



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2025-0037

**KANİN ATOPIK DERMATİTTE ZONULİN,
DİAMİN OKSİDAZ AKTİVİTELERİ,
BAĞIRSAK ULTRASONOGRAFİSİ İLE
KLİNİK SKORLAMALAR**

Gülşah BAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

KANİN ATOPİK DERMATİTTE ZONULİN, DİAMİN
OKSİDAZ AKTİVİTELERİ, BAĞIRSAK
ULTRASONOGRAFİSİ İLE KLİNİK SKORLAMALAR

Gülşah BAY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gülşah BAY tarafından hazırlanan “Kanin Atopik Dermatitte Zonulin, Diamin Oksidaz Aktiviteleri, Bağırsak Ultrasonografisi ile Klinik Skorlamalar” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2025

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Kerem URAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Didem PEKMEZCİ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Lora KOENHEMSİ	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan numaralı Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince yalnızca akademik bilgi ve deneyimiyle değil, aynı zamanda yön verici yaklaşımı ve akademik disipliniyle bana her zaman ışık tutan, desteğini her zaman hissettiğim, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Kerem URAL'a en içten şükranlarımı sunarım. Akademik hayatımda onun rehberliğiyle ilerlemek benim için büyük bir ayrıcalıktır.

Tez sürecimin her anında bilimsel katkılarını ve kıymetli desteklerini esirgemeyen, bilgilerini paylaşıırken gösterdikleri samimiyet ve anlayışla bu süreci daha güçlü atlatmamı sağlayan Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN ve Sayın Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a gönülden teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve desteklerini sunan Sayın Prof. Dr. Serdar PAŞA ve Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN'e de teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecimde birlikte öğrenmekten mutluluk duyduğum, emeği ve dayanışmasıyla her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Vet. Hek. Cansu BALIKÇI, Vet. Hek. Damla BENZER, Vet. Hek. Ayşe İdil KIZILKANAT, Vet. Hek. İlayda TENDAR, Vet. Hek. Nidal MUTAF ve Vet. Hek. Halil Emre CENGİZ'e içtenlikle teşekkür ederim. Yüksek lisans sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, şu anda mesleki hayatlarına başarıyla devam eden Vet. Hek. Dr. Ali AYDIN ve Uzm. Vet. Hek. Tunahan Çarpan'a teşekkür ederim.

Lisans yıllarımdan bugüne yanımda olan, dostlukları ve desteğiyle her zaman güç veren arkadaşlarım Vet. Hek. Yaren BERK ve Vet. Hek. Alparslan ÇELİK'e gönülden teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca yanımda olan, sabrı, anlayışı ve sevgisiyle beni motive eden Uzman Veteriner Hekim Halil İbrahim ADAK'a ise bu süreci güzelleştirdiği için teşekkür ederim.

Beni her zaman koşulsuz seven, destekleyen ve varlıklarıyla güç veren canım aileme; babam Saffet BAY, annem Gül BAY ve kardeşim Süleyman Efe BAY'a sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız. Ve hayatımın en sessiz ama en derin dostluklarını paylaşılabildiğim, bilimsel yolculuğumda bazen sadece varlıklarıyla bile bana huzur veren Hamur ve Sütlü'ye; artık gökyüzünde bir yıldız olan güzel kedim Pırıl'a sevgiyle...

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	İİ
TEŞEKKÜR	İİİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	Vİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
RESİMLER DİZİNİ	Xİ
TABLolar DİZİNİ.....	Xİİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT	XVİ
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Kanin Atopik Dermatitin Tanımı ve Etiyolojisi	4
2.1.1.Epidemiyoloji ve Predispozan Faktörler	5
2.1.1.1.Kanin Atopik Dermatitte Irk ve Genetik Yatkınlık	6
2.1.1.2.Çevrenin Kanin Atopik Dermatit Üzerine Etkisi	7
2.1.1.3.Cilt Bariyeri Kusurları.....	7
2.1.2.Kanin Atopik Dermatitin Patofizyolojisi.....	8
2.1.3.Hücre Sitokin ve Kemokin Profilleri.....	8
2.1.3.1.Sistemik İmmün Yanıt ve Hücresel Mekanizmalar.....	8
2.1.3.2.Deri Lezyonları ve Lokal İmmün Yanıt	10
2.1.4.Klinik Belirtiler	12
2.1.5.Tanı Yöntemleri.....	17
2.1.6.Ayırıcı Tanı	19

2.2.Favrot Kriterleri.....	20
2.3.Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-04 (CADESI-04).....	22
2.4.Zonulin ve Kanin Atopik Dermatiti İlişkisi.....	26
2.5.Diamin Oksidaz ve Kanin Atopik Dermatit İlişkisi	28
2.6.Ultrasonografi.....	29
2.6.1.Hastanın Ultrasonografiye Hazırlanması.....	30
2.6.2.Bağırsak Ultrasonografisi	31
2.6.2.1.Duodenum	32
2.6.2.2.Jejenum.....	33
2.6.2.3.Kolon	33
2.6.3.Bağırsak Duvar Kalınlığı.....	34
2.7.Kanin Atopik Dermatitte Bağırsak Beyin Deri Eksenine	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.Gereç.....	39
3.1.1.Hayvan Materyali	39
3.2.Yöntem	40
3.2.1.Klinik Uygulama Prosedürü	40
3.2.1.1.Hasta Seçimi	40
3.2.1.2.Favrot Kriterleri.....	41
3.2.1.3.Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-04 (CADESI-04).....	41
3.2.1.4.Kan Örneklerinin Toplanması	43
3.2.1.5.Bağırsakların Ultrasonografik Değerlendirmesi.....	43
3.2.1.6.Korneometrik Analiz	44
3.2.1.7.Zonulin ve Diamin Oksidaz Düzeylerinin Ölçülmesi	45
3.2.1.8.İstatistiksel Analiz	48
4.BULGULAR	49

4.1.Demografik Bulgular	49
4.2.Klinik bulgular.....	51
4.3.CADESI-04 Klinik Skorlama Bulguları.....	52
4.4.Korneometrik Analiz Bulguları	53
4.5.Ultrasonografik Muayene Bulguları.....	54
4.6.Diamin Oksidaz – Zonulin Bulguları	57
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	67
EK 1 (ADÜ-HADYEK)	67
BİLİMSAL ETİK BEYANI.....	85
ÖZ GEÇMİŞ.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

&	:	Ve
%	:	Yüzde
°C	:	Santigrat derece
α	:	Alfa
β	:	Beta
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
Caco-2	:	İnsan kolorektal adenokarsinom hücre hattı
CADESI	:	Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-
CADESI-3	:	Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-3
CADESI-04	:	Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-4
CADLI	:	Köpek atopik dermatit lezyonn indeksi
CCL-2	:	Monosit kemo-çekici protein-1
CCL-5	:	Normal T hücresi ekspresyonu ve salgılanması
CCL-17	:	Timus ve aktivasyon ayarlı kemokin
CCL-28	:	C-C Motif kemokin Ligand 28
CD4+	:	Farklılaşma kümesi 4
CD8+	:	Farklılaşma kümesi 8
DAO	:	Diamin oksidaz
dk	:	Dakika
ELISA	:	Enzim bağlantılı immünosorbent
EGFR	:	Epidermal büyüme faktör reseptörü
FcεRI	:	Yüksek afiniteli IgE reseptörü
GABA	:	Gamma bütirik asit

HNMT	:	Histamin-N-metiltransferaz
HP	:	Haptoglobin
HP-1	:	Haptoglobin-1
HP-2	:	Haptoglobin-2
IFN-g	:	İnterferon gama
IgE	:	İmmünoglobulin E
IL-1β	:	İnterlökin 1 beta
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-4	:	İnterlökin 4
IL-5	:	İnterlökin 5
IL-10	:	İnterlökin 10
IL-12	:	İnterlökin 12
IL-13	:	İnterlökin 13
IL-31	:	İnterlökin 31
kDa	:	Kilodalton
kg	:	Kilogram
KZYA	:	Kısa zincirli yağ asitleri
MCP-1	:	Monosit kemo-çekici protein-1
MHz	:	Megahertz
mL	:	Mililitre
mm	:	Milimetre
ng	:	Nanogram
nm	:	Nanometre
OD	:	Optik yoğunluk
örn	:	Örneğin
PAR	:	Proteaz- aktive reseptör

PAR-2	:	Proteaz-aktive reseptör-2
pH	:	Hidrojenin gücü
pre-HP2	:	Pre haptoglobulin-2
spp	:	Tür
rpm	:	Dakikadaki devir sayısı
TARC	:	Timus ve aktivasyon ayarlı kemokin
TEER	:	Transepitelyal elektriksel direnç
TGF-β1	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1
Th1	:	T yardımcı 1
Th2	:	T yardımcı 2
Th17	:	T yardımcı 17
TJ	:	Tight junctions
TLR	:	Toll-like reseptörler
TNFα	:	Tümör nekroz faktörü alfa
Treg	:	Düzenleyici T hücrelerini
Zot	:	Zonula okludens toksini

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sırtüstü pozisyonndaki normal köpek gastrointestinal kanalının ultrasonografik anatomisi (Penninck ve d'Anjou, 2015).....	32
Şekil 2. T hücre yolları ve deri üzerindeki etkileri (Ural, 2024).	36
Şekil 3. Atopik dermatitte bağırsak mikrobiyomunun deri ve beyin fonksiyonları üzerine etkileri ve etki mekanizmaları (Lee ve diğerleri 2018).	37
Şekil 4. Klinik muayene formu.	40
Şekil 5. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	49
Şekil 6. Atopik dermatitli köpeklerin ırklara göre dağılımı.	51
Şekil 7. Atopik dermatitli köpeklerde CADESI-04 skorları grafiği.....	53
Şekil 8. Kanin atopik dermatit grubu ve sağlıklı grubun deri pH ölçüm değerleri grafiği.	54
Şekil 9. Kanin atopik dermatit grubu ve sağlıklı grubun deri hidrasyon ölçüm değerleri grafiği.	54
Şekil 10. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubu DAO değerleri grafiği.....	58
Şekil 11. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubu zonulin değerleri grafiği.	58

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Alezyonel atopik derinin histopatolojisi (Nuttall ve diğerleri 2013).....	11
Resim 2. Lezyonel atopik derinin histopatolojisi (Nuttall ve diğerleri 2013).....	11
Resim 3. Atopik dermatitli bir köpekte axilla, ventrum ve inguinal bölgelerinde akut eritem (Tez arşivine ait).	13
Resim 4. Tükrük ile deride boyama (Verde, 2016).....	14
Resim 5. Kronik kanin atopik dermatite bağlı hiperpigmentasyon ve alopesi (Verde, 2016).	14
Resim 6. Kronik kanin atopik dermatite bağlı toraksın ventralinde ve dirseğin fleksural yüzeyinde eritem ve likenifikasyon (Verde, 2016).	15
Resim 7. Atopik dermatitli bir köpekte konjuktivit (Tez arşivine ait).....	15
Resim 8. Akut otitis eksterna (Tez arşivine ait).....	16
Resim 9. Normal bağırsak duvar katmanları longitudinal görüntüsü (Mattoon ve diğerleri, 2020).	34
Resim 10. Kan örneği alma işlemi.	43
Resim 11. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Hastanesi kliniklerinde gerçekleştirilen bağırsağın ultrasonografik değerlendirmesi.	44
Resim 12. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Hastanesi kliniklerinde gerçekleştirilen derinin korneometrik değerlendirmesi.	45
Resim 13. Araştırmacının, tez çalışması kapsamında toplanan numuneler üzerinde laboratuvar ortamında gerçekleştirdiği çalışmalardan bir anın fotografik kaydı.	47
Resim 14. ELx800™ (BioTek Instruments, ABD) cihazı, Zonulin ölçüm kiti ve zonulin ölçümü.....	47
Resim 15. Kanin atopik dermatitli Boncuk isimli hastaya ait klinik bulgularını fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü.	55

- Resim 16.** Kanin atopik dermatitli Köpük isimli hastaya ait klinik bulguların fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü. A) Duodenum B) Jejunum C) Kolon.....55
- Resim 17.** Kanin atopik dermatitli Fibi isimli hastaya ait klinik bulguların fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü. A) Duodenum B) Jejunum C) Kolon.....56
- Resim 18.** Kanin atopik dermatitli Paşa isimli hastaya ait klinik bulguların fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü. A) Duodenum B) Jejunum C) Kolon.....56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çevresel risk faktörleri (Nuttall ve diğerleri, 2013).	7
Tablo 2. Kanin atopik dermatitte yer alan sitokinler ve kemokinler (Nuttall ve diğerleri 2013).	10
Tablo 3. Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıkları için önemli ayırıcı tanılar (Hensel ve diğerleri, 2015).....	20
Tablo 4. Favrot kriterleri (Favrot ve diğerleri, 2010).	21
Tablo 5. CADESI-04 skollama formu (Olivry ve diğerleri 2014).	24
Tablo 6. Köpeklerde normal bağırsak duvar kalınlıkları ortalaması (Gladwin ve diğerleri, 2014).....	35
Tablo 7. Favrot Kriterleri (Favrot ve diğerleri, 2010).	41
Tablo 8. CADESI-04 klinik skollamaları (Olivry ve diğerleri 2014).....	42
Tablo 9. Atopik dermatitli köpeklerin demografik verileri.	50
Tablo 10. Atopik dermatitli köpeklerde gözlemlenen klinik bulgular.....	52
Tablo 11. Atopik dermatitli köpeklerde CADESI-04 klinik skollama bulguları.	52
Tablo 12. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubu deri pH ve hidrasyon ölçümlerinin analizlerine ait veriler.	53
Tablo 13. Kanin atopik dermatitli grup ve sağlıklı kontrol grubu bağırsak duvar kalınlıkları analizleri.	57

ÖZET

KANIN ATOPİK DERMATİTTE ZONULİN, DİAMİN OKSİDAZ AKTİVİTELERİ, BAĞIRSAK ULTRASONOGRAFİSİ İLE KLİNİK SKORLAMALAR

BAY G. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmada kanin atopik dermatit tanısı konulan köpeklerde zonulin ve diamin oksidaz (DAO) düzeyleri, abdominal ultrasonografi ile belirlenen bağırsak duvar kalınlıkları (duodenum, jejunum, kolon), epidermal bariyer fonksiyon parametreleri (derinin pH ve hidrasyon düzeyleri) korneometri cihazı ile ölçülerek ve CADESI-04 klinik skorlama sistemine göre değerlendirilerek bağırsak-beyin-deri ekseninde hastalığın sistemik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Hastanesi Küçük Hayvan İç Hastalıkları Polikliniklerine getirilen, farklı ırk, yaş, cinsiyetten; Favrot (2010) kriterlerine göre atopik dermatit tanısı konulan (n=20) köpekler ile bu kriterlere uymayan ve herhangi bir dermatolojik lezyonu bulunmayan sağlıklı kontrol grubunu oluşturan (n=20) köpekler oluşturdu. Çalışma kapsamına alınan köpekler zonulin ve DAO düzeyleri, bağırsak duvar kalınlığı, epidermal bariyer parametreleri yönünden değerlendirildi. Verilerin analizinde Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U ve Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Araştırma kapsamına alınan kanin atopik dermatit grubu ve sağlıklı kontrol grubu köpekler karşılaştırıldı. Zonulin ($p=0,001$) ve DAO ($p=0,001$) düzeylerinde kanin atopik dermatit grubunda anlamlı değişiklikler bulundu. Epidermal bariyer parametreleri verilerine göre pH ($p=0,001$) ve hidrasyon ($p=0,001$) açısından anlamlı değişiklikler bulundu. Ultrasonografik verilere göre kolon duvar kalınlığında ($p=0,001$) anlamlı değişiklikler bulundu. CADESI-04 klinik skorlaması $88,65 \pm 5,63$ olarak bulunmuş olup, bu değer yüksek düzeyde lezyon varlığına işaret etmektedir.

Sonuç: Yapılan araştırma sonucu elde edilen verilere göre, ‘beyin-bağırsak-deri ekseninde’ atopik dermatitli köpeklerde intestinal permeabilite artışına eşlik eden intestinal

mukozal hasarlanma dermatoloji yerine gastroentero-dermatoloji tanımının kullanımının daha doğru olduğunun bir göstergesidir. Bu yönüyle kanin atopik dermatit de dahil olmak üzere farklı birçok gastroentero-dermatolojik bozukluklarda zonulin ve DAO'nun 'beyin-bağırsak-deri ekseninde' biyobelirteç olarak kullanımının doğru olabileceği söylenebilir. Yine intestinal permeabilite artışına yönelik sağaltım planlaması bu istikamette gerçekleştirilmeli klinik bulgular ve hastalık aktivite değişimi ilgili biyobelirteçlerle takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Atopi, Bağırsak, Diamin-oksidad, ultrasonografi, Zonulin.

ABSTRACT

Zonulin, Diamine Oxidase activities, Intestinal Ultrasonography and Clinical Scoring in Canine Atopic Dermatitis

BAY G. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Internal Medicine Program, Master Thesis, Aydın, 2025.

Objective: This study aimed to evaluate the systemic effects of the disease within the context of the gut-brain-skin axis in dogs diagnosed with atopic dermatitis, by measuring serum levels of zonulin and diamine oxidase (DAO), intestinal wall thickness (duodenum, jejunum, colon) via abdominal ultrasonography, and epidermal barrier parameters (skin pH and hydration), as well as by applying the CADESI-04 clinical scoring system.

Material and Methods: The animal material of the study consisted of 20 dogs diagnosed with canine atopic dermatitis based on the Favrot (2010) criteria and 20 healthy dogs without any dermatological lesions, presented to the Small Animal Internal Medicine Clinics of the Veterinary Faculty at Aydın Adnan Menderes University. All dogs were evaluated in terms of serum zonulin and DAO levels, intestinal wall thickness, and epidermal barrier parameters. Statistical analysis was performed using the Shapiro-Wilk test, Mann-Whitney U test, and Chi-square test.

Results: Dogs with canine atopic dermatitis and healthy control dogs were compared. Zonulin ($p = 0.001$) and DAO ($p = 0.001$) levels were significantly higher in the canine atopic dermatitis group. Among epidermal barrier parameters, pH ($p = 0.001$) and hydration ($p = 0.001$) levels showed significant differences. According to ultrasonographic findings, only the colon wall thickness differed significantly between groups ($p = 0.001$). The CADESI-04 clinical score was found to be 88.65 ± 5.63 , indicating a high degree of lesion severity.

Conclusion: According to the data obtained from the conducted research, the intestinal mucosal damage accompanying increased intestinal permeability in atopic dogs within the ‘brain-gut-skin axis’ indicates that the term gastroentero-dermatology would be more appropriate than dermatology alone. In this respect, including canine atopic dermatitis, it can be suggested that zonulin and DAO may be useful as biomarkers in various gastroentero-dermatological disorders

within the brain-gut-skin axis. Furthermore, treatment strategies targeting increased intestinal permeability should be planned accordingly, and clinical findings and changes in disease activity should be monitored using relevant biomarkers.

Key words: Atopy, Diamine-oxidase, Intestine, Ultrasonography, Zonulin.

1.GİRİŞ

Kanin atopik dermatit, genetik yatkınlığı bulunan köpeklerde çevresel alerjenlere karşı gelişen, pruritik ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır (Olivry ve diğerleri, 2001). Atopik dermatitin patogenezi yalnızca immunoglobulin E (IgE) aracılı immün yanıtla sınırlı kalmayıp, cilt bariyeri bozuklukları, mikrobiyal disbiyozis, çevresel tetikleyiciler ve immün sistem yanıtlarındaki düzensizliklerin etkileşimiyle şekillenen kompleks bir süreçtir (Nuttall ve diğerleri, 2013; Gedon ve Mueller, 2018). Kanin atopik dermatit genelde genç yaşta başlar ve çoğunlukla belirtiler yaşam boyu devam eder; tek tip bir hastalık değil, klinik bir sendromdur (Verde, 2016; Gedon ve Mueller, 2018). Kanin atopik dermatitin başlangıcında semptomların genellikle mevsimsel olarak ortaya çıktığı ve zamanla kalıcı hale gelebildiği de rapor edilmiştir (Favrot ve diğerleri, 2010). Pruritus, eritem, ekzoriyasyon ve likenifikasyon kanin atopik dermatitin başlıca bulguları olup, sekonder enfeksiyonların gelişmesi tanıyı güçleştirebilir (Hensel ve diğerleri, 2015; Olivry ve diğerleri, 2015; Hensel, 2021).

Tanı sürecinde detaylı anamnez alınması, fiziksel muayene ve ayırıcı tanıların dışlanması kadar, Favrot ve diğerleri (2010) tarafından geliştirilen tanı kriterleri ile CADESI-04 gibi objektif skorlama sistemlerinin kullanılması önemlidir (Favrot ve diğerleri, 2010; Olivry ve diğerleri, 2014).

Son yıllarda, atopik dermatitin yalnızca bir deri hastalığı değil, sistemik etkiler de gösterebilen kompleks bir durum olabileceğine dair veriler vardır. Bu doğrultuda, “bağırsak-beyin-deri eksen” kavramı ön plana çıkmaktadır. Bu eksen; gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve cilt arasındaki çift yönlü iletişimi tanımlar ve atopik dermatitin sistemik etkilerini anlamaya katkı sunar (Shanahan, 1999; Romijin ve diğerleri, 2008; Chen ve diğerleri, 2021; Ural ve diğerleri, 2017). Mikrobiyal disbiyozis, bağırsak geçirgenliğinde artış ve bu artışa bağlı gelişen sistemik inflamasyonun, ciltteki immün yanıtları etkileyerek atopik dermatitin seyrini ağırlaştırabileceği bildirilmektedir (Lee ve diğerleri, 2016; Fasano, 2012; Kosiewicz ve diğerleri, 2014; O'Neill ve diğerleri, 2016).

Zonulin, intestinal epitel hücreleri arasındaki tight junction (TJ) yapılarının geçici olarak ayrılmasından sorumlu endojen bir protein olup, bağırsak geçirgenliğini düzenleyen biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Fasano ve diğerleri, 2000; Tripathi ve diğerleri, 2009). Zonulin düzeylerindeki artış, intestinal bariyer bütünlüğünün bozulduğunu ve

sistemik inflamasyon riskinin arttığını göstermektedir (Fasano, 2011; Nam ve diğerleri, 2020). Atopik dermatitli köpeklerde yapılan çalışmada, zonulin düzeylerinin yüksek olduğu ve probiyotik uygulamalarının zonulin düzeylerini düşürerek klinik semptomları hafiflettiği gösterilmiştir (Ural ve diğerleri, 2021).

Bununla birlikte, diamin oksidaz (DAO), histamin ve diğer biyojenik aminlerin metabolizmasında görev alan, özellikle insan ve memelilerin üst ince bağırsak mukozasındaki kromafin hücrelerinde sentezlenen ve hücre dışı histaminin yıkımını sağlayan bir enzimdir. Bu işlevi sayesinde, alerjik reaksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir (Sattler ve Lorenz, 1990; Öztekin, 2024). DAO eksikliği veya aktivite düşüklüğü, dokularda histamin birikimine neden olarak kaşıntı, inflamasyon ve atopik dermatit semptomlarının şiddetlendirebilir (Zapolskiy ve diğerleri, 2022). Dolayısıyla, zonulin ve DAO, kanin atopik dermatitte bağırsak-beyin-deri eksen ve sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçler olarak görülmektedir.

Atopik dermatitte bağırsak geçirgenliğindeki değişimlerin değerlendirilmesinde sadece biyokimyasal belirteçler değil, aynı zamanda ultrasonografi gibi non-invaziv görüntüleme teknikleri de kullanılabilir. Abdominal ultrasonografi, bağırsak duvar kalınlığı, katmanlaşma ve segmental yapıların değerlendirilmesine olanak tanır (Mattoon ve diğerleri, 2020). Gıda alerjisi ve atopik dermatitte intestinal bariyer disfonksiyonu önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Sampson ve McCaskill, 1985; Kino ve diğerleri, 2002). Kino ve diğerlerinin (2002) yaptığı çalışmada, atopik dermatitli ve gıda alerjisi olan bebeklerde, jejunumda duvar kalınlaşması saptanmış ve bu bulgunun, alerjen eliminasyonu sonrası kaybolduğu gösterilmiştir. Ayrıca, eliminasyon sonrası yapılan provokasyon testinde duvar kalınlığı yeniden artmış ve eşzamanlı kutanöz lezyonlar gözlenmiştir. Bu durum, intestinal ultrasonografinin atopik hastalıklarda tanı ve izlem açısından potansiyel bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda atopik dermatitli köpeklerde duodenum, jejunum ve kolon segmentlerine ait bağırsak duvar kalınlıkları ultrasonografik olarak değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak, lokal inflamatuvar değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında; kanin atopik dermatitte zonulin ve DAO düzeyleri ile duodenum, jejunum ve kolon segmentlerine ait bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ve bu parametrelerin CADESI-04 skoru ile ilişkisi araştırılmıştır. Ek olarak, epidermal bariyer fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla deri pH'ı ve hidrasyon düzeyleri ölçülmüştür. Aynı zamanda, bağırsak-beyin-deri eksen çerçevesinde

kanin atopik dermatitin çok yönlü etkileri incelenerek, hastalığın yönetiminde yenilikçi biyobelirteçler ve görüntüleme parametrelerinin tanısal ve klinik etkinliği değerlendirilecektir

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kanin Atopik Dermatitin Tanımı ve Etiyolojisi

Kanin atopik dermatiti, genetik olarak yatkın köpeklerde çevresel alerjenlere karşı gelişen, inflamatuvar ve pruritik bir cilt hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık genellikle çevresel alerjenlere (örneğin polenler, ev tozu akarları ve küf sporları) karşı üretilen immünoglobulin E (IgE) antikorları ile ilişkilidir (Olivry ve diğerleri 2001). Atopi terimi, aslında "garip hastalık" anlamına gelmekte olup, alerjenlere karşı gelişen genetik yatkınlık eğilimini tanımlamak için kullanılmıştır. Bu terim, insanlarda olduğu gibi köpeklerde de IgE aracılı alerjik reaksiyonları ifade etmektedir (Halliwell 2006).

