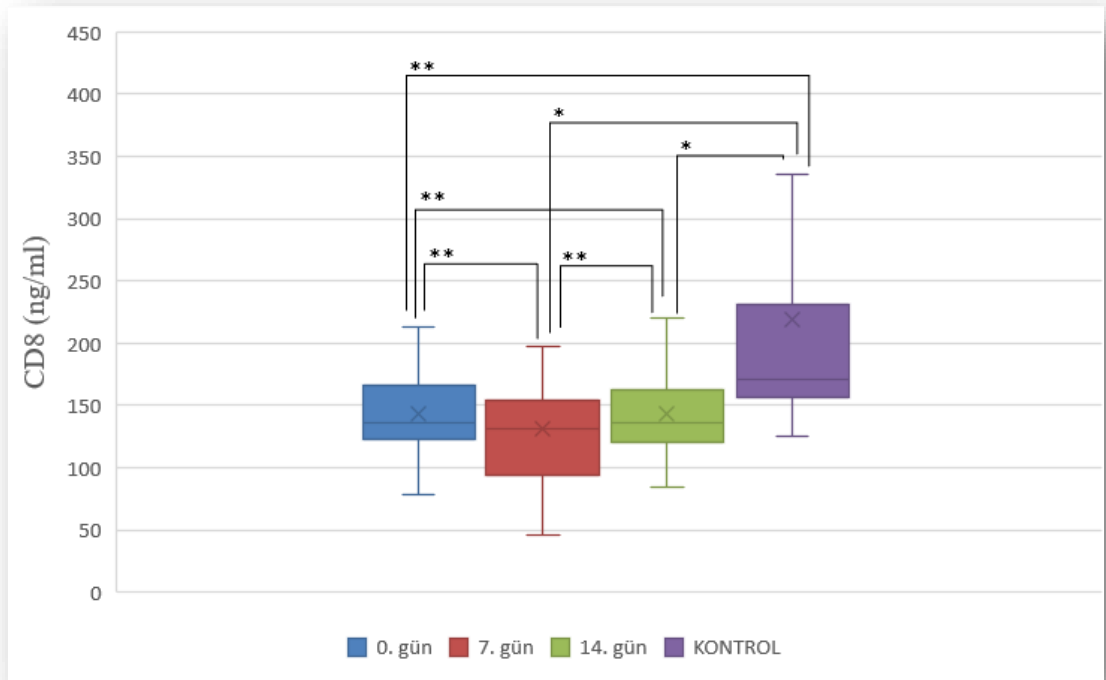
Şekil 14: Serum ortalama IL-31 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



Şekil 15: Serum ortalama IL-33 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



Şekil 16: Serum ortalama CD4 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



Şekil 17: Serum ortalama CD8 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)

Atopik Dermatitisi Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-4 bulgularına göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılan AD'li köpeklerin serum sitokin seviyeleri incelendiğinde; hafif şiddetteki grubun IL-2, orta şiddetteki grubunun IL-13 ve şiddetli grubun ise IL-2, IL-13 ve IL-33 seviyelerinin 0., 7. ve 14. günleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Hafif şiddetteki grubun 0., 7. ve 14 günlerindeki serum ortalama sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında; IL-2'nin 0. ve 7. gün ile 0. ve 14. gün, IL-31'in 0. ve 7. gün, CD4'ün ise 7. ve 14. gün değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

Orta şiddetteki grubun 0., 7. ve 14 günlerindeki serum ortalama sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında; IL-31'in 0. ve 14. gün, IL-33'ün ise 0. ve 7. gün değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

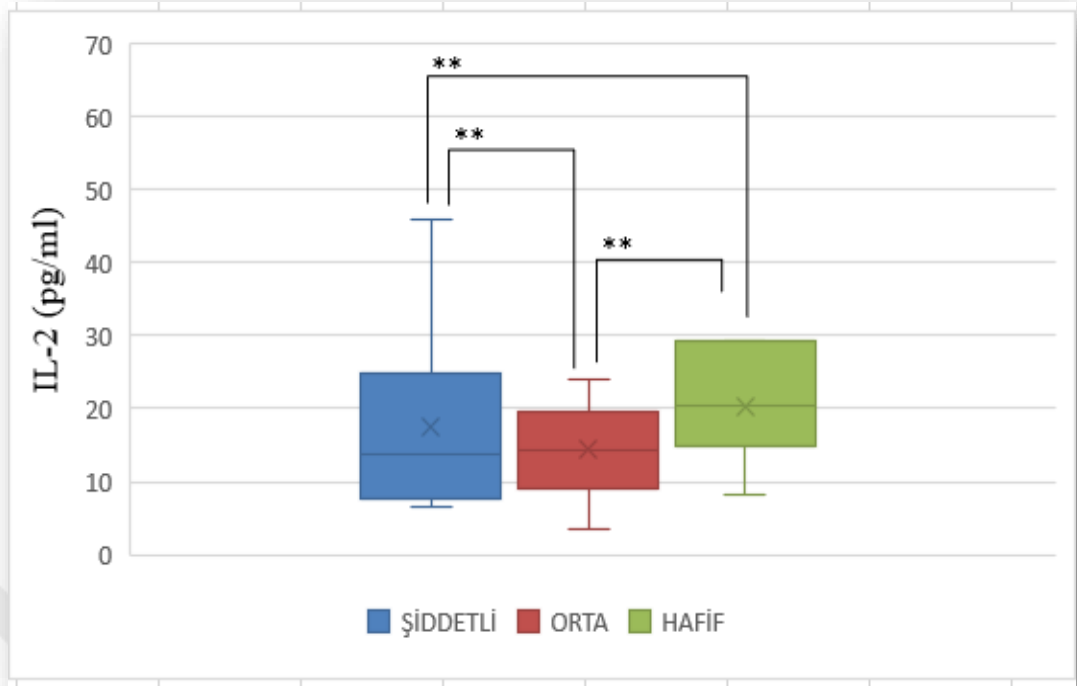
Şiddetli grubun 0., 7. ve 14 günlerindeki serum ortalama sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında; IL-2 ve IL-33'ün 0. ve 14. gün, IL-4'ün 0. ve 7. gün, IL-13'ün 0. ve 7. gün ile 7. ve 14. gün değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

Hafif şiddetteki grubun serum sitokin seviyelerinin 0-7, 7-14 ve 0-14 günleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılmış olup IL-2'nin 0-7 ve 0-14, IL-31'in 0,7 ve CD4'ün 7-14 günleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edildi. Yapılan diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlılık ($p>0.05$) tespit edilmedi (Şekil 18-25).

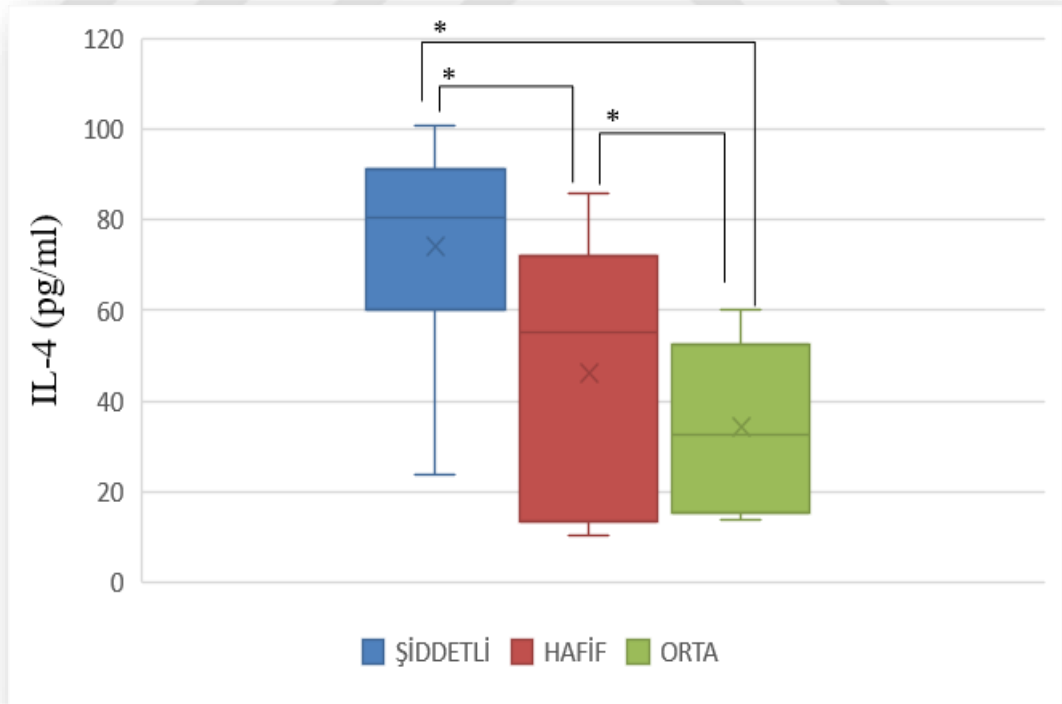
Tablo 16: Atopik dermatitisli köpeklerin 0. gün klinik şiddetine göre serum sitokin düzeyleri

	Hafif (n=7) (Ortalama ± Standart Sapma)	Orta (n=7) (Ortalama ± Standart Sapma)	Şiddetli (n=6) (Ortalama ± Standart Sapma)
IL-2 (pg/ml)	20,33 ± 2,84	14,51 ± 2,61	17,54 ± 5,91
IL-4 (pg/ml)	34,44 ± 6,54 ^a	46,25 ± 11,83 ^b	74,26 ± 10,84 ^c
IL-6 (pg/ml)	3,40 ± 0,44	3,46 ± 0,80	2,66 ± 0,50
IL-13 (ng/L)	243,64 ± 20,61 ^a	158,14 ± 9,62 ^a	133,72 ± 8,26 ^a
IL-31 (ng/L)	129,08 ± 14,43	84,51 ± 8,95	82,68 ± 16,82
IL-33 (ng/L)	37,00 ± 7,45	31,01 ± 4,06	25,34 ± 5,15
CD4 (ng/ml)	293,33 ± 23,50	270,52 ± 20,43	271,77 ± 48,63
CD8 (ng/ml)	142,52 ± 10,28	169,99 ± 20,86	112,04 ± 17,69

