

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

ATOPIK DERMATİTLİ KÖPEKLERDE ALERJEN SPESİFİK
İN VİTRO IgE ANALİZLERİ

ÇAĞATAY TÜRK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 18028 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Çağatay TÜRK tarafından hazırlanan “Atopik Dermatitli Köpeklerde Alerjen Spesifik İn Vitro IgE Analizleri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora/Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/05/2019

Üye (T.D.): Prof. Dr. Kerem URAL.....Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Serdar PAŞA.....Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Sinan AKTAŞ.....Atatürk Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Buğrahan Bekir YAĞCI.....Kırıkkale Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Hasan ERDOĞAN.....Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda; öncelikle danıőmanım Prof. Dr. Kerem URAL'a, yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İbrahim AKIN'a ve Doç, Dr. Mehmet GÜLTEKİN ile istatistik değerlendirmelerde destek olan Öğr. Üyesi Dr. Hasan ERDOĞAN'a ve yine tez formatına yardımcı olan Gözde BAĞCI ile Deniz Sude ATEŐ'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Köpeklerde Atopik Dermatit	4
2.2.Patofizyoloji.....	4
2.3.Tanımı	5
2.4.Klinik İşaretler	6
2.5.Tanı	7
2.6. Sağıaltım.....	10
2.7.Köpeklerde Atopik Dermatitin Ayırıcı Tanısı-Düşünülmesi Gereken Nedenler	11
2.8.Hasta sahipleri ile iletişim	11
2.9.Alerjen Maruziyetini En Aza İndirme.....	12
2.10.Deri Bariyerini Onarımı	12
2.11.Antiparaziter Kontrol	12
2.12.Beslenme Düzeni	12
2.13.Kaşıntının Sağıaltımı.....	13
2.13.1.Favrot'un Klinik Kriterler Grubu.....	13
2.13.1.1.No.lu Kriter Grubu	13
2.13.2.2 No.lu Kriter Grubu	14
2.13.2.İmmünoterapi.....	14

2.13.3.Kortikosteroidler	16
2.13.4.Kalsinörin İnhibitörleri	16
2.13.5.Jak İnhibitörleri	16
2.13.6.Omega içeren formüller	17
2.14.CAD Patogenezine İlişkin Güncel Bilgiler	17
2.15.İmmün Düzensizliği ve JK İnhibisyonu	18
2.16.Deri Bariyeri Anormallikleri	18
2.17.Sekonder Enfeksiyonların Rolü	19
2.18.Gıda Alerjisinin Etkisi.....	20
2.19.CAD için Belirlenen Yeni Tanısal Kriterler	21
2.20.CAD Tedaviyle İlgili Güncel Bilgiler	21
2.20.1.Tedavi Edici Yaklaşım ve Etkinlik Kanıtı.....	21
2.20.2.Akut Şiddetlenmelere Yönelik Yaklaşım	22
2.20.3.Kronik Hastalıklara Yönelik Yaklaşım	22
2.20.3.1.Topikal glukokortikoidler	22
2.20.3.2.Oral glukokortikoidler	23
2.20.3.3.Siklosporin	24
2.20.3.4.Takrolimus %0,1 krem	28
2.20.3.5.Mizoprostol	29
2.20.3.6.Pentoksifilin	29
2.20.3.7.Rekombinant İnterferonlar	29
2.20.3.8.Antihistaminikler ve EFAlar	30
2.20.3.9.Oclacitinib maleat.....	32
2.20.3.10.İlaç etkileşimleri.....	32
2.20.3.11.Alerji testi üzerindeki etkisi	32
2.20.3.12.Kontrendikasyonlar ve olumsuz etkiler	32
2.20.3.13.Antimikrobik tedavi.....	34

2.20.3.14.İlaçlı banyo.....	35
2.20.3.15.İmmünoterapi	36
2.20.3.15.1.Alerjen spesifik immünoterapi	36
2.20.3.15.2.Dilaltı immünoterapi.....	37
2.20.3.16.Pire kontrolünün önemi	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1. Materyal Toplanması ve Örneklerin Hazırlanması.....	39
3.2. Polycheck test içeriği	41
3.3. Polycheck Alerji Testinin uygulanışı	40
3.4. Polycheck Alerji Testinin Aşamaları	41
3.5. Sonuçların Yorumlanması	42
3.6. İstatistiksel Analizler.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Alerjen spesifik Analiz Sonuçları.....	46
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	60

SİMGELER ve KISALTMALAR

AD	:Atopik dermatit
ALD	:Atopik benzeri dermatit
CAD	:Köpeklerde atopik dermatit
ASIT	:Alerjen spesifik immünoterapi
CAD	:Köpeklerde atopik dermatit
IgE	:İmmünoglobulin
GI	:Gastrointestinal

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pat sonuçlarına göre in vitro IgE saptanan olgu sayısı.....	45
Şekil 2. Köpeklerde önde gelen dermatolojik bozukluklar	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Köpeklerde Atopik Dermatite Yönelik Uluslararası Çalışma Kolu'nun hastalık tanımı	2
Tablo 2. Köpeklerde atopikdermatitin ayırıcı tanısı.....	11
Tablo 3. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde antihistaminik kullanımı.....	15
Tablo 4. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde antimikrobiyal kullanımı.....	15
Tablo 5. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde antifungal kullanımı.....	16
Tablo 6. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde topikal sağaltım.....	17
Tablo 7. Köpeklerde Atopik Dermatit için Seçilen Tedavi Ajanları.....	33
Tablo 8. Çalışma kapsamına dahil edilen gruplar.....	39
Tablo 9. Köpeklerde Atopik Dermatite Yönelik Favrot Kriterleri.....	39
Tablo 10. Sonuçların yorumlanması.....	42
Tablo 11. In vitro alerjen tayinine yönelik IgE ve istatistiksel analiz sonuçları.....	43
Tablo 12. Çalışma kapsamına dahil edilen atopik köpekler.....	44

ÖZET

ATOPIK DERMATİTLİ KÖPEKLERDE ALERJEN SPESİFİK İN VİTRO Ig E ANALİZLERİ

TÜRK Ç, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.

Bu çalışmada atopik dermatitli köpeklerde kan serumunda pratik, *non-invaziv, in vitro alerjen* spesifik *IgE* tayinine yönelik olarak Polycheck alerji testinin i) hastalık aktivitesi ile olan ilişkilerinin belirlenmesi ii) kullanılabilirliğinin, iii) tanısal değerinin ve iv) gerek sahada gerekse pratikte öneminin araştırılması amaçlandı. Araştırmanın hayvan materyalini Aydın ili Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine atopik dermatit ön tanısı (kaşıntı, *alopesi*, kabuklanma, kepeklenme, hiperpigmentasyon, vb.) anamnezi ile getirilen farklı yaşta, her iki cinsiyetten köpekler oluşturdu. I.grupta (n=28), II.grupta (n=15) olacak şekilde ; I. grupta Favrot kriterleri doğrultusunda atopik dermatit bulunan köpekler, II. grupta ise sağlıklı köpekler (atopik dermatit ya da başka herhangi bir hastalığı bulunmayan) yer aldı. Polycheck alerji testine göre (In vitro test sonuçları baz alındığında) *D. pteronyssinus* ($P=0,000$), *D.farinae* ($P=0,000$), *Lepidoglyphus* ($P=0,002$), *Kayın/Kızılağaç/Fındık Ağacı* ($P=0,012$), *Çavdar poleni* ($P=0,000$), *Ot karışımı* ($P=0,004$), *Sinirli ot* ($P=0,001$), *Kuzu kulağı* ($P=0,049$), *Acarus siro* ($P=0,000$), *Tyrophagus* ($P=0,000$), *Pire* ($P=0,000$) spesifik Ig E konsantrasyonları açısından atopik dermatitli köpekler ve sağlıklı köpeklerin p değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Sonuç olarak atopik dermatit tanısı konulan köpeklerde ilgili alerjenlere yönelik mümkünse desensitizasyon uygulamaları, çevresel alejenlerin ya da gıda bulaşlarının uzaklaştırılması ile immunostimulasyon (*mukozal immunité*) yapılması gerekliliği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Atopi, köpek, Polycheck alerji test

ABSTRACT

ALLERGEN SPECIFIC IN VITRO IGE ASSAYS IN DOGS WITH ATOPIC DERMATITIS

Turk C. Aydın Adnan Menderes University Health Science Institutes Internal Medicine Program, Master of Science Thesis, Aydın, 2019

In this study, it was aimed to determine the relationship between Polycheck allergy test and i) disease activity, ii) usability, iii) diagnostic value and iv) both in the field and in practice in blood serum in children with atopic dermatitis. The animal material of the study consisted of dogs of both sexes at different ages brought by the history of prediagnosis of *atopic dermatitis* (itching, alopecia, crusting, dandruff, hyperpigmentation, etc.) to the Small Animal Clinic of Adnan Menderes University, Aydın Province. In group I (n = 28), in group II (n = 15); in group I, dogs with atopic dermatitis according to Favrot criteria, group II. healthy dogs (no atopic dermatitis or any other disease) were included in the study. According to Polycheck allergy test (based on in vitro test results) (mean±standard error) *D. pteronyssinus* ($P = 0.000$), *D. farinae* ($P = 0.000$), *Lepidoglyphus* ($P = 0.002$), *birch/alder/hazel* ($P = 0.012$), *rye pollen* ($P = 0.000$), *grass mix* ($P = 0.004$), *plantain* ($P = 0.001$), *sorrel* ($P = 0.049$), *Acarus siro* ($P = 0.000$), *Tyrophagus* ($P = 0,000$), *flea* ($P = 0.000$) were specific IgE concentrations, statistically significant differences were found between p values of dogs with atopic dermatitis and healthy dogs. As a result, in dogs diagnosed with atopic dermatitis, desensitization practices, removal of environmental allergens or food contamination and immunostimulation (mucosal immunity) should be performed.

Keywords: Atopy, dog, Polycheck allergy test

1. GİRİŞ

Köpeklerde Atopik Dermatit(AD) kendi karakteristik klinik belirtileri ve genetik yatkınlığı bulunan yangısal/kaşıntılı alerjik deri hastalığıdır (Olivry ver ark,2011). Yaygın olarak çevresel allerjenlere Ig E'ye bağlı bir yanıttır. Bu tanım, karakteristik klinik özelliklerin hastalıkta anahtar olduğu gerçeğini vurgular, ancak yaygın olmasına rağmen tüm hastalarda geçerli olmayabilir (Halliwell ve ark, 2001).