Atopi, 1923 yılında Coca ve Cooke tarafından, insanlarda yılın belirli bir döneminde, özellikle de ilkbaharda ortaya çıkan ve süregelen solunum belirtileriyle seyreden bir hastalığı tanımlamak üzere ortaya atılmıştır. Genellikle "saman nezlesi" olarak adlandırılan bu durum, ısıya dayanıklı olan ve Prausnitz- Kustner testi ile normal bireylere aktarılabilen bir reajinik antikor ile ilişkilendirilmiştir (Arcique ve Bajwa 2020). 1966 yılında Ishizaka ve diğerleri, reajinik antikorun, IgE olduğunu belirledi (Ishizaka ve diğerleri, 1966). İnsanlarda önemli bir dermatolojik problem olan atopik dermatit köpekler içinde benzer durum teşkil etmektedir (Ural ve diğerleri 2021).

Günümüzde atopik dermatit olarak kabul ettiğimiz durumlar köpeklerde uzun zamandır bilinmektedir. Köpeklerin alerjik egzamadan mustarip olduğu ilk olarak 1930'larda ortaya çıkmıştır, ancak bu ilk çalışmalar gıda alerjenleriyle sınırlıydı (Nutall ve Diğerleri 2013). İnsan alerji uzmanı olan Wittich (1941) rinit, konjuktivit pruritus ve eksskoryasyon gibi klinik belirtileri olan bir köpeği teşhis ve tedavi etmiştir. Bu, köpeklerde atopinin ilk belgelenmesiydi. İlginç bir şekilde, köpek insanlarda tanımlanan tabloya benzer bir tablo sergilemiştir (Wittich 1941; Arcique ve Bajwa 2020). İlk olarak solunum yolu hastalığı ve atopi tanısını ilişkilendiren Schwartzman (1967) ve meslektaşları olmuştur. Atopik köpeklerin alerjenlerin solunmasının ardından hassaslaştığını, alerjen maruziyetinin ardından alerjene özgü IgE'lerin mast hücrelerine bağlanarak histamin ve diğer aracılardan salınımını tetikleyeceğini öne sürmüşlerdir (Nutall ve Diğerleri 2013).

Kanin atopik dermatite ilişkin bu alerjen merkezli bakış açısı uzun yıllar boyunca devam etti. 1970'lerden bu yana yayınlanan çok sayıda çalışma, kanin atopik dermatite ilişkin bilgilerimizi büyük ölçüde genişletti (Nutall ve Diğerleri 2013). Tarihsel olarak, kanin atopik dermatiti, "alerjik inhalant dermatit" veya "atopik hastalık" olarak da adlandırılmıştır. Ancak 1990'lı yıllardan itibaren, hastalığın daha karmaşık olduğu ve yalnızca solunum yolu ile alınan alerjenlere bağlı olmadığı anlaşılmaya başlanmasıyla "köpek atopik dermatiti" terimi daha spesifik ve tercih edilen bir tanım haline gelmiştir (Patterson ve Sparks 1962).

2001 yılında, bir Amerikan Veteriner Dermatoloji Koleji, kanin atopik dermatitin klinik özellikleri, immünolojisi ve yönetimine ilişkin ilk kapsamlı incelemeyi sundu. Bu grup, daha sonra Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Uluslararası Komitesi haline gelen Kanin Atopik dermatiti için Uluslararası birliğe dönüşmüştür. Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Uluslararası Komitesi alt komiteleri, patogenezi, klinik tanı, alerji testi, alerjene özgü immünoterapi ile ilgili bilimsel ve klinik araştırmaları koordine etmeye ve gözden geçirmeye devam etmektedir (Nutall ve Diğerleri 2013).

2.1.1.Epidemiyoloji ve Predispozan Faktörler

Kanin atopik dermatit, en yaygın olarak çevresel alerjenlere karşı yönlendirilen IgE artışı ile karakterize klinik özelliklere sahip genetik olarak yatkın bir inflamatuvar ve kaşıntılı alerjik cilt hastalığı olarak tanımlanmıştır (Halliwell, 2006). Bununla birlikte, kanin atopik dermatitin, bağışıklığın düzensiz olması, alerjik hassasiyet, cilt bariyeri kusurları, mikrobiyal kolonizasyon ve çevresel faktörleri içeren kompleks ve çok faktörlü bir hastalık olduğu da kabul edilmiştir (Nutall ve Diğerleri 2013). Klinik olarak, kanin atopik dermatiti, farklı organ sistemlerini etkileyebilmekte ve dermatit, rinit veya konjunktivit gibi farklı şekillerde kendini gösterebilmektedir (Halliwell ve Schwartzman, 1971; Halliwell ve Kunkle, 1978). Bununla birlikte, bazı köpeklerde atopik dermatite benzer klinik belirtiler bulunmasına rağmen IgE yanıtı tespit edilemeyebilir. Bu durumda "atopik benzeri dermatit" olarak tanımlanır ve hastalık, tüm klinik kriterleri karşılama bile alerji testlerinde negatif sonuç verebilir (Marsella ve diğerleri 2006). IgE, atopik dermatitte önemli olmasına rağmen, son çalışmalar atopik dermatitin her zaman IgE aracılı olmadığını göstermiştir (Koch, 2015).

Genetik yatkınlık, kanin atopik dermatitinin gelişiminde kritik bir faktördür ve bazı köpek ırklarında hastalığın daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, hastalığın kalıtsal bir

bileşeni olduğunu düşündürmektedir (Schnelle, 1933). Ek olarak, epidermal bariyer fonksiyonundaki bozukluklar da hastalığın etiyolojisinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu durum, çevresel alerjenlerin cilde daha kolay nüfuz etmesine ve immün sistemin aşırı reaksiyon vermesine neden olmaktadır (Marsella ve diğerleri 2006).

2.1.1.1.Kanin Atopik Dermatitte Irk ve Genetik Yatkınlık

Kanin atopik dermatit, dünya genelinde oldukça yaygındır ve köpek popülasyonunun yaklaşık %10–15'ini etkilemektedir (Gedon ve Mueller, 2018; Nuttall ve diğerleri, 2013). Atopik dermatitin genetik geçiş gösterdiğini düşündüren birçok ırk ilişkisi tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada Labrador Retriever, Golden Retriever, West Highland White Terrier, İngiliz Springer Spaniel, Chinese Shar Pei, Bull Terrier, Bichon Frisé ve Tibet Terrier ırklarının atopik dermatit gelişimi açısından istatistiksel olarak daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir. Buna karşılık, melez köpeklerde atopik dermatit prevalansının daha düşük olduğu belirtilmiştir (Zur ve diğerleri, 2002). Coğrafi farklılıklar da göz önüne alındığında, İsviçre'de West Highland White Terrier, Boxer, Fransız Bulldog, Macar Vizsla, Bull Terrier, Rodezya Ridgeback ve Basset Hound gibi ırkların yatkın olduğu bildirilmiştir (Nuttall ve diğerleri, 2013).

Alman Çoban köpeklerinde atopik dermatit gelişimi ile kromozom 27'de bulunan ve plakofilin-2 üretimiyle ilişkili genler arasında anlamlı bir bağlantı saptanmıştır. Plakofilin-2; epitel ve bağışıklık hücrelerinde eksprese edilen yapısal bir proteindir ve bu gen bölgesindeki varyasyonların hastalığa yatkınlığı artırabileceği düşünülmektedir (Tengvall ve diğerleri, 2013). Benzer şekilde, Fransız Bulldog ve Shar Pei ırklarının hastalığı daha erken yaşta geliştirme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (Verde, 2016).

Genetik düzeyde ise atopik dermatite yatkın bireylerde bazı immün sistemle ilişkili genlerde bozulmalar saptanmıştır. Bunlar arasında interlökin 4'ü (IL-4) kodlayan genin anormal ekspresyonu, IL-12 reseptör geninde mutasyonlar, IgE için yüksek afiniteli reseptörün beta alt birimindeki polimorfizmler ve mast hücre enzimleri ile ilişkili genetik varyasyonlar yer almaktadır (Arcique ve Bajwa, 2020).

2.1.1.2.Çevrenin Kanin Atopik Dermatit Üzerine Etkisi

Kanin atopik dermatitin genetik altyapısı vardır, ancak bu patogenezi açıklamaya yetmez atopik dermatit çevresel risk faktörleri ile de ilişkilidir. Kanin atopik dermatit için bazı risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (Nuttall ve diğerleri 2013).

Tablo 1. Çevresel risk faktörleri (Nuttall ve diğerleri, 2013).

Çevresel Risk Faktörleri	
Arttıran	Şehir hayatı Yüksek insan nüfus yoğunluğu Yıllık ortalama yağış artışı 8 ila 12 haftalıkken evlat edinme Genç sağlıklı köpeklerin düzenli yıkanması
Azaltan	Kırsal yaşam Diğer hayvanlarla yaşamak Ormanda yürüyüş
Etkisi olmayan	Cinsiyet Doğum dönemi Ev çevresi Aşılama Antiparaziter uygulama

2.1.1.3.Cilt Bariyeri Kusurları

Kanin atopik dermatitin patogenezinde deri bariyeri bozukluklarının önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Marsella ve diğerleri, 2011). Dıştan içe teorisine göre epidermisteki yapısal bozulmalar, alerjenlerin penetrasyonunu artırarak immün sistemi daha fazla uyarabilir (Santoro ve diğerleri, 2015; Koch, 2015). Bu bariyer defekti, filaggrin ekspresyonundaki azalma ve kaspaz-14 gibi proteinlerdeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Marsella ve diğerleri, 2016; Cobiella ve diğerleri, 2019). Ayrıca seramid kompozisyonundaki bozulmalar, stratum korneumun bütünlüğünü zayıflatmakta ve transepidermal su kaybını artırmaktadır (List ve diğerleri, 2003; Fanton ve diğerleri, 2017).

Yapılan çalışmalarda, atopik dermatitli köpeklerde pH, hidrasyonundaki azalma ve trans epidermal su kaybı değerlerinde yükselme gibi deri bariyer parametrelerindeki değişikliklerin

kutanöz disbiyozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bradley ve diğerleri, 2016; Santoro ve Hoffmann, 2016; Ural ve diğerleri, 2018). Deri bariyerini bozan sık banyo gibi dış etkenler de hastalık riskini artırabilirken, topikal lipid kompleksleri ve esansiyel yağ asitlerinin destekleyici etkileri bildirilmektedir (Picco ve diğerleri, 2008; Nutall ve diğerleri, 2013).

2.1.2.Kanin Atopik Dermatitin Patofizyolojisi

Kanin atopik dermatitin temel patofizyolojik mekanizması, çevresel alerjenlerin deriden geçişi sonrası duyarlılaşmış hayvanlarda IgE antikorlarının üretimi ile başlar. Bu antikorlar, mast hücrelerinin yüzeyine bağlanarak alerjenle karşılaştıklarında mast hücre degranülasyonunu tetikler. Bu süreç, çeşitli mediatörlerin salınımına ve inflamatuvar yanıtın başlamasına yol açar (Patterson ve Sparks 1962). IgE'nin mast hücrelerine bağlanması ve alerjenle tekrar karşılaşma sonrası mast hücrelerinden histamin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınması, hastalığın klinik belirtilerine neden olur. Kanin atopik dermatitin patogenezinde bağışıklık sisteminin karmaşık düzenleyici mekanizmaları rol oynar ve bu mekanizmalar hastadan hastaya farklılık gösterebilir (Olivry ve diğerleri 1996, Nuttall ve diğerleri 2002).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle epidermal bariyer fonksiyon bozukluğunun ve perkutanöz alerjen penetrasyonunun hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, immünolojik açıdan farklı T yardımcı hücre popülasyonlarının sitokin profilleri, hastalığın klinik seyrinde belirleyici bir etken olarak kabul edilmektedir (Marsella ve diğerleri 2006). Sonuç olarak, Kanin atopik dermatitin etiyolojisi genetik yatkınlık ve çevresel alerjenlerin etkileşimi ile şekillenmekte olup, bireysel farklılıklar nedeniyle hastalığın seyri ve şiddeti değişkenlik göstermektedir (Nuttall ve diğerleri 2002).

2.1.3.Hücre Sitokin ve Kemokin Profilleri

2.1.3.1.Sistemik İmmün Yanıt ve Hücresel Mekanizmalar

Kanin atopik dermatide, klinik belirtilerin oluşumuna yol açan çok sayıda immünolojik ve inflamatuvar mekanizma tanımlanmıştır. Son araştırmalar, keratinositlerdeki Toll-like

reseptörler (TLR) ve proteaz-aktive reseptör-2 (PAR-2) aktivasyonunun, atopik dermatit ile ilişkili semptomları başlatan ve sürdüren sitokin ve kemokin üretimini tetiklediğini ortaya koymaktadır. Atopik dermatitin gelişimi hem deri hem de dolaşımdaki lenfosit popülasyonlarındaki değişikliklerle ilişkili olup; bu yanıtlar yalnızca T yardımcı 2 (Th2) değil, aynı zamanda Th1, Th17 ve düzenleyici T hücrelerini (Treg) de içeren karmaşık bir sitokin üretimiyle karakterizedir. Buna ek olarak, mikroyarray gen ekspresyon analizleri, atopik dermatitte yalnızca sitokinlerin değil, aynı zamanda inflamasyonda rol oynayan kalsiyum bağlayıcı protein S100A8, serum amiloid A ve proteaz inhibitörleri gibi sitokin dışı faktörlerin de önemli rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca, epidermal bariyer oluşumu, doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri, hücre döngüsü ve apoptoz ile ilgili genlerdeki değişiklikler de hastalığın patogeneze katkıda bulunmaktadır. Tüm bu bulgular, kanin atopik dermatitin immünolojik açıdan oldukça karmaşık bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (Arcique ve Bajwa, 2020).

Başlangıçta, kanin atopik dermatitin Th2 ile ilişkili bir hastalık olduğu varsayılmıştır, çünkü Th2 yanıtları IgE üretimine ve alerjik reaksiyonlara aracılık etmektedir. Ancak daha sonra, kronik lezyonlarda hücre aracılı inflamasyona aracılık eden Th1 baskın bir model olduğu gösterilmiştir. Kanin atopik dermatit, bir Th2/Th1 dengesizliğini yansıtmaktan ziyade, erken humoral Th2 tipi inflamasyondan kronik Th1 tipi hücre aracılı inflamasyona doğru bir ilerleme gösteriyor gibi görünmektedir. Hastalığın erken evresi Th2 ağırlıklı bir yanıtla karakterize iken, kronikleşme ile Th1 baskın inflamasyon gelişir. Treg hücrelerinin işlev kaybı, IL-10 ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta 1 (TGF- β 1) düzeylerinde azalma ile ilişkilidir. Ayrıca IL-31'in atopik dermatitteki kaşıntı üzerindeki rolü dikkat çekmektedir (Arcique ve Bajwa, 2020; Nutall ve diğerleri, 2013).

Atopik dermatitte sitokin profili akut ve kronik evrelerde Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu farklılaşma, atopik dermatitin zamanla immünolojik yanıt açısından değişkenlik gösterdiğini ortaya koyar (Gedon ve Mueller 2018; Arcique ve Bajwa 2020).

Tablo 2. Kanin atopik dermatitte yer alan sitokinler ve kemokinler (Nuttall ve diğerleri 2013).

Akut atopik dermatitle ilişkili sitokinler ve kemokinler	Kronik atopik dermatitle ilişkili sitokinler ve kemokinler
• IL-4 • IL-5, • IL-13 • IL-31 • MCP-1 (monosit kemo-çekici protein-1 / CCL-2) • RANTES (aktivasyon üzerine düzenlenir, normal T hücresi eksprese edilir / CCL-5) • TARC (timus ve aktivasyon ayarlı kemokin / CCL-17)	• IL-1b • IL-2, • IL-12 • IL-31 • IFN-g (interferon gama) • TNFa (tümör nekroz faktörü a) CCL28

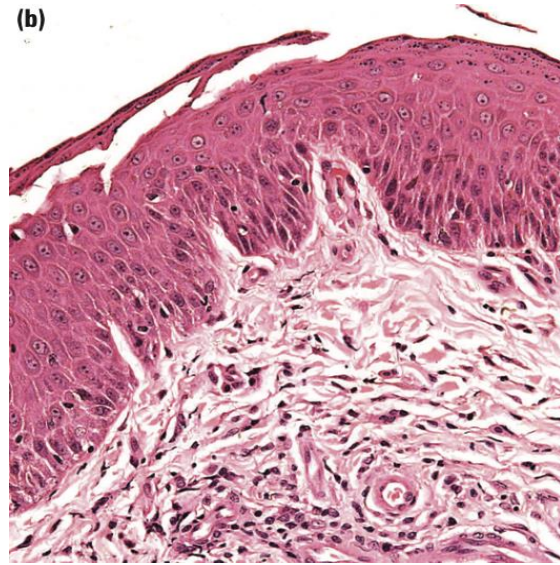
2.1.3.2.Deri Lezyonları ve Lokal İmmün Yanıt

Mikroorganizmalar ve mikrobiyal metabolitler, inflamatuvar hücreleri çekerek ve aktive ederek bağışıklık yanıtlarını harekete geçirir (Nuttall ve diğerleri, 2013). Epidermal antijen sunan hücreler, alerjene özgü IgE ile alerjenleri yakalar ve daha sonra dermise ve bölgesel lenf yumrularına göç eder. Mikrobiyal ürünler ve immün hücre türevi inflamatuvar araçlar keratinositleri aktive eder ve sonuç olarak daha çok kemokin ve sitokin salgılanır. Alerjene özgü IgE ile kaplı dermal mast hücreleri, temas sonrası histamin ve proinflamatuvar mediatörler salgılar. Eozinofillerin degranülasyonu da doku hasarına katkı sağlar. T yardımcı hücreler (özellikle Th2) tarafından salınan sitokinler, IgE üretimi ve eozinofil aktivasyonu ile kaşıntı ve inflamasyonu destekler (Marsella ve diğerleri 2011; Olivry ve diğerleri 2015).

Lezyonsuz atopik deride deri (Resim 1), lenfositler, monositler, dendritik hücreler ve mast hücrelerinin seyrek yüzeysel perivasküler infiltratlar ve hafif epidermal spongiyoz gözlenirken, lezyonlu (Resim 2) deride ilerleyici epidermal spongiyoz, akantoz, hiperkeratoz ve yoğun hücrel infiltrasyon belirgindir. CD4+, CD8+ T hücreleri, monositler, eozinofiller, mast hücreleri ve plazma hücreleri yer alır (Nuttall ve diğerleri, 2013).



Resim 1. Alezyonel atopik derinin histopatolojisi (Nuttall ve diğ erleri 2013).



Resim 2. Lezyonel atopik derinin histopatolojisi (Nuttall ve diğ erleri 2013).

Mast hücreleri, alerjenle karşılaştıklarında ani ve geç faz inflamatuvar reaksiyonları başlatan önceden sentezlenmiş mediatörleri salgılar. Bu hücreler, atopik dermatitin sık gözlendiği kulak kepçesi, ventral ve interdigital bölgelerde yoğunlaşır. Üzerlerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc RI), alerjene karşı duyarlılığı artırır. Aynı reseptör, epidermal Langerhans hücrelerinde de bulunarak alerjen sunumunu kolaylaştırır ve minimal miktarda alerjene karşı dahi yanıt gelişmesine neden olur (Nuttall ve diğ erleri, 2013).

2.1.4.Klinik Belirtiler

Kanin atopik dermatit tek tip bir hastalık değil, klinik bir sendromdur (Verde, 2016). Klinik belirtiler çoğunlukla 6 ay ile 3 yaş arasında ortaya çıkmakta ve hastanın yaşamı boyunca devam edebilmektedir (Favrot, 2009; Verde, 2016). Literatürde hastalıkla ilişkili bir cinsiyet predileksiyonu tanımlanmamıştır (Olivry ve diğerleri, 2015). Olguların yaklaşık %30'unda klinik belirtilerin mevsimsel özellik gösterdiği ve çevresel alerjenlerle bağlantılı olduğu belirtilmektedir; ancak bazı köpeklerde belirtiler tüm yıl boyunca devam edebilmektedir (Verde, 2016). Kanin atopik dermatitin başlangıcında semptomların genellikle mevsimsel olarak ortaya çıktığı ve zamanla kalıcı hale gelebildiği de rapor edilmiştir (Favrot ve diğerleri, 2010). Toz akarları ya da gıdaya bağlı atopik dermatitte ise belirtiler çoğu zaman yıl boyu gözlenmektedir (Verde, 2016).

Atopik dermatitin cilt lezyonları, alerjen türü ve hastalığın süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Olivry ve diğerleri, 2015). Atopik dermatitin erken döneminde herhangi bir lezyon olmaksızın kaşıntı (sine materia pruritus) en belirgin semptomdur (Verde, 2016). Pek çok olguda tekrarlayan deri veya kulak enfeksiyonları ya da izole kaşıntı şikâyeti ile başvurulmaktadır (Olivry ve diğerleri, 2015). Kaşıntı davranışları; tırmalama, aşırı yalama, sürtünme ve anüs bölgesini yere sürme (kızaklama) gibi çeşitli formlarda gözlemlenebilir (Heinrich ve diğerleri, 2019). Kanin atopik dermatitin başlangıcında çoğu zaman mevsimsel kaşıntı bildirilse de bu durum yaşanan iklim koşulları ve çevresel etmenlere göre değişkenlik gösterebilir. Köpek sahipleri genellikle kaşıntı süresinin her yıl arttığını, zamanla belirtilerin kalıcı hale geldiğini ifade etmektedir (Hensel, 2021). Hastalığın ilk evrelerinde kaşıntı hafif düzeyde olabilir (örneğin 1–10 arası ölçekte 4–5 düzeyinde), ancak süreç ilerledikçe ve sekonder enfeksiyonlar (örneğin bakteriyel veya mantar) ya da diğer tetikleyici unsurlar (gıda, ektoparazitler, iritan maddeler) eklendikçe kaşıntı şiddetinde artış gözlenmektedir (Verde, 2016).

Kanin atopik dermatitte, sıklıkla etkilediği bölgeler (Resim 3) arasında yüz, kulak kepçesi, göğüs altı (ventrum), koltuk altı (aksilla), kasık bölgesi, anüs çevresi (perineum) ve arka bacakların iç yüzü yer almaktadır. Ancak bu bölgelerin etkilenme şekli köpeğin ırkına göre değişiklik gösterebilir (Griffin ve DeBoer, 2001). Hastalık ilerledikçe, sürekli kaşımaya bağlı travmatik lezyonlar, kronik inflamasyon ve sekonder enfeksiyonlarla daha karmaşık bir hale gelebilir (Hensel ve diğerleri, 2015).



Resim 3. Atopik dermatitli bir köpekte axilla, ventrum ve inguinal bölgelerinde akut eritem (Tez arşivine ait).

Komplike olmayan olgularda, kaşıntıya bağlı olarak eritem (Resim 6), tükürük ile deride boyanma (Resim 4), kendini kendine indüklenen alopesi (Resim 5) ve lezyonel bölgelerde ekskoriasyonlar (Resim 6) gözlemlenir. Zamanla bu lezyonlara likenifikasyon (Resim 6) ve hiperpigmentasyon (Resim 5) eşlik eder (Hensel, 2021). Başlangıç evresinde gözlenen lezyonlar arasında eritem, papül, püstül, kabuk, epidermal kolaretler ve maküller bulunabilir. Bu lezyonlar bazı olgularda sekonder bakteriyel enfeksiyonların ardından da ortaya çıkabilmektedir (Verde, 2016; Olivry ve diğerleri, 2015; Hensel, 2021). Akut evrede gözlenen bu lezyonlar zamanla skuamöz hale dönüşebilir ve papülopüstüler döküntülerle karakterize olabilir (Verde, 2016; Olivry ve diğerleri, 2015). Özellikle patilerini yalayan köpeklerde, akral yalama dermatiti ya da yüzeysel piyotratmatik lezyonlar gelişebilir (Hensel, 2021).



Resim 4. Tükrük ile deride boyama (Verde, 2016).



Resim 5. Kronik kanin atopik dermatite bağılı hiperpigmentasyon ve alopesi (Verde, 2016).



Resim 6. Kronik kanin atopik dermatite bağı toraksın ventralinde ve dirseğin fleksural yüzeyinde eritem ve likenifikasyon (Verde, 2016).

Kanin atopik dermatitte bazen dermatolojik lezyonlarla eşzamanlı olarak konjunktivit (Resim 7) ve rinit gibi mukozal belirtiler de görülebilir. Bu durumlara lakrimasyon, oküler konjesyon ve hapşırık gibi bulgular eşlik edebilir (Olivry ve diğerleri, 2015; Hensel, 2021). Kanin atopik dermatitte sekonder gelişen *Malassezia* enfeksiyonları sıklıkla intertriginöz bölgelerde (interdigital aralıklar, aksilla, yüz kıvrımları, ventral boyun ve kulaklar) lokalize olur. Bu bölgelerde kızarıklık, yağlı eksudat ve pullanma ile kendini gösterir (Hensel, 2021).



Resim 7. Atopik dermatitli bir köpekte konjunktivit (Tez arşivine ait).

Kanin atopik dermatit ile ilişkili olarak bilateral otitis eksterna (Resim 8) oldukça yaygındır. Hastalık nadiren tek taraflı seyreder. Otitis eksterna genellikle kulak kepçesinin iç yüzeyi ve dış kulak kanalının vertikal kısmını etkiler. Erken evrede yalnızca kaşıntı ve hafif eritem gözlemlenir (Hensel, 2021).



Resim 8. Akut otitis eksterna (Tez arşivine ait).

Atopik dermatitli köpeklerin bir kısmında aynı zamanda gıda alerjisi, pire alerjisi ya da kontakt dermatit gibi diğer alerjik hastalıklara yatkınlık gözlemlenebilir. Bazı ırklar (örneğin West Highland White Terrier, Alman Çoban Köpeği), sekonder bakteriyel enfeksiyonlara (%66) ve Malassezia enfeksiyonlarına (%33) karşı daha duyarlı bulunmuştur. Bu durum, cilt bariyer bütünlüğündeki bozulma, genetik yatkınlık ve immün sistem yanıtlarındaki farklılıklara bağlanmaktadır. Ayrıca, olguların %13 ila %30'unda çevresel ve gıda kaynaklı alerjenlerin eş zamanlı olarak etkili olduğu bildirilmiştir. Atopik dermatitli köpeklerde dermatolojik lezyonlara ek olarak gastrointestinal belirtiler (örneğin dışkılama sıklığında artış, yumuşak kıvamlı dışkı, abdominal şişkinlik) ve östrus döngüsünde değişiklik gibi kutanöz olmayan belirtiler de görülebilir (Verde, 2016).