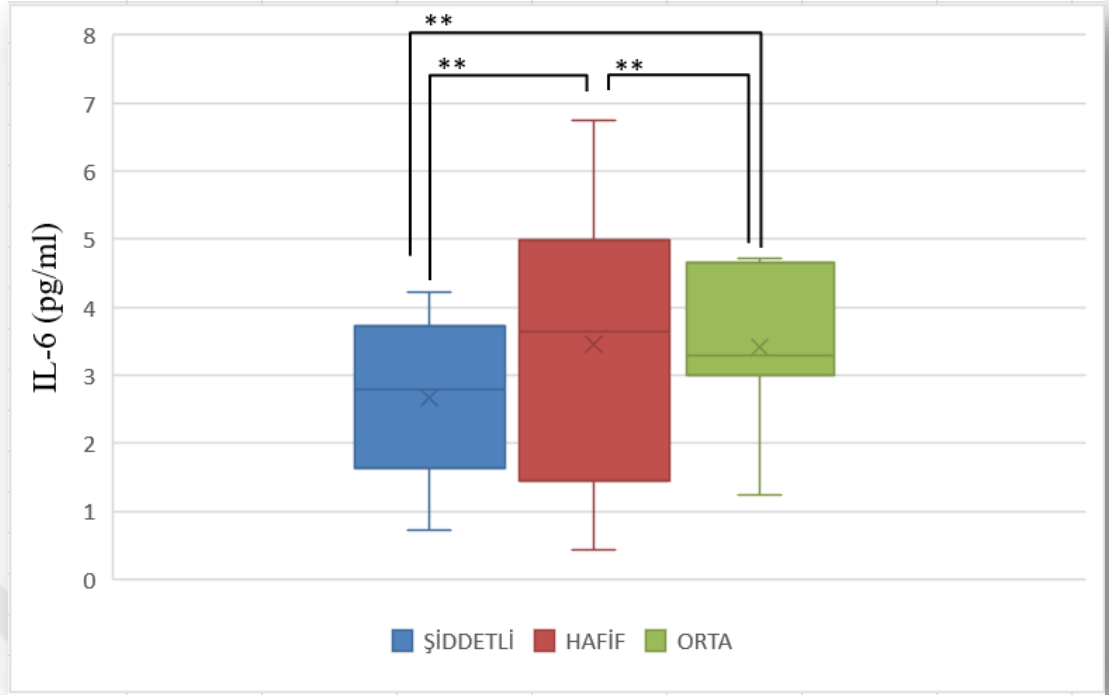
^{a,b} Aynı satırdaki üst simgeler arasındaki farklılık anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur.



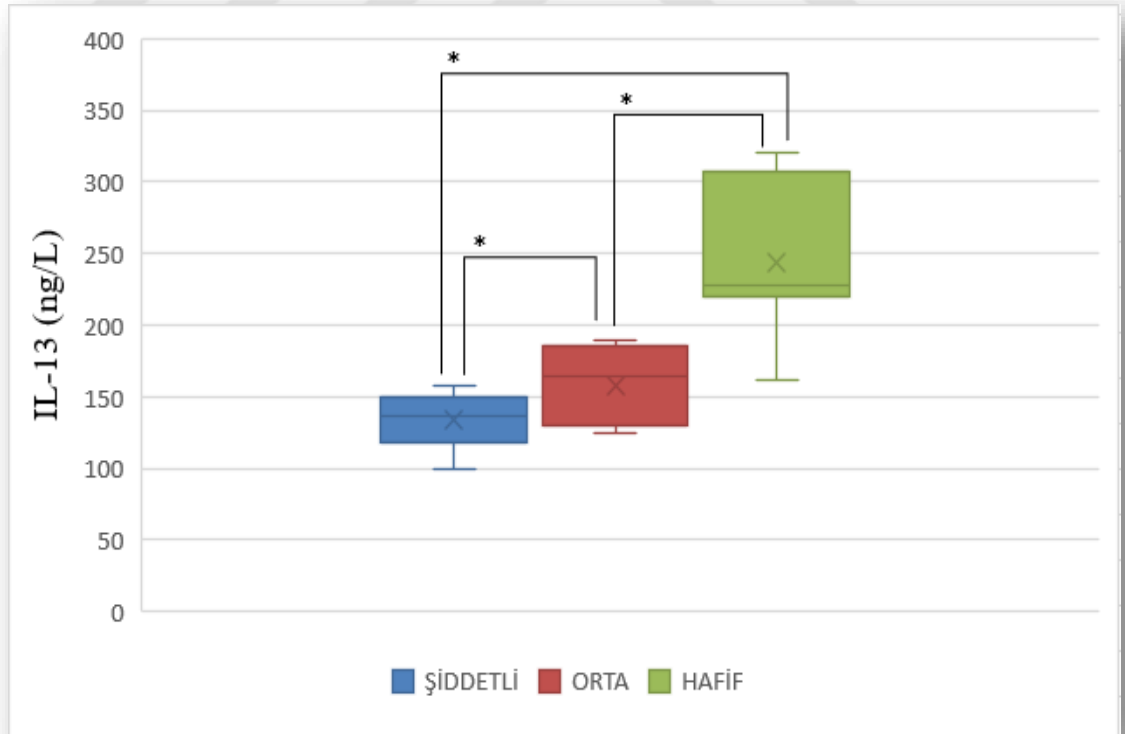
Şekil 18: Gruplara göre serum ortalama IL-2 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



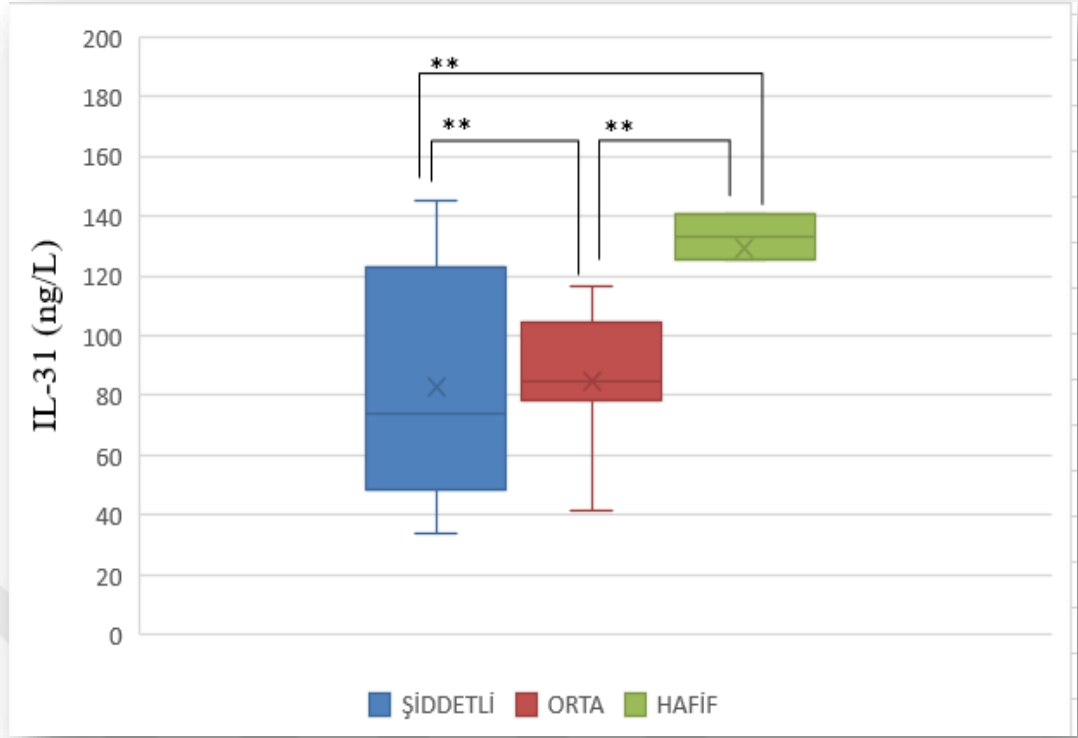
Şekil 19: Gruplara göre serum ortalama IL-4 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