Bu durum düşük IgE düzeyi olan ve KAD'nin tipik belirtilerini gösteren köpeklere ifade eder. Bu tanımda, gıda'ya bağlı alerjik dermatitin atopik dermatit'den ayırımını içermemektedir. Klinik olarak da gıda alerjisi atopiden ayırt edilemez. IgE düzeyi ölçülmeyen ancak atopik dermatitin karakteristik klinik özelliklerini taşıyan köpeklerde ‘‘Atopik-Like¹ Dermatit’’ olarak yeni tanım kullanılmaktadır. Bu tanıya göre IgE'nin atopik dermatit belirtileri için gerekmediğini göstermektedir. Bununla birlikte atopik dermatit için alternatif mekanizmaların var olduğu kanaatine varılmıştır (Halliwell ve ark, 2001).

ACVD Tas Force on Canine Atopic Dermatitis (2001) tarafından açıklanan aşağıdaki terimler atopik dermatit için önerilmiştir:

- Atopi:** Doğrudan genetik predispozisyonu olan ve IgE'ye bağlı çevresel allerjenlere duyulan alerjik reaksiyondur. Bu reaksiyon; atopik rinit, atopik astıma ve atopik dermatit vb. gibi hastalıkları kapsar.
- Atopik hastalığı:** Atopiyi içeren klinik manifestasyonlar. Köpeklerde atopik dermatit en önemli atopik hastalığı olarak bilinmektedir .
- **Atopik Dermatit:** Genetik predispozisyonu olan yangısal ve kaşıntı ile seyreden çevresel allerjenlere IgE antikorları ile bilinen alerjik deri hastalığıdır.
- **Atopik-like Dermatit:** Serolojik ve intraderma deri testlerinde IgE yanıtı kanıtlanmayan atopik dermatittir. Bu tanım tüm alerji testleri negatif olan ancak klinik belirtileri atopik dermatiti andıran köpekleri kapsar (Olivry ver ark,2011) (Tablo 1.).

Tablo 1. Köpeklerde Atopik Dermatite Yönelik Uluslararası Çalışma Kolu'nun hastalık tanımı (Halliwell ve DeBoer, 2006)

Köpeklerde atopik dermatit: Genetik olarak yatkın iltihaplı ve kaşıntılı bir deri hastalığı olarak tanımlanan, karakteristik klinik özellikleri, çevresel alerjenlere karşı en çok yönlendirilen IgE antikorlarla ilişkili olan ve köpeklerde görülen yaygın bir deri hastalığıdır.

Köpeklerde atopik benzeri dermatit: Köpeklerde atopik dermatit rahatsızlığında görülen klinik özelliklerin aynısı taşıyan, ancak çevresel veya diğer alerjenlere yönelik bir IgE yanıtının belgelendirilemediği iltihaplı ve kaşıntılı bir deri hastalığıdır.

Alerjenlerin ağızdan (oral), inhalasyon (solunum yolundan) ve kutaöz (deriden) yollardan vücuda sunulur. Mast hücreleri membranlarında FcεRI adı verilen belirgin afiniteye sahip IgE reseptörleri mevcuttur. Belirgin afinitesi sebebiyle IgE molekülleri tek sefer bağlandıktan sonra ayrılamazlar, müteakip mast hücreleri IgE ile kaplanmaktadır. IgE antikorları B hücreleri ve plasmacell'ler tarafından üretilir. Genellikle protein veya polisakkarit yapıda olan alerjen mast hücre üzerinde yer alan IgE'lerdeki Fab kısmına bağlanmaktadır. Son sözü edilen durumda iki veya daha fazla IgE molekülüne antijenlerin çapraz bağlanması ile mast hücreleri aktive olup, etkinleştirilmektedir. Böylelikle alerjik reaksiyon başlamaktadır. Aktive olan mast hücreleri hızlıca granüllerini ve çeşitli hormonal mediatörleri (histamin, heparin vb) interstitiuma salarlar (Hammerberg, 2009).

İnsan ve köpek atopik dermatit arasında en önemli fark köpek atopik dermatitinde total veya alerjen-spesifik IgE düzeyinin klinik belirtiler ile ilişkisinin olmadığıdır. Normal ve sağlıklı köpeklerde de yüksek IgE düzeylerinin görülmesi olasıdır. Bunun nedeni *Toxocara canis* ve *Ancylostoma caninum* gibi endoparazitizm'lerin varlığı olabilir (Wang ve ark, 2011).

IgE'nin fizyolojik ve patofizyolojik etkileri Ig'e özel hücre reseptörleri ile etkileşim sonucu oluşan reaksiyonlar:

- Köpeklerde mast hücreler ve bazofiller ve insanlarda mast hücreler ve bazofiller ile eozinofiller ve nötrofiller tarafından yangısal mediyatörler ve sitokinlerin salgılanmasını tetikler.
- B-hücreleri ve plasmacell antikor üretimini düzenler.
- B-hücreleri ve dendritik hücrelerine antijenleri sunar.
- İntestinal lumenin enterosit submukozasına taşınan IgE ve antijen kompleksi.

İnsan atopik dermatiti gibi köpeklerde de IgE'nin² epidermal langerhans hücrelerine ve dendritik hücrelerine bağlantısı oranını anlamlı bir şekilde atopik lezyonlar ile ilişkisi kanıtlanmıştır (Ricklin ve ark., 2013). Dendritik hücrelerine T-hücrelerine antijenleri sunan güçlü bir yapıdır. Bu hücrelerin atopik reaksiyonlarında IgE'nin FcεRI reseptörü ile bağlantısı sitokin kaynağı olan T_H2-hücrelerini tetikler ve reaksiyonları başlatır.

İnsan ve köpek atopik dermatitlerinin IgE'nin FcεRI reseptörü blokajı veya modifikasyonu gibi yeni tedavi yöntemleri gelişmektedir. İnsanlarda IgE aracılıyla oluşan alerjik hastalıklarında Humanized² IgE FcεRI reseptörüne karşı monoclonal antibody olan Omalizumab (Xolair®) ilacını geliştirmişlerdir (Pelaia ve ark., 2011). Amerikada köpek IgE epitopuna karşı Caninized³ mouse monoclonal antibody 2 ay süresinde birkaç enjeksiyon sonrası Ig'e düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü saptanmıştır (Krah ve Lawton, 2011).

Bu çalışmada atopik dermatitte IgE düzeyleri analiz edilecektir.

Sunulan ve gerçekleştirilmesi düşünülen bu proje ile:

1. Giderek artan sayıda görülen hastalıklar arasında yer alan, giderek artan sayıda olguda saptanan atopik dermatitin patogenezisine yönelik olarak köpeklerde in vitro IgE düzeylerinin ortaya konulması,

2. İlgili ölçümlerin gerçekleştirilmesi ile alanındaki Ülkemizdeki ilk çalışma olma özelliğinin yanı sıra literatürdeki önemli bir boşluğun doldurulacak olması,

Çalışmadan elde edilecek sonuçlarla insan hekimliği açısından da aynı hastalık etkenine ait yararlı olabilecek bulgulara ulaşılabilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Köpeklerde Atopik Dermatit

Köpeklerde atopik dermatit (CAD) genetik olarak yatkın, inflamatuvar ve kaşıntılı bir deri hastalığıdır. İmmunoglobulinle (IgE) ilişkili karakteristik belirtiler en yaygın olarak çevresel alerjenler karşısında görülür (Hill ve De Boer, 2001); bununla birlikte CAD, diğer sistemik belirtilerle (ör. GI, solunum) ilişkili de olabilir. Çevreyle ilişkili olmayan alerjenler (öncelikli olarak gıdalar), CAD rahatsızlığından ayırt edilemeyen belirtilerle beraber dermatiti aniden şiddetlendirebilir. Gıdalar atopik dermatiti tetikleyebilir (Hill ve De Boer, 2001).

Atopik benzeri dermatit (ALD), klinik özellikleri olan inflamatuvar ve kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Tıpkı CAD rahatsızlığında olduğu gibi ALD'de de çevresel veya diğer alerjenlere verilen IgE yanıtı belgelendirilemez (Bexley ve ark, 2013). İnsanlarda görülen intrinsik atopiye benzer şekilde ALD, CAD'nin klinik özelliklerini taşıyan ve saptanabilir IgE artışı göstermeyen hastaları tanımlar (Bexley ve ark, 2013). Bu tanım, IgE'nin hastalığın klinik görünümü için gerekli olmadığını ve başka mekanizmaların (ör. deri bariyeri bozukluğu), klinik olarak klasik atopik dermatitten ayırt edilemeyen dermatite neden olabildiğini varsayar (Bexley ve ark, 2013).

2.2. Patofizyoloji

CAD, karmaşık ve çok bileşenli bir hastalıktır; genetik ve çevresel etkenler hastalıkta temel rol oynar. CAD'ı çoğunlukla inhalan alerjenler (ör. bakterilerin veya mayaların aşırı büyümesi, fizyolojik etkenler veya havayla ilgili etkenler) tetiklemektedir (Chervet ve ark, 2010).

Hastalığın mekanizmaları; epidermal yapıda ve fonksiyonda anormallikler ve deride karşılaşılan antijenlere doğru immün cevap verilmediği için gelişen kütanöz inflamasyondan oluşmaktadır. CAD, karmaşık ve çok bileşenli bir hastalıktır; genetik ve çevresel etkenler hastalıkta temel rol oynar. Kusurlu bir kütanoz bariyerin, atopik dermatitin gelişimi bakımından büyük önemi vardır. AD hastalarında yoğun bir duvar oluşturması gereken epidermal elemanlar yapılanmamıştır; bu da alerjenlerin nüfuz edebileceği zayıf noktaların oluşmasına yol açar. Yapısal deri bütünlüğündeki (ör. korneodezmozom, hücrelerarası lipitler, son dönem

diferansiye keratinositler) kusurlar veya bozukluklar CAD gelişimiyle ilişkilidir (Picco ve ark, 2008).

Kütanoz bariyer bozukluğuna; boynuzsu katmanda (stratum corneum) ve stratum granulosum ile birleşme yerinde meydana gelen hücrelerarası ince lipid katmanların yapısal bozukları; seramid azalması ve filaggrin ekspresyonunda azalma ve filaggrin mutasyonlarının eşlik ettiği derinin lipid bileşiminde oluşan kusurlar (boynuzsu katmandan ayrılan yapısal protein, keratin iplikçiklerine bağlanır ve makrofibrillerin kümelenmesine neden olarak hücresel sıkışmanın ve yüksek oranda çözünmeyen keratin matrisin oluşmasına yardımcı olur); boynuzsu katmanı meydana getiren dış kısmı boynuzlaşan proteinlerin ve lipidlerin bağlanması için bir protein iskelesi görevi gören matrisin bozulması; anormal katmanlı düzen ve transepidermal su kaybında artış; epiermise nüfuz eden çevresel alerjenler karşısındaki aşırı aktif bir T-helper tip 2 (Th2) immün cevabı, alerjen spesifik IgE üretiminin artmasına (tüm ALD vakalarında görülmez) ve kütanoz bariyer fonksiyonunu ve lezyonların görünümünü kötüleştiren ve kaşıntıyı artıran inflamatuvar bir deri tepkimesine neden olabilir (Hayachia ve ark, 2002; Picco ve ark,2008).