2.1.5.Tanı Yöntemleri

Kanin atopik dermatit, genetik olarak yatkın köpeklerde çevresel alerjenlere karşı gelişen, inflamatuvar ve pruritik bir cilt hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalığın patogenezinde çevresel alerjenlere (örneğin polenler, ev tozu akarları ve küf sporları) karşı üretilen IgE antikoru rol oynar (Olivry ve diğerleri, 2001). Kanin atopik dermatit tanısı için kesin bir test yoktur ve spesifik bir belirleyicisi olmadığından kesin tanı koymak her zaman kolay değildir (DeBoer ve Hillier, 2001; Verde, 2016). Bu nedenle, teşhis sürecinde hasta sahibinden alınan ayrıntılı anamnez ve sistematik, detaylı bir klinik muayene yapmak büyük önem taşımaktadır (DeBoer ve Hillier, 2001). Bunun yanı sıra, bazı dermatolojik hastalıklar klinik olarak kanin atopik dermatit ile benzerlik gösterebildiğinden, doğru tanıyı koymak için ayırıcı tanı büyük önem arz etmektedir (Barılı ve Pekmezci, 2018). Kanin atopik dermatitin tanısı, laboratuvar testlerinden çok, alınan detaylı anamnez, klinik muayene ve ayırıcı tanıların dışlanması ile koyulur. (Olivry ve diğerleri, 2010).

Kanin atopik dermatitin kesin teşhisinin zorluğu göz önünde bulundurularak, Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Uluslararası Komitesi'ne bağlı bir çalışma grubu, klinisyenler ve araştırmacılar için tanısal süreci kolaylaştırmaya yönelik bazı pratik kriterler belirlemiştir. Bu rehber üç temel yaklaşımı içermekte olup, tanı sürecini yönlendirmede önemli bir rol oynamaktadır. Öncelikle, kanin atopik dermatit ile benzer klinik belirtiler gösteren veya hastalıkla paralellik taşıyan diğer deri hastalıklarının ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (Olivry ve diğerleri, 2015). Ardından, hastanın detaylı anamnezi ve klinik semptomları dikkatle değerlendirilmelidir. Bu aşamada, tanıya yardımcı olması açısından Favrot (2010) kriterleri sıkça başvurulmuş bir yol gösterici olarak kullanılmaktadır (Olivry ve diğerleri, 2015). Favrot kriterlerinden önce veteriner dermatolojide tanısal yaklaşımı standartlaştırmak amacıyla Willemse ve Prelaud gibi farklı kriter setleri de geliştirilmiştir (Willemse, 1986; Prelaud ve diğerleri, 1998). Son olarak, alerjene özgü IgE serolojisi ve intradermal alerji testi gibi yöntemler yardımıyla hastanın duyarlılık durumu değerlendirilmelidir. Bu testler, klinik pratikte “geleneksel alerji testleri” olarak da adlandırılmaktadır (Olivry ve diğerleri, 2015). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına yer alan İntestinal Permabilite Ölçüm Merkezinde alerji testleri uzun yıllardır öncü olarak gerçekleştirilmektedir.

Kanin atopik dermatit tanısının doğru koyulabilmesi için, bu yönergelerden bir tanesine dayanmanın yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, tanı yaklaşımlarının bir arada kullanılması en güvenilir sonuçları sağlayacaktır (Olivry ve diğerleri, 2015).

Klinik anamnezi atopik dermatiti düşündüren köpeklerde kesin tanıya ulaşmak için şu adımlarda takip edilebilir (Verde, 2016): Hastadan alınan anamnez ile fiziksel ve dermatolojik muayene bulguları doğrultusunda ayırıcı tanılar belirlenmelidir. Ardından, hastanın Favrot (2010) tarafından tanımlanan tanı kriterlerinden en az beşini karşılayıp karşılamadığı değerlendirilmelidir. Bu kriterlerin karşılanması, atopik dermatit tanısını destekler. Devamında, kaşıntının olası diğer nedenlerinin dışlanması amacıyla bazı temel dermatolojik testlerin yapılması veya terapötik denemelere başvurulması önerilmektedir. Özellikle *Sarcoptes scabiei* ve *Demodex spp.* gibi ektoparazitlerin neden olduğu akar istilası ile birlikte, sekonder piyoderma ve *Malassezia spp.* gibi mayaların aşırı çoğalmasının dışlanması gerekmektedir. Bu süreçte hastanın iç ve dış parazitlere (örneğin pire) karşı etkin bir şekilde korunup korunmadığı da doğrulanmalıdır. Son olarak, eliminasyon diyeti uygulanarak diyet bileşenlerinin pruritus ve diğer klinik semptomlardaki etkisi değerlendirilebilir. Bu diyetle verilen yanıt, potansiyel gıda alerjilerinin ortaya çıkarılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu adımları takip ederek belirti ve/veya kaşıntıda önemli bir iyileşme görülmediyse ve hastada Favrot'un (2010) kriterlerinden en az 5 tanesi varsa, hastaya %85,4 duyarlılık ve %79,1 özgüllük ile kanin atopik dermatit tanısı konabilir (Verde, 2016).

Klinik belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel alerjenleri tanımlamak için intradermal veya serolojik enzim bağlantılı immünosorbent (ELISA) alerjen testi yapılabilir. İntradermal veya serolojik testte pozitif sonuçlar elde edilirse ve bunlar epidemiyolojik özelliklere ve hasta geçmişine uygunsa, immünoterapi önerilebilir (Verde, 2016).

Alerjene özgü IgE serolojisi ve/veya intradermal testler birincil tanı kriteri olarak kullanılmamalıdır (Koch, 2015). Çoğu normal ve atopik köpek pozitif çıkarak testin spesifitesini düşürmektedir. Kanin atopik dermatitin teşhisi için serolojik veya intradermal test kullanmak tanıda yanlışlığa sebep olabilir. Ancak testler şunlar için kullanılabilir: (i) hastalığın alerjen spesifik IgE ile ilgili olup olmadığını belgelemek, (ii) alerjen önleme müdahalelerini uygulamak (örn. toz, mite eliminasyonları), ve/veya (iii) immunoterapide kullanılacak alerjenleri seçmek (Müller, 2010; Hensel ve diğerleri 2015).

2.1.6.Ayırıcı Tanı

Kaşıntı şikayetiyle gelen bir köpeğin doğru şekilde değerlendirilip kesin tanıya ulaşılabilmesi; dikkatli bir fiziksel muayene, tanısal testlerin yapılması, tedaviye verilen yanıtların gözlemlenmesi ve ayırıcı tanılarının adım adım elenmesini içeren sistematik bir süreci gerektirir (Hensel ve diğerleri, 2015). Köpeklerde pire kaynaklı lezyonlar farklı klinik tablolarda kendini gösterebilse de pire alerjik dermatitine özgü kaşıntı genellikle lumbosakral alan, arka uylukların iç yüzeyi ve kuyruk kökü çevresinde yoğunlaşır (Bruet ve diğerleri, 2012). Ancak bu belirtiler tüm pire alerjik dermatit olgularında mevcut olmayabilir; çünkü semptomların şiddeti genellikle vücuttaki pire sayısına da bağlıdır. Atopik dermatit yönünden değerlendirilen bir köpekte, pire alerjik dermatiti olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır; çünkü iki durum bir arada bulunabilir ve semptomları karmaşık hale getirebilir (Ural, 2014; Barılı ve Pekmezci, 2018).

Pire dışında, diğer bazı dış parazitler de (örneğin sarkoptik uyuz, Cheyletiella, bit, trombikülya larvaları, kulak uyuzu ve demodikozis) kaşıntıya sebep olabilir. Bu parazitlerin çoğu belirli vücut bölgelerini tercih etse de klinik olarak ayırt edilmeleri oldukça zor olabilir. Bu nedenle, alerjen değerlendirmelerine geçmeden önce dış parazitler dermatolojik hastalıklar kapsamlı şekilde dışlanmalıdır (Barılı ve Pekmezci, 2018).

Köpeklerde atopik dermatitle birlikte görülen bakteriyel deri enfeksiyonlarının en yaygın etkenlerinden biri *Staphylococcus pseudintermedius*'tur. Özellikle papül ve püstüllerle birlikte seyreden yüzeysel piyoderma lezyonları, genellikle klinik olarak tanınabilir düzeydedir. Ancak tanının doğrulanması amacıyla, deri yüzeyinden smear ya da asetat bant yöntemiyle alınan örneklerin Diff-Quik® boyama yöntemiyle incelenmesi önerilir (Miller ve diğerleri, 2013). Malassezia varlığına bağlı kaşıntılarda ise, mantarın sayıca az ya da çok bulunması her zaman klinik anlam taşımaz. Bu nedenle, Malassezia dermatiti tanısının dışlanabilmesi için antifungal tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi önerilir (Barılı ve Pekmezci, 2018).

Gıdayla ilişkili kaşıntılarda iki temel mekanizma söz konusudur. Bunlardan biri bağışıklık sistemini içermeyen gıda intoleransı, diğeri ise IgE aracılı hipersensitivite tepkisi ile seyreden gıda alerjisidir (Olivry ve diğerleri, 2007). Gıda kaynaklı reaksiyonlar klinik olarak atopik dermatite çok benzer bulgular gösterebilir ve bu nedenle ayırıcı tanı yalnızca klinik gözlemlerle yapılamayabilir (Olivry ve diğerleri, 2007; Picco ve diğerleri, 2008). Diyet denemesi, veteriner hekimin uygun göreceği süre boyunca sürdürülmeli ve bu süreçte köpek

yalnızca önerilen diyet ve su ile beslenmelidir. Bütün bu adımlara rağmen kaşıntı devam ediyorsa, hayvan atopik dermatit yönünden değerlendirilmelidir (Barılı ve Pekmezci, 2018). Tablo 3'te Köpeklerde kaşıntılı hastalıklarda ayırıcı tanılar verilmiştir.

Tablo 3. Köpeklerde kaşıntılı deri hastalıkları için önemli ayırıcı tanılar (Hensel ve diğerleri, 2015).

Ektoparaziter deri hastalıkları	Pireler Uyuz (<i>Sarcoptes scabiei</i>) Demodikozis Cheyletiellosis Pedikulozis Otoakariazis (<i>Otodectes cynotis</i>) Trombikuliazis Nazal akarlar (<i>Pneumonyssus caninum</i>)
Mikrobiyal deri enfeksiyonları	Stafilokok dermatiti Malassezia dermatiti
Alerjik deri hastalıkları	Pire alerjisi dermatiti Atopik dermatit Kontakt dermatit Böcek ısırma hipersensivitesi Gıda intoleransı/ alerjisi
Neoplastik hastalıklar	Kutanöz lenfoma

2.2.Favrot Kriterleri

Köpeklerde atopik dermatitin ilk belirtisi kaşıntıdır. Bu kaşıntıya bağlı olarak hayvanda deride tırmalamaya bağlı çizikler, aşırı yalama, ısırma ya da başını şiddetle sallama gibi davranışlar görülebilir (Zur ve diğerleri, 2002). Kaşıntı ile başvuran bir köpekte atopik dermatit olasılığını değerlendirmek amacıyla, klinik tanısı doğrulanmış vakalar temel alınarak geliştirilen "Favrot Kriterleri" (Tablo 4) kullanılabilir. Bu kriterler hem kaşıntının

değerlendirilmesinde rehberlik sağlar hem de atopik dermatit olasılığının istatistiksel analizine katkı sunar (Favrot ve diğerleri, 2010).

Favrot kriterleri (Tablo 4); farklı coğrafi bölgelerden gelen vakaları kapsamaması, daha geniş örneklem sayısına dayanması ve gıda kaynaklı kaşıntıyı dışlama zorunluluğu olmaması nedeniyle, daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları sunan bir tanı yaklaşımı olarak geliştirilmiştir (Favrot ve diğerleri, 2010).

Tablo 4. Favrot kriterleri (Favrot ve diğerleri, 2010).

Favrot Kriterleri	
Set 1	Set 2
Başlangıç yaşı <3 yıl	Başlangıç yaşı <3 yıl
Çoğunlukla iç ortamda yaşayan köpek	Çoğunlukla iç ortamda yaşama
Kortikosteroidlere duyarlı kaşıntı	Başlangıçta belirgin deri lezyonu olmadan kaşıntı (pruritus sine materia)
Kronik veya tekrarlayan maya enfeksiyonları	Ön ayakların etkilenmiş olması
Ön ayakların etkilenmiş olması	Kulak kepçelerinin etkilenmiş olması
Kulak kepçelerinin etkilenmiş olması	Kulak kenarlarının etkilenmemiş olması
Kulak kenarlarının etkilenmemiş olması	Dorsolumbal bölgenin etkilenmemiş olması
Dorsolumbal bölgenin etkilenmemiş olması	

Favrot ve diğerleri (2010) tarafından geliştirilen kriterler (Tablo 4), kanin atopik dermatit tanısında klinisyenlere rehberlik etmesi amacıyla önerilmiştir. Bu kriterler iki ayrı set halinde sunulmuş olup, tanı sürecinde ne kadar kriterin karşılandığına göre farklı duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) oranları elde edilmektedir (Favrot ve diğerleri, 2010).

Set 1 için, beş kriterin karşılanması durumunda tanının duyarlılığı %85,4, özgüllüğü ise %79,1 olarak rapor edilmiştir. Eğer altı kriter karşılanırsa özgüllük %88,5'e yükselmekte, ancak duyarlılık %58,2'ye düşmektedir. Bu nedenle altı kriterin sağlandığı durumlar, daha yüksek özgüllük gerektiren özellikle klinik araştırmalar gibi çalışmalarda tercih edilmektedir (Favrot ve diğerleri, 2010).

Set 2 kapsamında ise, beş kriterin karşılanması duyarlılığı %77,2, özgüllüğü %83,0 oranında sağlamaktadır. Altı kriterin sağlandığı senaryolarda ise özgüllük %93,7'ye çıkmakta,

buna karşılık duyarlılık %42,0'ye düşmektedir. Bu ikinci set, daha çok hastalık olasılığının değerlendirilmesi amacıyla önerilmektedir (Favrot ve diğerleri, 2010).

Bu kriterler, atopik dermatit tanısında birinci basamak tarama aracı olarak kullanılabilir. Ancak, benzer klinik bulgular gösteren ektoparazit enfestasyonları, bakteriyel ve fungal deri hastalıkları gibi diğer olasılıklar dışlandıktan sonra değerlendirilmelidir. Tanı kesinleştikten sonra ise, hastalığın gıda alerjenleriyle ilişkili olup olmadığını anlamak amacıyla eliminasyon diyeti uygulanması önerilmektedir (Favrot ve diğerleri, 2010).

2.3.Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-04 (CADESI-04)

Köpeklerde atopik dermatitin en yaygın klinik bulguları kaşıntı ve deri lezyonlarıdır. Bu lezyonlar arasında eritem gibi birincil, hiperpigmentasyon ve likenifikasyon gibi ikincil değişiklikler bulunabilir. Ayrıca hayvanın kendini kaşımaya yönelik davranışları sonucu ekskoriasyonlar ve alopesi gelişebilir (Griffin ve DeBoer 2001). Kaşıntı ile eritem sıklıkla birlikte gözlemlense de her iki bulgunun şiddeti her zaman aynı düzeyde olmayabilir (Hill ve diğerleri 2010). Bu sebeple, klinik çalışmalarda hem kaşıntı hem de dermatolojik lezyonların ayrı ayrı ve objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan parametrelerin kullanılması önem arz etmektedir. Bu doğrultuda, atopik dermatitli köpeklerde bu semptomları güvenilir biçimde ölçebilecek, geçerliliği kanıtlanmış değerlendirme sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Olivry ve diğerleri 2014).

Bu amaca yönelik olarak geliştirilen ilk değerlendirme sistemi, 1997 yılında tanımlanan Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi (CADESI) olmuştur. Bu ölçek, misoprostolün etkilerini değerlendiren bir çalışma kapsamında önerilmiş ve 23 vücut bölgesinde eritem, ekskoriasyon ve likenifikasyonun 0 ile 3 arasında derecelendirilmesi esasına dayandırılmıştır (Olivry ve diğerleri 1997). Ardından 2002 yılında geliştirilen ikinci versiyonda değerlendirme yapılan vücut bölgesi sayısı 40'a çıkarılmış; ancak kullanılan lezyon tipleri ve puanlama sistemi korunmuştur (Olivry ve diğerleri a, 2002; Olivry ve diğerleri b, 2002).

İnsanlardaki atopik dermatit şiddet derecelendirme sistemleri örnek alınarak, geçerlilik, güvenilirlik ve hassasiyet açısından yeterli bir değerlendirme ölçeği oluşturulması hedeflenmiş ve bu bağlamda, 2007 yılında Köpek Atopik Dermatiti Uluslararası Görev Gücü (günümüzde Hayvanların Alerjik Hastalıkları Uluslararası Komitesi) tarafından CADESI-3 geliştirilmiştir (Olivry ve diğerleri 2007). Bu sürümde değerlendirilen vücut bölgesi sayısı 62'ye çıkarılmış;

yeni bir lezyon tipi olarak kendi kendine indüklenen alopesi eklenmiş ve şiddet puanlaması 0'dan 6'ya kadar genişletilmiştir. CADESI-3, içerik, yapı ve kriter geçerliliğiyle birlikte hem gözlemciler arası hem de gözlemci içi güvenilirlik açısından olumlu sonuçlar vermiştir. Bu nedenlerle, uzun süre köpek atopik dermatitinde deri lezyonlarının değerlendirilmesinde önerilen tek onaylı ölçüm aracı olarak kabul edilmiştir (Olivry ve diğerleri 2008).

Ancak uzun vadeli kullanım sonrasında CADESI-3'ün hem değerlendirilen bölge sayısının hem de lezyon tiplerinin fazlalığı nedeniyle uygulamada zaman alıcı ve karmaşık olduğu ortaya çıkmıştır. Bu pratik zorlukların üstesinden gelmek adına, Plant ve diğerleri tarafından CADESI-3'e alternatif olarak köpek atopik dermatit lezyonn indeksi (CADLI) geliştirilmiştir. CADLI, köpeklerde atopik dermatit lezyonlarının derecelendirilmesi için geçerli ve güvenilir bir yöntem sunmakta, aynı zamanda uygulama süresinin kısalığı ile dikkat çekmektedir (Plant ve diğerleri 2012).

2014 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, CADESI-3'ün daha kullanıcı dostu bir versiyonu olarak CADESI-04'ün geliştirilmesine odaklanılmış ve bu yeni sürümün tasarımı, geçerliliği, güvenilirliği, değişime duyarlılığı ve uygulanabilirliği değerlendirilmiştir. CADESI-04, CADESI-3'ten farklı olarak dört lezyon tipi yerine, ilk versiyonlara benzer şekilde üç lezyon tipi ile değerlendirme yapmaktadır. Bu versiyonda ekskoriasyon ve kendin kendine indüklenen alopesi tek bir kategori altında toplanmış, ayrıca "kendi kendine indüklenen" ifadesi alopesiden çıkarılmıştır. Puanlama aralığı da 0-6'dan 0-4'e indirilmiştir. CADESI-04, sadece kanin atopik dermatitte sıklıkla etkilenen 20 vücut bölgesini kapsayacak şekilde sadeleştirilmiş, CADESI-3'teki 1240 maksimum puan sınırı, CADESI-04'te 180 olarak yeniden belirlenmiştir (Tablo 5) (Olivry ve diğerleri 2014).

Tablo 5. CADESI-04 skrlama formu (Olivry ve diğerleri 2014).

CADESI-04			Eritem	Linkenifikasyon	Ekskorsasyon ve Alopesi	Toplam
Perilabial alan		1				
Kulak kepęesinin içi	Sağ	2				
	Sol	3				
Aksilla	Sağ	4				
	Sol	5				
Ön Pati (Dorsal ve Palmar yüz)	Sağ	6				
	Sol	7				
Arka Pati (Dorsal ve Palmar yüz)	Sağ	8				
	Sol	9				
Dirsek Kıvrımı	Sağ	10				
	Sol	11				
Palmar Metakarpal Bölge (Karpal eklemden metakarpal pedlere kadar)	Sağ	12				
	Sol	13				
Açlık Çukuru	Sağ	14				
	Sol	15				
İnguinal Bölge	Sağ	16				
	Sol	17				
Abdomen		18				
Perineal Bölge (Vulva/Skrotum/Anüs)		19				
Ventral Kuyruk (Proksimal)		20				
Derecelendirme: Normal:0, Hafif:1, Orta:2, Şiddetli:3			Toplam Skor (20x3x3= 180)			

CADESI-04'te yalnızca hastalık açısından daha sık etkilenen bölgeler incelendiğinden, değerlendirme süresi ciddi şekilde kısalmış ve elde edilen skor aralığı daha geniş hale gelmiştir. Örneğin, aktif atopik dermatitli köpeklerde en yüksek CADESI-04 puanı, maksimum skorun %61'ine ulaşabilirken, bu oran CADESI-3'te %37 düzeyinde kalmıştır. Bu bulgu, CADESI-04'ün hastalık şiddetini daha iyi yansıtmaya potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Olivry ve diğerleri 2014).

Yapılan güvenilirlik testlerinde CADESI-04'ün hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası yüksek düzeyde tekrarlanabilirlik sunduğu belirlenmiştir. Ancak, gözlemci içi güvenilirlik daha yüksek olduğu için, klinik çalışmalarda aynı değerlendiricinin tüm ölçümleri yapması önerilmektedir. Farklı değerlendiricilerin yer aldığı çalışmalarda ise, lezyon atlası eşliğinde eğitim verilmesi tavsiye edilmektedir (Olivry ve diğerleri 2014).

CADESI-04'ün tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tespit etme kapasitesi, hasta sahipleri ve klinisyenlerin subjektif değerlendirme sonuçlarıyla olan anlamlı korelasyonu ile doğrulanmıştır. Ayrıca, ortalama uygulama süresi 4 dakika gibi kısa bir süreye inmiştir. Deneyimsiz kullanıcılar bu süreyi biraz aşabilse de genel olarak farklılıklar minimal düzeyde kalmaktadır (Olivry ve diğerleri 2014).

Ayrıca, Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile yapılan değerlendirmeler sonucu, hastalık şiddetini tanımlamak için bazı eşik değerler belirlenmiştir. Buna göre; remisyon/hafif atopik dermatit için 10, orta şiddetli atopik dermatit için 35 ve şiddetli atopik dermatit için 60 puanlık sınırlar önerilmiştir. Bu sınırlar, klinik araştırmalarda benzer özelliklere sahip hasta gruplarının oluşturulmasında fayda sağlayacaktır. Skorların sınırlarda bazı örtüşmeler göstermesi, büyük ölçüde kaşıntının değerlendirmeye dahil edilmemesi ve değerlendirme subjektifliğine bağlanmaktadır (Olivry ve diğerleri 2014).

Sonuç olarak, CADESI-04; daha az vücut bölgesi değerlendirmesi gerektirmesi, kısa sürede uygulanabilirliği, geçerlilik ve güvenilirlik açısından sunduğu yüksek performans ile değişikliklere duyarlılığı sayesinde klinik çalışmalar için oldukça uygun ve optimize edilmiş bir değerlendirme aracıdır. CADESI-04'ün geçerliliğinin sürdürülebilmesi için, ölçek üzerinde değişiklik yapılmadan orijinal haliyle kullanılması önerilmektedir (Olivry ve diğerleri 2014).

2.4.Zonulin ve Kanin Atopik Dermatiti İlişkisi

Zonulin, bağırsak epitel hücreleri arasında yer alan tight junctionların, (TJ) düzenlenmesinde görev alan, endojen bir protein olarak tanımlanmaktadır (Fasano ve diğerleri 2000; Tripathi ve diğerleri 2009). Hücreler arası TJ'ler, paraselüler antijen geçişini sıkı bir biçimde kontrol eden yapılardır. TJ'ler, fizyolojik ve patolojik koşullar altında bağırsak epitelyumunun birçok temel işlevinde görev alan oldukça dinamik yapılardır (Fasano ve Shea-Donohue 2005).

Zonulin'in işlevi ilk olarak 1991 ve 1992 yıllarında yapılan çalışmalarda tanımlanan, *Vibrio cholerae* bakterisinin salgıladığı zonula occludens toksini (Zot) üzerinden anlaşılmıştır (Fasano ve diğerleri, 1991; Baudry ve diğerleri, 1992). Zot'un, bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıları geçici olarak açarak geri dönüşümlü geçirgenlik artışına yol açtığı ve bu mekanizmanın ishal oluşumuna ya da gastrointestinal tutulumla katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Fasano ve diğerleri, 1997).

Bu bilgiler ışığında, Zot'a benzer işlev görebilecek endojen bir molekül araştırılmış ve yaklaşık 47 kilodalton (kDa) ağırlığında bir protein olan zonulin tanımlanmıştır. Zonulin'in özellikle jejunum ve ileum segmentlerinde anlamlı bir geçirgenlik artışına neden olduğu, ancak kolon bölgesinde benzer bir etkinin gözlenmediği bildirilmiştir (Fasano ve diğerleri, 2000). Bu geçirgenlik artışı, normal koşullarda bağırsak bariyerinden geçemeyen makromoleküllerin geçişini mümkün kılmaktadır (Larkin, 1997).

Zonulin, yapısal olarak pre-haptoglobin 2 (pre-HP2) olarak tanımlanmış, insan haptoglobininin öncül formudur (Tripathi ve diğerleri, 2009). Zonulin, disülfid bağları ile bağlı α ve β polipeptit zincirlerinden oluşan heterodimerik yapıya sahip olgun haptoglobulin 2 (HP2) proteini ile yapısal ilişkilidir. Bu zincirlerden β sabitken (36 kDa), α zinciri HP1 (~9 kDa) ve HP2 (~18 kDa) olmak üzere iki izoform halinde bulunur (Bjorkman ve diğerleri 1987). HP'lerin bilinen başlıca görevi hemoglobine bağlanarak oksidatif doku hasarını engellemektir (Asleh ve diğerleri 2003). Ancak zonulin, olgun HP2'nin aksine, bağırsak geçirgenliğini etkileyen özgün bir işleve sahiptir (Fasano, 2012).