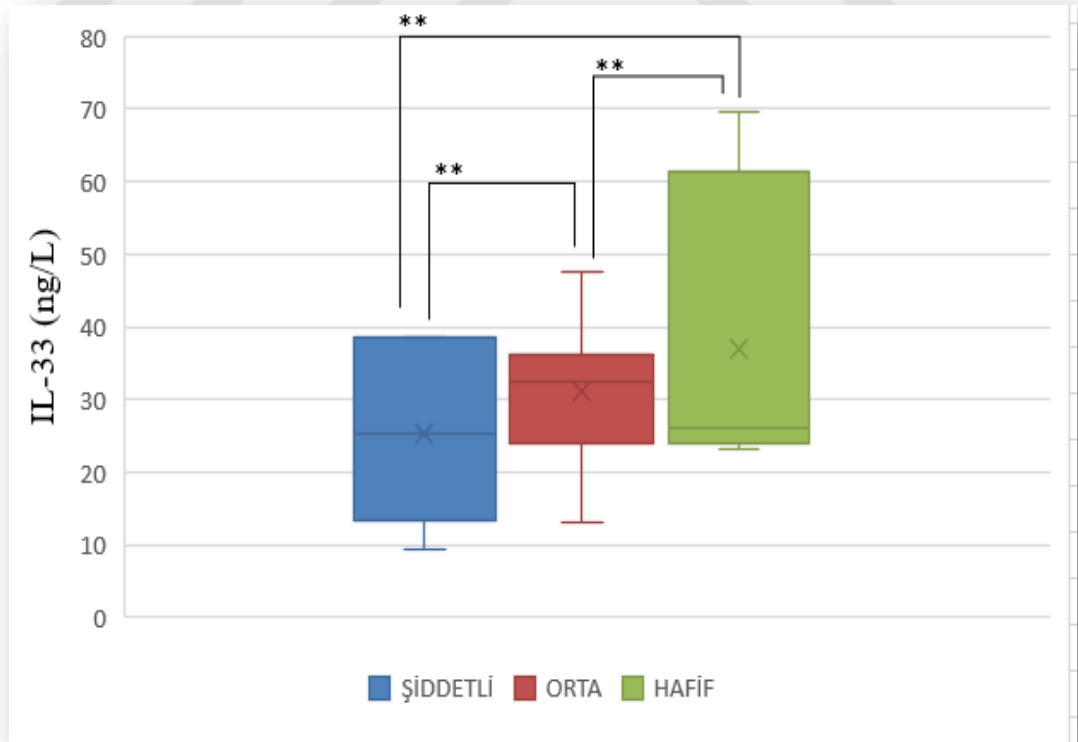
Şekil 20: Gruplara göre serum ortalama IL-6 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



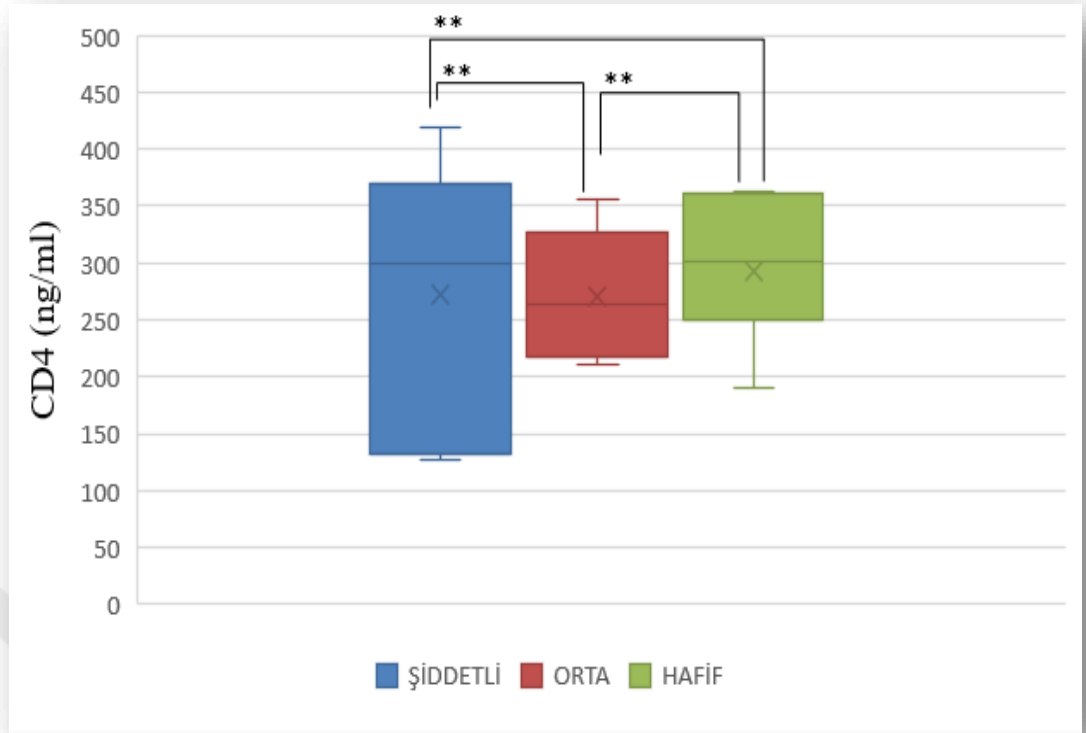
Şekil 21: Gruplara göre serum ortalama IL-13 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



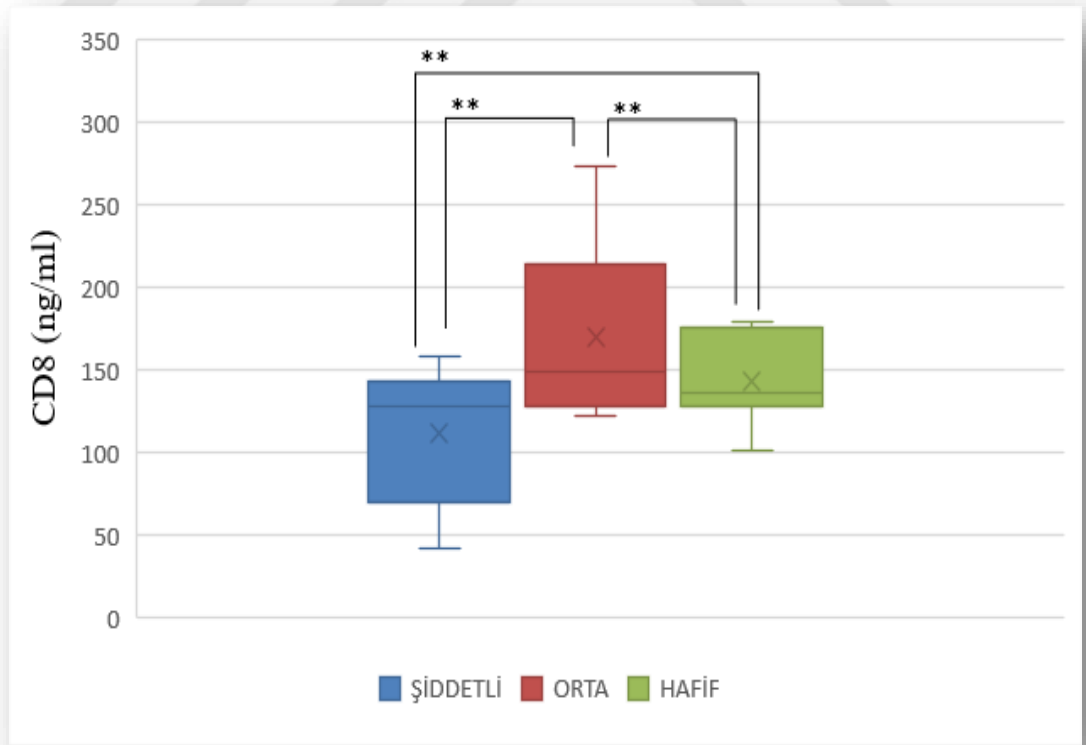
Şekil 22: Gruplara göre serum ortalama IL-31 seviyeleri (*p<0.05, **p>0.05)



Şekil 23: Gruplara göre serum ortalama IL-33 seviyeleri (*p<0.05, **p>0.05)



Şekil 24: Gruplara göre serum ortalama CD4 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)



Şekil 25: Gruplara göre serum ortalama CD8 seviyeleri (* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$)

6. TARTIŞMA

Köpek atopik dermatitisi (KAD) deri bariyeri işlevindeki anormallikleri, kutanöz inflamasyonu, sekonder stafilokokal ve *Malassezia* deri ve kulak enfeksiyonları ile çeşitli alerjenlere (çevresel alerjenler, gıda alerjenleri, stafilokokal ve *Malassezia* alerjenleri) karşı aşırı duyarlılığı içeren yaygın bir kronik inflamatuvar deri hastalığıdır (39). Derinin alerjik reaksiyonlarında kaşıntının şiddeti hastalık seyri sırasında primer (eritem, papül, püstül) ve sekonder deri lezyonlarının (epidermal kollaret, kabuklanma, soyulmalar, alopesi, hiperpigmentasyon ve likenifikasyon) şekillenmesi açısından önem arz etmektedir (5,6).

Atopik dermatitisin etiyolojisinde akarlar, bit ve pire enfestasyonu ile çimen ve ot polenleri gibi alerjenlerin önemli rollerinin olduğu bildirilmektedir (6-10). Hastalığın etiyolojisinde rol alan alerjenlerin belirlenmesi amacıyla çeşitli testler (serum spesifik IgE ile alerjen test ve intradermal deri testi) kullanılmaktadır.

Atopik dermatitisli köpeklerde yapılan çalışmalarda (7,25,47,79) hastalığın etiyolojisinde rol alan alerjenlerin ev tozu akarı 1, ev tozu akarı 2 (7,25,47,79), pire akarı (25) gıda akarı (7,47), un akarı, bitki akarı, çavdar poleni (7), çimen otu poleni (7,79), muz poleni (79) olduğu bildirilmektedir. Mevcut araştırmada serum spesifik IgE ile alerjen testi uygulanmış olup en yaygın tespit edilen alerjenlerin ev akarı tip 1, ev akarı tip 2, pire akarı, bitki ve un akarı, gürgen familyası ağaçları polenleri, gıda paraziti (*Lepidoglyphus*) olduğu görüldü. Bu araştırmanın bulgularının araştırmacıların (7,25,47,79) bildirdikleri ile paralel olduğu ve kullanılan test yöntemleri farklı olsa da belirlenen alerjenlerin benzer olduğu görüldü.

Araştırmacılar (18,35-40,80,81) AD'li köpeklerde kaşıntıyla beraber primer ve sekonder deri lezyonlarının görülebileceğini bildirmektedirler. Bu çalışmada AD'li köpeklerin klinik muayenelerinde kaşıntıyla beraber kızarıklık, alopesi ve likenifikasyon bulguları tespit edildi.