Deri yüzeyinde kolaylıkla koloni kuran bakteriler ve mayalar (ör. *Staphylococcus pseudintermedius*, *Malassezia pachydermatis*) AD hastalarında bağlanarak daha hızlı çoğalırlar (Harvey ve Noble, 1994; Fazakerley ve ark, 2010; Bexley ve ark, 2013). Aşırı büyüme yaygındır ve bu durum, nükseden piyodermaya ve *Malassezia spp* dermatit oluşumuna yol açabilir. Bakteriler ve *Malassezia spp*, inflamatuvar süreci kötüleştiren bakteriyel ve *Malassezia spp* hipersensitivitesine yol açan antijenler olarak da hareket edebilir (Harvey ve Noble, 1994; Fazakerley ve ark, 2010; Bexley ve ark, 2013).

GI kanalda bulunan bağırsak bariyerinde ve immünotolerans mekanizmalarında fonksiyonel bozukluklar olabilir. Bazı hastalarda beslenme düzenleriyle ilgili olarak alerjenlere özellikle proteine karşı hipersensitivite gelişebilir. Hastalığı şiddetlendiren veya kötüleştiren etkenler pire ısırıkları, gıda, inhalan ve kontakt alerjenlerdir (Marsella ve ark, 2006). Bazı deterjanlar, bazı kumaş lifleri, aşırı sıcaklık ve nem ve kütanoz mikrobiyal kolonizasyon da aynı etkiyi gösterebilir (Marsella ve Samuelson, 2009).

2.3. Tanımı

Hastalığın başlangıç yaşı, köpeğin cinsine ve coğrafi lokasyona bağlı olarak 6 ay ile 6 yıl arasında değişebilir (Hallivel, 2006). Yıl boyunca polenlerin olduğu sıcak iklimlerden oldukça

kolay etkilenen köpeklerde erken başlangıç işaretlerinin görülme riski artar(Hallivel, 2006).Fransız bulldog ve shar pei cinsi köpeklerde CAD, diğer cinslerden daha erken gelişir(Picco ve ark, 2008). Vakaların %50'sinde gıda kaynaklı CAD rahatsızlığının, 1 yaş altı olan köpeklerde klinik işaretlerle beraber görülme ihtimali daha yüksektir; CAD ilişkili çevresel alerjenler için oran %38,3'tür.(Meury ve ark, 2011). Vakaların %68'inde klinik işaretler genellikle 3 yaşından önce görülür (Nodtvedt ve ark, 2007 a; Nodtvedt ve ark, 2007 b; Picco ve ark, 2008; Meury, 2011; Van Beeck ve ark, 2011). Türün yatkınlığı ve türe özgü klinik fenotipler bildirilmiştir (Ackerman, 1988)

2.4. Klinik İşaretler

CAD, tek tip bir hastalık değil, klinik bir sendromdur. Klinik görünümler, rahatsızlıktan etkilenen köpeklerin yaşamları boyunca değişim geçirebilir. Bazı köpekler, CAD başlangıcından itibaren bütün yıl devam eden klinik işaretler gösterebilir. Atopik dermatit (AD) hastalarında yoğun bir duvar oluşturması gereken epidermal elemanlar yapılanmamıştır; bu da alerjenlerin nüfuz edebileceği zayıf noktaların oluşmasına yol açar. Vakaların %30'unda belirtiler mevsimseldir ve çevresel alerjenlerle ilişkilidir. Bu vakalarda hastalık ilerlediği için belirtiler bütün yıl boyunca gözlemlenebilir (Favrot ve ark, 2010).

Gıda kaynaklı atopik dermatiti veya toz akarlarının neden olduğu CAD rahatsızlığı olan köpeklerde klinik belirtiler tüm yıl devam eder. Başlangıçta lezyonsuz olan kaşıntılar (sine materia) hastalığın esas belirtisidir. Etkilenen bölgelerde ilk görülen lezyonlar olarak kaşıntıya, deri kızarıklığı ve papüller eşlik edebilir. Hastalık sürecinin başında kaşıntı şiddeti hafif olabilir (ör. 1-10 ölçeği içinde 4-5), ancak süreç, kronikleştikçe ve/veya ikincil enfeksiyonlarla (ör. bakterilerin veya mayanın aşırı büyümesi) veya diğer şiddetlendirici etkenlerle (ör. gıdalar, pireler, kontakt tahriş ediciler) komplike hale geldikçe kaşıntı giderek artar (Favrot ve ark, 2010).

Lezyonlar spesifik değildir, ancak dağılım şekilleri, büyük bir olasılıkla CAD'ı işaret ediyor olabilir. Akut evrede gözlemlenen lezyonlar arasında deri kızarıklığı ve papülopüstüler döküntü mevcuttur. Bu lezyonlar hastalık ilerledikçe skuamöz lezyonlara, likenifikasyona ve kıl dökülmesine dönüşür (Favrot ve ark, 2010).

En yaygın olarak etkilenen bölgeler, alerjik kontakt dermatitte görülen lezyonlara benzer olarak karnın kılsız kısımlarıdır (koltuk altları, kasık ve parmak araları). Etkilenen diğer

bölgeler ağız, perioküler bölge ve kulak kepçesi ve dirseğin bükülen yüzeyidir (Favrot ve ark, 2010).

Diğer belirtiler konjunktivit, kulak iltihabı, aşırı terleme, kaşıntılı davranıştan kaynaklanan kronik değişikliklerden oluşmaktadır (ör. salya renginin değişmesi, likenifikasyon, hiperpigmentasyon, akut nemli dermatit, akral kaşıntılı nodüller ve akral yalama granülomları). Vakaların %43'üne kadar ilk işaret dış kulak iltihabı olabilir. CAD olan bazı köpeklerin; alerjenlere (ör. gıda, pire, kontakt alerjenler) yönelik tepkimeler geliştirme, ikincil bakteriyel enfeksiyonlar (%66) ve özellikle bazı ırklarda (ör. West Highland white terrier, Alman çoban köpeği) görülen maya enfeksiyonlarına (%33) karşı yatkınlıkları bulunmaktadır. (Cibas ve ark, 1982). Vakaların %13'ü ile %30'u arasında eş zamanlı çevresel alerjenler ve gıda alerjenleri gözlemlenmiştir; bu hastalarda kütanöz belirtilere GI (gastrointestinal) bulgular (ör. dışkılama sıklığında artış, açık renkli ve cıvık dışkı, midede şişkinlik) eşlik edebilir. Kütanöz olmayan başka belirtiler (ör. burun yangısı, ters aksırma, kızışma döngüsünde değişim) de gözlemlenebilir (Favrot ve ark, 2010).

Birincil deri lezyonları çoğunlukla eritemli maküller, yamalar ve küçük papüllerdir. Bununla birlikte hastaların büyük bir kısmında öz travmaya sekonder olarak gelişen lezyonlar görülür, örneğin deri sıyrılması, kendiliğinden kıl dökme, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon. Köpeklerde AD deri lezyonlarının dağılımı değişkendir ve muhtemelen hastalığın kronikliğine ve kapsadığı alerjenlere bağlıdır. Lezyonların genel olarak görüldüğü yerler ellerin ve ayakların bükülme ve orta yerlerinin yanı sıra yüz, kulak kepçesi oyuğu, ön boyun, koltuk altı, kasık, karın, perine ve kuyruktur. Patilerin arka ve ön kısımları da sıklıkla etkilenir ve dış kulak iltihabı yaygın olarak görülür. Perioküler lezyonlar, eşlik eden kaşıntılı atopik göz nezlesini, perinazal lezyonlar ise burun yangısını gösterebilir (Favrot ve ark, 2010).

Diğer deri hastalıklarının AD'yi taklit edebileceğini veya AD ile birleşebileceğini bilmek klinik bakımdan çok önemlidir. Bu hastalıklar çoğunlukla parazitle ilgili, (özellikle uyuz ve bazen demodikozis), bulaşıcı (ör. Stafilokok yüzeysel piyoderma, Malassezia dermatit) veya başka bir alerjik kaynak olabilir. Bu hastalıklar AD tanısından önce göz ardı edilmemeli veya kontrol edilmelidir (Morris ve ark, 2002).

2.5. Tanı

Farklı belirtilerin yaşanma sıklığına göre bazı tanı kriterleri öne sürülmüştür (Favrot'un Klinik Kriterler Grubu) (Miller ve ark, 1992) Bu kriterlerden 5'i mevcutsa CAD tanısında %85,4 sensitivite %79,1 özgüllük söz konusudur (Willemse, 1986; Miller ve ark, 1992).

Tanı, klinik anamnez belirtilerine uygun olarak konulmalı ve dermatitin benzer klinik göstergeleri olan diğer kaşıntı nedenleri hariç tutulmalıdır. CAD tanısı için kesin bir test yoktur. Klinik bir geçmişi olan hasta ve CAD izlenimi bırakan belirtiler bakımından kesin bir tanıya varmak amacıyla; klinik geçmişe ve fiziksel ve dermatolojik muayeneye göre ayırıcı bir tanı konulmalıdır; hastada Favrot'un tanısal kriterlerinden en az 5'inin görüldüğü doğrulanmalıdır; kaşıntının nedenleri olarak *Sarcoptes scabiei*, *Demodex spp.* akar infestasyonu, piyoderma ve mayaların aşırı büyümesi etkenlerini elemek üzere temel dermatolojik tanısal testler ve/veya tedavi edici deneyler yapılmalıdır (Willemse, 1986; Miller ve ark, 1992).