Zonulin, endoplazmik retikulumda proteolitik işleme uğrayan bir salgı proteinidir ve serumda bölünmemiş formda tespit edilebilir (Drago ve diğerleri 2006). Pre-HP2'nin bağırsak geçirgenliğini düzenleyici etkisi, rekombinant formunun transepitelyal elektriksel direnç

(TEER) değeri doza ve zamana bağılı düşüşe neden olduğunun gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (Tripathi ve diğerleri, 2009).

Zonulin, hücreler arası TJ'lerin bütünlüğünü bozarak bağırsak bariyerini geçici olarak açabilmektedir. Bu etki epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş, zonulinin EGFR'yi yalnızca tek zincirli, bölünmemiş formunda aktive ettiği gösterilmiştir (Tripathi ve diğerleri, 2009). Bu süreç, G proteinine bağılı reseptörlerden biri olan proteaz aktifleştirici reseptör 2 (PAR2) aracılığıyla gerçekleşmektedir. PAR2'nin susturulduğu Caco-2 hücrelerinde zonuline yanıt olarak EGFR fosforilasyonunun azalması ve PAR2 farelerde zonulinin TEER düşüşü oluşturmaması, zonulin etkisinin PAR2 aracılığıyla EGFR transaktivasyonuna dayandığını ortaya koymuştur (Tripathi ve diğerleri, 2009; van der Merwe ve diğerleri, 2008; Goldblum ve diğerleri, 2011).

Zonulin'in tek bilinen bağırsak geçirgenliğini düzenleyici endojen protein olması ve çeşitli otoimmün, nörodejeneratif ve neoplastik hastalıklarla ilişkili bulunması, bu proteini hem biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak önemli hale getirmektedir (Fasano, 2011; Fasano 2012). Zonulin inhibitörü AT1001 (Larazotide acetate), hem hayvan çalışmalarında hem de insan klinik denemelerinde geçirgenlik artışını ve buna bağılı patolojileri azaltmada umut verici sonuçlar göstermiştir (Watts ve diğerleri 2005; Paterson ve diğerleri 2007).

Zonulin salınımını tetikleyebilecek çeşitli bağırsak uyaranları tanımlanmış olup, bunlar arasında özellikle ince bağırsakta bakteri varlığı ve glütene maruz kalma ön plana çıkmaktadır (Fasano, 2011).

Bağırsak geçirgenliği biyobelirteçlerden biri olan zonulin, TJ'leri azaltarak intestinal permeabilitenin artmasına neden olduğu için zonulin düzeylerindeki artış, bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulduğuna ve mukozal geçirgenliğin arttığına işaret eder. Bu durum, immün hücrelerin dolaşıma geçmesine ve sistemik inflamasyonun tetiklenmesine yol açarak, cilt dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilir (Nam ve diğerleri, 2020).

Bu kapsamda Ural ve diğerlerinin (2021) yaptıkları bir çalışmada, probiyotik enema uygulamasının atopik dermatitli köpeklerde zonulin düzeylerini düşürerek bağırsak geçirgenliğini düzenlediği ve buna bağılı olarak cilt sağlığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgu, bağırsak-deri ekseninin veteriner dermatolojideki önemini vurgulamakta ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna yönelik terapötik yaklaşımların atopik dermatit gibi inflamatuvar cilt hastalıklarının yönetiminde potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır (Ural ve diğerleri, 2021; Ural, 2024)

2.5.Diamin Oksidaz ve Kanin Atopik Dermatit İlişkisi

Diamin oksidaz (DAO), histamin ve diğer biyojenik aminlerin metabolizmasında görev alan, özellikle insan ve memelilerin üst ince bağırsak mukozasındaki kromafin hücrelerinde sentezlenen ve hücre dışı histaminin yıkımını sağlayan bir enzimdir. Bu işlevi sayesinde, alerjik reaksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir (Sattler ve Lorenz, 1990; Öztekin, 2024).

Histamin, esansiyel bir amino asit olan öncüsü histidinin dekarboksilasyon işlemiyle sentezlenen biyoaktif bir amindir (Johansson ve diğerleri, 2004). Histamin ister endojen olarak ister eksojen olarak gıdadan ortaya çıksın, bilinen iki bozunma yolu ile metabolize edilir: Histamin-N-metiltransferaz (HNMT) tarafından metilasyon ve DAO tarafından oksidatif deaminasyon (Reese ve diğerleri, 2017). DAO aktivitesi serum örneklerinde, bağırsak mukozasında ve dışkı örneklerinde ölçülebilir (Doeun ve diğerleri, 2017; Cucca ve diğerleri, 2022).

Atopik dermatitte histamin metabolizmasının değerlendirilmesi (Ural, 2023), histamine duyarlı dermatozlara sahip hasta gruplarının tanımlanmasına olanak tanımakta ve histamin intoleransı durumunda en uygun tedavi protokolünün belirlenmesini mümkün kılmaktadır. Kronik dermatozlarda histamin düzeylerinin değerlendirilmesinde en önemli belirteçlerden biri, DAO aktivitesidir (Zapolskiy ve diğerleri, 2022).

Histaminin parçalanmasında görev alan bir enzim olan DAO, histamin intoleransı veya dokularda histaminin yıkımında görülen bozukluklar sonucu ortaya çıkan gizli patolojik durumların saptanmasında önemli rol oynamaktadır (Basté ve diğerleri, 2020). Histamin intoleransı, klinik olarak atopik dermatit, ürtiker ve alerjik rinit gibi belirtilerle benzerlik göstermektedir (Zapolskiy ve diğerleri, 2022).

Zapolskiy ve diğerlerinin (2022), 16–49 yaş aralığında, orta ve şiddetli düzeyde atopik dermatit tanısı almış 87 birey üzerinde yaptıkları çalışmada, atopik dermatitin çeşitli klinik formlarında etkili olan tetikleyici faktörleri analiz etmişlerdir. Elde edilen bulgular, DAO eksikliği ve tetikleyici faktörlerin hastalığın seyrini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. DAO düzeylerinin düşük olduğu bireylerde, IgE ile ilişkili belirgin değişiklikler izlenmemiş ve SCORAD skorunda gerilemenin daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Düşük DAO aktivitesi; inatçı kaşıntı, genel durum bozukluğu, uyku problemleri, sinirlilik ve psiko-duygusal asteni gibi klinik bulguların daha dirençli seyretmesiyle ilişkilendirilmiştir (Zapolskiy ve diğerleri, 2022).

Ural (2023), atopik dermatitli köpeklerde yapılan çalışmasında, hastalık şiddeti arttıkça serum DAO seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlendiğini bildirmiştir. CADESI-04 skorlamasına göre hafif, orta ve şiddetli lezyonlara sahip gruplara ayrılan köpeklerde ölçülen DAO düzeyleri sırasıyla $5,28 \pm 1,19$ ng/mL, $2,59 \pm 0,76$ ng/mL ve $1,28 \pm 0,22$ ng/mL olarak belirlenmiştir. Elde edilen veriler, şiddetli atopik dermatit grubundaki köpeklerin anlamlı derecede düşük DAO düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Araştırmacı, bu düşüşün, muhtemel intestinal mukozal hasarın derecesi ile ilişkili olabileceğini ve DAO seviyelerinin hastalık aktivitesini yansıtmaya potansiyeline sahip olduğunu belirtmiştir.

2.6.Ultrasonografi

Gastrointestinal sistemin ultrasonografisi, köpek ve kedilerde farklı klinik belirtilerin değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır. (Mattoon ve diğerleri, 2020). Abdominal ultrasonografi, bağırsakların görüntülenmesinde sıkça kullanılan temel görüntüleme yöntemlerinden biri olup, abdominal radyografi ile birbirlerini tamamlarlar. (Barr ve Gaschen, 2011). Her iki yöntemin birlikte değerlendirilmesi, organların boyutu, şekli ve konumu hakkında daha fazla bilgi sağlar (Kealy ve diğerleri, 2010). Gastrointestinal hastalıkların tespiti, tanısı ve takibi sürecinde hekimler için oldukça değerli bir araçtır (El-Nakeep ve Pozun, 2025). Radyasyon içermemesi nedeniyle tekrarlayan görüntülemelerde güvenle kullanılabilir ve biyolojik risk taşımaz (Barr ve Gaschen, 2011; El-Nakeep ve Pozun, 2025). Az hasta hazırlığı gerektirmesi, bağırsak hareketliliği, duvar kalınlığı ve katmanlaşmayı değerlendirme kabiliyeti gibi avantajları sayesinde sıklıkla tercih edilmektedir (Barr ve Gaschen, 2011).

Gastrointestinal ultrasonografi; sürekli ya da kronik kusma, diyare, abdominal ağrı, kilo kaybı, anoreksi, yabancı cisim şüphesi veya ince bağırsak segmentlerinde palpe edilebilir kalınlaşma gibi durumlarda endikedir (Barr ve Gaschen, 2011). Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan ultrasonografi, güvenli, hızlı ve ekonomik bir yöntemdir (Drelich-Zbroja ve diğerleri, 2018). Akut ve kronik durumlarda invaziv işlemlere gerek kalmadan intestinal sistemin değerlendirilmesine olanak tanır (Maconi ve diğerleri, 2011). MR, BT ve endoskopi gibi ileri tetkikler öncesi klinik olarak faydalı bilgiler sunabilir (El-Nakeep ve Pozun, 2025). Ultrasonografinin taşınabilir olması, hareket ettirilemeyen hastalarda değerlendirme kolaylığı sağlar (Deepak ve diğerleri, 2016).

Gıda alerjisi ve atopik dermatit, intestinal bariyer disfonksiyonu önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Sampson ve McCaskill, 1985; Majamae ve Isolauri, 1996; Kino ve diğerleri, 2002). Kino ve diğerlerinin (2002) yaptığı çalışmada, atopik dermatitli ve gıda alerjisi olan bebeklerde, jejunum segmentinde duvar kalınlaşması saptanmış ve bu bulgunun, şüpheli diyet alerjenlerinin eliminasyonu sonrası kaybolduğu gösterilmiştir. Ayrıca, eliminasyon sonrası yapılan gıda provokasyon testinde duvar kalınlığı yeniden artmış ve eşzamanlı kutanöz lezyonlar gözlenmiştir. Bu veriler, bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografi ile değerlendirilmesinin, gıda alerjisi ve atopik dermatit tanı ve takibinde objektif bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (Kino ve diğerleri, 2002).

2.6.1.Hastanın Ultrasonografiye Hazırlanması

Bağırsaklar gaz, sıvı ve diğer içerikler nedeniyle akustik zorluklar sunabilir. Sıvı, iyi bir akustik pencere sağlarken gaz, artefakt oluşturarak görüntü kalitesini düşürebilir (Drelich-Zbroja ve diğerleri, 2018; El-Nakeep ve Pozun, 2025). Bu nedenle hastanın uygun şekilde hazırlanması önemlidir. Ultrasonografi öncesi 6 ila 12 saat önce hastanın mama ve su ile temasının kesilmeli; mide, bağırsak içeriğini ve buna bağlı gaz miktarını azaltabilir ancak kesin değildir. Gastrointestinal sistemdeki gaz, ring-down ve kuyruklu yıldız artefaktları gibi reverberasyon artefaktlarının en büyük sebebidir (Penninck ve d'Anjou, 2015, Mattoon ve diğerleri, 2020). Ancak Garcia ve Froes (2014), çeşitli fiziksel özelliklere sahip 150 köpek üzerinde yapmış oldukları çalışmada, intralüminal gazın organların görünürlüğünü etkileyebileceği, ancak bu gaz birikiminin açlık durumundan bağımsız olarak meydana geldiği belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, batin organlarının ultrasonografik değerlendirilmesi hayvanın açlık durumundan etkilenmemektedir (Garcia ve Froes, 2014). Aç bırakmanın mümkün olmadığı durumlarda hasta bu şekilde de değerlendirilebilir (Mattoon ve diğerleri, 2020).

Görüntüleme için abdominal bölgedeki tüyler kısaltılır ve cilt üzerine alkol ile jel uygulanır (Kealy ve diğerleri, 2010). Sedasyon genellikle gerekmez; ancak gerekirse asepromazin gibi gastrointestinal motiliteyi etkilemeyen ajanlar tercih edilir (Mattoon ve diğerleri, 2020).

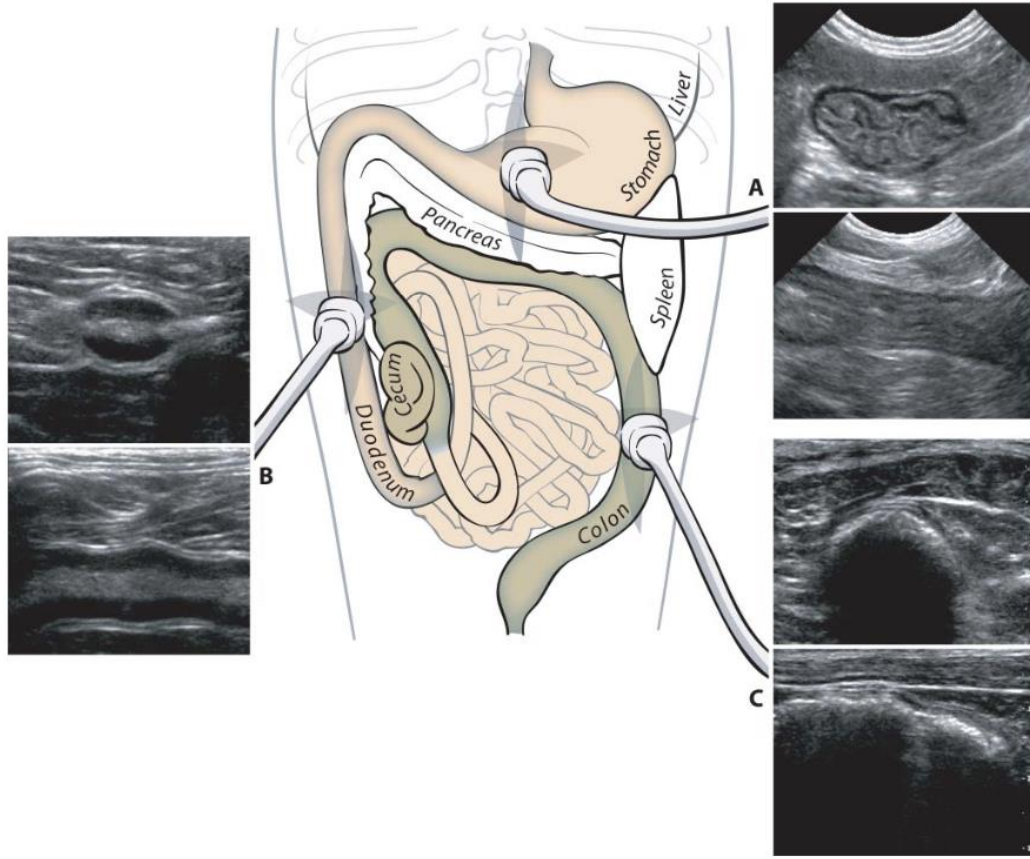
Gastrointestinal sistemdeki organların duvar katmanlarını detaylı incelemek için 8 MHz ve üzerinde konveks ya da lineer probalar önerilir. Mikro konveks probalar, mide ve proksimal

duodenum gibi alanlarda kaburgalar arasına yerleştirilebilmesiyle avantaj sağlar. Segmentlerin transversal ve longitudinal eksenlerde incelenmesi, lezyon yayılımının tam değerlendirilmesini sağlar (Penninck ve d'Anjou, 2015).

Hayvanlar rutinde dorsal yatar pozisyonda taranır fakat gastrointestinal sistemdeki gaz ve intraluminal sıvı görüntülemeyi güçleştirebileceğinden akustik pencereyi optimize etmek için hayvan bazen sol lateral sağ lateral ya da ayakta taranarak intraluminal sıvı ve gazın yerinin değiştirilmesi sağlanarak daha sağlıklı bir görüntü elde edilebilir (Penninck ve d'Anjou, 2015, Mattoon ve diğerleri 2020). Hayvan sol laterlal yatış pozisyonunda taranırken fundus, sağ lateral yatış pozisyonunda taranırken pilor ve duodenumun daha kolay değerlendirilebilir. Hayvanı ayakta taramak pilorun ventral yüzünün ve midenin gövdesinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Bu pozisyon değişiklikleri köpeğin uyumuna, midenin doluluk miktarına, mide içeriğinin türüne göre de farklılık gösterebilir (Penninck ve d'Anjou, 2015).

2.6.2.Bağırsak Ultrasonografisi

Hayvan sağ yan yatış pozisyonunda incelenirken; hayvanın başı ultrason cihazına uzuvları muayene yapan kişiye bakacak şekilde konumlandırılır. Ultrason probu, son kaburga boyunca dalağa doğru hareket ettirilirken, mide karaciğerin hemen kaudalinde konumlanmış olarak görülür. Gastrointestinal sistemin büyük bir kısmı bu pozisyonda değerlendirilebilir. Ancak, özellikle büyük boyutlu köpeklerde, midenin pilorik bölgesinin ve ince bağırsağın bir kısmının incelenebilmesi için hayvanın sol yan yatış pozisyonuna alınması gerekebilir. Bu durum, hayvanın boyutunun artması ve tarama derinliğinin fazla olması nedeniyle tek taraftan tam bir değerlendirme yapılamadığında önem kazanır (Mantis, 2022).



Şekil 1. Sırtüstü pozisyonundaki normal köpek gastrointestinal kanalının ultrasonografik anatomisi (Penninck ve d'Anjou, 2015).

Şekil 1, ana gastrointestinal segmentlerin konumunu ve bu segmentlerin tam olarak değerlendirilmesi için probun yerleştirileceği noktaları göstermektedir. Plan A, probun mide üzerindeki konumunu göstermektedir. Hem transversal hem de longitudinal görüntüler, probun mide boyunca uzun eksen boyunca kaydırılmasıyla elde edilir. Plan B, inen duodenum üzerindeki prob pozisyonunu göstermektedir. Bu bağırsak segmentine ait hem transversal hem de longitudinal görüntüler gösterilmiştir. Plan C, probun inen kolon üzerindeki konumunu göstermektedir. Kolona ait hem transversal hem de longitudinal görüntüler görüntülenmiştir. (Penninck ve d'Anjou, 2015)

2.6.2.1. Duodenum

Duodenumdan ileuma kadar tüm segmentleri izlemek zordur; bu nedenle görülebilen bölgeler belirli bir patern dahilinde incelenmelidir (Mantis, 2022). İşaretleyici (marker) hayvanın başını gösterirken, kullanılan yatış pozisyonundan bağımsız olarak proksimal

duodenum mideden kaudal olarak uzanırken vücut duvarının medialinde yer alması sebebiyle, sağ lateral karın duvarı taranarak proksimal duodenumun görüntülenmesi sağlanır. (Kealy ve diğerleri, 2010; Mantis 2022, Barr ve Gaschen, 2011). Bağırsak hareketliliği, içeriğin ileri geri hareket etmesiyle (pipetleme hareketi) kolayca tanımlanabilir (Kealy ve diğerleri, 2010). Duodenum köpeklerde sağ kranial abdominal yerleşim gösterir ve seyri çoğunluklaa yüzeyseldir bu sebeple derin göğüslü köpeklerde kranial duodenal fleksurayı görüntülemek zor olabileceğinden interkostal bir yaklaşım gerekebilir (Barr ve Gaschen, 2011). İnen duodenumu bir başka görüntüleme yöntemi ise işaretleyici (marker) hayvanın başını gösterirken sağ böbrek tanımlanır, sağ böbreği tanımladıktan sonra prob kostaları takip edecek şekilde ventrale doğru kaydırılır. Ekranın üst kısmında görülen ilk bağırsak halkası genellikle inen duodenum olsa da bazen önce kolon ve ardından probu ventrale doğru kaydırmaya devam ettikçe inen duodenum görülebilir. Kolon, ince duvarıyla duodenumdan kolayca ayrılabilir (Mantis, 2022).

2.6.2.2.Jejenum

Hasta sırt üstü yatarken ya da sağ lateral ya da sol laterla yatarken taranabilir. Bağırsakların dönmesi ve bükülmesinden dolayı jejunumun tamamının takip edilmesi genellikle mümkün değildir fakat her jejunum segmenti mümkün olduğunca proksimalden distale doğru gözlemlenmelidir (Barr ve Gaschen, 2011).

Jejunum, konumu, duvar yapısı ve bağırsak segmentleriyle olan komşuluğuna göre duodenum, ileum ve kolondan ayırt edilebilir. Sağ lateral karın bölgesinde bulunan jejunal segmentler, bazen duodenum ile karışabilir. Ancak, kranial yönde takip edildiklerinde, duodenum gibi pilora doğru ilerlemezler. Ayrıca jejunumun duvar kalınlığı, duodenum duvarına göre daha incedir. İleum ise koloçekal bileşke ile olan bağlantısı ve jejunuma kıyasla daha belirgin bir submukozal tabakaya sahip olmasıyla kolayca tanınır (Barr ve Gaschen, 2011).

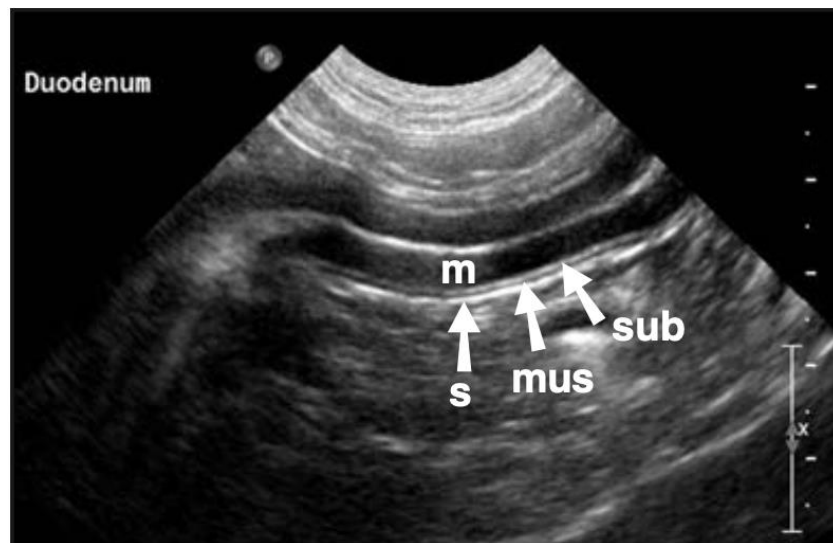
2.6.2.3.Kolon

İşaretleyici (marker) hayvanın başını gösterirken idrar kesesini tanımlanır, prob dorsale omurgaya doğru kaydırılır ve idrar kesesinin dorsalinde konumlanan inen kolon sol karın duvarı boyunca taranabilir. İnen kolon, konumu, ince duvarı, lümeninde bulunan fekal materyal ve

gazın neden olduğu parlak hiperekoik lineer bir yapı olan reverberasyon artefakt ile tanımlanabilir (Barr ve Gaschen, 2011; Mantis, 2022). Prob kraniyale doğru yavaşça kaydırılarak, inen kolon takip edilir (Mantis, 2022). Midenin hemen kaudalinde transversal kolon seviyesinde sağa doğru döndüğü görülür ardından optimum görüntüyü elde edebilmek için prob bir miktar döndürülür (Barr ve Gaschen, 2011; Mantis, 2022). Bu şekilde transvers kolon boyunca prob yavaşça ilerletilir ve çıkan kolon seviyesine gelindiğinde probun tekrar bir miktar döndürülmesi gerekecektir. İnen duodenum bir işaret noktası olarak kullanılarak, çıkan kolon bunun medialinde aranabilir (Barr ve Gaschen, 2011). Çıkan kolon kaudal olarak takip edildiğinde ileokolik bileşke ekranda belirir ve ince bağırsak (kolon duvarının aksine daha belirgin, daha kalın bir duvara ve daha kalın bir mukozaya sahip) görüntülenebilir. (Mantis, 2022). Mide ve ince bağırsakların aksine, normal kolonda peristaltik aktivite görülmez (Barr ve Gaschen, 2011; Mantis, 2022).

2.6.3.Bağırsak Duvar Kalınlığı

Gastrointestinal kanal boyunca beş ultrasonografik katman tanımlanabilir. Lümeniden serozal yüzeye kadar, lümenle temas halindeki hiperekoik mukozal arayüz, neredeyse anekolik mukoza (m), hiperekoik submukoza (sub), neredeyse anekoik kas tabakası (mus) ve hiperekoik alt seroza ve seroza (s) katmanlarını gözlemleyebiliriz (Resim 9) (Penninck ve d'Anjou, 2015).



Resim 9. Normal bağırsak duvar katmanları longitudinal görüntüsü (Mattoon ve diğerleri, 2020).

Köpeklerde mukoza, duodenumun toplam duvar kalınlığının yaklaşık %63'ünü ve jejunumun toplam duvar kalınlığının yaklaşık %60'ını temsil ederken; kas tabakası toplam duvar kalınlığının yaklaşık %13'ünü (duodenum için) ve %15'ini (jejunum için) temsil etmektedir. Kolonda, tüm katmanlar benzer duvar katkısına sahiptir (Gladwin ve ark. 2014). Normal bağırsak duvarı kalınlıklarına ilişkin veriler Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Köpeklerde normal bağırsak duvar kalınlıkları ortalaması (Gladwin ve diğerleri, 2014).