Atopik dermatitisli köpeklerde klinik şiddetin skorlanması amacıyla CADESI-4 ve pVAS kullanılmaktadır (18-24). Hasta hayvanlarda CADESI-4 skorunun 35,1 ile 57,3 arasında (18-24,40), pVAS skorlamasının ise 5,5 ile 8 arasında (2,16,18, 21-26) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada CADESI ortalaması 48 ve pVAS ortalaması ise 5,15 olarak tespit edilmiş ve bu bulguların araştırmacıların (2,16,18,20-24,26) bulguları ile paralel olduğu kaydedildi.

Atopik dermatitisli köpeklerde tedavi amacıyla çeşitli ilaçların kullanıldığı çalışmalarda (2,20,42,80,81) ilaçların klinik iyileşme üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla CADESI ve pVAS skorlarından faydalandığı belirtilmektedir. Olivry ve ark (19)'nın misoprostolün klinik iyileşme üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında CADESI ve pVAS skorlarında sırasıyla %61 ve %50 oranında düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğunu bildirmişlerdir. Bensignor ve ark (2)'nın AD'li köpeklerde kaşıntı ve deri lezyonları üzerine etkili olan lokivetmabın farklı dozlarının (1,28 mg/kg ve 1,34 mg/kg) tedavi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında CADLI ve pVAS skorlarının tedavi sonrası düşüş gösterdiğini ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Saridomichelakis ve ark (42)'nin AD tanısı konulan köpeklerde oral prednizolonun uzun süreli etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında AD'li köpeklere 12 hafta süreyle prednizolon (günde 1 kez 0,5-1 mg/kg dozda) uygulamışlardır. 12 haftalık uygulama sonucunda CADESI skorlarının ortalaması 38'den 12'ye pVAS skorlarının ortalamasının ise 6,2'den 2,7'ye düştüğünü bildirmişlerdir.

Tamamoto-Mochizuki ve ark (80)'nin AD tanısı konulan köpeklerde lokivetmabın kaşıntı ve deri lezyonları üzerine etkisini araştırdıkları deneysel çalışmalarında lokivetmabın kaşıntıyı ilk 24 saatte önlediği ancak deri lezyonu gelişimini önlemediğini tespit etmişlerdir.

Lee ve ark (18)'nin AD'li köpeklerde oklasitinib ve lokivetmabın CADESI ve pVAS skorları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında oklasitinibi 2 hafta süreyle günde 2 kez 0,4 mg/kg dozda geri kalan 6 hafta süreyle 0,4 mg/kg dozda günde 1 kez, lokivetmabı ise 2 mg/kg dozda 8 hafta süreyle uygulamışlardır. Çalışmanın başında (0. gün) oklasitinib ve lokivetmab grupları arasında pVAS skorlarında anlamlı bir fark tespit etmediklerini ancak hem oklasitinib hem de lokivetmab uygulanan hastalarda 4. ve 8. haftalarda tedavi öncesine göre pVAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir düşüş kaydettiklerini ve oklasitinib grubunun CADESI skorundaki düşüşün daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Little ve ark (22)'nin AD'li köpeklerde oklasitinib ve siklosporinin CADESI-4 skorları üzerine etkilerini değerlendirdikleri araştırmalarında, siklosporin kullanılan grubun CADESI-4 skorunda %65,4 oklasitinib kullanılan grubun CADESI-4 skorunda ise %66,9 oranında düşüş tespit ettiklerini ifade etmişlerdir.

Takahashi ve ark (23)'nın AD'li köpeklerde 28 günlük süreyle oklasitinib maleat ve hidrokortizon aseponat sprej ile kombine tedavi protokolü (hastaların tamamına oklasitinib maleat, dokuzuna ise oklasitinib maleata ek olarak ilk bir hafta günde bir kez topikal hidrokortizon aseponat sprej) uyguladıkları araştırmalarında 7. ve 14. günlerde her iki grupta da CADESI ve pVAS skorlarında önemli oranda düşüş tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Olivry ve ark (20)'nın AD'li köpeklerde oklasitinib uygulamalarının (ilk 14 gün süreyle günde iki kez takiben 14 gün boyunca da günde bir kez 0,5 mg/kg dozda) CADESI ve pVAS skorlarında önemli oranda düşüş sağladığını, ancak ek olarak prednizolon uygulanan (ilk 4 gün 0,5-1 mg/kg dozda günde iki kez) hastalarda CADESI ve pVAS skorlarındaki düşüşün daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Martins ve ark (21)'nin AD'li köpeklere 0,4-0,6 mg/kg dozda 12 ay süreyle oklasitinib uyguladıkları araştırmalarında CADESI skorunda %86,7 oranında bir düşüş tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Cosgrove ve ark (16)'nın oklasitinibin AD'li köpeklerde kaşıntı ve lezyon üzerine etkilerini değerlendirdikleri araştırmalarında 0,4-0,6 mg/kg dozda günde iki kez 7 gün süreyle oklasitinib uygulaması yapılan grubun tedavi sonrası pVAS skorlarında tespit edilen düşüşün plasebo grubu verilerine göre istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) bulunduğunu bildirmişlerdir.

Bu tez çalışmasında AD'li köpeklere günde 2 kez 0.5 mg/kg dozda oklasitinib maleat oral yolla uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası köpeklere CADESI ve pVAS skorlaması yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan skorlama sonucunda CADESI skorunda %49,06 pVAS skorlamasında ise %73.39 oranında bir düşüş olduğu ve bu düşüşün istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edildi. Oklasitinib maleatın tedavideki etkinliği araştırmacıların (2,16,18,20-23,42,80,81) bildirdikleri ilaç uygulamaları (prostaglandin analogları, lokivetmab, prednizolon, siklosporin) ile karşılaştırıldığında klinik iyileşme üzerindeki etkilerinin paralel olduğu ve ilaç kullanıma bağlı alerjik reaksiyonlar, kusma, ishal ve benzeri yan etkilerin gelişmediği kaydedildi.

Bazı araştırmacılar (26,39) AD'li köpeklerin hematolojik parametreleri ile sağlıklı köpeklerin hematolojik parametreleri arasında önemli farklılık olmadığını, Martins ve ark (82) ise nötrofil ve platelet değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$), lenfosit değerinin ise düşük ($p<0.05$) olduğunu bildirmişlerdir. Gadeyne ve ark (83) oklasitinib uygulamasının hematolojik parametrelerde değişikliğe neden

olmadığını bildirirlerken, Little ve ark (22) WBC, nötrofil, eozinofil ve monosit miktarlarında düşüş, Cosgrove ve ark (26) bazı hastalarda bireysel olarak lökosit, nötrofil, eozinofil, monosit ve trombosit değerlerinde geçici düşüşler, Denti ve ark (84) ise lökosit, nötrofil, eozinofil ve monosit miktarında önemli ($p<0.05$) düşüş tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Bu tez çalışmasında AD'li köpeklerin hematolojik parametrelerini sağlıklı köpeklerin hematolojik parametreleri ile karşılaştırıldığında Eoz (%) oranları kontrol grubuna göre 0. günde yüksek bulunmuştur. Ancak WBC, Lym, Mon, Gra, Lym (%), Mon (%), Gra (%), RBC, Hct, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDW, Plt, MPV, PDW ve Pct parametrelerinde ise anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Bu çalışmada eozinofil miktarında tespit edilen artışın Martins ve ark (82)'nın bulguları ile paralel olduğu görüldü. Mevcut araştırmada oklasitinib kullanımının lökosit, nötrofil, eozinofil, monosit ve trombosit değerleri üzerine önemli değişikliğe neden olmadığı ve bu durumun Cosgrove ve ark (26) ile Denti ve ark (84)'nın bulguları ile uyumlu olmadığı görüldü. Bu farklılık ilacın kullanım dozu ve süresi ile ilişkili olabilir.

İnterlökin-2 yardımcı T hücreler tarafından salınan bir protein olup yangısal reaksiyonlarda, enfeksiyöz hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda ve farklı kanser türlerinde (85) serum düzeylerinde değişimler olduğu bilinmektedir (86,87). Calvalido ve ark (88) lenfomalı köpeklerde serum IL-2 seviyelerini kontrol grubuna göre düşük tespit ettiklerini ancak bu durumun anlamlı olmadığını ($p>0.05$) bildirmişler. Singh ve ark (87) uyuzlu köpeklerde serum IL-2 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek tespit ettiklerini ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p>0.05$) belirtmişlerdir. Mazrier ve ark (89) ise AD'li köpeklerde serum IL-2 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre daha yüksek olduğunu, Majewska ve ark (27) ise düşüş olduğunu ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p>0.05$) ifade etmişlerdir. Mevcut çalışmada ise AD'li köpeklerde serum ortalama IL-2 düzeyleri sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında düşüşün anlamlı ($p<0.05$) olduğu, hastalık klinik şiddetine göre IL-2 seviyeleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) değişiklikler tespit edilmedi. Araştırmacıların AD'li köpeklerde tespit ettikleri bulgular ile mevcut çalışma bulguları karşılaştırıldığında Majewska ve ark (27)'nin bulguları ile paralellik tespit edilirken, Mazrier ve ark (89)'nın bildirdiklerinin aksine düşüş tespit edilmiştir. Bu çalışmada IL-2 düzeylerinde tespit edilen düşüş IgE ve IL-2 arasındaki ters korelasyon ile ilişkili olabilir (90).