Kıl dökülmesi lezyonlarının dış sınır çizgisi üzerinde yüzeysel döküntüler ve skuamöz kabuklar; kulak kepçelerinin, dizin iç kısımlarının ve dirseklerin kenarında lezyonlar ve belirgin bir pedal-pinna yanıtı, *Sarcoptes scabiei* tanısının konulmasında yardımcı olabilir. Şüphe duyulması halinde 2 ay boyunca, 2 haftada bir, 4 doz selamectin veya moxidectin spot on uygulanmalıdır; başka seçenekler (ör. PO/SC ivermectin, Kireç sülfür formülleri) de düşünülebilir. *Demodex spp* akarları, köpeklerde deri altındaki sıyrıklarda bulunabilir ve CAD hastalarındakine benzer belirtileri vardır. Bu akarlar kıl dökülmesi lezyonlarının olduğu bölgelerde deri altındaki sıyrıklarda kolaylıkla rastlanabilir; sitolojik örneklerde kan görülebilir durumdadır. *Demodex spp* akarları, önceden sistemik kortikosteroid ilaçlarla tedavi edilen köpeklerde dikkat çekebilir; bu durumda demodikozis, steroid tedavisini kesmeden hızlıca ortadan kaldırılabilir. Bakterilerin aşırı büyümesi, yüzeyde oluşan folikülit ve piyoderma CAD'da yaygındır. Topikal tedavi (hastalığın başlangıcında haftada 2 kere, sonraki evrelerde ise haftada bir kere antiseptik şampuanlar kullanılır) uygulanabilir ve bazı hastalarda piyoderma sorununu ortadan kaldırabilir. Diğer vakalarda sistemik antibiyotiklerle yapılan tedaviler gerekebilir, ancak bu ilaçların bakteriyel gelişimi önlemeye yardım etmek üzere mantıklı bir biçimde kullanılmaları gerekir (Willemse, 1986; Miller ve ark, 1992).

CAD'da mayalar yaygın olarak aşırı büyür ve önemli ölçüde kaşıntıya yol açabilir. *Malassezia spp*, hipersensitivite tepkimelerini tetikleyebilir; yüzey sitolojisinde mayaya rastlanırsa topikal tedaviye (ör. klorheksidin ve mikonazol banyoları) veya antifungalların kullanıldığı sistemik tedaviye (ör. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, terbinafin) başlanmalıdır. İç ve dış parazit (ör. pireler) kontrolü doğrulanmalıdır. Pirelerin yaygın görüldüğü coğrafi bölgelerde bulunan ve alerji potansiyeline sahip hastalar için sürekli böcek ve pire önleyici tedbirler alınmalıdır. Sıkı bir eliminasyon diyetiyle, kaşıntı ve klinik işaretlerin %75'inden fazlasından diyet unsurlarının sorumlu olup olmadığı saptanabilir (Schwartzman, 1965; Hill ve ark, 2007).

Birçok CAD vakasında hastalar, gıda alerjenlerinin ve çevresel alerjenlerin neden olduğu klinik işaretler gösterir. Bu vakalarda araştırmacının deneyiminde eliminasyon diyeti süresince sadece hafif bir iyileşme (<%25) gözlemlenebilir. Favrot'un klinik kriterlerinden en az 5'i hastada mevcuttur ve %85,4 sensitivite %79,1 özgüllük söz konusu olup hasta için inhalan alerjenlere yönelik CAD tanısı konulabilir (Miller ve ark, 1992).

Hastaya tanı konulduğunda hasta, belirtilere göre tedavi edilebilir veya klinik belirtilerin gelişiminde yer alan çevresel alerjenleri tanımlamak üzere deri içi veya serolojik ELISA alerji testleri yapılabilir. Deri içi veya serolojik testin sonuçları pozitif çıkarsa ve bu sonuçlar epidemiyolojik özelliklere ve hastanın geçmişine uygunsuzsa immünoterapi tavsiye edilebilir (Willemsse, 1986).

Alerjen spesifik IgE serolojik deneylerin veya deri içi deneylerinin, köpeklerde ilk AD tanısı konulurken kullanılmayacağına dair bir görüş birliği mevcuttur (Burns, 1933; Pomeroy, 1934; Schnelle, 1993). Normal ve atopik köpeklerin çoğu her iki deneye olumlu reaksiyon gösterdiği için AD'yi tanılama bakımından deneylerin özgüllüğü azalmaktadır. Dolayısıyla AD tanısını koymaya yönelik birincil bir kriter olarak serolojik bir deney veya deri altı deney yapılması yanlış tanı konulmasına yol açacaktır. Bununla birlikte bu deneyler aşağıdaki nedenlere dayanarak kullanılabilir: (i) hastalığın alerjen spesifik IgE ile ilişkili olup olmadığını belgelemek (yani köpeğin AD veya ALD olma durumunu belirlemek), (ii) alerjiden korunmaya yönelik girişimler (ör. ev tozu akarlarını yok etmeye yönelik önlemler) uygulamak ve/veya (iii) immünoterapi hazırlıklarında dahil edilecek alerjenleri seçmek (Pomeroy, 1934; Schnelle, 1993).

Ev tozu akarları gibi çevresel alerjenlerin bu alerjenlere aşırı hassas olan köpeklerde AD'nin şiddetlenmesine yol açtığı ispat edilmiştir (Pucheu-Haston ve ark, 2008; Roqqe ve ark, 2015). Alerjen spesifik intradermal deneyin (IDT) ve/veya IgE serolojik deneylerin performansı, AD olan köpeklerin çevresel alerjenlere karşı hipersensitivitenin tanımlanmasında faydalı olabilir (Buckley ve ark, 2012) Ayrıca bu deneyler AD'yi, aynı klinik işaretleri taşıyan, fakat aeroallerji yapıcılara karşı hipersensitivitenin belirlenemediği ALD'den ayırt etmede kullanılabilir (Merryman-Simpson ve ark, 2008). IgE hipersensitivitesinin tanımlanması, alerjen spesifik immünoterapinin (ASIT) temelini oluşturabilir. Bununla birlikte çevresel alerjenlere olan ani pozitif IDT reaksiyonlarının ve IgE serolojilerinin AD belirtileri taşımayan köpeklerde de yaygın olduğu unutulmamalıdır. Sonuç olarak bu deneyler AD olan köpekleri normal köpeklerden ayırt etmede kullanılamaz (Merryman-Simpson ve ark, 2008). Gıda alerjenlerine karşı hipersensitiviteyi belirlemeye yönelik yapılan serolojik ve intradermal deneylerin olumsuz gıda reaksiyonları gösteren köpeklerde kısıtlama veya provokasyon

özelliikli gıda çalışmalarının sonuçlarını tahmin ettiğine dair herhangi bir kanıt olmaması önemli bir noktadır. Yani bu deneyler, gıda nedenli AD rahatsızlığı geçiren köpeklerde gıdaya karşı hipersensitiviteyi değerlendirme amaçlı olarak tavsiye edilemez. Dermatophagoides ev tozu akarı glikoproteinleri, dünya genelinde AD olan köpeklerde en yaygın görölen alerjenlerdir (Pucheu-Haston, 2008; Roque ve ark, 2011). Akarlara karşı hipersensitivitesi olan bir hastanın evinde bu akarları ve alerjenlerini azaltmak teoride kulağa cazip gelmektedir, ancak uygulamada kolay değerildir (Marsella ve ark, 2006; Pucheu-Haston, 2008).²⁶ Atopik köpeklerin yaşadığı evlerde oturma odalarının halılarında toplanan akar alerjeni seviyelerindeki istatistiksel anlamlı düşüşün önceki yıl gerçekleştirilen doğrudan çevresel pire kontrolüyle ilgili olduğu gösterilmiştir (Marsella ve Samuelson, 2009). Kontrolsüz bir araştırma, akarisit benzil benzoat spreyle gerçekleştirilen ev tozu akarı kontrolünün, akara karşı hipersensitivitesi olan atopik köpeklerde AD'nin klinik işaretlerinin azaltılmasına faydalı olduğunu bildirmiştir (Codner ve Tinker, 1995). Benzil benzoat dışında başka maddeler içeren ürünler (halı spreyleri, tozları, halı şampuanları, hayvanlar üzerinde test edilen ürünler, vs.) günümüzde bazı ölkelerde satılmakta ve bu ürünlerin ev halkının ve hatta evcil hayvanın alerjen seviyelerini düşürdüğu gösterilmektedir. Buna karşın bu ürünlerin AD olan köpeklere klinik faydası olduğu henüz kanıtlanmamıştır (Codner ve Tinker, 1995).

Gıda alerjisi (olumsuz gıda reaksiyonu olarak da bilinir) etiyolojik bir tanıdır. Köpeklerde gıda alerjilerinin kütanoz klinik dışavurumu odaklı, çok odaklı veya jeneralize kaşıntı, kulak iltihabı, deride yağlanma, yüzeysel piyoderma ve bazı köpeklerde atopik dermatit olarak bildirilmiştir. Bu kütanoz belirtilere çoğunlukla sindirimle ilgili işaretler eşlik edebilir (Picco ve ark, 2008). Atopik dermatit insanlarda ve köpeklerde klinik bir tanıdır. Çevresel (ör. akarlar, polenler), mikrobik ve bazı köpeklerde gıda kaynaklı olabilecek alerjenlere maruz kalınması halinde şiddetlenebilir (Burns, 1933; Schnelle, 1933; Pomeroy, 1934).

2.6. Sağaltım

Sağaltım her bir hastaya göre uyarlanmalıdır; CAD için kesin bir formöl yoktur. Her hastaya yönelik doğru tedavi edici yaklaşım, eşlik eden etkenlere (ör. coğrafi bölge, klinik belirtilerin şiddeti, belirtilerin süresi, akut veya kronik göröntü, hastanın yaşı, evcil hayvan sahibinin maddi durumu) dayalı olacaktır. Kaşıntı eşiğinin ve hastalık etkileri özetinin CAD yönetiminde çok büyük önemi vardır. Kaşıntıyı tetikleyen etkenlerden kontrol edilmesi veya

ortadan kaldırılması gerekenleri belirlemek üzere tüm etkenler incelenmelidir (Olivry ve ark, 2010; Olivry ve Bizikova, 2013).

2.7. Köpeklerde Atopik Dermatitin Ayırıcı Tanısı-Düşünülmesi Gereken Nedenler

Köpeklerde atopik dermatitin ayırıcı tanısı ve düşünülmesi gereken nedenler Tablo 2.'de gösterilmiştir (Merryman ve Simpson, 2008).

Tablo 2. Köpeklerde atopikdermatitin ayırıcı tanısı (Merryman ve Simpson, 2008).