Hayvan	Duodenum (mm)	Jejunum (mm)	İleum (mm)	Kolon (mm)
Köpek <15 kg	3.8	3.0	3.0	1.5
Köpek 15–30 kg	4.1	3.5	3.5	1.5
Köpek >30 kg	4.4	3.8	3.8	1.5

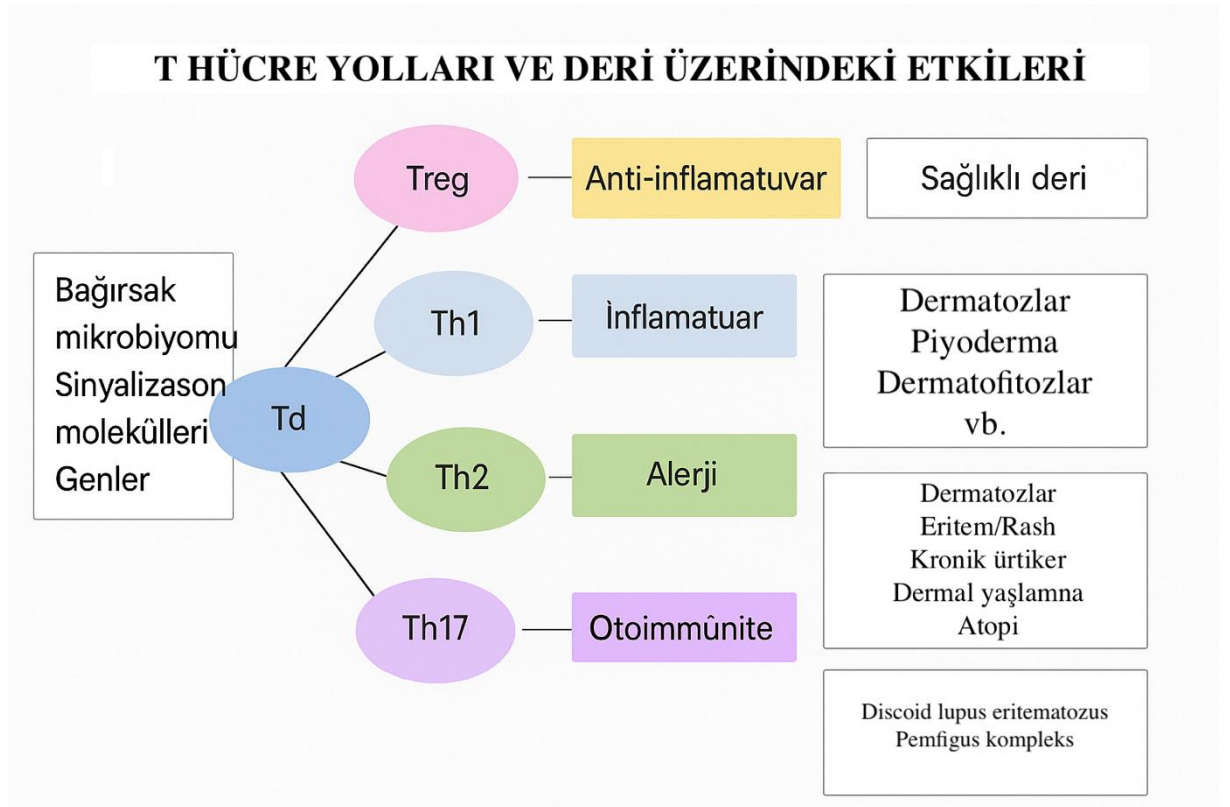
2.7.Kanin Atopik Dermatitte Bağırsak Beyin Deri Ekseni

2000'li yılların başlarında “bağırsak-beyin-deri eksen” kavramı, çoğunlukla spekülatif ve sorgulayıcı bir yaklaşımla gündeme getirilmiş olsa da (Shanahan, 1999; Romijin ve diğerleri, 2008), günümüzde bu eksenin varlığı, çok sayıda bilimsel çalışma ile desteklenerek hipotez olmaktan çıkmış ve kanıta dayalı bir hale dönüşmüştür (Ural ve diğerleri, 2017; Chen ve diğerleri, 2021). Bu eksen kavramı, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve deri arasında çift yönlü bir etkileşim bulunduğu görüşüne dayanmaktadır. Literatürde bu konuyu erken dönemde ele alan ve çalışmalar yapan Ural'ın (2024) yaptığı çalışmasında elde edilen bulgular, dermatolojik problemlerin gastroenterolojik bozukluklarla birlikte ele alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bu doğrultuda, gastroentero-dermatoloji teriminin daha uygun bir yaklaşımı yansıttığı ve tedavi planlarının da bu bütüncül bakış açısıyla değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir (Ural, 2024).

Bağırsak disbiyozisi ve inflamatuvar bozuklukların çift yönlü bir ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (Thrash ve diğerleri, 2013; Gloster ve diğerleri, 2016). Gastrointestinal sistem hastalıkları çeşitli dermatozlarla ilişkili olabilirken, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerin yaklaşık %7 ila %11'inde sedef gibi dermatolojik hastalıkların eşlik ettiği bildirilmektedir (Huang ve diğerleri, 2012).

Bağırsak mikrobiyotası, merkezi sinir sistemini vagal sinir aracılığıyla ve nöroimmün ile nöroendokrin sistem yolları üzerinden doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyebilmektedir

(Bravo ve diğerleri, 2011; Tolhurst ve diğerleri 2012). Bu iletişim ağı; kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), sekonder safra asitleri ve triptofan metabolitleri gibi çeşitli mikrobiyel türevli metabolitlerle sağlanır (Tolhurst ve diğerleri, 2012; Yano ve diğerleri, 2015). Ayrıca, mikrobiyotadan sentezlenen gama-aminobütirik asit (GABA), dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nöroaktif moleküller, merkezi sinir sistemi üzerinde sinyal iletimi sağlayarak aktivasyonu tetikleyebilmektedir. Bu metabolitlerin konak hücre yanıtını nasıl düzenlediği tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte; ilgili reseptörler aracılığıyla ya da yeterli yoğunluğa ulaştıklarında gösterdikleri biyolojik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Chen ve diğerleri, 2021). Bağırsak mikrobiyotasının; sinyal iletim molekülleri, gen ekspresyonu ve T hücre farklılaşmasıyla olan ilişkisi Şekil 2’de görselleştirilmiştir.

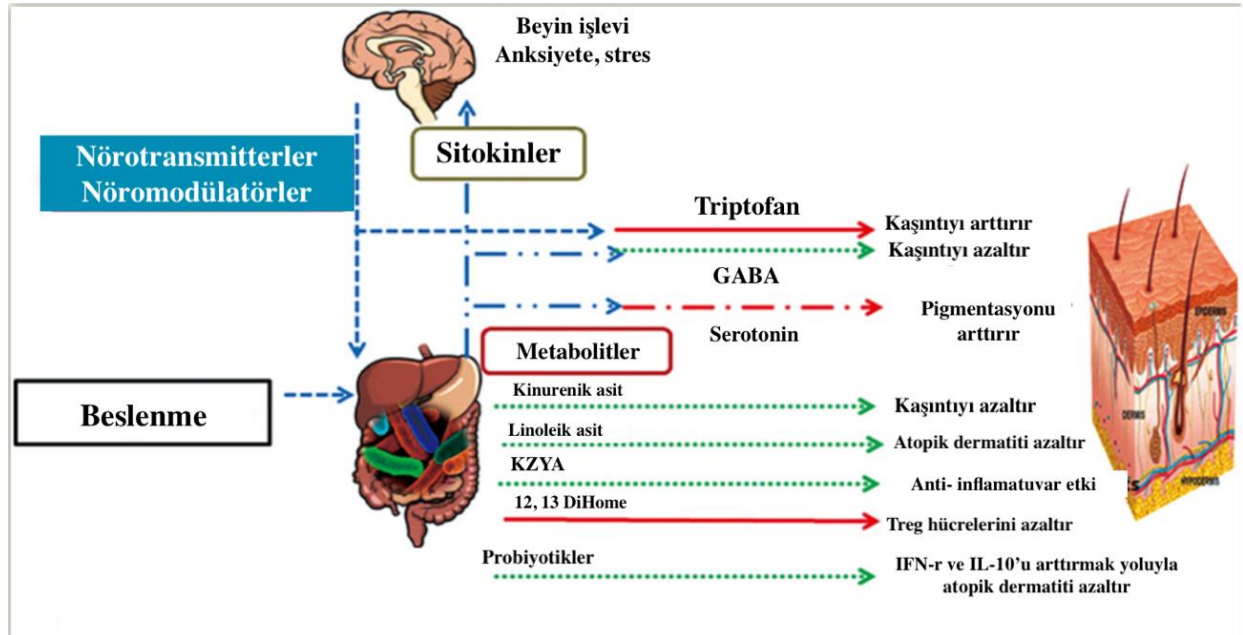


Şekil 2. T hücre yolları ve deri üzerindeki etkileri (Ural, 2024).

Bağırsak mikrobiyotası yalnızca deri sağlığını değil, aynı zamanda konakçının genel sağlık durumu ve hastalık gelişimini de önemli ölçüde etkilemektedir. Nitekim, diyetle alınan kompleks karbonhidratlar ve kolin gibi bileşiklerin, bağırsaklarda bakteriler tarafından metabolize edilmeleri sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve trimetilamin gibi metabolitler,

bu etkileşimin belirgin örneklerini oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının, inflamatuvar bağırsak hastalığı başta olmak üzere kardiyovasküler ve kronik böbrek hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceği bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Shen, 2017). Ayrıca bağırsaklardaki bazı mikroorganizmalarının, retinoik asit ve polisakkarit A gibi spesifik metabolitler aracılığıyla düzenleyici T hücreleri ve lenfositleri uyarak anti-inflamatuvar bağışıklık yanıtını desteklediği bildirilmiştir (Forbes ve diğerleri, 2016).

Kısa zincirli yağ asitleri, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve apoptoz mekanizmalarıyla ilişkili önemli mikrobiyal metabolitler arasında yer almaktadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular, artmış epitel geçirgenliği ile pro-inflamatuvar sitokin sekresyonunun, aktif efektör T hücreleri ile düzenleyici hücreler arasındaki immün dengenin bozulmasına yol açtığını göstermektedir. Bu durum, bağırsak disbiyozisinin temel sonuçlarından biri olarak değerlendirilen kronik sistemik inflamasyonu tetiklemekte ve inflamasyonun devamlılığına neden olan bir kısır döngü oluşturmaktadır (Kosiewicz ve diğerleri, 2014; O'Neill ve diğerleri, 2016). Atopik dermatitte bağırsak mikrobiyomunun deri ve beyin fonksiyonları üzerine etkileri ve etki mekanizmaları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Atopik dermatitte bağırsak mikrobiyomunun deri ve beyin fonksiyonları üzerine etkileri ve etki mekanizmaları (Lee ve diğerleri 2018).

Yapılan çalışmalarda atopik dermatitli bireylerin bağırsak mikrobiyomundaki *Clostridia*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* oranlarının sağılıklı bireylere göre daha yüksek; buna karşın *Bifidobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Bacteroides* oranlarının ise daha düşük olduğu bildirilmektedir (Kirjavainen ve diğlerleri, 2002; Penders ve diğlerleri, 2006; Abrahamsson ve diğlerleri, 2012; Nylund ve diğlerleri, 2015; Lee ve diğlerleri 2016). Mevcut veriler, bağırsak mikrobiyotasındaki oransal değışimlerin immünomodülatör etkiler yoluyla atopik dermatit gelişmesi üzerinde etki gösterebileceğı öne sürmektedir. Bağırsak mikrobiyotası; immünolojik, metabolik ve nöroendokrin mekanizmalar üzerinden atopik dermatitin şiddetini, sürekliliğini ve başlangıcını etkileyebilir. Ancak mikrobiyom ve atopik dermatit arasındaki nedensel ilişkiler belirsizliğini korumaktadır (Lee ve diğlerleri, 2018).

Mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişimi ve homeostatik dengenin sürdürülmesi açısından kritik bir role sahiptir. Son yıllarda, cilt ve bağırsakta meydana gelen mikrobiyal kompozisyon ve işlev değışikliklerinin disbiyozis olarak tanımlanan bu durumların bağışıklık yanıtlarında bozulmalara ve atopik dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarının patogeneğine katkıda bulunabileceğı bildirilmektedir. Özellikle hem ciltte hem de gastrointestinal sistemde bulunan komensal mikroorganizmaların, atopik dermatite özgü lokal ve sistemik immün yanıtların düzenlenmesinde etkili olabileceğı öne sürülmektedir (Lee ve diğlerleri, 2018; Ural ve diğlerleri, 2023; Ural ve diğlerleri, 2024).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1.Hayvan Materyali

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (HADYEK no: 64583101/2023/163) gerekli izinler alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmanın sürdürülmesi esnasında tüm hasta sahiplerinden bilgi onam formu ile gerekli yasal izinler alınarak çalışma tamamlanmıştır. Tüm uygulamalar hasta sahiplerinin bilgi onam ve rızası ile şekillendirilmiştir. Araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın hayvan materyalini, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerine teşhis ve tedavi amacıyla getirilen, farklı ırk, yaş ve cinsiyetten köpekler oluşturmuştur. Çalışmaya, CADESI-04 skorlaması ve Favrot (2010) kriterlerine göre atopik dermatit tanısı konulan 20 köpek (n=20) ile bu kriterlere uymayan ve herhangi bir dermatolojik lezyonu bulunmayan sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 20 köpek (n=20) dahil edilmiştir.

Dorsolumbal bölgede sınırlı lezyonu bulunan köpekler, yalnızca gıda alerjisi olanlar, yalnızca piyoderması olanlar, Favrot (2010) kriterlerinden beşinden daha azını karşılayanlar ve CADESI-04 skorlamasına uymayan köpekler çalışma dışında bırakılmıştır. Araştırmaya dahil edilen her köpek için biyokimyasal analizler (DAO ve zonulin), epidermal korneometrik ölçümler (pH ve hidrasyon) ile ultrasonografik değerlendirmeler (longitudinal duodenum, jejunum ve kolon duvar kalınlıkları) yapılmıştır. Klinik muayene formu (Şekil 8) doldurularak, CADESI-04 ve Favrot kriterlerine göre klinik skorlamalar gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında tüm köpeklerin eşkal bilgileri, anemnezleri, fiziksel muayene bulguları, ultrasonografik inceleme bulguları ve laboratuvar verileri kayıt altına alınmıştır.

3.2.Yöntem

3.2.1.Klinik Uygulama Prosedürü

3.2.1.1.Hasta Seçimi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerine teşhis ve tedavi amacıyla getirilen dermatolojik lezyonlu köpeklerde atopik dermatit tanısı ve ayırıcı tanısının konulabilmesi amacıyla rutin değerlendirme kapsamında; hematolojik, biyokimyasal ve korneometrik analizler, derinin makroskobik ve mikroskobik muayenesi yapılarak Tablo 7’de belirtilen Favrot (2010) kriterlerinden en az 5’er tanesini sağlayan, Tablo 8’de belirtilen CADESI-04 klinik skorlaması dikkate alınarak tanısı konulan hayvanlar araştırma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin tamamında Şekil 4’te belirtilen klinik muayene formu doldurulmuştur.

Protokol No:			
Hasta Sahibi:			
Telefon numarası:			
Hasta:			
Anemnez			
Aşılama ve antiparaziter durumu:			
Beslenme:			
Muayene bulguları:			
Bağırsak Duvarı Kalınlığı			
Duodenum			
Jejunum			
Kolon			

Şekil 4. Klinik muayene formu.

3.2.1.2.Favrot Kriterleri

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerine dermatolojik problemler kapsamında teşhis ve sağaltım amacı getirilen köpekler muayeneleri yapıldıktan sonra Favrot kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Favrot Kriterleri (Favrot ve diğerleri, 2010).

Set 1	Uygun	Uygun Değil	Set 2	Uygun	Uygun Değil
Başlangıç yaşı <3 yıl			Başlangıç yaşı <3 yıl		
Çoğunlukla iç ortamda yaşayan köpek			Çoğunlukla iç ortamda yaşama		
Kortikosteroidlere duyarlı kaşıntı			Başlangıçta belirgin deri lezyonu olmadan kaşıntı (pruritus sine materia)		
Kronik veya tekrarlayan maya enfeksiyonları			Ön ayakların etkilenmiş olması		
Ön ayakların etkilenmiş olması			Kulak kepçelerinin etkilenmiş olması		
Kulak kepçelerinin etkilenmiş olması			Kulak kenarlarının etkilenmemiş olması		
Kulak kenarlarının etkilenmemiş olması			Dorsolumbal bölgenin etkilenmemiş olması		
Dorsolumbal bölgenin etkilenmemiş olması					

3.2.1.3.Köpek Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-04 (CADESI-04)

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerine dermatolojik problemler kapsamında teşhis ve sağaltım amacı getirilen 20 adet atopik dermatitisli köpek muayeneleri yapıldıktan sonra CADESI-04 skora tablosuna göre skorlanmıştır.

Tablo 8. CADESI-04 klinik skorlamaları (Olivry ve diğerleri 2014).

CADESI-04			Eritem	Linkenifikasyon	Ekskoriasyon ve Alopesi	Toplam
Perilabial alan		1				
Kulak kepçesinin içi	Sağ	2				
	Sol	3				
Aksilla	Sağ	4				
	Sol	5				
Ön Pati (Dorsal ve Palmar yüz)	Sağ	6				
	Sol	7				
Arka Pati (Dorsal ve Palmar yüz)	Sağ	8				
	Sol	9				
Dirsek Kıvrımı	Sağ	10				
	Sol	11				
Palmar Metakarpal Bölge (Karpal eklemden metakarpal pedlere kadar)	Sağ	12				
	Sol	13				
Açlık Çukuru	Sağ	14				
	Sol	15				
İnguinal Bölge	Sağ	16				
	Sol	17				
Abdomen		18				
Perineal Bölge (Vulva/Skrotum/Anüs)		19				
Ventral Kuyruk (Proksimal)		20				
Derecelendirme: Normal:0, Hafif:1, Orta:2, Şiddetli:3			Toplam Skor (20x3x3= 180)			

3.2.1.4.Kan Örneklerinin Toplanması

Kanin atopik dermatitli ve sağlıklı olarak gruplandırılan hayvanların tamamından bir defaya mahsus antikoagülansız serum tüpüne 4 ml kan örneği *Vena cephalica antebrachii*'den alındı. 3000 rpm/dk olacak şekilde 15 dakika santrifüj (Hettich, Almanya) edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri ependorf tüplere çift numune olacak şekilde ayrıldı. DAO ve zonulin düzeyleri analiz edilene kadar -80 °C de saklandı. İlgili serum zonulin ve DAO Sandwich ELISA metoduyla ölçüldü. Bu ölçümler için, ELx800 (BIO-TEK Instruments, ABD) cihazı kullanıldı.



Resim 10. Kan örneği alma işlemi.

3.2.1.5.Bağırsakların Ultrasonografik Değerlendirmesi

Atopik dermatitli (n=20) ve sağlıklı (n=20) olarak çalışmaya alınan tüm köpeklerle ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Ultrasonografik inceleme, ultrasonografi cihazı (MyLab30 CV, Esaote, İtalya) ile 5-8 MHz aralığında, konveks prob kullanılarak yapıldı. Hastaların tüyleri tıraş edilerek, alınacak görüntüleri netleştirmek için bölgeye alkol ve ultrason jeli uygulandı. Hastalar sırt üstü pozisyonda yatırılarak, longitudinal düzlemde duodenum,

jejunum ve kolon segmentlerinin duvar kalınlığı ve tabakalar incelendi ve veriler kayıtları. Bağırsak duvar kalınlıklarının değerlendirilmesinde Gladwin ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışma (2014) baz alınmıştır. Duvar kalınlıkları, mukoza, submukoza, muskularis ve serozayı içeren tüm katmanları kapsayacak şekilde prob yerleştirilerek ölçüldü.



Resim 11. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Hastanesi kliniklerinde gerçekleştirilen bağırsağın ultrasonografik değerlendirmesi.

3.2.1.6.Korneometrik Analiz

Bu çalışmada epidermal düzeyde cilt pH'sı ve hidrasyon düzeylerinin tayini amacıyla Callegari Soft Plus (Callegari Srl, İtalyan) cilt analiz cihazı kullanılmıştır (Resim 12). Farklı parametrelerin değerlendirilmesine olanak tanıyan çok fonksiyonlu bir analiz cihazıdır. Ölçümler sırasında her parametre için özel olarak tasarlanmış probler kullanılmıştır.

Deri pH'ı, cilde hafif temas eden, pH duyarlılığı yüksek cam elektrot içeren bir prob aracılığıyla ölçülmüştür. Ölçüm öncesinde cilt yüzeyi kuru ve temiz olacak şekilde hazırlanmış, probun ölçüm bölgesiyle doğrudan teması sağlanmıştır. Prob, epidermal düzeydeki hidrojen iyonu konsantrasyonunu algılayarak cilt yüzeyinin asitlik düzeyini hassas şekilde belirlemiştir. Elde edilen pH değerleri dijital ekran üzerinden kaydedilmiştir.

Hidrasyon ölçümü ise yine epidermal tabakaya uygulanan, cildin kapasitif özelliklerini değerlendiren farklı bir prob yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümde, ciltteki su içeriğine bağlı olarak değişen dielektrik özellikler algılanmış ve sonuçlar cihazın ekranına nem düzeyini gösteren sayısal veriler olarak yansıtılmıştır. Elde edilen hidrasyon değerleri dijital ekran üzerinden kaydedilmiştir.



Resim 12. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan Hastanesi kliniklerinde gerçekleştirilen derinin korneometrik değerlendirmesi.

3.2.1.7. Zonulin ve Diamin Oksidaz Düzeylerinin Ölçülmesi

Bu çalışmada zonulin ve DAO düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ELISA yöntemi kullanılmıştır. Zonulin analizi için BT Lab Canine Zonulin, HP ELISA Kit (Elabscience, Çin) (Resim 15) ve DAO analizi için MyBioSource Canine Diamine Oksidase ELISA Kit (MyBioSource, ABD) tercih edilmiştir. Absorbans ölçümleri, 96 kuyucuklu mikropłaka okuma

kapasitesine sahip ELx800™ (BioTek Instruments, ABD) cihazı (Resim 15) ile gerçekleştirilmiştir.

Serum örnekleri analiz öncesinde -80°C'de saklanmış, çalışma günü oda sıcaklığında çözülerek homojen hale getirilmiştir (Resim 14). Numuneler, üretici firma protokollerine uygun şekilde seyreltilmiştir. Her bir örnek ve standart çözeltisi, kitlerin önerdiği şekilde mikroluka üzerindeki kuyucuklara duplikat olarak yüklenmiştir.

Zonulin analizi kapsamında, örnekler ve standartlar plakaya yerleştirildikten sonra 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin ardından plaka kitle yer alan yıkama tamponu ile beş kez yıkanmıştır. Daha sonra enzim konjugatı eklenmiş ve tekrar inkübasyon yapılmıştır. Ardından tetrametilbenzidin (TMB) substratı eklenmiş ve renk gelişimi için karanlık ortamda 15–20 dakika bekletilmiştir. Reaksiyon stop solüsyonu ile sonlandırılmıştır. Absorbans ölçümleri 450 nm dalga boyunda ELx800 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen optik yoğunluk (OD) değerleri, standart eğri oluşturularak değerlendirilmiş ve zonulin düzeyleri ng/mL cinsinden hesaplanmıştır.

Diamin oksidaz analizi ise kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Standart ve örnekler plakaya duplikat olarak yerleştirilmiş, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaka yıkama tamponu ile beş kez yıkanmıştır. Ardından enzim konjugat ve TMB substrat eklenerek, reaksiyon sürelerine uyulmuştur. Renk gelişimi sonrası durdurma çözeltisi eklenmiş ve absorbans ölçümleri yine 450 nm dalga boyunda ELx800 cihazı ile yapılmıştır. Ölçülen OD değerleri, standart eğrisi yardımıyla değerlendirilerek serum DAO düzeyleri ng/mL cinsinden hesaplanmıştır.

Cihazın okuma modu “single wavelength” olarak ayarlanmış, plaka tipi 96 kuyucuklu flat-bottom formatında seçilmiştir. Verilerin analizi için BioTek Gen5™ yazılımı kullanılmıştır.



Resim 13. Araştırmacının, tez çalışması kapsamında toplanan numuneler üzerinde laboratuvar ortamında gerçekleştirdiği çalışmalardan bir anın fotografık kaydı.



Resim 14. ELx800™ (BioTek Instruments, ABD) cihazı, Zonulin lm kiti ve zonulin ölçümü.

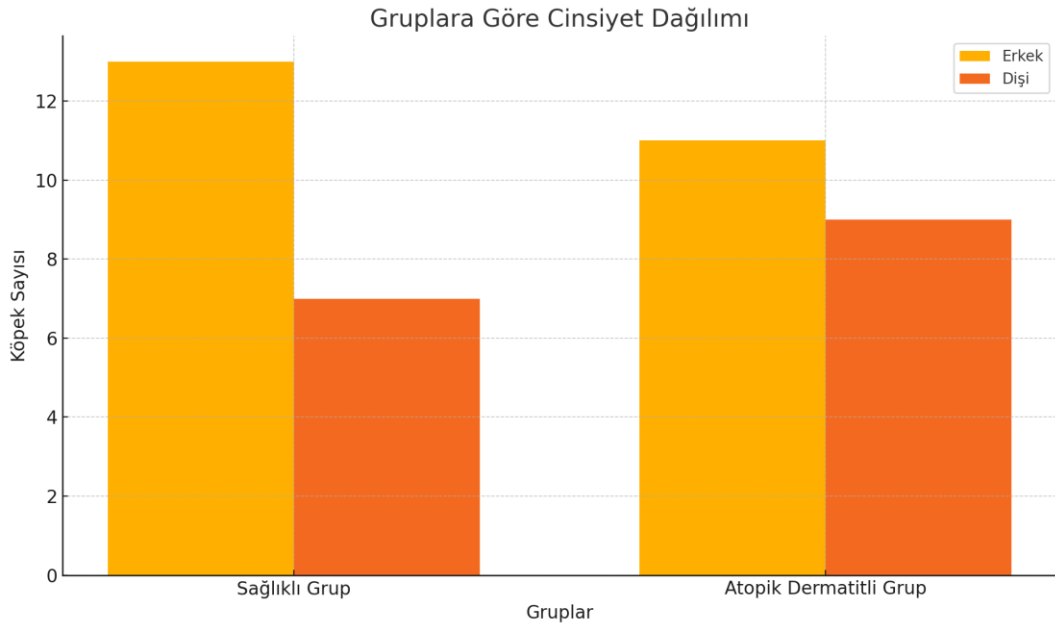
3.2.1.8.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi uygulandı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak ifade edildi ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Bulgular

Çalışmamız kapsamına farklı yaş, ırk ve cinsiyetten 40 köpek alındı. Bu hayvanların 20'si sağlıklı grubu oluştururken, 20'si atopik dermatitli grubu oluşturdu. Sağlıklı grupta 7 dişi, 13 erkek köpek yer aldı. Atopik dermatitli grupta 9 dişi, 11 erkek köpek yer aldı. Çalışma kapsamına alınan köpeklerde sağlıklı grup ve atopik dermatitli gruba ait erkek ve dişi sayısını gösteren sütun grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Gruplara göre cinsiyet dağılımı.

Atopik dermatitli 20 köpeğin 11'i erkek (%55), 9'u ise dişi (%45) cinsiyettedir. Yaşları 1 ile 12 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 5,1 olarak hesaplanmıştır. Vücut ağırlıkları ise 4,0 kg ile 30,0 kg arasında değişmekte olup, ortalama vücut ağırlığı 13,8 kg'dır.