Araştırmacıların AD'li köpeklere tedavi amacıyla farklı ilaçlar uyguladıkları çalışmalarda; Farrell ve ark (33) AD'li köpeklere siklosporin uygulamalarının IL-2 seviyesinin tedavi öncesine göre %30 oranında düşüşe neden olduğunu ifade etmektedirler. Banovic ve ark (32) ise AD'li köpeklerin bir grubuna siklosporin bir grubuna da oklasitinib uygulaması yaparak tedavi öncesi ve sonrası IL-2 düzeylerini karşılaştırmış olup her iki grupta da IL-2 seviyesinde azalma olduğunu ancak oklasitinib grubundaki düşüşün daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada oklasitinibin tedavi öncesine göre IL-2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiş olup, araştırmacıların bulguları ile paralel olmadığı görüldü. IL-2'nin aktif CD4 hücreleri tarafından salgılandığı bildirilmektedir (27). Mevcut araştırmada serum IL-2 düzeylerinde tespit edilen artışın CD4 düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

İnterlökin-4 immun yanıtları antagonize edebilme ve doku tamiri mekanizmalarını desteklemesinin yanısıra IgE ve eozinofil aracılığıyla gelişen inflamatuvar reaksiyonlarda da kritik rol oynan bir sitokindir (84). Quinnell ve ark (91) yaptıkları çalışmada Leishmaniasis'li, Singh ve ark (87) uyuzlu köpeklerde serum IL-4 düzeyinin sağlıklı köpekler ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0.05$) yüksek tespit ettiklerini ifade etmektedirler Shida ve ark (28) AD'li köpeklerin serum IL-4 düzeylerini sağlıklı köpeklere göre düşük bulduklarını bildirirlerken, Majewska ve ark (92) ise AD'li ve sağlıklı köpeklerin değerleri arasında önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Mevcut araştırmada AD'li köpeklerde serum ortalama IL-4 seviyesi kontrol grubuna göre düşük ($p<0.05$) kaydedilmiş ve bu bulguların araştırmacıların (28) bulguları ile paralel olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca CADESI-4 bulgularına göre sınıflandırılan hastalardan şiddetli grupta yer alanların serum ortalama IL-4 seviyelerinin diğer hasta gruplarına göre yüksek olduğu ancak kontrol grubuna göre ise düşük olduğu ($p<0.05$) olduğu tespit edildi.

Atopik dermatitisli köpeklere tedavi amacıyla farklı ilaçların uygulandığı çalışmalarda; Farrell ve ark (33) siklosporinin, Mikolajczyk ve ark (93) ise oklasitinibin IL-4 seviyelerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların (33, 90) bulguları ile paralel olarak bu çalışmada da oklasitinibin AD'li köpeklerde IL-4 seviyelerinde düşüşe neden olduğu görüldü.

İnterlökin-6 aktive edilmiş T hücreleri ve makrofajlar tarafından savunma sisteminin baskılandığı durumlarda salgınır (94). Calvalido ve ark (88) lenfomalı, Zygner ve ark (95) ise babesialı köpeklerdeki IL-6 düzeylerinin sağlıklı

köpeklerdekine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) düzeyde yüksek olduğunu ifade etmektedirler. Araştırmacılar (89,96) AD'li köpeklerin serum IL-6 düzeylerinde önemli değişikliklerin olmadığını bildirmektedirler. Bu çalışmada da hem AD'li köpekler ile kontrol grubu köpekler arasında hem de hasta grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarında önemli bir değişiklik belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Atopik dermatitisli köpeklere tedavi amacıyla farklı ilaçların uygulandığı çalışmalarda; Banovic ve ark (32)'nin AD'li köpeklerin bir grubuna siklosporin bir grubuna da oklasitinib uygulaması yaparak tedavi öncesi ve sonrası IL-6 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da IL-6 seviyesinde tedavi öncesine göre düşüş olduğunu ancak oklasitinib grubundaki düşüşün daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Banovic ve ark (32)'nin bulgularına paralel olarak mevcut araştırmada da oklasitinib uygulaması sonrası tedavi öncesine göre IL-6 seviyelerinin azaldığı ancak istatistiksel açıdan önemli seviyede olmadığı tespit edildi.

İnterlökin-13 alerjik astım, eozinofilik özofagit ve ülseratif kolit gibi alerjik inflamatuvar hastalıkların seyri sırasında salınan önemli bir sitokindir (97). Majewska ve ark (92) AD'li köpeklerde serum IL-13 düzeyini sağlıklı köpeklere göre düşük, Viljanen ve ark (29) ise yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada da AD'li köpeklerin serum IL-13 düzeylerinin sağlıklı köpeklere göre düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Bu bulgunun Majewska ve ark (92)'nin bulguları ile paralel iken Viljanen ve ark (29)'nin bulguları ile uyumsuz olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hasta gruplar arasında da anlamlı ($p<0.05$) değişikliklerin olduğu tespit edildi.

Atopik dermatitisli köpeklere tedavi amacıyla farklı ilaçların uygulandığı çalışmalarda; Farrel ve ark (33) siklosporinin Kanwal ve ark (34) ise oklasitinibin IL-13 seviyelerinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut araştırmada oklasitinib uygulaması sonrası AD'li köpeklerin serum IL-13 seviyelerinin düştüğü ancak istatistiksel açıdan önemli bir düşüş olmadığı tespit edildi.

Loewinger ve ark (96) AD'li köpeklerde IL-31 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre düşük olduğunu, Verde ve ark (24) ile Viljanen ve ark (29) ise yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada serum IL-31 düzeyleri sağlıklı köpeklere göre düşük bulunmuş ancak bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0.05$) belirlenmiştir. Elde edilen bu sonucun Loewinger ve ark (96) bulguları ile uyumlu olduğu ancak Verde ve ark (24) ile Viljanen ve ark (29)'nin bulgularıyla ise uyumlu olmadığı tespit

edilmiştir. Ayrıca hasta grupların ortalama serum IL-31 düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılmalarında da anlamlı değişikliklerin olmadığı ($p>0.05$) görüldü.

Kanwal ve ark (34) AD'li köpeklerle oklasitinib uygulamasının serum IL-31 seviyesinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların (34) bildirdiklerine paralel olarak mevcut araştırmada da oklasitinib uygulaması sonrasında AD'li köpeklerin IL-31 seviyelerinin azaldığı ancak istatistiksel açıdan önemli bir azalma olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

İnterlökin-33 bağışıklık sisteminin etkilendiği veya stres durumlarında salınan önemli bir sitokindir (95). Sun ve ark (85) gastrik kanserli insanlarda serum IL-33 düzeyini sağlıklı insanlar ile karşılaştırmalarında yükselişin anlamlı ($p<0.05$) olduğunu, Older ve ark (99) astımlı kedilerde serum IL-33 düzeyini sağlıklı kediler ile karşılaştırmalarında yükselişin anlamlı ($p<0.05$) olduğunu, Asahina ve ark (30) AD'li köpeklerde serum IL-33 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda AD'li köpeklerde serum IL-33 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı ($p>0.05$) ve bu sonucun araştırmacıların (30) bulguları ile paralellik arz etmediği tespit edildi. Ayrıca hasta grupların ortalama serum IL-33 düzeyleri arasında da önemli değişikliklerin olmadığı ($p>0.05$) kaydedildi.

Gugliandolo ve ark (100) AD'li köpeklerle luteolin uygulamasının serum IL-33 seviyesinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların bildirimine paralel olarak mevcut araştırmada oklasitinib uygulamalarında tedavi öncesine göre IL-33 seviyelerinin azaldığı ancak istatistiksel açıdan önemli bir düşüş olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Laura ve ark (15) Leishmania'lı köpeklerde serum CD4 düzeyinin sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0.05$) düzeyde düşük, serum CD8 düzeyinin ise sağlıklı köpeklere oranla anlamlı ($p<0.05$) düzeyde yüksek tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Majewska ve ark (27) ile Verde ve ark (24) AD'li köpeklerde serum CD4 ve CD8 düzeyinin sağlıklı köpeklere göre düşük bulduklarını bildirirlerken Taszkun ve ark (101) ise önemli farklılık tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Mevcut çalışmanın bulguları Majewska ve ark (27) ile Verde ve ark (24)'nın bulguları ile paralellik gösterirken, Taszkun ve ark (101)'nin bulguları ile farklılık arz etmektedir. Ayrıca hasta grupların serum ortalama CD4 ve CD8 düzeylerinin arasında da önemli değişikliklerin olmadığı ($p>0.05$) kaydedildi.

Atopik dermatitisli köpeklerde tedavi amacıyla farklı ilaçların uygulandığı çalışmalarda; Martins ve ark (21) AD'li köpeklerde oklasitinibin CD4 ile CD8 seviyelerini artırdığını ancak Mikolajczyk ve ark (75) ise azalttığını bildirmişlerdir. Yine Farrell ve ark (33) siklosporinin CD4 ile CD8 seviyelerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bunların yanı sıra Mikolajczyk ve ark (93) AD'li köpeklerde oklasitinibin CD4 ile CD8 seviyeleri üzerine etkisi olduğunu ancak mutlak sayılarda azalma olmadığını bildirmişlerdir.

Araştırmamızda oklasitinib uygulamalarında tedavi sonrasında CD4 seviyelerinin azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel açıdan önemli ($p>0.05$) olmadığı, ayrıca CD8 seviyesindeki artışın da anlamlı olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Serum ortalama CD4 seviyesindeki değişikliğin Mikolajczyk ve ark (73)'nın bulguları ile paralellik gösterirken Martins ve ark (21)'nin bulguları ile farklılık gösterdiği kaydedildi.

7. SONUÇ

Bu çalışmada AD'li köpeklerin klinik muayenelerinde tespit edilen bulguların kaşıntı, alopesi, eritem ve likenifikasyon olduğu, ev tipi akarı tip 1, ev tipi akarı tip 2 ve küf mantarının yaygın olarak hastalığın etiolojisinde rol alan alerjenler oldukları görüldü.

Atopik dermatitisli köpeklerin ortalama CADESI ve pVAS skorları sırasıyla 48 ve 5,1 olarak ölçüldü.

Hematolojik analizlerde hasta köpeklerin Eoz (%) oranlarındaki artış istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) bulundu.