Mevsimsel olmayan nedenler	Mevsimsel nedenler
Uyuz (<i>Sarcoptes scabiei</i>)	Pire alerjik dermatitis
Demodikozis	Mevsimsel bitkilere yönelik kontakt alerjisi
Otokariyazis (<i>Otodectes cynotis</i>)	Böcek sokmasına karşı hipersensitivite
Dermatofitozis	Trombikulyazis
Gıdaya karşı hipersensitivite	
Pereniyal alerjenlere (ör.halı elyafları) yönelik kontakt alerjisi	
Hipersensitivenin gözlemlendiği iç parazitlik	
Cheyletiellosis	
Primer sebore	

2.8. Hasta sahipleri ile iletişim

Hasta sahipleri CAD'ın kronik ve tedavi edilmesi gereken güç bir hastalık olduğu konusunda; kaşıntının tamamen giderilemeyebileceği ancak tedaviyle tolere edilebilir bir seviyeye belirgin olarak düşürülebileceği konusunda; hastalığın nüksedebileceği ve hastanın durumunun yaşla beraber kötüleşebileceği konusunda, sıkı bir diyetin ve pire kontrolünün önemli olduğu konusunda; inhalan alerjenlerin konsantrasyonunu azaltmaya yönelik önlemlerin nüksleri önleyebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

2.9. Alerjen Maruziyetini En Aza İndirme

Alerjen maruziyeti epikütanoz maruziyeti azaltmak üzere banyo uygulamalarının yapılması; atopik köpeklerin, özellikle yeni biçilen çimler olmak üzere çimlerde yürümesinin engellenmesi; evdeki halıların ve kilimlerin kaldırılması; perdelerin ve kumaş kaplı mobilyaların elektrik süpürgesiyle sık sık temizlenmesi; akarları azaltmak üzere köpeğin yattığı yerlerin sık sık sıcak suyla yıkanıp ütülenmesi; evin sigara dumanından korunması; klima kullanılarak bağıl nemin ve sıcaklığın kontrol edilmesi ile en aza indirgenebilir (Hightower ve ark, 2010).

2.10. Deri Bariyerini Onarımı

Antiseptik, antifungal, emoliyon ve nemlendirici içeren ürünlerle sık sık (başlangıçta haftada 2 kere, sonrasında daha seyrek) banyo uygulaması yapmak, bakterilerin ve/veya *Malassezia spp*'nin aşırı büyümesi, folikülitis ve yüzeysel piyoderma kontrolüne yardım edebilir. Banyoların aynı zamanda hidrat etkisi vardır ve deri yüzeyini alerjenlerden temizleyebilirler. Kaşıntı, topikal tedaviyle kontrol edilemezse en az 4 hafta (yüzeysel piyodermada) veya 8 hafta (derin piyodermada) kadar sistemik antibiyotikler uygulanabilir. *Malassezia spp*'nin aşırı büyümesinde sistemik antifungallar ve ilişkili belirtiler, önem taşır ve topikal tedaviyle kontrol edilemez (Piekutowska ve ark, 2008; Marsella ve Samuelson, 2009; Marsella ve ark, 2011).

2.11. Antiparaziter Kontrol

Bütün yıl boyunca GI parazit ve pire kontrolü uygulanmalıdır. Önleyici programı bölgenin iklimine, hastanın yaşadığı çevreye (ör. iç mekan, dış mekan, diğer evcil hayvanlar) ve banyo sıklığına göre belirlenmelidir (Scheidt, 1988).

2.12. Beslenme Düzeni

Beslenmeyle ilgili bir unsur içeren CAD vakalarında hastalara spesifik veya hidrolize proteinlerin yer aldığı hipoalerjenik bir beslenme düzeni uygulanmalıdır. Gıda kaynaklı olmayan vakalarda beslenme düzeni, esansiyel yağ asitleriyle desteklenmelidir (Burns, 1933; Schnelle, 1933; Pomeroy, 1934)

2.13. Kaşıntının Sağaltımı

Bu ilaçlar, önceden açıklanan tedavilerle ortadan kaldırılamayan kaşıntıyı ve inflamatuvar lezyonları kontrol edebilir: Esansiyel yağ asitleriyle beraber H1 antihistaminikler (1 ile 2 hafta arası günde iki kere 0,5 mg/kg dozda oclacitinib),. aynı ilaç sonradan akut krizleri kontrol etmeye uygun daha düşük doz ve sıklıkta uygulanır (orta ve uzun süreli tedaviler için). 1 hafta boyunca günde iki kere 0,5 mg/kg dozda kortikosteroid (prednizolon ve metilprednizolon) aynı ilaç, akut krizleri tedavi etmek üzere sonradan günde bir kereye ve iki günde bir kereye düşürülür. Bir ay boyunca günde bir kere 0,5 mg/kg dozda modifiye siklosporin, aynı ilacın sıklığı, sonradan (uzun süreli tedavide) azaltılır. Modifiye siklosporin, tedavinin ilk 2 haftasında oclacitinib ve kortikosterodilerle birleştirilebilir. Fokal-bölgesel vakalarda kortikosterod ve takrolimus içeren topikal tedavi kullanılabilir (Schwartzman, 1965; Halliwell, 2006).

2.13.1. Favrot'un Klinik Kriterler Grubu

Tüm kriterlere yalnızca kaşıntının diğer nedenleri (ör. dış asalaklar, enfeksiyonlar, gıdalar) ortadan kaldırıldıktan sonra başvurulmalıdır (Willemse, 1986; Miller ve ark, 1992; Favrot ve ark, 2010).

2.13.1.1 No.lu Kriter Grubu

Rahatsızlığın 3 yaşından önce başlaması, köpeğin çoğunlukla iç mekanda yaşaması, kortikosteroide duyarlı kaşıntı, kronik veya nükseden maya enfeksiyonları; ön ayakların etkilenmesi, kulak kepçelerinin etkilenmesi; kulak kenarlarının etkilenmemesi, dorsolumber bölgenin etkilenmemesi, 1 numaralı kriter grubunu içerir. Bu kriterlerden 5'ini taşıyan köpeklerde CAD tanısında %85,4 sensitivite %79,1 özgüllük söz konusudur. Bu kriterlerden

6'sını taşıyan köpeklerde CAD tanısında %58,2 sensitivite %88,5 özgüllük söz konusudur (Willemse, 1986; Miller ve ark, 1992; Favrot ve ark, 2010)

2.13.2.2 No.lu Kriter Grubu

Rahatsızlığın 3 yaşından önce başlaması, köpeğin çoğunlukla iç mekanda yaşaması, başlangıç evresinde sine materia (lezyonsuz) kaşıntı bulunması; ön ayakların etkilenmesi, kulak kepçelerinin etkilenmesi; Kulak uçlarının etkilenmemesi, dorsolumber bölgenin etkilenmemesi, 2 numaralı kriter grubunu içerir. Bu kriterlerden 5'ini taşıyan köpeklerde CAD tanısında %77,2 sensitivite %83,0 özgüllük söz konusudur. Bu kriterlerden 6'sını taşıyan köpeklerde CAD tanısında %42 sensitivite %93,7 özgüllük söz konusudur (Willemse, 1986; Miller ve ark, 1992; Favrot ve ark, 2010).

2.13.2. İmmünoterapi

Alerjen spesifik immünoterapinin (ASIT) veya hiposensitizasyonun, hastalığın seyrini değiştirebilen tek tedavi olduğu düşünülür. ASIT, uzun süreli CAD kontrolü için iyi bir seçenek olabilir, ancak her hasta üzerinde etkili olamaz. ASIT, artan doz ve sıklıkla sonucu hastanın hassas olduğunun belirlendiği (alerjen testinin sonuçlarına göre) alerjen konsantrelerinin uygulanmasıyla (deri altı veya dil altı olarak) bağışıklık sistemini düzenler (Loewenstein ve Mueller, 2009).

İmmünoterapi, özellikle mevsimsel olmayan CAD rahatsızlığı yaşayan ve gelecekte de aynı bölgede kalması beklenen genç hastalar için en ideal yöntemdir. Araştırmacının deneyimi doğrultusunda, istenen sonuçlara ulaşıldığında hiposensitizasyon tedavisi ömür boyu sürdürülmelidir. Her CAD hastası immünoterapiden fayda alamayacaktır. İmmünoterapinin, vakaların yaklaşık %50-75'inde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bir formül başarısız olduğunda (ör. hasta enjekte edilebilen immünoterapiden fayda görmediğinde) başka bir uygulama (ör. deri altı uygulaması) faydalı sonuçlar verebilir (Loewenstein ve Mueller, 2009).

Yakın gelecek için monoklonal antikor tedavisi, yükselen sitokinleri (IL-4/ IL-13), sitokin reseptörleri veya IgE aracılığıyla IgE üretimini önlemeleri için kullanılır (Chen ve ark, 2002).

Kaşınma duyusu, IL-31 gibi kaşınmayı artıran sitokinleri hedefleyen antikorlar tarafından en azından teorik olarak değiştirilebilir. Yeni piyasaya sürülen IL-31 karşıtı monoklonal antikor

ürün, ayda bir kere deri altından uygulanabilir. Güvenlik ve etkinlik çalışmaları, koşullu ruhsatla hala sürdürülmektedir (Chen ve ark, 2002).

Tablo 3. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde antihistaminik kullanımı (De Boer ve Griffin, 2001).

Tip-1 Antihistaminikler	Kullanım Dozları
Setirizin	Günde bir veya iki kere 0,5-1 mg/kg
Klorfeniramin	Günde iki kere 0,4 mg/kg
Klemastin	Günde iki kere 0,05-0,1 mg/kg
Siproheptadin	Günde iki kere 1-2 mg/kg
Difenihidramin	Günde iki kere 2,2 mg/kg
Hidroksizin	Günde iki kere 2,2 mg/kg

Tablo 4. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde antimikrobiyal kullanımı (Fazakerley ve ark, 2010).

Antimikrobiyallar	Kullanım Dozları
Sefalekssin	Günde iki kere 22-35 mg/kg
Sefadroksil	Günde iki kere 22-30 mg/kg
Cefovecin	2 haftada bir, 2 kere 8 mg/kg
Sefpodoksim	Günde bir kere 5-10 mg/kg
Amoksilin- klavulanik asit	Günde iki kere 20 mg/kg
Klindamisin	Günde iki kere 5,5 mg/kg

Tablo 5. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde antifungal kullanımı (Olivry ve Sousa, 2001)

Antifungal	Kullanım Dozları
Flukonazol	Günde bir kere 5 mg/kg
Ketokonazol	Günde bir kere 5-10 mg/kg
İtrakonazol	Günde bir kere 5 mg/kg
Terbinafin	2 gün boyunca günde bir kere 30-40 mg/kg, 5 gün sonra out??? (1 ay boyunca)

2.13.3. Kortikosteroidler

Prednizolon/prednizon, günde iki kere 0,5 mg/kg, sonradan doz günde bir veya 2 günde bir olacak şekilde azaltılır. Metilprednizolon, günde iki kere 0,4 mg/kg, sonradan doz günde bir veya 2 günde bir olacak şekilde azaltılır (Olivry ve Sousa, 2001).