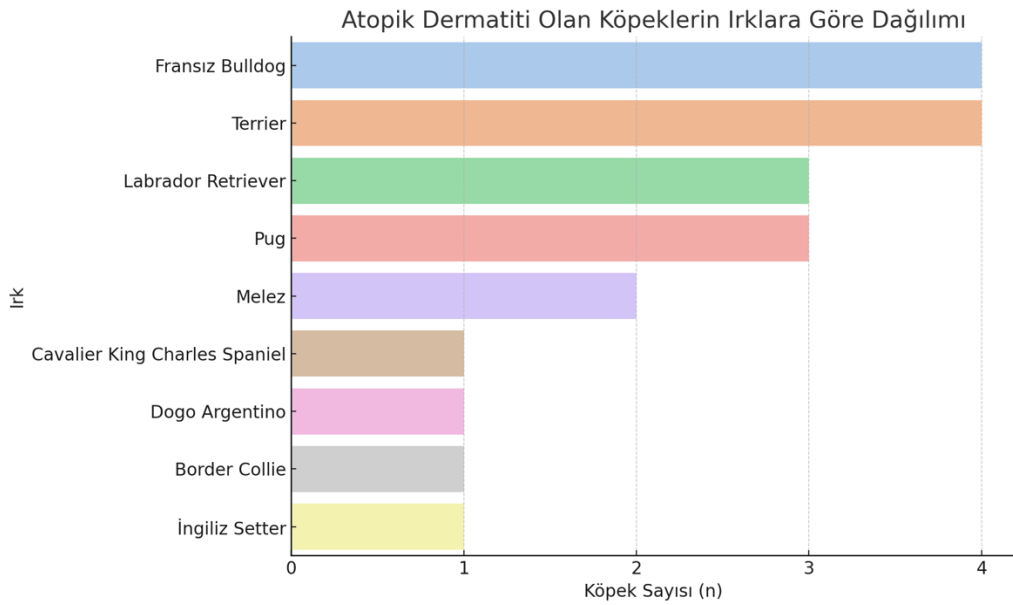
Köpeklerde ırk dağılımı incelendiğinde, en sık karşılaşılan ırklar Fransız Bulldog (n=4) ve Teriyer (n=4) olmuştur. Bu ırkları sırasıyla Labrador Retriever (n=3) ve Pug (n=3) takip

etmiştir. Diğer köpekler melez (n=2), Dogo Argentino (n=1), Border Collie (n=1), İngiliz Setter (n=1) ve Cavalier King Charles Spaniel (n=1) ırklarına aittir. ırklara göre dağılım Şekil 6’da sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen atopik dermatitli köpeklerin yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlıklarına ilişkin demografik veriler Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Atopik dermatitli köpeklerin demografik verileri.

İsim	Cinsiyet	Yaş	İrk	Vücut Ağırlığı (kg)
Mira	Dişi	10	Labrador Retriever	16.5
Korsan	Erkek	3	Fransız Bulldog	15.6
Paşa	Erkek	12	Cavalier King Charles Spaniel	12.6
Boncuk	Erkek	2	Terrier	4.0
Pamuk	Dişi	4	Terrier	4.4
Pablo	Erkek	6	Fransız Bulldog	13.5
Berry	Erkek	1	Melez	21.0
Loki	Erkek	3	Fransız Bulldog	14.2
Luna	Dişi	6	Pug	5.0
Ice	Dişi	2	Dogo Argentino	30.0
Poyraz	Erkek	1	Terrier	11.0
Fibi	Erkek	3	Pug	6.0
Köpük	Erkek	9	Labrador Retriever	18.2
Skunk	Erkek	2	Border Collie	24.0
Dürüm	Erkek	7	Melez	22.0
Luna 2	Dişi	9	İngiliz Setter	16.3
Prences	Dişi	10	Labrador Retriever	26.0
Bal	Dişi	1	Fransız Bulldog	8.0
Maya	Dişi	5	Pug	7.0
Tokyo	Dişi	3	Terrier	7.4



Şekil 6. Atopik dermatitli köpeklerin ırklara göre dağılımı.

4.2.Klinik bulgular

Çalışmaya kapsamına alınan 20 atopik dermatitli köpeğin tümünde (%100) farklı şiddetlerde pruritus vardı. Pruritus; yalama, sürtünme, tırmalama ve kızıklama davranışları ile kendini göstermiştir. Kaşıntıya bağlı olarak gelişen tükürük ile deride boyanma, atopik dermatitli köpeklerin %35'inde (n=7) vardı. Atopik dermatitli köpeklerin %75'inde (n=15) alopesi görüldü. Sıklıkla aksilla, inguinal bölge, distal ekstremita ve yüz çevresinde lokalizeydi. Otitis externa, atopik dermatitli köpeklerin %65'inde (n=13) bilateral olarak vardı. Bu durum sıklıkla baş sallama, kaşıntı ve eritem ile kendini göstermiştir. Etkilenen köpeklerin kulak kanalında sekresyon ve hiperemi saptanmıştır. Hiperpigmentasyon, 16 atopik dermatitli köpekte (%80) gözlenmiştir. Hiperpigmentasyon genellikle kronik lezyonlarda ve yoğun kaşıntıya maruz kalan alanlarda ortaya çıkmıştır. Eritem, atopik dermatitli köpeklerin %90'ında (n=18) vardı. Konjunktivit, yalnızca 4 olguda (%20), rinit ise 9 olguda (%45) vardı. Konjunktivit bulguları arasında lakrimasyon, konjesyon ve periorbital kaşıntı yer alırken; rinitli köpeklerde burun akıntısı ve hapşırık bildirilmiştir. Atopik dermatitli köpeklerin %60'ında (n=12) piyoderma vardı. Piyoderma, genellikle sekonder olarak ortaya çıkmış ve özellikle papülöpüstüler lezyonlarla birlikte ilerlemiştir.

Tablo 10. Atopik dermatitli köpeklerde gözlemlenen klinik bulgular.

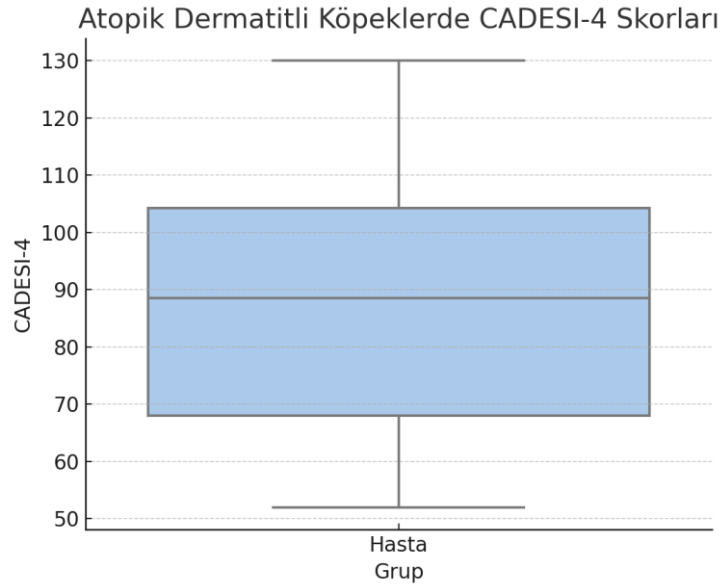
Hasta Adı	Pruritus	Otitis Eksterna	Alopesi	Tükürük ile Deride Boyanma	Hiperpigmentasyon	Eritem	Konjunktivit	Rinit	Piyoderma
Mira	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Korsan	Var	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Paşa	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Yok
Boncuk	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var
Pamuk	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Pablo	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var
Berry	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var
Loki	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var
Luna	Var	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Var	Var
Ice	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
Poyraz	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Fibi	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var
Köpük	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	Var	Yok
Skunk	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Dürüm	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok
Luna 2	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Yok
Prences	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Bal	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Var
Maya	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var
Tokyo	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok

4.3.CADESI-04 Klinik Skorlama Bulguları

Kanin atopik dermatitli köpeklerde yapılan, ortalama $\pm$ standart hata yönünden CADESI-04 klinik skorlama verileri $88,65 \pm 5,63$ olarak tespit edilmiştir. Veriler Tablo 11’de ve Şekil 7’de sunulmuştur. CADESI-04, sadece kanin atopik dermatitli grup için geçerli bir skorlama sistemidir. Ortalama değer, yüksek düzeyde lezyon şiddetine işaret eder. Sağlıklı grupta bu değerlendirme yapılmaz çünkü dermatolojik lezyon yoktur.

Tablo 11. Atopik dermatitli köpeklerde CADESI-04 klinik skorlama bulguları.

Klinik skorlama	Kanin atopik dermatitli grup (n=20)
CADESI-04	$88,65 \pm 5,63$



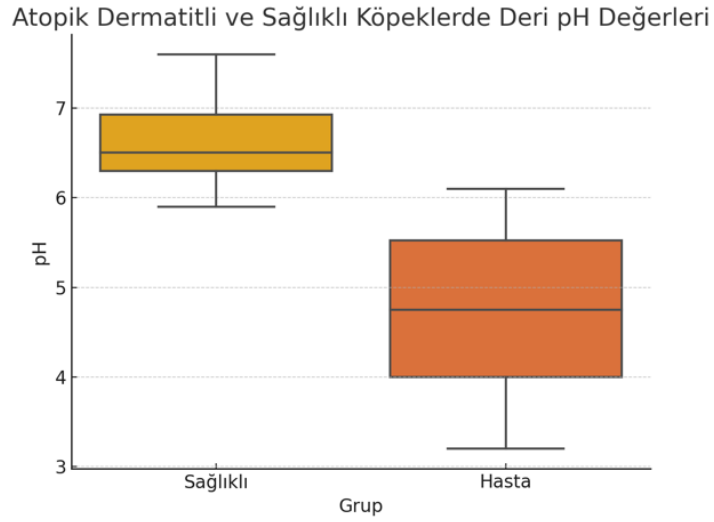
Şekil 7. Atopik dermatitli köpeklerde CADESI-04 skorları grafiği.

4.4.Korneometrik Analiz Bulguları

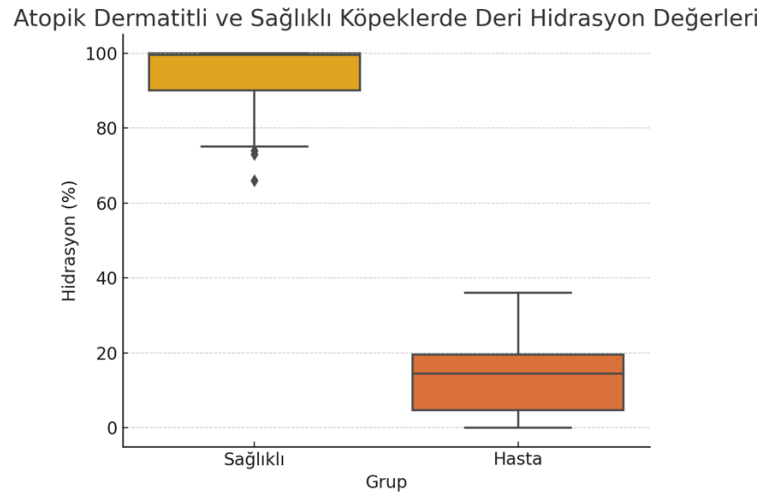
Kanin atopik dermatitli ve sağlıklı kontrol grubu köpeklerde deri pH ve hidrasyon ölçümleri yapılmıştır. Yapılan analizlerde ortalama $\pm$ standart hata yönünden pH ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubu ($6,59 \pm 0,1$) ile kanin atopik dermatit grubu ($4,74 \pm 0,2$) arasında istatistiksel olarak bulunan fark ($p=0.001$) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde ortalama $\pm$ standart hata yönünden hidrasyon ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubu ($92,7 \pm 2,51$) ile kanin atopik dermatit grubu ($14,4 \pm 2,4$) arasında istatistiksel olarak bulunan fark ($p=0.001$) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Analizlere ait veriler Tablo 12’de ve Şekil 8 ve 9’da sunulmuştur.

Tablo 12. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubu deri pH ve hidrasyon ölçümlerinin analizlerine ait veriler.

Parametreler	Sağlıklı kontrol (n=20) grubu	Kanin atopik dermatitli (n=20) grup	P
pH (-logH ⁺)	$6,59 \pm 0,1$	$4,74 \pm 0,2$	0.001
Hidrasyon (%)	$92,7 \pm 2,51$	$14,4 \pm 2,4$	0.001



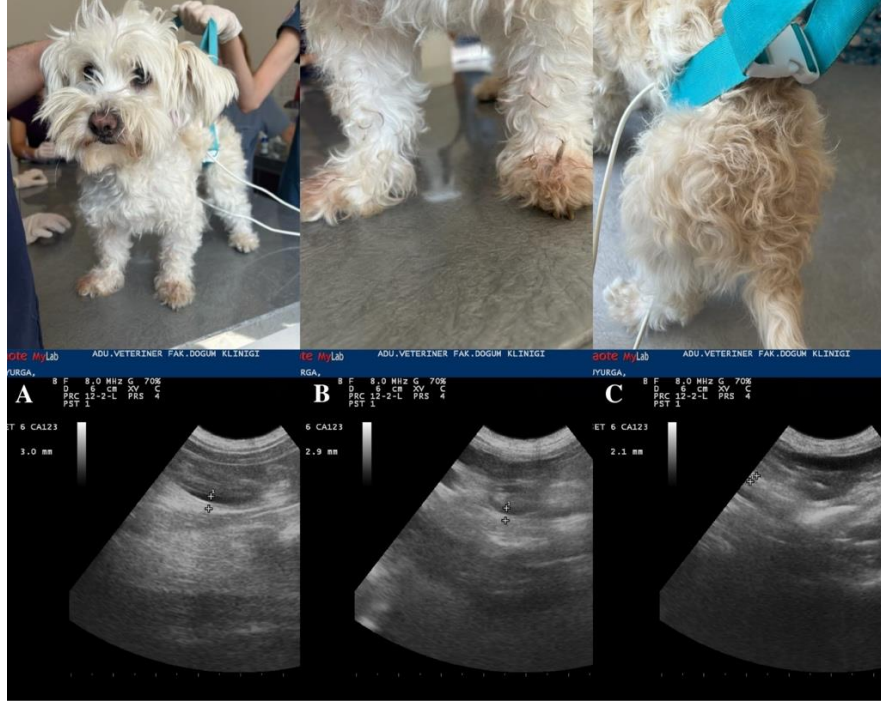
Şekil 8. Kanin atopik dermatit grubu ve sağlıklı grubun deri pH ölçüm değerleri grafiği.



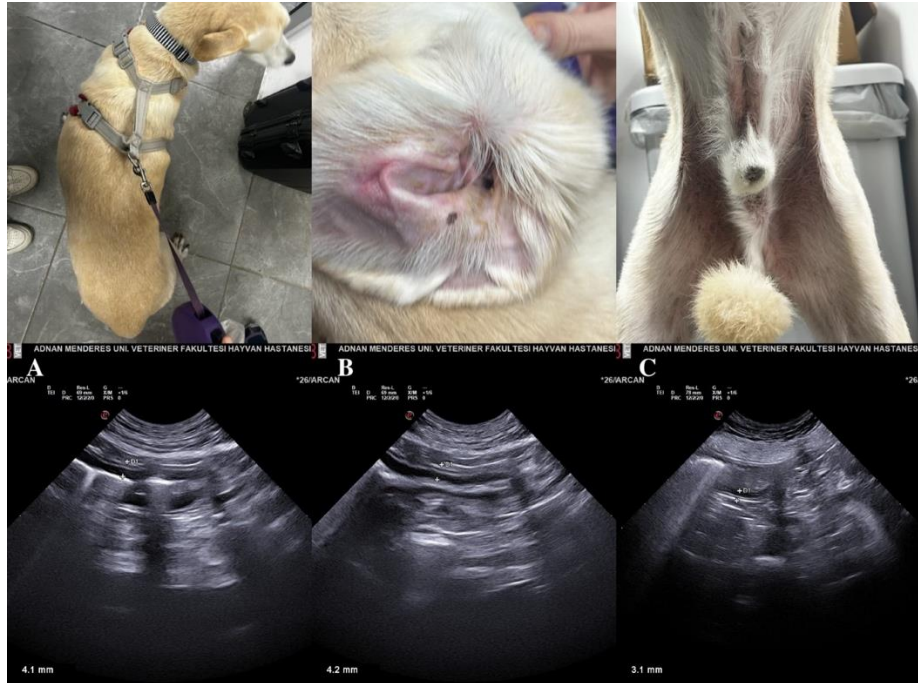
Şekil 9. Kanin atopik dermatit grubu ve sağlıklı grubun deri hidrasyon ölçüm değerleri grafiği.

4.5.Ultrasonografik Muayene Bulguları

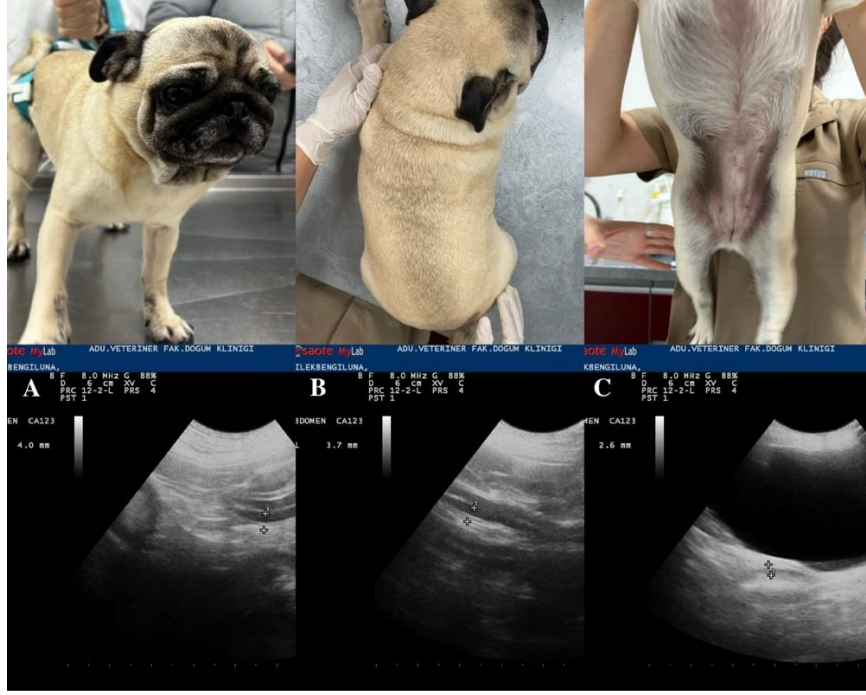
Klinik muayene, klinik skorlama ve laboratuvar analizlerini takiben kanin atopik dermatit grubu ve sağlıklı kontrol grubu köpeklerle bağırsak ultrasonografisi yapılmıştır (Resim 15, 16, 17 ve 18).



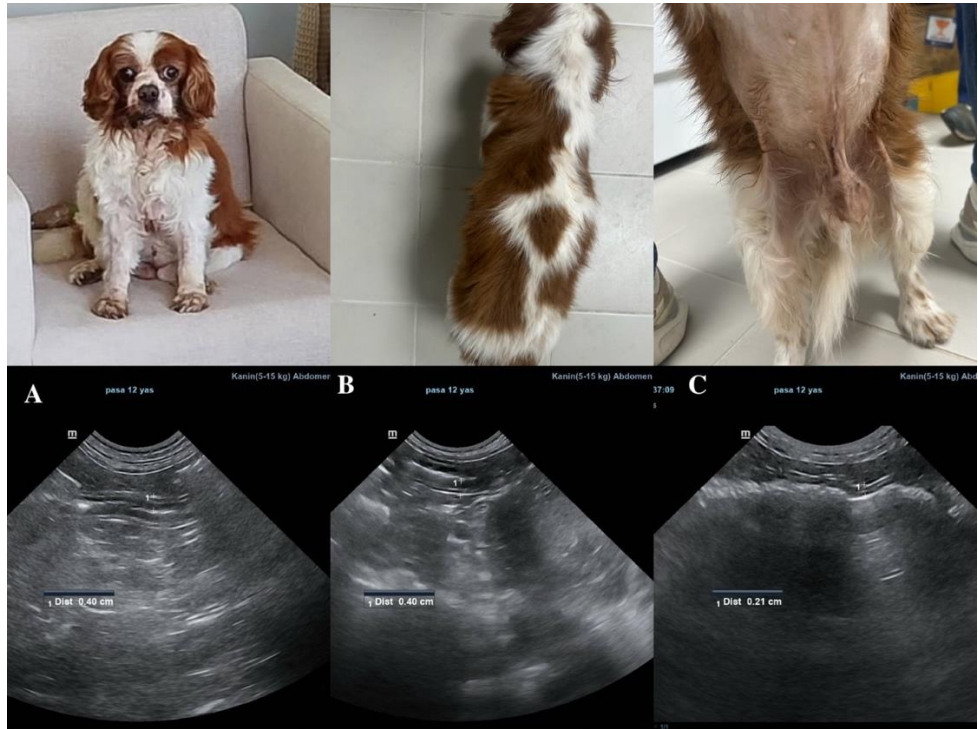
Resim 15. Kanin atopik dermatitli Boncuk isimli hastaya ait klinik bulgularını fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü.



Resim 16. Kanin atopik dermatitli Köpük isimli hastaya ait klinik bulguların fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü. A) Duodenum B) Jejunum C) Kolon.



Resim 17. Kanin atopik dermatitli Fibi isimli hastaya ait klinik bulguların fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü. A) Duodenum B) Jejunum C) Kolon.



Resim 18. Kanin atopik dermatitli Paşa isimli hastaya ait klinik bulguların fotoğrafları ve bağırsak duvar kalınlıklarının ultrasonografik ölçümü. A) Duodenum B) Jejunum C) Kolon.

Tablo 13'te, kanin atopik dermatitli ve sağlıklı kontrol gruplarındaki köpeklerin duodenum, jejunum ve kolon duvar kalınlıklarına ait ortalama $\pm$ standart hata değerleri ile p-değerlerini verilmiştir.

Tablo 13. Kanin atopik dermatitli grup ve sağlıklı kontrol grubu bağırsak duvar kalınlıkları analizleri.

Bağırsak Segmentleri	Kanin Atopik Dermatitli Grup	Sağlıklı Kontrol Grubu	P-Değeri
Duodenum	4.31 $\pm$ 0.18	4.03 $\pm$ 0.49	0.508
Jejunum	3.72 $\pm$ 0.14	3.13 $\pm$ 0.56	0.372
Kolon	2.72 $\pm$ 0.17	1.83 $\pm$ 0.05	0.006

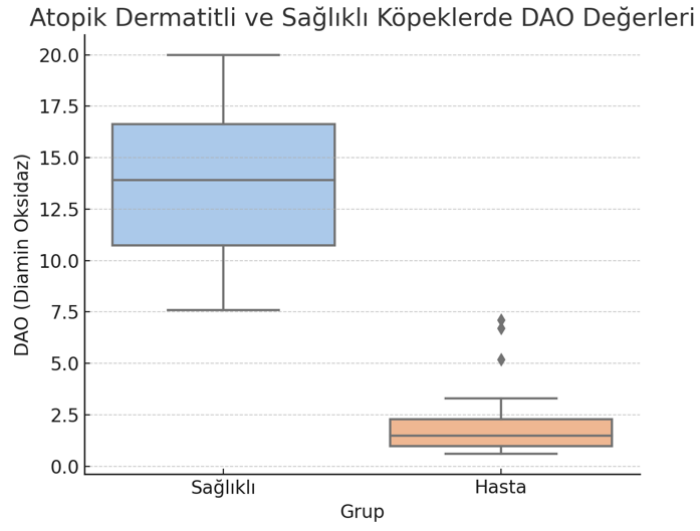
Duodenum duvar kalınlığı kanin atopik dermatit grubunda 4,31 $\pm$ 0,18 mm, sağlıklı kontrol grubunda 4,03 $\pm$ 0,49 mm olarak analiz edilmiştir. Elde edilen p = 0,508 değeri, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Jejunum duvar kalınlığı kanin atopik dermatit grubunda 3,72 $\pm$ 0,14 mm, sağlıklı kontrol grubunda 3,13 $\pm$ 0,56 mm olarak analiz edilmiştir, p = 0,372 ile bu segmentte de gruplar arası fark anlamlı değildir. Kolon duvar kalınlığı kanin atopik dermatit grubunda 2,72 $\pm$ 0,17 mm, sağlıklı kontrol grubunda 1,83 $\pm$ 0,05 mm olarak analiz edilmiş ve p = 0,006 değeri ile kolon duvar kalınlığındaki artışın anlamlı bulunmuştur (Tablo 13).

Bu veriler, atopik dermatitli köpeklerde duodenum ve jejunum kalınlığının kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermediğini; ancak kolon segmentinde belirgin ve anlamlı bir kalınlaşma olduğunu ortaya koymaktadır.

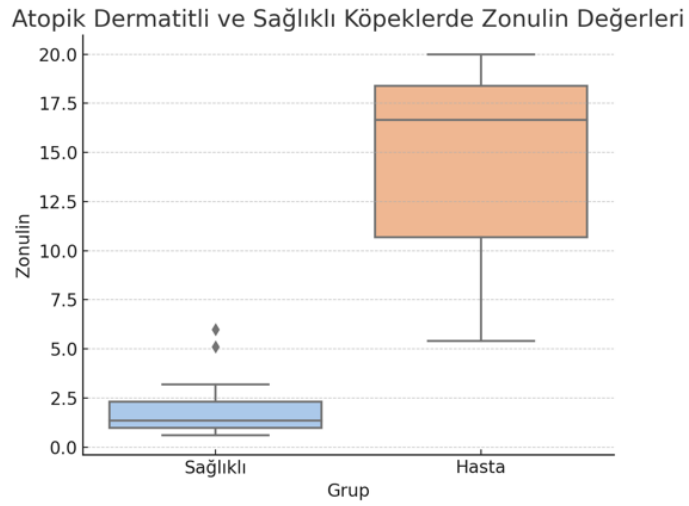
4.6.Diamin Oksidaz – Zonulin Bulguları

Analizleri yapılan hastalarda ortalama $\pm$ standart hata yönünden DAO seviyelerinde (ng/mL) sağlıklı kontrol grubu (14,1 $\pm$ 0,9) ile atopik dermatit grubu (2,23 $\pm$ 0,4) arasında istatistiksel olarak bulunan fark (p=0,001) anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Ortalama $\pm$ standart hata yönünden zonulin seviyelerinde (ng/mL), sağlıklı kontrol grubu (1,9 $\pm$ 0,32) ile atopik dermatit grubu (14,88 $\pm$ 1) arasında istatistiksel olarak bulunan fark (p=0,001), tamamı anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubuna ait DAO ve zonulin değerleri grafiği Şekil 10 ve 11'de sunulmuştur.