Atopik dermatitisli köpeklerin serum ortalama IL seviyelerinin kontrol grubu ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında IL-2 ve IL-4 seviyelerinin anlamlı düzeyde ($p<0.05$) düşük olduğu tespit edilirken IL-6, IL-13 ve IL-33 seviyelerindeki düşüş ile Serum ortalama IL-31 seviyelerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Hasta grupların serum ortalama IL seviyeleri karşılaştırıldığında; şiddetli grupta yer alan hastaların IL-4, IL-13 ve IL-31 seviyelerinin diğer gruptaki hastalara göre yüksek olduğu, ancak IL-4 ve IL-13 seviyelerindeki bu farklılık anlamlı bulunurken IL-31 seviyelerindeki farklılığın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Hastalığın tedavisinde oklasitinib maleatın (Apoquel, Zoetis) kullanımının klinik iyileşme üzerine olumlu etkilerinin olduğu, kısa süreli (7 gün) kullanımında CADESI ve pVAS skorlarında önemli düzeyde düşüşe neden olduğu tespit edildi. Ancak ilacın kısa süreli kullanımında tedavi bitimini takip eden 7. günde yapılan klinik muayenelerde deri lezyonlarının tamamen ortadan kalkmadığı ve bazı hastalarda klinik tablonun nüks ettiği görüldü. Ayrıca tedavi süresince serum sitokin seviyelerinde meydana gelen değişikliklere bakıldığında IL-31 seviyesindeki düşüş ile IL-2 seviyesindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edildi.

Oklasitinib maleatın (Apoquel, Zoetis) hastalığın tedavisinde kullanılabilecek etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu ancak kullanım süresinin uzun tutulması gerektiği kanaatine varıldı.

8. KAYNAKÇA

1. Bae S, Kim K, Oh T. The Effect of an Ex Vivo Boosted Immune Cell Therapy on Canine Atopic Dermatitis: an Open, Uncontrolled Pilot Study. *Vet Dermatol.* 2018; 29(6):504-e169.
2. Bensignor E, Videmont E. Weekly Topical Therapy Based on Plant Extracts Combined with Lokivetmab in Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2022; 33(1):68-e22.
3. Nuttall TJ, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. Expression of Th1, Th2 and Immunosuppressive Cytokine Gene Transcripts in Canine Atopic Dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(5):789-795.
4. Santoro D. Therapies in Canine Atopic Dermatitis: an Update. *Vet Clin Small Anim.* 2019; 49(1): 9-26.
5. Demir B. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'ne 2010-2012 Yılları Arasında Getirilen Köpek ve Kedilerde Görülen Deri Hastalıklarının değerlendirilmesi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2013, Ankara (Danışman; Doç. Dr. Aziz Arda SANCAK).
6. Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XIV): Clinical Manifestations of Canine Atopic Dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001; 81(3-4):255-269.
7. Barılı Ö, Pekmezci D. Allergen Determination with Detection of Serum Specific IgE in Dogs with Atopic Dermatitis from Samsun and Vicinity. *Kocatepe Vet J.* 2019; 12(4): 413-423.
8. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic Dermatitis in The Elderly: A Review of Clinical and Pathophysiological Hallmarks. *Br J Dermatol.* 2020; 182(1): 47-54.
9. Lee JH, Jeon YD, Lee YM, Kim DK. The Suppressive Effect of Puerarin on Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions Through Regulation of Inflammatory Mediators in Vitro and in Vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 498(4):707-714.
10. Yasukawa K, Saito S, Kubo T, Shibasaki Y, Yamaoka K, Hachimura H, Shimoda T. Low-Dose Recombinant Canine Interferon- γ for Treatment of Canine Atopic Dermatitis: An Open Randomized Comparative Trial of Two Doses. *Vet Dermatol.* 2010; 21(1): 42-49.

11. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WI, Irvine AD. Filaggrin in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(4): 689-693.
12. Iwasaki T, Hasegawa A. A Randomized Comparative Clinical Trial of Recombinant Canine Interferon- γ (KT-100) in Atopic Dogs Using Antihistamine as Control. *Vet Dermatol*. 2006; 17(3): 195-200.
13. Martin V, Najbar W, Gueguen S, Grousseau D, Eun HM, Lebreux B, Aubert A. Treatment of Canine Parvoviral Enteritis with Interferon-Omega in a Placebo-Controlled Challenge Trial. *Vet Microbiol*. 2002; 89(2-3): 115-127.
14. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. Clinical Improvement and Immunohistochemical Findings in Severe Atopic Dermatitis Treated With Interferon Gamma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(6): 1033-1040.
15. Manna L, Reale S, Picillo E, Vitale F, Gravino AE. Interferon-Gamma (INF- γ), IL4 Expression Levels and Leishmania DNA Load as Prognostic Markers for Monitoring Response to Treatment of Leishmaniotic Dogs with Miltefosine and Allopurinol. *Cytokine*. 2008; 44(2): 288-292.
16. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Stegemann MR. A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Janus Kinase Inhibitor Oclacitinib (Apoquel®) in Client-Owned Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013; 24(6): 587-e142.
17. Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Stegemann MR. The Pharmacokinetics of Oclacitinib Maleate, a Janus Kinase Inhibitor, in the Dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014; 37(3): 279-285.
18. Lee S, Kang B, Yun T, Koo Y, Chae Y, Lee D. Clinical Efficacy of Oclacitinib and Lokivetmab in Dogs with Canine Atopic Dermatitis. *J Vet Clinics*. 2021; 38(3):127-134.
19. Olivry T, Guaguere E, Heripret D. Treatment of Canine Atopic Dermatitis with Misoprostol, a Prostaglandin E1 Analogue: an Open Study. *J Dermatol Treat*. 1997; 8: 243-247.
20. Olivry T, Lokianskiene V, Blanco A, Mestre PD, Bergvall K, Beco L. A Randomised Controlled Trial Testing the Rebound-Preventing Benefit of Four Days of Prednisolone During the Induction of Oclacitinib Therapy in Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2022.
21. De Caro Martins G, da Costa-Val AP, Coura FM, Diamantino GML, Nogueira MM, de Oliveira Melo-Junior OA, Giunchetti RC, da Silveira-Lemos D, Melo

- MM. Immunomodulatory Effect of Long-term Oclacitinib Maleate Therapy in Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2022; 33(2):142-e40.
22. Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A Blinded, Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Oclacitinib and Ciclosporin for the Control of Atopic Dermatitis in Client-Owned Dogs. *Vet Dermatol.* 2015; 26(1):23-30.
 23. Takahashi J, Kanda S, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, Momiyama S, Nishiyama S, Motegi T, Iyori K. Efficacy and Safety of 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Topical Spray and Systemic Oclacitinib Combination Therapy in Dogs with Atopic Dermatitis: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Vet Dermatol.* 2021; 32(2):119-e25.
 24. Verde MT, Villanueva-Saz S, Loste A, Marteles D, Pereboom D, Conde T, Fernández A. Comparison of Circulating CD4⁺, CD8⁺ Lymphocytes and Cytokine Profiles Between Dogs with Atopic Dermatitis and Healthy Dogs. *Res Vet Sci.* 2022; 145(1):13-20.
 25. Masuda K, Sakaguchi M, Fujiwara S, Kurata K, Yamashita K, Odagiri T, Nakao Y, Matsuki N, Ono K, Watari T, Hasegawa A, Tsujimoto H. Positive Reactions to Common Allergens in 42 Atopic Dogs in Japan. *Vet Immunol Immunopathol.* 2000; 73(2):193-204.
 26. Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR. Long-Term Compassionate Use of Oclacitinib in Dogs with Atopic and Allergic Skin Disease: Safety, Efficacy and Quality of Life. *Vet Dermatol.* 2015; 26(3):171-179.
 27. Majewska A, Dembele K, Dziendzikowska K, Prostek A, Gajewska M. Cytokine and Lymphocyte Profiles in Dogs with Atopic Dermatitis after Allergen-Specific Immunotherapy. *Vaccines (Basel).* 2022;10(7):1037-1054.
 28. Shida M, Kadoya M, Park SJ, Nishifuji K, Momoi Y, Iwasaki T. Allergen-specific Immunotherapy Induces Th1 Shift in Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2004; 102(1-2):19-31.
 29. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, Vaarala O, Savilahti E. Induction of Inflammation as a Possible Mechanism of Probiotic Effect in Atopic Eczema-Dermatitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(6):1254-1259.

30. Asahina R, Nishida H, Kamishina H, Maeda S. Expression of IL-33 in Chronic Lesional Skin of Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2018; 29(3):246-e91.
31. Cucerzan A, Kalman I, Morar A, Csiszter LT, Tîrziu E. Research on the Effect of a Hypoallergenic Diet in Dogs with Atopic Dermatitis. *Lucrari Stiintifice-Universitatea De Stiinte Agricole A Banatului Timisoara, Medicina Veterinara.* 2020; 53(3): 15-25.
32. Banovic F, Tarigo J, Gordon H, Barber JP, Gogal RM. Immunomodulatory in Vitro Effects of Oclacitinib on Canine T-Cell Proliferation and Cytokine Production. *Vet Dermatol.* 2019; 30(1):17-e6
33. Farrell AM, Antrobus P, Simpson D, Powell S, Chapel HM, Ferry BL. A rapid flow cytometric assay to detect CD4⁺ and CD8⁺ T-helper (Th) 0, Th1 and Th2 cells in whole blood and its application to study cytokine levels in atopic dermatitis before and after cyclosporin therapy. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):24-33.
34. Kanwal S, Singh SK, Soman SP, Choudhury S, Kumari P, Ram PK, Garg SK. Expression of Barrier Proteins in the Skin Lesions and Inflammatory Cytokines in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Atopic Dogs. *Sci Rep.* 2021; 11(1):11418-11425.
35. Holbrook K. Structure and Function of the Developing Human Skin. In: Goldsmith L ed. *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of The Skin* New York: Oxford Press; 1991, p:64-101.
36. Elias PM. Stratum Corneum Defensive Functions: An Integrated View. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(2):183- 200.
37. Guerrero FF, Cordon CV. *Clinical Immunodermatology in Small Animals.* 1st ed. Spain: Servet; 2016, p: 125-127.
38. Koçhan A, Şimşek A, Karacan N, Yeşilmen Alp S, Katanalp ÖF, Güneş A. Sağlıklı Kedilerde Bakteriyel ve Mikotik Deri Florası. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi.* 2022; 36(2):96-100.
39. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Atopic Dermatitis in Dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2019; 254(11):1291-1300.