2.13.4. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin, 30 gün boyunca günde bir kere 5 mg/kg, ardından doz 2 günde bir, haftada 2 kere olacak şekilde azaltılır (Marsella, 2005).

2.13.5. Jak İnhibitörleri

Oclacitinib, günde iki kere 0,5 mg/kg, ardından günde 2 kere veya günde bir kere olacak şekilde yarım doza düşürülür (Cosgrove ve ark, 2012).

2.13.6. Omega içeren formüller

Omega 3-6, kaynakları; soğuk su deniz yağı, akşam çiçeği, hodon veya siyah frenküzümü yağı, 2-3 ay boyunca günde bir kere 1 kapak/10 kg PO olacak şekilde kullanılır (Popa ve ark, 2011).

Tablo 6. Köpeklerde atopik dermatit tedavisinde topikal sağaltım (Piekutowska ve ark, 2008)

Topikal sağaltım	
Şampuanlar	Emoliyon ve antiseptik bileşenleriyle banyo uygulaması
Glukokortikoidler	Hidrokortizon aceponate sprej (Cortavance) Triamsinolon (Genesis) Betametazon valerat merhemi
Fitosfingozin spreji	
Yağ asitleri damlatma sıvısı	
Seramidler	
Diğer immunsupresif ajanlar	Pimekrolimus kremi Takrolimus %0,1 krem

2.14. CAD Patogenezine İlişkin Güncel Bilgiler

Karşımıza Daima IgE Çıkmaz. İmmünoglobulin E, atopik dermatitte önemli bir öge olduğu halde yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmalar AD'nin daima IgE-aracılı olduğunu göstermiştir (Olivry ve ark, 1999). İnsanlarda olduğu gibi AD olan köpeklerden oluşan küçük bir alt grupta seroloji veya deri içi testte saptanabilir alerjen spesifik IgE yoktur. Bu AD şekli son zamanlarda atopik benzeri dermatit olarak ifade edilmektedir (Olivry ve ark, 1999; Zeman ve ark, 2002)

2.15. İmmün Düzensizliği ve JK İnhibisyonu

Atopik köpeklerin derisinde oluşan immün düzensizliği, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 interlökinleri dahil T-helper tip 2 sitokinleri gibi proinflamatuvar ve prurijen araçların fazla üretilmesine yol açar (Gros ve ark 2009). Çok yakın geçmişte IL-31'in CAD'de önemli bir rolü olduğu, yani atopik köpeklerde Janus kinaz (JK) sinyal iletimi aracılığıyla iltihaplanmayı ve kaşıntıyı tetiklediği gösterilmiştir.³ Bu da oclacitinib maleate (Apoquel, zoetisus.com) olan JK inhibitörünün gelişmesine neden olmuştur (Gros ve ark 2009).

2.16. Deri Bariyeri Anormallikleri

AD olan köpeklerin anormal lipit ve seramid bileşimi dahil epidermal bariyerle ilgili anormallikler yaşadığına ilişkin kanıtlar artmaktadır (Picco ve ark, 2008; Chervet ve ark, 2010; Marsella ve ark, 2011). Bu kanıtlar; transepidermal su kaybı artışı nedeniyle deride kuruma, immün cevabının uyarılmasıyla deriye nüfuz eden alerjenlerde artış, hastalığın önemli ölçüde şiddetlenmesine yol açan iritanlara ve enfeksiyonlara olan duyarlılıkta artış olarak sayılabilir. Bu yeni anlayış, alerjen ve mikrobik maruziyetinden kaçınmaya yönelik yaklaşımların değiştirilerek güncellenmesini ve atopik köpeklerin deri bariyerini eski haline getirmeye veya korumaya yönelik yeni tedavilerin gelişmesini sağlamıştır (Picco ve ark, 2008; Chervet ve ark, 2010; Marsella ve ark, 2011).

2.17. Sekonder Enfeksiyonların Rolü

Atopik köpeklerde bakteri ve maya enfeksiyonları yaygındır ve Stafilokok bakterilerin atopik deriye yapışmalarında ve kolonizasyonlarında artış; stafilokokal ekzotoksinler, süperantijen olarak hareket ettikleri için kütanoz iltihaplı cevapta artış; epidermal hücrelerin ürettiği antimikrobik peptit (ör. defensinler, katelisidinler) sayısında düşüş; alerjen spesifik immünoterapide muhtemel bir rolü olduğu gösterilen bakteri ve *Malassezia* hipersensitivitesi; bakteriyel direncin artması gibi nedenlerden dolayı AD patogenezinde önemli yardımcı etkenlerdir (Piekutowska ve ark, 2008; Marsella ve Samuelson, 2009; Marsella ve ark, 2011).

AD olan köpeklerin derileri ve kulakları, yaygın olarak Stafilokok ve *Malassezia* türleriyle enfekte olur veya bu canlıların yaygın olarak koloni haline geldikleri yerlerdir. Bu mikroorganizmaların bazı köpeklerde klinik işaretlere neden olabildiği zannedilmektedir (Piekutowska ve ark, 2008; Marsella ve Samuelson, 2009; Marsella ve ark, 2011). Deriye ve kulağa ait yüzey sitolojisi, *Malassezia* veya Stafilokokun lezyonel bölgelerde bulunup bulunmadığını belirlemede faydalıdır. Yalnızca mikrop sayılarına göre antimikrobik tedavi kararlarını almak yanıltıcı ve uygun değildir, çünkü mikrobiyal virülans ve konakçı tepkisi gibi diğer faktörlerin klinik işaretlerin oluşmasında önemli rolü olabilir. Örneğin bu mikroplar patojenik, süperantijen olsa veya toksin üretse ve/veya köpek, mikrobiyal alerjenlere karşı aşırı hassassa “az” sayıda organizmalar bile AD lezyonu oluşumuna yol açabilir. Aksine, bu organizmalar patojenik ve öldürücü olmayan türler veya yapılar ve/veya köpek bu mikroplara karşı koruyucu bir immün yanıtı sahipse organizmaların “yüksek” sayıda olması zarar neden olmayabilir. Neticede sitoloji sonucu, saptanabilir bakterilerin veya mayaların sadece “varlığının” veya “yokluğunun” bildirilmesiyle sınırlı olabilir (Harvey ve Noble, 1994; Fazakelley ve ark, 2009).

Atopik köpeklerin bir kısmında *Malassezia*’ya veya Stafilokok’a karşı IgE aracılı hipersensitivite gelişebilir, fakat bu olgunun klinik bakımdan uygunluğu hala bilinmemektedir (Piekutowska ve ark, 2008; Marsella ve Samuelson, 2009; Marsella ve ark, 2011). Birçok dermatolog *Malassezia* ekstratlarıyla intradermal deney gerçekleştirmekte veya *Malassezia* hipersensitivitesini belgelendirmek üzere mayaya yönelik IgE serolojisini değerlendirmektedir. Kimi zaman pozitif reaksiyonlar görülsede bu olgunun klinik uygunluğu şu anda bilinmemektedir. Bu alerjenin immünoterapi protokollerine dahil edilmesini tavsiye etmeye yönelik henüz yeterli kayıt mevcut değildir (Marsella ve ark, 2011).

Yüzeyde bulunan Stafilokok bakterileri ve *Malassezia* mayaları, “klasik” yüzeysel enfeksiyonların (ör. bakteriyel folikülit veya ekzfoliyatif yayılan piyodermalar) haricinde AD

şiddetini artırabildiği için klinik tedavi uzmanları bu yüzey organizmalarının, hastalarının taşıdığı hastalık bakımından önemini ve ilişkisini belirlemek üzere beş adımlı bir stratejiyi uygulamaya hazır olmalıdır. Veterinerler şunları gerçekleştirme konusunda teşvik edilir: (i) kulaklar dahil belirli bölgelerde mikrobiyal kolonileşmenin olduğunu öne süren deri lezyonlarını (ör. eritem, ödem, pullanma, yağlı olma) tanımlamak, (ii) bu lezyonel bölgelerde bakterilerin/mayaların durumunu belgelendirmek, (iii) özel anti bakteriyel / antifungal girişimler uygulamak (bkz. yukarıdaki bölümler), (iv) antimikrobiyal girişimlerden sonra sitolojiden faydalanarak organizmaların, önceden pozitif olan bölgelerden giderilmesini gözlemek ve (v) antimikrobiyal girişimlerden sonra, önceki bölgelerde deri lezyonlarının azalmasını/giderilmesini gözlemek (Harvey ve Noble, 1994; Fazakelley ve ark, 2009).

2.18. Gıda Alerjisinin Etkisi

Gıda alerjisi veya gıda kaynaklı dermatit, bazı köpeklerde klinik bakımdan AD olarak kendini gösterebilir (Pucheu-Haston, 2008; Roqqe ve ark, 2011). Bu nedenle yakın zamanda CAD'ın gıda kaynaklı AD ve gıda kaynaklı olmayan AD olarak iki alt gruba ayrılması önerilmiştir. Bu da atopik köpeklerde, özellikle bütün yıl belirtiler gösteren köpeklerde potansiyel gıda alerjenlerinin araştırılmasını destekler niteliktedir (Pucheu-Haston, 2008; Roqqe ve ark, 2011).

Gıda alerjenleri bu alerjenlere aşırı hassas olan köpeklerde, AD'ye ait klinik işaretlerin şiddetlenmesine yol açabilir. Bu hastalar tüm yıl boyunca kronik nükseden klinik işaretler sergileyebilir. Bunun sonucunda pereniyal (mevsimsel olmayan) AD olan tüm köpeklerde gıda alerjenlerinin klinik işaretleri tetiklediğini belirlemek üzere bu köpekler üzerinde bir veya daha sayıda gıdayla ilişkili kısıtlama-provokasyon çalışmaları (yani eliminasyon diyetleri) yapılmalıdır (Pucheu-Haston, 2008; Roqqe ve ark, 2011).

Normalde gıda çalışmaları, az sayıda yeni veya hidrolize edilmiş içeriklerin yer aldığı ticari veya ev yapımı gıdaların kullanıldığı 6 – 10 hafta boyunca gerçekleştirilmelidir. Bu sefer hidrolizat bazlı gıdaların, hidrolize edilmemiş ticari gıdalara göre veya ev yapımı gıdaların ticari gıdalara göre üstün bir faydası olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Teoride, ev yapımı gıdalarla çalışmalar yapmanın ticari bir gıdanın (katkı maddesi, renklendirici, koruyucu vs. içeren) en küçük bir bileşenine karşı hipersensitivite mevcutsa faydalı olduğu düşünülür. Bununla birlikte köpeklerde katkı maddelerine kütanöz hipersensitivite olduğu henüz bildirilmemiştir (Pucheu-Haston, 2008; Roqqe ve ark, 2011).