Şekil 10. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubu DAO değerleri grafiği.



Şekil 11. Kanin atopik dermatit ve sağlıklı kontrol grubu zonulin değerleri grafiği.

5.TARTIŞMA

Kanin atopik dermatitle ilişkili intestinal mukozal hasarın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Önceki araştırmalar, intestinal mukozal hasarın çok faktörlü nedenlerden (örn. bağırsak hipoperfüzyonu, oksidatif stres ve inflamatuvar mediatörler) oluşan karmaşık bir patofizyolojik durum olduğunu göstermiştir (Capurso ve diğerleri, 2012; Rahman ve diğerleri, 2003). Bu nedenle, klinik bir bakış açısıyla, bağırsak mukozal bariyerinin zedelenmesi ile atopik dermatit ve intestinal permabilite arasındaki ilişkiyi analiz etmek önemlidir. Bağırsak mukozal mukozal bariyeri; i) iskemik reperfüzyon hasarı, ii) inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimi, iii) mikrosirkülatuar değişimler ve iv) apoptozis nedeniyle zarar görebilir (Zhang ve diğerleri, 2007). Son sözü edilen çalışma etiyolojik bir çalışma olmamakla birlikte, mevcut yazar predispozan faktörleri veya altta yatan nedenleri değerlendirmemiştir. Yukarıda bahsedilen faktörler arasında mikrosirkülasyon bozukluğu, bağırsak ortamında ksantin oksidaz / hipoksantin birikimi yoluyla reaktif oksijen türlerinin varlığı yoluyla bağırsak bariyer disfonksiyonuna neden olur (Tian ve diğerleri, 2013). Atopisi olan insanlarda, net bir kanıt olmaksızın artmış bağırsak geçirgenliği bildirilmiştir (Ukabam ve diğerleri, 1984; Pike ve diğerleri, 1986; Caffarelli ve diğerleri, 1993). Bağırsak bariyerinin işleyişindeki değişiklikler, lokal enflamatuvar yanıtın olası bir sonucu olarak mukozal hasarı temsil edebilir (Rosenfeldt ve diğerleri, 2004). Bu tez çalışmasında bağırsak ultrasonografisi ile serum biyokimyasal değişkenler araştırılarak, atopik dermatitli köpeklerde ‘beyin- bağırsak-deri eksen’ odaklı yaklaşımda bulunulmuştur.

Kanin atopik dermatitin erken döneminde herhangi bir lezyon olmaksızın kaşıntı (sine materia pruritus) en belirgin semptomdur (Verde, 2016). Komplike olmayan olgularda, kaşıntıya bağlı olarak eritem, tükürük ile deride boyanma, kendini kendine indüklenen alopesi ve predileksiyon bölgelerinde ekskoriasyonlar gözlemlenir. Zamanla bu lezyonlara likenifikasyon ve hiperpigmentasyon eşlik eder (Hensel, 2021). Kanin atopik dermatitte dermatolojik lezyonlarla eşzamanlı olarak konjunktivitis ve rinitis gibi mukozal belirtiler de görülebilir (Olivry ve diğerleri, 2015; Hensel, 2021). Kanin atopik dermatit ile ilişkili olarak bilateral otitis eksterna oldukça yaygındır (Hensel, 2021). Bizim tez çalışmamızda atopik dermatitli köpeklerde tespit edilen bulgular araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu tez çalışmasında kanin atopik dermatitli grupta pruritus, eritem,

likenifikasyon, ekskoriasyon ekskoriasyon, alopesi ve tükürük ile boyanma konjunktivitis, rinitis, otitis eksterna vb. klinik bulguları görüldü.

Zonulin, intestinal epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların düzenlenmesinde rol alan bir proteindir. Bu protein düzeylerindeki artış, artmış bağırsak geçirgenliğinin ve inflamatuvar sürecin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Fasano ve diğerleri, 2000). Bu nedenle, bu tez çalışmasında intestinal bariyer fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla serum zonulin düzeyleri ölçülmüştür.

Köpeklerde kaşıntının nedenlerinden olarak atopik dermatit, iltihaplı ve hasar görmüş cilt yapısı ile deri bariyerindeki bozulmalar, bağırsak epitel hücrelerini ve TJ'lerin yapılarını da etkiler. Bu TJ yapıları, epitel bariyer bütünlüğünü sağlayarak fizyopatolojik durumlarda önemli rol oynar (Lee ve diğerleri, 2006). Zonulin, 47 kDa ağırlığında proteindir ve ince bağırsak geçirgenliğini artırmakla ilişkilendirilmiştir (El Asmar ve diğerleri, 2002). Zonulin intersellüler TJ'leri geri dönüşümlü şekilde modüle eden, bilinen tek fizyolojik proteindir ve TJ bozukluklarının rol oynadığı otoimmün hastalıklarda ekspresyonu artmaktadır (Fasano, 2000; Fassona ve diğerleri, 2000; De Benedetto ve diğerleri, 2011). TJ'lerin, atopik dermatitin patofizyolojisinde de rol oynayabileceği öne sürülmektedir (De Benedetto ve diğerleri, 2011; Ural ve diğerleri 2023). Sheen ve diğerlerinin yaptığı çalışmada (2018), atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı çocukların serum zonulin konsantrasyonları karşılaştırılmış ve atopik dermatitli çocukların serum zonulin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Önceki bir açık uçlu çalışmada atopik dermatitli 6 köpekte rektal emnema ile probiyotik sağaltımı öncesi ve sonrası zonulin düzeylerinde anlamlı ($p=0.026$) azalma kronik bariyer bozulmasının önemini vurgulamaktadır (Ural ve diğerleri, 2021). Zonulin, sindirim sistemi hücreleri arasındaki TJ geçirgenliğini düzenleyen bilinen bir haptogloblin öncüsüdür (Pacifico ve diğerleri, 2014; Küme ve diğerleri, 2017). Zonulin düzeyi, artmış bağırsak geçirgenliğiyle ilişkili olduğundan, zonulin salınımı lokal veya sistemik subklinik inflamasyonla tetiklenebilir ve bu durum atopik dermatitte de görülebilmektedir (Yamaide ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışması bu hipoteze yönelik gerçekleştirilmiştir.

Veteriner hekimliğinde yapılan çalışmalarda zonulin, köpeklerde intestinal bariyer bütünlüğünü değerlendirmeye yönelik bir biyobelirteçtir (Damms-Machado ve diğerleri, 2017; Ohlsson ve diğerleri, 2017; Rossi ve diğerleri, 2021). Örneğin, Rossi ve ark. (2021) çalışmasında, intestinal lenfanjiyektazisi olan köpeklerde hem serumda hem dışkıda zonulin düzeyleri değerlendirilmiş ve bu parametrenin hem tanı hem de izlem açısından kullanılabilir olduğu öne sürülmüştür. Ural ve diğerlerinin (2021) çalışmasında, sağlıklı köpeklerde zonulin

düzeyleri ortalama $1,9 \pm 0,32$ ng/mL olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, Dinesh ve diğerleri (2022) tarafından yürütülen bir başka çalışmada, kronik enteropati tanısı almış köpeklerde serum zonulin değerlerinin medyanı 0,28 ng/mL (0,04–2,59), sağlıklı kontrol grubunda ise 0,27 ng/mL (0,05–3,67) olarak saptanmış; iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ural ve diğerleri (2021), atopik dermatitli köpeklerde zonulin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum intestinal bariyer geçirgenliğinin bozulduğunu göstermektedir. Zonulin düzeylerindeki bu artış, TJ yapılarındaki disfonksiyonu ve muhtemel sistemik inflamasyonu yansıtmaktadır. Bizim bu tez çalışmamızda ortalama $\pm$ standart hata yönünden zonulin seviyelerinde (ng/mL), kontrol grubu ($1,9 \pm 0,32$) ile kanin atopik dermatit grubu ($14,88 \pm 1$) arasında istatistiksel farklılık ($p=0,001$) saptanmış ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Ural ve diğerlerinin (2021) gerçekleştirdiği çalışmada, atopik dermatitli köpeklerde rektal yolla uygulanan probiyotik kombinasyonlarının bağırsak mikrobiyotası üzerinde düzenleyici etkiler oluşturduğu ve bu değişimin serum zonulin düzeylerinde anlamlı bir düşüş sağladığı raporlanmıştır. Bu çalışma ‘beyin- bağırsak- deri eksenine’ işaret etmektedir. Zonulin düzeylerindeki azalma, CADESI-04 ve kaşıntı skorlarında klinik iyileşme ile paralellik göstermiş; ayrıca epidermal hidrasyon ve cilt pH değerlerinde olumlu değişiklikler bildirilmiştir. Bu bulgular, probiyotiklerin bağırsak-beyin-deri eksenini üzerinden hem intestinal bariyer fonksiyonlarını hem de deri sağlığını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tez çalışmasında ise, herhangi bir probiyotik tedavisi uygulanmaksızın değerlendirilen sağlıklı kontrol grubu ve kanin atopik dermatitli grupta zonulin düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Atopik dermatitli köpeklerde zonulin düzeylerinin artmış olması, intestinal geçirgenlikte bozulma olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, bu gruba ait CADESI-04 skorunun ortalama $88,65 \pm 5,63$ olarak tespit edilmesi, deri lezyonlarının yaygın ve şiddetli olduğunu göstermektedir. Zonulin düzeylerindeki artış ile yüksek CADESI-04 skoru arasındaki bu paralellik, zonulinin intestinal bariyer bütünlüğü ile deri lezyonlarının şiddeti arasında dolaylı bir ilişki kurabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, mevcut bulgular zonulinin yalnızca bağırsak geçirgenliğini yansıtan bir biyobelirteç değil, aynı zamanda atopik dermatitin klinik seyrini öngörmede kullanılabilecek potansiyel bir parametre olabileceğini desteklemektedir (Ural ve diğerleri, 2021; Köksal ve diğerleri, 2022; El Sayed ve diğerleri, 2025).

Diamin oksidaz, histamin ve diğer biyojenik aminlerin metabolizmasında görev alan, özellikle insan ve memelilerin üst ince bağırsak mukozasındaki kromafin hücrelerinde

sentezlenen ve hücre dışı histaminin yıkımını sağlayan bir enzimdir. Bu işlevi sayesinde, alerjik reaksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir (Sattler ve Lorenz, 1990; Öztekin, 2024). Mukozal hasar, inflamasyon veya geçirgenlik artışı gibi durumlarda dolaşımdaki DAO seviyeleri düşüş gösterir (Luk ve diğerleri, 1980; Bragg ve diğerleri, 1991). Bu bağlamda, bu tez çalışmasında intestinal bütünlüğün değerlendirilmesi amacıyla DAO düzeyleri analiz edilmiştir.

Diamin oksidaz, insan ve diğer memeli türlerinin bağırsak mukozasında yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir (Luk ve diğerleri, 1980). DAO'nun mitoz/mayoz için gerekli bir madde olan poliaminin parçalanması yoluyla hücre proliferasyonuna yardımcı olduğu göz önüne alındığında (Kusche ve diğerleri, 1975 Jänne ve diğerleri, 1978; Baylin ve diğerleri, 1978) diyetle alınan histamini hızla detoksifiye ederek histamin fazlalığının alerji benzeri semptomlarını önler. DAO özellikle enterositlerde (ince bağırsak villuslarının ucunda) bulunur (Baylin ve diğerleri, 1978), buradan inaktivasyon için karaciğere periferik dolaşıma verilir (D'Agostino ve diğerleri, 1986). DAO aktivitesi en üst düzeyde ince bağırsakta bulunurken, en düşük aktivite kalın bağırsak/midede görülür (Shakir ve diğerleri, 1977; Bieganski, 1983). Bu tez çalışmasında DAO, bir nevi ince bağırsakta mukozal hasarlanmanın, 'beyin-bağırsak-deri ekseninde' değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Luk ve diğerleri (1980), sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, DAO aktivitesinin hem intestinal mukozanın olgunlaşma sürecinde hem de mukozal hasar durumlarında anlamlı düzeyde değişiklik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar, mukozal hasarın selektif olarak oluşturulduğu deney grubunda, plazma ve mukozal DAO seviyelerinin hasar derecesine paralel olarak azaldığını bildirmiştir. Ayrıca, plazma DAO düzeyleri ile intestinal mukozadaki enzim düzeyleri arasında yüksek korelasyon saptanmış ve bu parametrenin intestinal bütünlüğün dolaylı bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır. Bragg ve diğerleri (1991), köpeklerde oluşturulan intestinal iskemi modelinde, mukozal DAO aktivitesinde belirgin bir azalma saptamış ve bu düşüşün histolojik hasarın derecesi ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Mezenterik arter ligasyonunu takiben 24 saat içerisinde DAO düzeylerinde %80'e varan bir azalma görülmüş ve bu durum intestinal mukozal bütünlükteki bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, DAO'nun intestinal hasarın varlığı ve şiddetini yansıtan duyarlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Yine incebağırsak mukozal fonksiyonları ile bağırsak bütünlüğünün değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada hafif orta ve şiddetli deri lezyonları mevcut atopik dermatitli köpeklerde ortalama serum DAO seviyeleri (ng/ml) sırası ile 5,28 2,59 ve 1,28 olarak tespit edilmiştir. Hastalık aktivitesi artışı, DAO seviyelerinde

ters korelasyon ile ilişkilendirilmiştir (Ural, 2023). Bizim bu tez çalışmamızda ortalama $\pm$ standart hata yönünden DAO seviyelerinde (ng/mL), kontrol grubu ($14,1 \pm 0,9$) ile kanin atopik dermatit grubu ($2,23 \pm 0,4$) arasında istatistiksel farklılık ($p=0,001$) saptanmış ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında, klinik lezyonların şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan CADESI-04 skorlaması sonucunda, kanin atopik dermatit grubunda ortalama $\pm$ standart hata yönünden CADESI-04 klinik skorlama verileri $88,65 \pm 5,63$ olarak bulunmuştur. Bu veriler yüksek düzeyde dermatolojik tutulum ve lezyon yayılımını göstermektedir. Bu bulgular, Ural'ın (2023) çalışması ile paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada da hastalık şiddeti arttıkça DAO düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiş; CADESI-04 skoru temel alınarak yapılan gruplandırmada, şiddetli lezyonlara sahip köpeklerde DAO düzeyinin en düşük olduğu raporlanmıştır. Mevcut bulgular, DAO seviyelerinin yalnızca sistemik inflamasyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda intestinal mukozal bütünlüğün bozulduğunu da yansıtabileceğini desteklemektedir. Bu bağlamda, DAO düzeylerinin kanin atopik dermatitin patofizyolojisinde hem tanısal hem de potansiyel prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir (Ural, 2023)

Atopik dermatitte bağırsak geçirgenliğindeki değişimlerin değerlendirilmesinde sadece biyokimyasal belirteçler değil, aynı zamanda ultrasonografi gibi non-invaziv görüntüleme teknikleri de kullanılabilir. Abdominal ultrasonografi, bağırsak duvar kalınlığı, katmanlaşma ve segmental yapıların değerlendirilmesine olanak tanır (Mattoon ve diğerleri, 2020). Gıda alerjisi ve atopik dermatitte intestinal bariyer disfonksiyonu önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Sampson ve McCaskill, 1985; Kino ve diğerleri, 2002). Bu kapsamda çalışmada, duodenum, jejunum ve kolon segmentlerine ait duvar kalınlıkları ultrasonografi ile ölçülmüştür.

Köpeklerde bağırsak segmentlerinin ultrasonografik olarak değerlendirilmesinde, bağırsak duvar kalınlıklarının hayvanın vücut ağırlığı ve hayvanın boyutuna göre değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (Delaney ve diğerleri, 2003; Gladwin ve diğerleri, 2014). Delaney ve diğerleri (2003), 20 kg'nin altındaki köpeklerde jejunum duvar kalınlığı referansını ≤ 4.1 mm, 20–40 kg arasındaki köpeklerde ≤ 4.4 mm ve 40 kg üzerindeki köpeklerde ise ≤ 4.7 mm olarak tanımlamıştır. Aynı çalışmada, duodenal duvar kalınlıkları da kiloya göre sırasıyla ≤ 5.1 mm, ≤ 5.3 mm ve ≤ 6 mm olarak tanımlamıştır. Gladwin ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada ise, hayvanın büyüklüğüne göre bağırsak duvar katmanlarında farklılık gösterdiği ve kolon duvar kalınlıklarının küçük ırk köpeklerde 1.5 ± 0.3 mm, orta ırk köpeklerde 1.4 ± 0.5 mm ve

büyük ırk köpeklerde 1.6 ± 0.4 mm olduğu tanımlanmıştır. Penninck ve diğerleri (1989) tarafından yapılan daha önceki bir çalışmada, sağlıklı köpeklerde kolon duvar kalınlığı 2–3 mm aralığında değerlendirilmiştir. Gastroenterolojik bozukluğu mevcut 8 köpekte beyin-bağırsak-deri eksenli odaklı ultrasonografik bağırsak duvar kalınlıkları ölçümleri gerçekleştirilmiştir. İlgili çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı ve homorbit dermatolojik tutulumu olan 8 köpekte kolon duvar kalınlığı $3,66 \pm 1,28$ mm'ye karşın sağlıklı kontrollerde $2,07 \pm 0,44$ mm olarak saptanmıştır. Söz konusu çalışma alanında ilk olup, bağırsak duvar kalınlığı ölçümlerinin gastroentero-dermatolojideki önemini göstermektedir (Ural ve diğerleri, 2023). Bizim bu tez çalışmamızda ortalama $\pm$ standart hata yönünden duodenum longitudinal duvar kalınlığı (mm), sağlıklı kontrol grubu (4.03 ± 0.49) ile kanin atopik dermatit grubu (4.31 ± 0.18) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık ($p=0,508$) olmadığını göstermektedir. Jejunum longitudinal duvar kalınlığı (mm), sağlıklı kontrol grubu (3.13 ± 0.56) ile kanin atopik dermatit grubu (3.72 ± 0.14) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0,372$) olmadığını göstermektedir. Kolon longitudinal duvar kalınlığı (mm), sağlıklı kontrol grubu (1.83 ± 0.05) ile kanin atopik dermatit grubu (2.72 ± 0.17) arasında istatistiksel farklılık ($p=0,006$) saptanmış ve bu fark anlamlı Ural ve diğerleri (2023)'e benzer şekilde değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar, özellikle epidermal bariyer fonksiyon bozukluğunun ve perkutanöz alerjen penetrasyonunun hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. (Marsella ve diğerleri 2006). Epidermal bariyer bütünlüğünün önemli göstergeleri arasında derinin pH ve hidrasyon düzeyleri yer almaktadır. Atopik dermatitli köpeklerde bu parametrelerdeki değişiklikler, cilt bütünlüğünün bozulduğunu ve kaşıntı gibi klinik bulgularla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Ural ve diğerleri, 2021). Bu nedenle bu tez çalışmasında, epidermal bariyer fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla korneometrik analizler yapılmıştır.

Ural (2022) 'bağırsak-beyin-deri eksenli' odaklı çalışmasında, oral fekal mikrobiyota transplantasyonu öncesi ve sonrası epidermal hidrasyon (55-100'e karşı 4-24) ve pH (6-7,8'e karşı 4,2-5,7) minimum maksimum değerleri ile karşılaşmışlardır. Erdoğan ve diğerlerinin (2024) gerçekleştirdiği çalışmada atopik dermatitli köpeklerde epidermal hidrasyon düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı ($p<0,001$) ve deri pH'ının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha asidik değerlere kaydığı ($p<0,001$) gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında, kanin atopik dermatitli ve sağlıklı kontrol grubu köpeklerde yapılan pH ve hidrasyon ölçümleri yapılmıştır. Ortalama $\pm$ standart hata yönünden değerlendirme yapıldığında, pH değerlerinin sağlıklı kontrol grubunda $6,59 \pm 0,1$ iken; kanin atopik dermatit grubunda $4,74 \pm 0,2$ olduğu belirlenmiş ve bu fark ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde,

hidrasyon ölçümleri sağlıklı kontrol grubunda ortalama $92,7 \pm 2,51$ iken; kanin atopik dermatit grubunda $14,4 \pm 2,4$ olarak saptanmış ve bu fark ($p=0,001$) da anlamlı kabul edilmiştir. Bu bulgular, epidermal bariyer fonksiyonlarının atopik dermatiti olan köpeklerde bozulduğunu ve bu durumun hem pH düzeylerinde asidik yöne kayma hem de cilt nem içeriğinde belirgin azalma ile kendini gösterdiğini ortaya koymaktadır (Ural, 2022; Erdoğan ve diğerleri, 2024). Her iki çalışmada ve bu tez çalışmasında da hidrasyon seviyelerinin azalması, bariyer fonksiyon bozukluğunun önemli bir göstergesi olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda elde edilen veriler, epidermal bütünlüğün bozulduğu atopik dermatiti olan köpeklerde cilt biyofiziksel parametrelerinin, hastalığın tanısında ve sağaltım etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bağırsak-mikrobiyom ve beyin arasında tezahür bulan bilgisayar ağı, farklı mekanizmalarla ve yollarla dermatolojik lezyonlara da neden olabilmektedir. Gerek gastrointestinal gerekse dermatolojik bozukluklarda giderek artan kanıta dayalı verilere bakıldığında veteriner iç hastalıkları alanına giren hastalıkların, klasik ve/veya rutinde bakılan biyobelirteçlere değil daha spesifik teşhis enstrümanlarına ihtiyacı vardır. Tüm bu yönüyle yaptığımız değerlendirmede kanin atopik dermatit vb. gastroentero-dermatolojik, alerjik ve otoimmün tabiattaki hastalıklarda zonulin ve DAO seviyelerinin tespiti bunun yanı sıra ultrasonografik olarak bağırsak duvar kalınlıklarının belirlenmesi gerek prognostik açıdan gerekse sağaltım planlaması açısından hayati öneme haiz değere ulaşabilecektir. İntestinal permeabilite ve intestinal mukozal hasarlanma göz önünde bulundurularak ‘beyin-bağırsak-deri eksenini’ odaklı tedavi moleküllerine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abrahamsson, T. R., Jakobsson, H. E., Andersson, A. F., Björkstén, B., Engstrand, L., & Jenmalm, M. C. (2012). Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(2), 434–440.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
- Arcique, M. A., & Bajwa, J. (2020). Atopic dermatitis in humans and dogs. *The Canadian veterinary journal*, 61(1), 82.
- Asleh, R., Marsh, S., Shilkrut, M., Binah, O., Guetta, J., Lejbkowitz, F., ... & Levy, A. P. (2003). Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circulation Research*, 92(11), 1193–1200. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000078463.26706.60>
- Barılı, Ö., & Pekmezci, D. (2018). Köpek atopik dermatitisinde teşhis ve alerjen tayinindeki güncel yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27(2), 176–181.
- Barr, F., & Gaschen, L. (2011). *BSAVA manual of canine and feline ultrasonography. Published by the British Small Animal Veterinary Association*, 2011, 1st Edition
- Basté, O. C., Pérez, S. S., Nogués, M. T. V., Moratalla, M. L., & Carou, M. C. V. (2020). Histamine intolerance: The current state of the art. *Biomolecules*, 10(8), 1181. <https://doi.org/10.3390/biom10081181>
- Baudry, B., Fasano, A., Ketley, J., & Kaper, J. B. (1992). Cloning of a gene (zot) encoding a new toxin produced by *Vibrio cholerae*. *Infection and immunity*, 60(2), 428–434.
- Baylin, S. B., Stevens, S. A., & Shakir, K. M. (1978). Association of diamine oxidase and ornithine decarboxylase with maturing cells in rapidly proliferating epithelium. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 541(3), 415–419. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(78\)90055-3](https://doi.org/10.1016/0304-4165(78)90055-3)
- Biegański, T. (1983). Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiologica Polonica*, 34(1), 139–154.