40. Santoro D, Fagman L, Zhang Y, Fahong Y. Clinical Efficacy of Spray-Based Heat-Treated Lactobacilli in Canine Atopic Dermatitis: A Preliminary, Open-Label, Uncontrolled Study. *Vet Dermatol.* 2021; 32(2):114-e23.
41. Lipscomb H, DeBellis F. Management of Canine Atopic Dermatitis. *Companion Animal.* 2020; 25(6):162-167.
42. Saridomichelakis MN, Favrot C, Jackson HA, Bensignor E, Prost C, Mueller RS. A Proposed Medication Score for Long-Term Trials of Treatment of Canine Atopic Dermatitis Senu Lato. *Vet Rec.* 2021; 188(5):e19.
43. Cadot P, Hensel P, Bensignor E, Hadjaje C, Marignac G, Beco L, Fontaine J, Jamet JF, Georgescu G, Campbell K, Cannon A, Osborn SC, Messinger L, Gogny-Goubert M, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O. Masitinib Decreases Signs of Canine Atopic Dermatitis: a Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Vet Dermatol.* 2011; 22(6):554-564.
44. Mueller RS, Specht L, Helmer M, Epe C, Wolken S, Denk D, Majzoub M, Sauter-Luis C. The Effect of Nematode Administration on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Parasitol.* 2011; 181(2-4):203-209.
45. Olivry T, Bizikova P. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials for Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis in Dogs: 2008-2011 Update. *Vet Dermatol.* 2013; 24(1):97-117.
46. Nuttall TJ, McEwan NA, Bensignor E, Cornegliani L, Löwenstein C, Rème CA. Comparable Efficacy of a Topical 0.0584% Hydrocortisone Aceponate Spray and Oral Ciclosporin in Treating Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2012; 23(1):4-10.
47. Mulla A. Atopik Dermatitli Köpeklerde Derinin Biyofiziksel Parametrelerinin Değerlendirilmesi. A.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2020, Aydın (Danışman: Prof. Dr. Kerem URAL).
48. Barılı Ö. Samsun İli ve Çevresindeki Atopik Dermatitli Köpeklerde Serum Spesifik IgE Tespiti ile Alerjen Tayini. O.M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018, Samsun (Danışman: Doç. Dr. Didem PEKMEZCİ).
49. Çakmak F, İçen H. Köpeklerde Malassezia Dermatitis. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2010; (2): 34-40.
50. Forsythe PJ. Canine Atopic Dermatitis: Diagnosis and Management. *Vet Nurs J.* 2013; 4(10):594-601

51. Yeşilova Y, Sula B, Yavuz E. Atopik Dermatit Patogenezi. *J Clin Exp Invest.* 2010; 1(1):62-67.
52. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C, Krieg T, Stanzel S, Heinrich PC, Merk HF, Bosio A, Baron JM, Hermanns HM, Enhanced Expression Levels of IL-31 Correlate with IL-4 and IL-13 in Atopic and Allergic Contact Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 18(4):930-937.
53. Akan A, Mısırlıoğlu ED, Kocabaş CN. Atopik Dermatit Patogenezinde Son Gelişmeler. *J Curr Pediatr.* 2015; 13(3):194-200
54. Leung DY. Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(3):99-108.
55. Dubin C, DelDuca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 Pathways in Atopic Dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17(8):835-852.
56. Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Pathogenesis Update. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31 (3 Suppl):3-5.
57. Akdiş M, Akdiş CA. Atopik Dermatit'in Patogenezinde İmmunolojik Mekanizmalar. *J Curr Pediatr.* 2004; 2(1):6-14.
58. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8):4130.
59. Toshitani A, Ansel JC, Chan SC, Li S, Hanifin JM. Increased Interleukin 6 Production by T Cells Derived from Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(3):299-304.
60. Park JH, Godbold JH, Chung D, Sampson HA, Wang J. Comparison of Cetirizine and Diphenhydramine in the Treatment of Acute Food-Induced Allergic Reactions. *J Allergy and Clinical Immunology,* 2011; 128(5):1127–1128.
61. Szymański U, Cios A, Ciepielak M, Stankiewicz W. Cytokines and Apoptosis in Atopic Dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021; 38(2):1-13.
62. Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, Rodet K, Benetière J, Schmitt AM, Aries MF, Bérard F, Rozières A, Nicolas JF. Skin-infiltrating CD8+ T Cells Initiate Atopic Dermatitis Lesions. *J Immunol.* 2007; 178(9):5571-5577.
63. Türk Ç. Atopik Dermatitli Köpeklerde Alerjen Spesifik in Vitro IgE Analizleri. A.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2019, Aydın (Danışman: Prof. Dr. Kerem URAL).

64. Yarsan E. Kedi ve Köpek Hekimliği. 2. basım, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara; 2018, s: 415-420.
65. Bilal T. Kedi – Köpek İç Hastalıkları. 1. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2013, s: 176-188.
66. Wilkinson GT, Harvey RG. Color Atlas of Small Animal Dermatology a Guide to Diagnosis. 2nd ed. Spain: WB Wolfe; 1995, p: 145-148.
67. Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine Atopic Dermatitis: Detailed Guidelines for Diagnosis and Allergen Identification. BMC Vet Res. 2015; 11(11):196-209.
68. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A Prospective Study on the Clinical Features of Chronic Canine Atopic Dermatitis and Its Diagnosis. Vet Dermatol. 2010; 21(1):23-31.
69. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. WB Elsevier; 2011, p: 715-754.
70. Olivry T, Sousa CA. The ACVD Task Force on Canine Atopic Dermatitis (XIX): Glucocorticoid Pharmacotherapy. Vet Immunol Immunopathol. 2001; 81(3-4):317-322.
71. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P. International Committee on Allergic Diseases of Animals. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Vet Res. 2015; 11(1):210-225.
72. Banovic F. Canine Atopic Dermatitis: Updates on Diagnosis and Treatment. Today's Veterinary Practice. 2018; 8(1):43-46.
73. Uslu M. Glikokortikoidler ve Canine Atopik Dermatitis. 5. International Icontech Symposium on Innovate Surveys in Positive Sciences. 2022; 54-59.
74. Collard WT, Hummel BD, Fielder AF, King VL, Boucher JF, Mullins MA, Malpas PB, Stegemann MR. The Pharmacokinetics of Oclacitinib Maleate, a Janus Kinase Inhibitor, in the Dog. J Vet Pharmacol Ther. 2014; 37(3):279-285.
75. Jasińska-Mikołajczyk A, Jaroszewski JJ, Maślanka T. Oclacitinib Depletes Canine CD4⁺ and CD8⁺ T Cells in Vitro. Res Vet Sci. 2018; 121:124-129.

76. Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB; International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol.* 2014; 25(2):77-85.
77. Hnilica KA, Patterson AP. *Small Animal Dermatology*. Çeviren: Ulutaş B. Küçük Hayvan Dermatoloji. 4. basım, Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., Malatya; 2019, s: 192-201.
78. Aydın N, İzgür M, Diker KS, Yardımcı H, Esenal Ö, Paracıkoğlu J, Akan M. *Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar)*. 1. Basım, İlke-Emek Yayınları, Ankara; 2006.
79. Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L. Aero-Allergens in Canine Atopic Dermatitis in Southeastern Australia Based On 1000 Intradermal Skin Tests. *Aust Vet J.* 2000; 78(6):392-399.
80. Tamamoto-Mochizuki C, Paps JS, Olivry T. Proactive Maintenance Therapy of Canine Atopic Dermatitis with the Anti-IL-31 Lokivetmab. Can a Monoclonal Antibody Blocking a Single Cytokine Prevent Allergy Flares? *Vet Dermatol.* 2019.
81. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. Interleukin-31: Its Role in Canine Pruritus and Naturally Occurring Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013; 24(1):48-53.
82. Martins GC, de Oliveira Melo Júnior OA, Botoni LS, Nogueira MM, da Costa Val AP, Blanco BS, Dutra WO, Giunchetti RC, Melo MM, da Silveira Lemos D. Clinical-Pathological and Immunological Biomarkers in Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2018; 205:58-64.
83. Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of Oclacitinib (Apoquel®) Compared with Prednisolone for the Control of Pruritus and Clinical Signs Associated with Allergic Dermatitis in Client-owned Dogs in Australia. *Vet Dermatol.* 2014; 25(6):512-518.
84. Denti D, Caldin M, Ventura L, De Lucia M. Prolonged Twice-Daily Administration of Oclacitinib for the Control of Canine Atopic Dermatitis: a Retrospective Study of 53 Client-Owned Atopic Dogs. *Vet Dermatol.* 2022; 33(2):149-e42.