2.19. CAD için Belirlenen Yeni Tanısal Kriterler

Son zamanlarda CAD tanısının konulmasında yardımcı bir çerçeve sağlayan Favrot kriterleri adında yeni tanısal kriterler yayınlanmıştır (Prelaud ve ark, 1998; Willemse, 1986). Bununla birlikte bu kriterlerin, atopik köpeklerin tamamının bu kriterlerin dahilinde olmaması; yalnızca kriterleri kullanmanı, AD için yanlış tanı konulmasına neden olabilmesi; kriterlerin, gıda alerjisi olan ve olmayan hastalar arasında herhangi bir ayırım yapmaması gibi bazı kısıtlamaları vardır (Willemse, 1986; Prelaud ve ark, 1998).

Bu ana esaslar, şüphelenilen CAD için tanı konulmasını kolaylaştırabildiği halde tanının halen hastanın tanımı, anamnezi, ve AD'ye yönelik klinik işaretleri, sekonder enfeksiyonlar dahil başka kaşıntılı deri koşullarının hariç tutulmasına dayalı olması gereklidir. En önemlisi, alerjen spesifik IgE serolojik ve/veya deri içi testler, birincil tanısal kriterler olarak kullanılmamalıdır (Willemse, 1986; Prelaud ve ark, 1998).

2.20. CAD Tedaviyle İlgili Güncel Bilgiler

2.20.1. Tedavi Edici Yaklaşım ve Etkinlik Kanıtı

CAD, etkilenen hayvanların ve sahiplerinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve tedavi edilemeyen bir hastalıktır. CAD'ın genel bir tedavisi yoktur; bu nedenle vakit kaybetmeden hastanın yaşam kalitesine, tedaviye verdiği cevaba, potansiyel zararlı etkilere, sahibinin uyumuna ve ilaç tedavisi masraflarına göre etkili ve güvenli, bireyselleştirilmiş, multimodal bir tedavi planı oluşturmak büyük önem taşır (Olivry ve Bizikova, 2013).

Yakın zamanda gerçekleştirilen kanıta dayalı sistematik etkinlik değerlendirmeleri ve Köpeklerde AD Rahatsızlığına İlişkin Uluslararası Çalışma Kolu tarafından yayınlanan ana esaslar, hastanın akut olarak şiddetlenmesine veya kronik deri lezyonları yaşamasına göre tedavi edici müdahaleler için tavsiyeler ve tedavi edici müdahalelere yönelik yeni yaklaşımlar sağlamaktadır (Olivry ve ark, 2010; Simou ve ark, 2015).

2.20.2. Akut Şiddetlenmelere Yönelik Yaklaşım

Akut şiddetlenmeler çoğunlukla, köpeklerin hassas olduğu alerjenler ortamda çok yaygın olduğu zaman meydana gelir. Şiddetlendirici etkenler çevresel (ör. ev tozu akarları, polenler), gıda ve/veya pire alerjenleridir ve rahatsızlık, sekonder enfeksiyonlarla daha da şiddetlenebilir. Bu tetikleyici ve yardımcı etkenleri tanımlamak, önlemek ve/veya ortadan kaldırmak için çaba gösterilmesi gerekir. Şiddetlendirici etkenleri tanımlarken özellikle endemik alanlarda pire veya pire kirine ait herhangi bir kanıt olup olmadığına bakılmalı; köpeğin hassasiyetini tetikleyen gıdaların olası sindirimi araştırılmalı; havada uçuşan alerjenlerin yaygınlığı ve bu alerjenlere maruziyet araştırılmalıdır (Stahl ve ark, 2012).

Bakteri ve/veya mayanın deride ve kulakta neden olabileceği enfeksiyonların varlığını teyit etmek üzere sitoloji (+/- bakteri deri kültürü ve duyarlılığı) incelemesi yapılmalıdır. Bu şiddetlenmelerin hafif, tahriş etmeyen, kaşıdırmayan ve/veya antimikrobik şampuanlarla ve nemlendiricilerle köpeğin sık sık banyoya tabi tutulması; oral ve/veya topikal glukokortikoidleri kısa süreli kullanması; pirelere ve gıda alerjenlerine maruziyetin kontrol edilmesi gibi yöntemlerle çözümü sağlanabilir (Stahl ve ark, 2012).

2.20.3. Kronik Hastalıklara Yönelik Yaklaşım

Akut şiddetlenmelere yönelik yaklaşıma benzer şekilde kronik hastalığın tetikleyici etkenleri tanımlanmalı ve doğrulanmalıdır. Kronik belirtilerin yönetiminde en güvenli ve en etkili ve uzun süreli tedavi edici yaklaşımları saptamaya ve hafif, tahriş etmeyen, kaşıdırmayan ve/veya antimikrobik şampuanlarla ve nemlendiricilerle köpeği sık sık banyo yapma; anti inflamatuvar ve kaşıntı önleyici sistemik ilaç tedavileri; Alerjen spesifik immünoterapi (ASIT) dahil çeşitli müdahaleleri gerçekleştirerek nükseden kronik sekonder enfeksiyonları yönetmeye odaklanılmalıdır (Marsella ve ark, 2012).

2.20.3.1. Topikal Glukokortikoidler

Bu tedavi şekli en çok kısa süreli kullanıma uygun olup özellikle akut şiddetlenmelerde kütanoz atrofi ve kalsinozis kütis gibi potansiyel olumsuz etkileri önlemek üzere günde iki kere uygulanır (Olivry ve ark, 1999).

CAD tedavisinde %0,015 triamsinolon asetonit ve hidrokortizon aseponat spreyn etkin olduğu kanıtlanmıştır (Ferrer ve ark, 1999). Yaygın olarak kullanılan diğer topikal glukokortikoidler betametazon valerat ve mometazon furoat kremdir (Ferrer ve ark, 1999).

Bu tavsiyenin mantığı. RCT ile ilgili olarak yakın zamanda yapılan sistematik bir inceleme, köpeklerde AD tedavisinde topikal glukokortikoidlerin etkinliğini doğrulamıştır (Popa ve ark, 2012). Başlangıçta günde bir kez veya iki kez kullanılan ve ardından azaltılarak kesilen %0,015 triamsinolon spreyn e % 0,0584 hidrokortizon aseponat spreyn yüksek etkinliğine dair RCT derecesinde kanıt mevcuttur (Popa ve ark, 2012). Klinik tedavi uzmanları, topikal glukokortikoidlerin uygulanma sıklığını ve süresini klinik işaretlerin şiddetine göre uyarlamaya teşvik edilmektedir. Bu formülasyonlar en çok, odaklı (ör. pedal) veya çok odaklı lezyonlara ve nispeten kısa süreli kullanıma (ör. 2 aydan kısa) uygundur. AD olan köpeklerin çoğunda test edilmediği halde diğer topikal glukokortikoid formülasyonlarının klinik faydası olabilir; etkinlikleri ve yan etkileri normal olarak formülasyon türüne ve uygulamanın gücüne ve süresine bağılı olacaktır (Popa ve ark, 2012).

Etkili bir topikal glukokortikoidin aynı bölgeye uzun süreli uygulanmasından sonra görülen en yaygın ve önemli olumsuz vakalar derinin incilmesi (kütanoz atrofi), komedonlar ve yüzeysel folliküler kistler (moğol lekeleri) (Piekutowska ve ark, 2008). 70 güne kadar olan bir RCT’de gösterildiği gibi deri atrofisi riski, hidrokortizon aseponat gibi yeni diester glukokortikoidlerde düşük görünse de bu formülasyonla gerçekleştirilen deneysel çalışmalar bu yan etkinin meydana geldiğini veya gelişmediğini göstermiştir. Bununla birlikte topikal glukokortikoidlerin, atrofojenik etki nedeniyle likenifiye kronik deri lezyonlarının incelmesini tetiklediğine geçici olarak işaret edilebilir (Piekutowska ve ark, 2008).

2.20.3.2. Oral glukokortikoidler

Oral glukokortikoidler hızlı tepkilidir ve uzun yıllardır, özellikle akut şiddetlenmelerde CAD’ın temel tedavi şekli olmayı sürdürmektedir. Oral glukokortikoidler kapsamlı, spesifik olmayan anti inflamatuvar cevapları ve potansiyel birçok olumsuz etkisi nedeniyle kronik hastalığın uzun süreli yönetimine pek uygun olmayan bir tedavi şeklidir (De Weck ve ark, 1997).

Her ne kadar bazı atopik köpeklerde diğer tedavi şekilleri başarılı olmadığında bu köpeklerin uzun süre glukokortikoid kullanması gerekebilse de glukokortikoidlerin, olumsuz etkileri tetiklediğini veya evcil hayvan sahibinin maddi kısıtlamaları nedeniyle uzun süreli kullanımın mümkün olmadığını bilmek önem taşır (De Weck ve ark, 1997).

Sistemik glukokortikoidlerin uzun süre kullanılması gerekiyorsa hem etkili hem de en güvenli ve en düşük dozun ve sıklığın (ör. hedef prednizon dozu 0.25–0.5 mg/kg PO Q 48 H'dir) belirlenmesi çok önemlidir. Adrenal supresyonunu önlemek için, enjekte edilebilen formülasyonlardan kaçınılmalıdır (De Weck ve ark, 1997).

İşaretler, topikal formülasyonlarla kontrol etme bakımından fazla şiddetliyse veya fazla geniş çaplıysa oral glukokortikoidler gerekebilir. Yayımlanan RCTlerle ilgili sistematik bir inceleme oral glukokortikoidler olan prednizonun, prednizolonun veya metilprednizolonun klinik gerileme meydana gelene kadar günde bir veya iki kere 0.5 mg/kg dozda alınmasının faydalı olduğunu ileri sürmektedir. Klinik işaretler çok şiddetliyse veya hızlı iyileşmiyorsa bazı köpeklerde klinik işaretleri kontrol eden ilaçları, en düşük doz ve sıklıkta, ancak daha uzun süre uygulamak gerekebilir. Oral glukokortikoidlerin kullanımı normalde, yaygın eş zamanlı yüzeysel veya derin bakteriyel deri enfeksiyonları olması halinde kontrendikedir. Oral glukokortikoidlerin yan etkileri çoğunlukla ilacın gücüyle, dozajıyla ve ilaç tedavisinin süresiyle orantılıdır. Köpeklerde AD rahatsızlığında akut şiddetlenmelerin uzun süreli enjekte edilebilen glukokortikoidlerle tedavisi tavsiye edilmez. AD olan köpeklerin çoğu, oral glukokortikoidlere yanıt veren işaretler sergiler. Bu ilaç grubuyla hızlı klinik fayda alınamaması klinik tedavi uzmanını alternatif tanıları veya sekonder komplikasyonları (örneğin deri enfeksiyonları, dış asalaklık veya atopik olmayan diğer gıda reaksiyonları) tekrar gözden geçirmeye sevk etmelidir (De Weck ve ark, 1997).