- Bjorkman, P. J., Saper, M. A., Samraoui, B., Bennett, W. S., Strominger, J. T., & Wiley, D. C. (1987). Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, 329(6139), 506–512. <https://doi.org/10.1038/329506a0>
- Bradley, C. W., Morris, D. O., Rankin, S. C., Cain, C. L., Misic, A. M., Houser, T., ... & Grice, E. A. (2016). Longitudinal evaluation of the skin microbiome and association with microenvironment and treatment in canine atopic dermatitis. *Journal of investigative Dermatology*, 136(6), 1182-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.023>
- Bragg, L. E., Thompson, J. S., & West, W. W. (1991). Intestinal diamine oxidase levels reflect ischemic injury. *Journal of Surgical Research*, 50(3), 228–233. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(91\)90119-I](https://doi.org/10.1016/0022-4804(91)90119-I)
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Bruet, V., Bourdeau, P. J., Roussel, A., Imparato, L., & Desfontis, J. C. (2012). Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Veterinary dermatology*, 23(6), 487-e93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01092.x>
- Caffarelli, C., Cavagni, G., Menzies, I. S., Bertolini, P., & Atherton, D. J. (1993). Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: A preliminary study. *Clinical & Experimental Allergy*, 23(1), 28–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1993.tb00737.x>
- Capurso, G., Zerboni, G., Signoretti, M., Valente, R., Stigliano, S., Piciucchi, M., & Delle Fave, G. (2012). Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(Suppl 1), S46–S51. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318256919e>
- Chen, G., Chen, Z. M., Fan, X. Y., Jin, Y. L., Li, X., Wu, S. R., ... & Chen, J. G. (2021). Gut–brain–skin axis in psoriasis: a review. *Dermatology and therapy*, 11, 25-38. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00466-9>

- Cobiella, D., Archer, L., Bohannon, M., & Santoro, D. (2019). Pilot study using five methods to evaluate skin barrier function in healthy dogs and in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 30(2), 121-e34. <https://doi.org/10.1111/vde.12723>
- Cucca, V., Ramirez, G. A., Pignatti, P., Asperti, C., Russo, M., Della-Torre, E., ... & Yacoub, M. R. (2022). Basal serum diamine oxidase levels as a biomarker of histamine intolerance: A retrospective cohort study. *Nutrients*, 14(7), 1513. <https://doi.org/10.3390/nu14071513>
- D'Agostino, L., Ciacchi, C., Capuano, G., Daniele, B., D'Argenio, G., Barone, M. V., ... & Mazzacca, G. (1986). Metabolic fate of plasma diamine oxidase: Evidence of isolated and perfused rat liver uptake. *Digestion*, 34(4), 243–250. <https://doi.org/10.1159/000199316>
- Damms-Machado, A., Louis, S., Schnitzer, A., Volynets, V., Rings, A., Basrai, M., & Bischoff, S. C. (2017). Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(1), 127–135. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.131110>
- De Benedetto, A., Rafaels, N. M., McGirt, L. Y., Ivanov, A. I., Georas, S. N., Cheadle, C., ... & Barnes, K. C. (2011). Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 773–786.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.018>
- DeBoer, D. J., & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 81(3-4), 271-276.
- Deepak, P., Kolbe, A. B., Fidler, J. L., Fletcher, J. G., Knudsen, J. M., & Bruining, D. H. (2016). Update on magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of Crohn's disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 226.
- Delaney, F., O'Brien, R. T., & Waller, M. K. (2003). Ultrasound evaluation of small bowel thickness compared to weight in normal dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(5), 577–580. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2003.tb00508.x>
- Dinesh, N., Slovak, J. E., Kogan, C., & Kopper, J. J. (2022). Preliminary evaluation of serum zonulin in canine chronic enteropathies. *Journal of Small Animal Practice*, 63(9), 679–685. <https://doi.org/10.1111/jsap.13562>

- Doeun, D., Davaatseren, M., & Chung, M. S. (2017). Biogenic amines in foods. *Food Science and Biotechnology*, 26(6), 1463–1474. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0239-3>
- Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., Clemente, M. G., Sapone, A., Thakar, M., ... & Fasano, A. (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(4), 408–419. <https://doi.org/10.1080/00365520500235334>
- Drelich-Zbroja, A., Moskal-Kozubek, G., Szymańska, E., & Sasiadek, M. (2018). The role of intestinal ultrasound in diagnostics of bowel diseases. *Polish Journal of Radiology*, 83, 191–199. <https://doi.org/10.5114/pjr.2018.75814>
- El Asmar, R., Panigrahi, P., Bamford, P., Berti, I., Not, T., Coppa, G. V., ... & Fasano, A. (2002). Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*, 123(5), 1607–1615. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36578>
- El-Nakeep, S., & Pozun, A. (2025, January). *Sonography intestinal assessment, protocols, and interpretation*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK570568/>
- El Sayed, N. M., Riad, M. A., Taleb, R. S., & El Morsy, E. H. (2025). Gut barrier integrity disruption in atopic dermatitis: Truth or myth—A case–control study. *Skin Health and Disease*, Advance online publication, vzaf001. <https://doi.org/10.1093/shd/vzaf001>
- Erdoğan, H., Erdoğan, S., & Ural, K. (2024). Regional biophysical variations in canine atopic dermatitis: Non-invasive mapping of skin parameters. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 30(4), 455-462. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2024.31200>
- Fanton, N., Santoro, D., Cornegiani, L., & Marsella, R. (2017). Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin: A pilot study using a canine model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 28(5), 479–e111. <https://doi.org/10.1111/vde.12467>
- Fasano, A. (2000). Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 915(1), 214–222.
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 91(1), 151-175.

- Fasano, A. (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1), 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>
- Fasano, A., & Shea-Donohue, T. (2005). Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology*, 2(9), 416-422.
- Fasano, A., Baudry, B., Pumplun, D. W., Wasserman, S. S., Tall, B. D., Ketley, J. M., & Kaper, J. B. (1991). *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proceedings of the national academy of sciences*, 88(12), 5242-5246.
- Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A., & Goldblum, S. E. (2000). Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *The Lancet*, 355(9214), 1518-1519.
- Fasano, A., Uzzau, S., Fiore, C., & Margaretten, K. (1997). The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. *Gastroenterology*, 112(3), 839–846. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9024301>
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23-31.
- Forbes, J. D., Van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. (2016). The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Frontiers in Microbiology*, 7, Article 1081. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01081>
- Garcia, D. A. A., & Froes, T. R. (2014). Importance of fasting in preparing dogs for abdominal ultrasound examination of specific organs. *Journal of Small Animal Practice*, 55(12), 630-634.
- Gedon, N. K. Y., & Mueller, R. S. (2018). Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy*, 8, 1-12.
- Gladwin, N. E., Penninck, D. G., & Webster, C. R. (2014). Ultrasonographic evaluation of the thickness of the wall layers in the intestinal tract of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 75(4), 349-353.

- Gloster, Jr.(Hugh Morris), Gebauer, L. E., & Mistur, R. L. (2016). *Absolute Dermatology Review: Mastering Clinical Conditions on the Dermatology Recertification Exam*. Springer International Publishing.
- Goldblum, S. E., Rai, U., Tripathi, A., Thakar, M., De Leo, L., Di Toro, N., ... & Fasano, A. (2011). The active Zot domain (aa 288–293) increases ZO-1 and myosin 1C serine/threonine phosphorylation, alters interaction between ZO-1 and its binding partners, and induces tight junction disassembly through proteinase activated receptor 2 activation. *The FASEB Journal*, 25(1), 144–158. <https://doi.org/10.1096/fj.10-164020>
- Griffin, C. E., & DeBoer, D. J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 255-269. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00346-4](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00346-4)
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3-4), 207-208. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.08.013>
- Halliwell, R. E. W., & Kunkle, G. A. (1978). The radioallergosorbent test in the diagnosis of canine atopic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 62(4), 236-242. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(78\)90213-0](https://doi.org/10.1016/0091-6749(78)90213-0)
- Halliwell, R. E. W., & Schwartzman, R. M. (1971). *Atopic disease in the dog*. *Veterinary Record*, 88(15), 443–450. <https://doi.org/10.1136/vr.88.15.443>
- Heinrich, N. A., Eisenschenk, M., Harvey, R. G., & Nuttall, T. (2018). *Skin Diseases Of The Dog And Cat* (3rd ed., pp. 18-30). CRC Press.
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>
- Hill, P., Rybníček, J., & Lau-Gillard, P. (2010). Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Veterinary Dermatology*, 21(5), 450-455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00881.x>
- Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, 3, Article 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00013>

- Ishizaka, K., Ishizaka, T., & Hornbrook, M. M. (1966). Physicochemical properties of reaginic antibody: V. Correlation of reaginic activity with γ E-globulin antibody. *The Journal of Immunology*, 97(6), 840-853.
- Jackson, H., & Marsella, R. (2021). Atopic dermatitis and food-responsive dermatosis. In P. Hensel (Ed.), *BSAVA Canine and Feline Dermatology* (4th ed., pp. 82–88). British Small Animal Veterinary Association.
- Jänne, J., Pösö, H., & Raina, A. (1978). Polyamines in rapid growth and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Reviews on Cancer*, 473(3–4), 241–293. [https://doi.org/10.1016/0304-419X\(78\)90004-7](https://doi.org/10.1016/0304-419X(78)90004-7)
- Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., ... & Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 832–836. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591>
- Kealy, J. K., McAllister, H., & Graham, J. P. (2010). *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat* (5th ed., pp. 23-199). Elsevier Health Sciences.
- Kino, M., Kojima, T., Yamamoto, A., Sasal, M., Taniuchi, S., & Kobayashi, Y. (2002). Bowel wall thickening in infants with food allergy. *Pediatric Radiology*, 32, 31-33. <https://doi.org/10.1148/rg.283065179>
- Kino, Y., Shimizu, T., Hosoi, K., & Shimizu, T. (2002). Bowel wall thickening in infants with food allergy. *Pediatric Radiology*, 32(10), 735–738. <https://doi.org/10.1007/s00247-002-0771-4>
- Kirjavainen, P. V., Arvola, T., Salminen, S. J., & Isolauri, E. (2002). Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: A target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut*, 51(1), 51–55. <https://doi.org/10.1136/gut.51.1.51>
- Koch, S. N. (2015). What is new in the diagnosis and management of canine atopic dermatitis? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(1), 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.09.003>
- Kosiewicz, M. M., Dryden, G. W., Chhabra, A., & Alard, P. (2014). Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS letters*, 588(22), 4195-4206. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.03.019>

- Köksal, B. T., Zengin, H. Y., & Ozbek, O. Y. (2022). Assessment of mucosa-associated epithelial chemokine, thymus-expressed chemokine, periostin and zonulin levels in infants with atopic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology*, 67(3), 312. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_892_20
- Kusche, J., Lorenz, W., & Schmidt, J. (1975). Oxidative deamination of biogenic amines by intestinal amine oxidases: Histamine is specifically inactivated by diamine oxidase. *Agents and Actions*, 5(3), 208–213. <https://doi.org/10.1007/BF01972233>
- Küme, T., Acar, S., Tuhan, H., Çatlı, G., Anık, A., Gürsoy Çalan, Ö., ... & Böber, E. (2017). The relationship between serum zonulin level and clinical and laboratory parameters of childhood obesity. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 9(1), 31–38. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3793>
- Larkin, M. (1997). Out with the jab, in with painless pills. *The Lancet*, 349(9066), 1676. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63150-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63150-5)
- Lee, D. B., Huang, E., & Ward, H. J. (2006). Tight junction biology and kidney dysfunction. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(1), F20–F34. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00114.2005>
- Lee, E., Lee, S. Y., Kang, M. J., Kim, K., Won, S., Kim, B. J., ... & Hong, S. J. (2016). Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 117(1), 91-92.
- Lee, S. Y., Lee, E., Park, Y. M., & Hong, S. J. (2018). Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 10(4), 354–362. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.4.354>
- Luk, G. D., Bayless, T. M., & Baylin, S. B. (1980). Diamine oxidase (histaminase): A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity. *The Journal of Clinical Investigation*, 66(1), 66–70. <https://doi.org/10.1172/JCI109842>
- Maconi, G., Terracciano, F., de Sio, I., Rigazio, C., Roselli, P., Radice, E., ... & Massironi, S. (2011). Referrals for bowel ultrasound in clinical practice: a survey in 12 nationwide centres in Italy. *Digestive and Liver Disease*, 43(2), 165-168. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.05.017>

- Majamaa, H., & Isolauri, E. (1996). Evaluation of the gut mucosal barrier: Evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 97(4), 985–990. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)80074-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)80074-1)
- Mantis, P. (2022). *Practical Small Animals Ultrasonography. Abdomen* (pp. 129-187). Grupo Asís Biomedica SL.
- Marsella, R., Nicklin, C., & Lopez, J. (2006). Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Veterinary Dermatology*, 17(5), 306-312.
- Marsella, R., Olivry, T., & Carlotti, D. N. (2011). Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(3), 239–248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00943.x>
- Marsella, R., Papastavros, V., Ahrens, K., & Santoro, D. (2016). Decreased expression of caspase-14 in an experimental model of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 209, 201–203. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.08.004>
- Mattoon, J. S., Sellon, R., Berry R.C., (2020). *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (4th ed., pp. 491-526), Elsevier Healthy Sciences.
- Miller, W. H., Griffin, C. E., & Campbell, K. L. (2013). *Small Animal Dermatology* (7th ed., pp. 363–431). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Nam, B., Kim, S. A., Park, S. D., Kim, H. J., Kim, J. S., Bae, C. H., ... & Sim, J. H. (2020). Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin health by improving intestinal condition. *PLoS One*, 15(4), e0231268.
- Nuttall, T. (2013). The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable?. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 10-e4.
- Nuttall, T. J., Knight, P. A., McAleese, S. M., Lamb, J. R., & Hill, P. B. (2002). Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 32(5), 789-795
- Nuttall, T., Uri, M., & Halliwell, R. (2013). Canine atopic dermatitis—what have we learned?. *Veterinary Record*, 172(8), 201-207.

- Nylund, L., Nermes, M., Isolauri, E., Salminen, S., de Vos, W. M., & Satokari, R. (2015). Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*, 70(2), 241–244. <https://doi.org/10.1111/all.12549>
- O'Neill, C. A., Monteleone, G., McLaughlin, J. T., & Paus, R. (2016). The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*, 38(11), 1167–1176.
- Ohlsson, B., Roth, B., Larsson, E., & Höglund, P. (2017). Calprotectin in serum and zonulin in serum and feces are elevated after introduction of a diet with lower carbohydrate content and higher fiber, fat and protein contents. *Biomedical Reports*, 6(4), 411–422. <https://doi.org/10.3892/br.2017.865>
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., ... & International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 233–248.
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., ... & International Committee on Allergic Diseases of Animals. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, 11, 1–15.
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Griffin, C. E., Halliwell, R. E., Hill, P. B., Hillier, A., ... & Sousa, C. A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4), 143–146.
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Prélaud, P., Bensignor, E., & International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. (2007). Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology*, 18(6), 390–391.
- Olivry, T., Guaguere, E., & Heripret, D. (1997). Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. *Journal of Dermatological Treatment*, 8(4), 243–247.
- Olivry, T., Marsella, R., Iwasaki, T., Mueller, R., & International Task Force On Canine Atopic Dermatitis. (2007). Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 18(2), 78–86.

- Olivry, T., Moore, P. F., Affolter, V. K., & Naydan, D. K. (1996). Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research*, 288, 579-585.
- Olivry, T., Mueller, R., Nuttall, T., Favrot, C., Prélaud, P., & International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. (2008). Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 19(3), 115-119.
- Olivry, T., Rivierre, C., Jackson, H. A., Murphy, K. M., Davidson, G., & Sousa, C. A. (2002). Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 13(2), 77-87. A
- Olivry, T., Saridomichelakis, M., Nuttall, T., Bensignor, E., Griffin, C. E., Hill, P. B., & International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). (2014). 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. *Veterinary Dermatology*, 25(2), 77-e25.
- Olivry, T., Steffan, J., Fisch, R. D., Prélaud, P., Guaguère, E., Fontaine, J., & Carlotti, D. N. (2002). Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(3), 370-377.
- Öztekin, Y. (2024). Histamin İntoleransına Güncel Bakış. *Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences*, (22), 446-458.
- Pacifico, L., Bonci, E., Marandola, L., Romaggioli, S., Bascetta, S., & Chiesa, C. (2014). Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(45), 17107–17114. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17107>
- Paterson, B. M., Lammers, K. M., Arrieta, M. C., Fasano, A., & Meddings, J. B. (2007). The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: A proof of concept study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(5), 757–766. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03429.x>

- Patterson, R., & Sparks, D. B. (1962). The passive transfer to normal dogs of skin reactivity, asthma and anaphylaxis from a dog with spontaneous ragweed pollen hypersensitivity. *The Journal of Immunology*, 88(2), 262-268.
- Penders, J., Stobberingh, E. E., Thijs, C., Adams, H., Vink, C., van Ree, R., & van den Brandt, P. A. (2006). Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(12), 1602–1608. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02599.x>
- Penninck, D., & d'Anjou, M. A. . (2015). *Atlas of small animal ultrasonography*. John Wiley & Sons, Inc. 2. baskı
- Picco, F., Zini, E., Nett, C., Naegeli, C., Bigler, B., Rüfenacht, S., ... & Favrot, C. (2008). A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*, 19(3), 150-155.
- Pike, M. G., Heddle, R. J., Boulton, P., Turner, M. W., & Atherton, D. J. (1986). Increased intestinal permeability in atopic eczema. *Journal of Investigative Dermatology*, 86(2), 101–104. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12283065>
- Plant, J. D., Gortel, K., Kovalik, M., Polissar, N. L., & Neradilek, M. B. (2012). Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(6), 515-e103.
- Prélaud, P., Guaguère, É., Alhaidari, Z., Faivre, N., Héripret, D., & Gayerie, A. (1998). Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 149(11), 1057–1064.
- Rahman, S. H., Ammori, B. J., Holmfield, J., Larvin, M., & McMahon, M. J. (2003). Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(1), 26–36. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00174-0)
- Reese, I., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Fuchs, T., Kleine-Tebbe, J., Klimek, L., ... & Worm, M. (2017). German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for

- Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo Journal International*, 26(2), 72–79.
<https://doi.org/10.1007/s40629-017-0011-5>
- Romijn, J. A., Corssmit, E. P., Havekes, L. M., & Pijl, H. (2008). Gut–brain axis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(4), 518-521.
- Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Valerius, N. H., Pærregaard, A., & Michaelsen, K. F. (2004). Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *The Journal of Pediatrics*, 145(5), 612–616.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.07.014>
- Rossi, G., Gavazza, A., Vincenzetti, S., Mangiaterra, S., Galosi, L., Marchegiani, A., ... & Cerquetella, M. (2021). Clinicopathological and fecal proteome evaluations in 16 dogs presenting chronic diarrhea associated with lymphangiectasia. *Veterinary Sciences*, 8(10), 242. <https://doi.org/10.3390/vetsci8100242>
- Sampson, H. A., & McCaskill, C. C. (1985). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *The Journal of pediatrics*, 107(5), 669-675.
- Sampson, H. A., & McCaskill, C. C. (1985). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *The Journal of pediatrics*, 107(5), 669-675.
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C. M., Eisenschenk, M. N., Nuttall, T., & Bizikova, P. (2015). Pathogenesis of canine atopic dermatitis: Skin barrier and host–micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 84–e25. <https://doi.org/10.1111/vde.12187>
- Santoro, D., Hoffmann, A. R. (2016). Canine And Human Atopic Dermatitis: Two Faces Of The Same Host-Microbe Interaction. *Journal Of Investigative Dermatology*, 136(6), 1087-1089.
- Sattler, J., & Lorenz, W. (1990). Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. In *Amine Oxidases and Their Impact on Neurobiology: Proceedings of the 4 th International Amine Oxidases Workshop, Würzburg, Federal Republic of Germany, July 7–10, 1990* (pp. 291-314). Springer Vienna.
- Schnelle, G. B. (1933). Eczema in dogs—An allergy. *North American Veterinarian*, 14, 37–40.
- Schwartzman, R. M., & Rockey, J. H. (1967). Atopy in the dog. *Archives of Dermatology*, 96(4), 418-422.

- Shakir, K. M., Margolis, S., & Baylin, S. B. (1977). Localization of histaminase (diamine oxidase) in rat small intestinal mucosa: Site of release by heparin. *Biochemical Pharmacology*, 26(24), 2343–2347. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(77\)90143-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(77)90143-5)
- Shanahan, F. (1999). Brain-gut axis and mucosal immunity: a perspective on mucosal psychoneuroimmunology. In *Seminars in Gastrointestinal Disease* 10, (1), 8-13.
- Sheen, Y. H., Jee, H. M., Kim, D. H., Ha, E. K., Jeong, I. J., Lee, S. J., ... & Kim, M. A. (2018). Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. *Clinical & Experimental Allergy*, 48(8), 1059–1062. <https://doi.org/10.1111/cea.13170>
- Shen, T. C. D. (2017). Diet and gut microbiota in health and disease. In *Intestinal microbiome: Functional aspects in health and disease* 88, 117–126. Karger. <https://doi.org/10.1159/000481244>
- Tengvall, K., Kierczak, M., Bergvall, K., Olsson, M., Frankowiack, M., Farias, F. H., et al. (2013). Genome-wide analysis in German shepherd dogs reveals association of a locus on CFA 27 with atopic dermatitis. *PLoS Genetics*, 9(5), e1003475. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003475>
- Thrash, B., Patel, M., Shah, K. R., Boland, C. R., & Menter, A. (2013). Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(2), 211-e1.
- Tian, R., Tan, J. T., Wang, R. L., Xie, H., Qian, Y. B., & Yu, K. L. (2013). The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(3), 349–355.
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein–coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61(2), 364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Tripathi, A., Lammers, K. M., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M. S., ... & Fasano, A. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(39), 16799-16804.

- Ukabam, S. O., Mann, R. J., & Cooper, B. T. (1984). Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic eczema. *British Journal of Dermatology*, 110(6), 649–652. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06557.x>
- Ural, K. (2014). *Köpeklerde paraziter dermatozlar*. Uzerler Matbaacılık. Ankara.
- Ural, K. (2022). Fecal microbiota transplantation capsule therapy via oral route for combatting atopic dermatitis in dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 69(2), 211–219.
- Ural, K. (2023). Intestinal integrity assessment with diamine oxidase activity in dogs with atopic dermatitis. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 6(3), 83–86.
- Ural, K. (2024). ‘Bağırsak-beyin-deri eksenı’: Retrospektif olgu tahlilleri (2009–2024) ve tecrübeleri. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*, 5(3), 11–23.
- Ural, K., Erdoğan, H., & Ateş, D. S. (2018). Köpek Epidermisinin pH Seviyesi: Gelişigüzel İnsan Ürünleri Pet Hayvanlarda Kullanılabilir mi?. *Kocatepe Veterinary Journal*, 11(4), 497-500.
- URAL, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Camkerten, İ., Şahin, N. (2021). Circulating Serum Zonulin Levels Before and After Probiotic Enema Treatment in Dogs with Atopic Dermatitis: Randomized Clinical Study. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 12(2).
- Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Gökçay, G., & Balıkçı, C. (2023). Colon wall thickness at the cross roads of gastroentero-dermatology among diseased dogs: Clinical research. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 14(2), 47 <https://doi.10.5336/vetsci.2022-94997> .
- Ural, K., Erdoğan, S., Balıkçı, C., Erdoğan, H., & İçaçan, Ş. G. (2021). Inovatif Gastroentero-Dermatoloji Kapsamında Muhtelif Yöntem Geliştirme I: Lactobacillus plantarum ve Lactobacillus paracasei ile Probiyotik Eneması Atopik Dermatitli Köpeklerde Anti-Pruritik Etkinlik Sağlar Mı?. *Van Veterinary Journal*, 32(2), 74-81.
- URAL, K., Erdoğan, S., Erdoğan, H., Gültekin, M., Gül, G., Türk, E., & Arslan, N. (2020). Köpeklerde Atopinin İyi, Kötü ve Çirkin Yönleri: Çoklu Olgu Serisi ile Retrospektif Çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 11(1).

- Ural, K., Gültekin, M., Erdoğan, S., & Erdoğan, H. (2021). Antipruritic armamentarium with short term nutritional support solution involving slymarin and curcumin for atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 6(1), 8-13.
- URAL, K., Gültekin, M., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Gül, G., & Türk, E. (2020). Kısa Dönem Değişmeli Takvim Probiyotik Sağaltımıyla Atopik Dermatitli Köpeklerde Kaşıntı Giderilebilir mi?. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 11(1).
- van der Merwe, J. Q., Hollenberg, M. D., & MacNaughton, W. K. (2008). EGF receptor transactivation and MAP kinase mediate proteinase-activated receptor-2-induced chloride secretion in intestinal epithelial cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(2), G441–G451.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00442.2006>
- Verde, M. (2016). Canine atopic dermatitis. *Clinician's Brief*, 14(7), 18–27.
- Watts, T., Berti, I., Sapone, A., Gerarduzzi, T., Not, T., Zielke, R., & Fasano, A. (2005). Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(8), 2916–2921. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407525102>
- Willemse, T. (1986). BSAVA Education Committee Commissioned article: atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *Journal of Small Animal Practice*, 27(11), 771-778.
- Wittich, F. W. (1941). Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal: Seasonal hay fever (fall type) in a dog. *Journal of Allergy*, 12(3), 247–251. [https://doi.org/10.1016/S0021-8707\(41\)80008-2](https://doi.org/10.1016/S0021-8707(41)80008-2)
- Yamaide, F., Fikri, B., Nakano, T., & Shimojo, N. (2020). Serum zonulin levels are higher in pediatric allergic patients than those in healthy children. *World Allergy Organization Journal*, 13(8), 100122. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100122>
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
- Zapolskiy, M. E., Lebediuk, M. M., Dudchenko, M. O., Prokofyeva, N. V., Vasylyeva, K. V., Dobrovolska, A. V., & Tepluk, Y. V. (2022). Role of trigger factors and effect of

diamine oxidase deficiency on clinical manifestations of atopic dermatitis. *World of Medicine and Biology*, 1(79), 68–73. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-68-73>

Zapolskiy, M. E., Lebediuk, M. M., Dudchenko, M. O., Prokofyeva, N. B., Vasylyeva, K. V., Dobrovolska, A. V., & Tepliuk, Y. V. (2022). Role of trigger factors and effect of diamine oxidase deficiency on clinical manifestations of atopic dermatitis. *Svit Medicini Ta Biologii (The World of Medicine and Biology)*, 1(79), 68–73. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-68-73>

Zhang, X. P., Zhang, J., Song, Q. L., & Chen, H. Q. (2007). Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier. *Journal of Zhejiang University Science B*, 8(12), 888–895. <https://doi.org/10.1631/jzus.2007.B0888>

Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D., & Kass, P. H. (2002). Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology*, 13(2), 89–102. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00285.x>

EK 1 (ADÜ-HADYЕК)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın 21/12/2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı XII. Oturum
Sayı : 64583101/2023/163
Proje Başlığı : Kanin Atopik Dermatitte Zonulin ile Diamin Oksidaz aktiviteleri, Bağırsak Ultrasonografisi ile Klinik Skorlamalar
Proje : Kerem URAL
Yürütücüsü
Proje Ekibi : Gülşah BAY

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması
Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dincer BILGIN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Tufan DOST
Üye

Prof. Dr. İyl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Ünder ÜSTÜNDAG
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ GÜLTEKİN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Meltem ÖZTÜRK AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Senay TEKİNBAS HAYTAP
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLİMSAL ETİK BEYANI

“Kanin Atopik Dermatitte Zonulin, Diamin Oksidaz Aktiviteleri, Bağırsak Ultrasonografisi İle Klinik Skorlamalar” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Gülşah BAY

... / ... / 2025

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BAY Gülşah
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Denizli 01/02/1999
Telefon : 0536 842 58 50
E-posta : baygulsah@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Lisans	Ankara Üniversitesi	06/06/2022

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2023-2024	Yaşam Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim
2025-Devam ediyor	Tolga Veteriner Polikliniği	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Aydın, A., Balıkçı, C., & Bay, G. (2024). Urinary Microbiome Transplantation İn A Feline Calcium Oxalate Urolithiasis Case: Where Were The Stones?. *Kafkasya Journal of Health Sciences*, 1(2), 48-52.