85. Sun P, Ben Q, Tu S, Dong W, Qi X, Wu Y. Serum Interleukin-33 Levels in Patients with Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(12):3596-3601.
86. Güner I, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1997; 17(1):65-74.
87. Singh SK, Dimri U, Sharma B, Saxena M, Kumari P. Assessment of the Cytokine Profile in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Naturally *Sarcoptes scabiei* var. *canis* Infested Dogs. *Vet Parasitol*. 2014; 206(3-4):253-257.
88. Calvalido J, Wood GA, Mutsaers AJ, Wood D, Sears W, Woods JP. Comparison of Serum Cytokine Levels Between Dogs with Multicentric Lymphoma and Healthy Dogs. *Vet Immunol Immunopathol*. 2016; 182:106-114.
89. Mazrier H, Vogelnest LJ, Taylor RM, Williamson P. Altered Plasma Cytokines in Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*. 2022; 33(2):131-e38.
90. Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum Cytokine Levels in Atopic Dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27(3):225-229.
91. Quinnell RJ, Courtenay O, Shaw MA, Day MJ, Garcez LM, Dye C, Kaye PM. Tissue Cytokine Responses in Canine Visceral Leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2001;183(9):1421-1424.
92. Majewska A, Gajewska M, Dembele K, Maciejewski H, Prostek A, Jank M. Lymphocytic, Cytokine and Transcriptomic Profiles in Peripheral Blood of Dogs with Atopic Dermatitis. *BMC Vet Res*. 2016; 12(1):174-188.
93. Jasiocka-Mikołajczyk A, Jaroszewski JJ, Maślanka T. Oclacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, Reduces the Frequency of IL-4- and IL-10-, but Not IFN- γ -, Producing Murine CD4⁺ and CD8⁺ T Cells and Counteracts the Induction of Type 1 Regulatory T Cells. *Molecules*. 2021; 26(18):5655-5673.
94. Balkan BM, Kismali G, Turan D, Balkan AB, Tevhide SEL. IL-6 İlavəsi HEPG2 Hücrelerinde Kaspaz Aktivitelerini Nasıl Etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Univ Sağlık Bilim. Enst. Derg*. 2017; 5(2): 85-92.
95. Zygner W, Gójska-Zygner O, Baška P, Długosz E. Low T3 Syndrome in Canine Babesiosis Associated with Increased Serum IL-6 Concentration and Azotaemia. *Vet Parasitol*. 2015;211(1-2):23-27.

96. Loewinger M, Wakshlag JJ, Bowden D, Peters-Kennedy J, Rosenberg A. The Effect of a Mixed Cannabidiol and Cannabidiolic Acid Based Oil on Client-Owned Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol.* 2022; 33(4):329-e77.
97. Mannon P, Reinisch W. Interleukin 13 and its Role in Gut Defence and Inflammation. *Gut.* 2012; 61(12):1765-1773.
98. Miller AM. Role of IL-33 in Inflammation and Disease. *J Inflamm (Lond).* 2011; 8(1):22-34.
99. Older CE, Diesel AB, Heseltine JC, Friedeck A, Hedke C, Pardike S, Breitreiter K, Rossi MA, Messamore J, Bammert G, Gonzales AJ, Rodrigues Hoffmann A. Cytokine Expression in Feline Allergic Dermatitis and Feline Asthma. *Vet Dermatol.* 2021; 32(6):613-e163.
100. Gugliandolo E, Palma E, Cordaro M, D'Amico R, Peritore AF, Licata P, Crupi R. Canine Atopic Dermatitis: Role of Luteolin as New Natural Treatment. *Vet Med Sci.* 2020; 6(4):926-932.
101. Taszkun I. Expression of CD3, CD4, CD8, CD21, and MHC II Lymphocyte Antigens and Serum IL-10 Concentration in Dogs with Atopic Dermatitis Complicated by Purulent Dermatitis. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2013; 57(3):365-370.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ömer Faruk	Soyadı	KATANALP
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-posta			

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans		
Lisans		
Lise		

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)

Yabancı Dil Sınav Notu						
KPDS/ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			

10. EK-1

10.1. Doktora İçin Makale Şartı

	Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi http://www.dicle.edu.tr/veteriner-fakultesi-dergisi Araştırma Makalesi/Research Article ISSN:1307-9972 e-ISSN:1308-0679	
Diyarbakır Bölgesinde Diyarli Kedilerde <i>Tritrichomonas Foetus</i>'un İnsidansının Araştırılması*		
Ömer Faruk KATANALP ^{1,a,*} , Akın KOÇHAN ^{1,b}		
¹ Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır *ORCID: 0000-0003-3353-1871; *ORCID: 0000-0003-0199-453X		
Geliş Tarihi/Received 29.07.2019	Kabul Tarihi/Accepted 28.02.2020	Yayın Tarihi/Published 30.06.2020
Öz Bu çalışmada; Diyarbakır Bölgesinde kronik ve tekrarlayan diyareli kedilerde <i>Tritrichomonas foetus</i> (<i>T. foetus</i>)'un insidansının ortaya konularak; hastalığın bölgedeki durumunun belirlenmesi, hasta kedilerin tedavilerinin yapılması ve hastalığın profilaksisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Çalışmanın materyalini Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Prof. Dr. Servet SEKİN Polikliniği'ne getirilen ve klinik olarak tekrarlayan kronik diyare, anal bölgede ağrı, iltihaplanma ve topaklanma tespit edilen ve hiçbir tedavi uygulanmayan 30 kedi oluşturdur. Tüm kedilerden hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden amilaz ve lipaz ölçümleri yapıldı. Hematolojik parametrelerden beyaz kan hücresi (WBC), granülosit, platelet (PLT), hematokrit (HCT), eritrositlerin dağılım genişliği (RDW), platokrit (PCT), eozonofil, lenfosit, trombosit dağılım genişliği (PDW) ve eritrositlerdeki ortalama hemogloblin (MCH) düzeylerinde kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak önemli fark belirlenmedi ($p>0.005$). Serum amilaz ve lipaz düzeylerinde kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.005$). Diyarbakır bölgesinde söz konusu 30 kediden alınan dışkı örnekleri Inpouch TF Feline kültür test ve polimeraz zincir reaksiyonun (PZR) yöntemleriyle incelendi ve örneklerin hiçbirinde <i>T. foetus</i> yönünden pozitiflik saptanmadı. Sonuç olarak kronik ve tekrarlayan diyare olgularında <i>T. foetus</i> 'un rolünün varlığı ile ilgili bir bulgu elde edilmemiş olup daha verimli sonuç alınabilmesi için örnek sayısının artırılarak yeni çalışmaların yapılmasını faydalı olabileceği kanaatine varıldı. Anahtar Kelimeler: Diyare, İnsidans, Kedi, <i>Tritrichomonas foetus</i>		
An Investigation of the Incidence of <i>Tritrichomonas Foetus</i> in Diarrhea Cats in Diyarbakir Region		
Abstract In this study; The incidence of <i>T. foetus</i> in chronic and recurrent diarrhea cats in Diyarbakir Region was revealed; The aim of this study is to determine the condition of the disease in the region, to treat the sick cats and to contribute to the prophylaxis of the disease. The material of the study was evaluated with 30 cats brought to Dicle University Faculty of Veterinary Medicine. Prof. Dr. Servet SEKİN outpatient clinic and with clinically recurrent chronic diarrhea, pain in the anal area, inflammation and clumping without any previous treatment. WBC, granulocyte, PLT, HCT, RDW, PCT, eosinophil percentage increase and decrease in lymphocyte, PDW and MCH values were not statistically significant when compared with control group ($p>0.005$). Biochemical amylase and lipase levels were measured. An increase in serum amylase and a decrease in lipase values were detected, but it was not statistically significant when compared with the control group ($p>0.005$). Stool samples from 30 cats in Diyarbakir region were examined by Inpouch TF Feline culture test and polymerase chain reaction (PCR) methods and none of the samples were positive for <i>T. foetus</i> . In conclusion, there was no evidence of the role of <i>T. foetus</i> in chronic and recurrent diarrhea cases and in order to obtain more efficient results, it was concluded that the number of samples could be increased and new studies could be beneficial. Key Words: Cats, Diarrhea, Incidence, <i>Tritrichomonas foetus</i>		
GİRİŞ Küçük hayvanlarda yaygın görülen bir gastrointestinal bozukluk olan diyare, bağırsaklarda peristaltik, sekresyon veya permeabilite artışı sonucu suyun emiliminin azalmasına bağlı olarak şekillenen sık sık ve sulu kıvamda defekasyon olarak tanımlanmaktadır (1-3). Diyarenin etiyolojisinde enfeksiyöz faktörler (bakteriler, virüsler ve parazitler), gıdasal ve çevresel faktörler ile mide tümörleri, pankreatitis ve zehirlenmeler gibi nonenfeksiyöz etkenler rol alırlar (4-7). *Yüksek lisans tezinden türetilmiştir.		
Diyarenin parazitler nedenlerinden biri olan <i>T. foetus</i> çeşitli konakçılarda gastrointestinal sistem veya üriner sistem gibi farklı sistemleri etkileyebilen, kedilerde ileum, sekum ve kolona yerleşen kronik ve tekrarlayan diyarelere neden olan tek hücreli, flagellalı <i>Trichomonas</i> ailesinden bir protozondur (8-26). Amerika, Almanya, İtalya, Yunanistan, İsviçre, Kore, İzlanda gibi Amerika ve Avrupa'nın birçok ülkesinde varlığı bildirilen <i>T. foetus</i> 'un barınaklar ve kedi yetiştiriciliği yapan işletmeler gibi çevresel stresin yüksek olduğu ortamlardaki kediler ile immünolojik olgunluğa erişmeyen genç kedilerde yaygın görüldüğü bildirilmektedir (7-9,12-15, 20, 22).		
Dicle Üniv Vet Fak Derg 2020;13(1):9-13		

11. ORİJİNALLIK RAPORU

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orjinallik Raporu

İşleme kodu: 20-Şub-2023 13:47 +03

NUMARA: 2018749611

Kelime Sayısı: 16226

Gönderildi: 1

ATOPIK DERMATİTİSLİ KÖPEKLERDE OKLASİTİNİB MA... Ömer Faruk
Katanalp tarafından

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%19	Internet Sources:		%18
	Yayınlar:		%5
	Öğrenci Ödevleri:		%4