2.20.3.3. Siklosporin

Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporinin, CAD tedavisinde yüksek etkinliğinin olduğunu ispatlayan sağlam kanıtlar mevcuttur. Oral siklosporin, 5 mg/kg PO Q 24 H dozunda olacak şekilde uzun süreli CAD tedavisi yönetimi için onaylanmıştır. Oral siklosporin bu dozda nadiren olumsuz etki gösterir. Tatmin edici bir klinik iyileşme sağlamak için siklosporinin 4-6 hafta kullanılması gerekebilir, dolayısıyla siklosporin akut şiddetlenme hallerinin tedavisine uygun değildir (Steffan ve ark, 2003).

Siklosporinin, köpeklerde atopik dermatit (AD) rahatsızlığına yönelik kullanımına 2002 yılından bu yana izin verilmektedir. Yapılan 15 klinik deneyde 759 köpeğin %55'inde olumsuz vakalar (AEler) bildirilmiştir, ancak bunların çok az bir kısmı farmakovijilans verileridir (71,81 AE/satılan bir milyon kapsül). En yaygın AE, gastrointestinal reaksiyonlar olmuştur, fakat bunlar, hafif şiddette yaşanmıştır ve nadiren müdahale gerektirmiştir. Diğer AEler ise çok az

sıklıkta yaşanmıştır (klinik deneylerde \leq %1; <10 / satılan bir milyon kapsül). Aşırı kıllanma, dişeti büyümesi ve hiperplastik dermatit nadiren anlamlı çıkmıştır ve doz azaltmayla ortadan kaldırılmıştır. Siklosporin, AD rahatsızlığında stafilokoksal ve Malassezia enfeksiyonlarına ilişkin vakaları azaltır. Tavsiye edilen dozda kullanıldığında diğer enfeksiyonlar, neoplazi, böbrek yetmezliği veya yüksek tansiyon bakımından risk faktörü olmaktan çıkar. Normal köpeklerin glikoz ve kalsiyum metabolizmaları üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir. Tedavi, çoğu ilaçla beraber güvenle sürdürülebilir. Sitokrom P450 ve MDR1 P-glikoprotein faaliyetine olan etkileri plazma siklosporin konsantrasyonlarını artırabilir, fakat kısa süreli değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir. Sadece tavsiye edilen dozlardan daha yüksek dozlar verildiğinde ve/veya uzun süreli ve eş zamanlı bağışıklık sistemini koruyucu ilaçlar alındığında tam kan sayımlarının, idrar analizinin veya siklosporin düzeylerinin takibi doğru sonuçlar vermez. Siklosporin, etkisizleştirilmiş (kuduz aşısı dahil) aşılar için bir kontrendikasyon değildir, fakat kabul gören tavsiye, tedavi süresince canlı aşılamadan kaçınılmasıdır. Sonuç olarak siklosporinin, köpeklerde AD rahatsızlığının uzun süreli yönetiminde pozitif bir risk profili vardır (Steffan ve ark, 2003).

Siklosporin (uluslararası kullanımı ciclosporine, cyclosporine, cyclosporin A veya CsA), sitoplazmik kalsinörün fosfatazı engelleyen döngüsel bir oligopeptit makroliddir (Steffan ve ark. 2006). Siklosporin, çeşitli sitokinlere ve sitokin reseptörlerine yönelik genlerin harekete geçmesini engelleyerek bağışıklık sistemini düzenleyen bir faaliyet gerçekleştirir. Siklosporinin, kütanoz bağışıklık ve alerjik reaksiyonlar için önem taşıyan Langerhans hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller dahil hücrelerin aktivasyonu, çoğalması ve hayatta kalmasıyla ilişkili olan sitokinler üzerindeki etkileri, köpeklerde atopik dermatiti (AD) yönetmede kullanımı konusunda dikkatleri üzerine çekmiştir. 2001 yılında siklosporinin, klinik lezyonları ve kaşıntıyı azaltmaya ilişkin etkinliğini gösteren küçük bir açık çalışma yayınlanmıştır (Fontaine ve Olivry, 2001). Bu çalışmadan sonra ABD’de, Avrupa’da, Japonya’da ve Avustralya’da birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Siklosporin, 2002 yılında köpeklerde AD yönetimi konusunda Atopica (Novartis Animal Health) adıyla ruhsatlandırılmıştır. Bugün 23 ülkede onaylanmıştır ve satışa sunulmaktadır. 2006’da 10 çalışmayı ve 799 köpeği içeren toplu bir analizde oral siklosporinin, sistemik glukokortikoidler kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Steffan ve ark. 2006). Yapılan diğer metaanalizler ve sistematik değerlendirmeler de siklosporinin, köpeklerde AD rahatsızlığının tedavisinde oldukça etkili olduğunu teyit etmiş (Olivry and Mueller, 2003, Olivry ve ark, 2010a, Olivry ve Bizikova, 2013) ve 2010 Köpeklerde Atopik Dermatite Yönelik Uluslararası Çalışma Kolunun (bugünkü adı Hayvanlarda Alerjik Hastalıklara Yönelik Uluslararası Komite [ICADA])

köpeklerde AD tedavisi için hazırladığı uygulama esasları, siklosporini kronik AD yönetimi için tavsiye etmiştir (Olivry ve ark, 2010b). Köpeklerde AD, en çok altı ay ile üç yaş arasında başlayan bir genç hayvan hastalığıdır (Favrot ve ark ,2010). Bu rahatsızlık, nükseden kronik bir koşuldur ve çoğu köpek için devamlı ve çoğunlukla yaşam boyu tedavi gerektirir. Dolayısıyla yaşam kalitesini yüksek düzeyde tutmak amacıyla etkinliği ve olumsuz etkileri dengelemeye yönelik tedavi edici müdahalelerin uzun süreli güvenliğini anlamak önem taşır. Kayda ilişkin güvenlik verileri çoğunlukla sadece, birkaç hafta ile birkaç ay arası tedavi gören nispeten az sayıda köpekten alınan klinik deney verilerini kapsar. Dolayısıyla pazarlanan ilaçların güvenliğinin ve etkinliğinin farmakovijilans (PV) üzerinden takibi, bir ilacın güvenlik ve etkinlik profilini değerlendirmeye yönelik çok önemli ve etkili bir araçtır. Düşük oranlarda meydana gelen olumsuz etkiler bir köpek türü veya ilaç üzerinde yoğunlaşabilir. İlaç etkileşimleri klinik deney araştırmasında kendini belli etmeyebilir. PV amaçları kapsamında olumsuz etkiler, hayvana yönelik bir ilacın kullanımıyla ilişkili herhangi bir yan etki, yaralanma, toksisite veya sensitivite reaksiyonudur ve olumsuz etkiler için ilaçla ilişkili olup olmadığına veya ilacın onaylanmış etiketlemeye uygun kullanılıp kullanılmadığına bakılır. Beklendiği gibi başarısız ürün raporlarını içerebilir (Steffan ve ark, 2003).

Çok çeşitli olumsuz etkiler, siklosporin tedavisiyle ilişkilendirilmektedir. Yapılan bir incelemede, vücut sistemine ve/veya daha detaylı olarak dokuya göre gruplanan bu etkileri ele almakta ve siklosporin ve göreceli riskle olan bağlantının gücünü ele almaktadır. PV verilerini, deneysel çalışmaları, tek vakalı çalışmaları, klinik deneyleri, meta analizleri ve sistematik incelemeleri içeren raporların çeşitliliği nedeniyle bu inceleme karmaşık niteliklidir. Özellikle vaka kontrol analizini ve risk hesaplamasını mümkün kılmak üzere kontrol grubunun kullanılmadığı durumlarda olumsuz etkilerin anlamını belirlemek kolay değildir. Endikasyondan kaynaklanan bu çelişki PV veri grubunda bir eğilim oluşturur, çünkü tedaviye (atopik dermatit) yönelik endikasyon, belirli olumsuz vakaların bir siklosporin tedavi grubunda, bir kontrol grubuna veya genel popülasyona göre daha yaygın görülmesiyle ilişkili olabilir. Tek vakalı raporlardan alınan veriler sınırlı olabilir. Bunun sebebi, raporun spontane olması ve ilgisi olmayan bir hastalığın veya eş zamanlı bir tedavinin mevcut olması nedeniyle kurulan ilişkinin tahmin niteliğinde olması olabilir. İlaç maruziyeti ile advers ilaç reaksiyonu (ADR) arasında geçerli bir bağlantı olduğunda siklosporinle olası bir ilişki kurulabilir. Örneğin, tedavi sırasında bir ADR erken meydana geldiğinde ve o ADR, doz azaltmayla veya tedavinin kesilmesiyle ortadan kalktığında. Bununla birlikte nedensel ilişkiyi teyit etmek zor olabilir, çünkü köpekler, gözlemlenen klinik işaretlerin kaynaklanabileceği eş zamanlı tedavi veya koşullar altında olabilir (Gil ve Sampson, 1989).

Siklosporinle ilişkili en yaygın görülen olumsuz etkiler gastrointestinal bozukluklardır. Siklosporinle tedavi edilen 672 atopik köpekçi kapsayan başka bir meta analizde, 306 köpekte (%45) gastrointestinal sorunlar kaydedilirken diğer olumsuz etkiler köpeklerin %2,1'inden azında görülmüştür (Steffan ve ark. 2006). Bununla birlikte her bir köpekte birden fazla vaka bildirildiği için gastrointestinal bozuklukların yaygınlığıyla ilgili olan bu sayılar fazla tahmin edilmiş olabilir. Köpeklerin %25-31'i arasında bildirilen kusma vakası, siklosporinle tedavi edilen köpeklerde kontrol gruplarına göre 3-4 kat daha fazlaydı. Yumuşak dışkı çıkarma, ishal ve/veya diğer sorunlar, siklosporinle tedavi gören köpeklerin %18-20'sini etkilemiştir. Bu oran da kontrol gruplarının neredeyse iki katıdır (Steffan ve ark. 2006). İnsidans, dozla ilişkili görünmektedir ve oral mikroemülsifiye formülasyonda yer alan ara maddeler nedeniyle reverzibl mikrovillus meydana gelebilir (Nerurkar ve ark, 1996).

Gastrointestinal bozuklukların çoğunun hafif olduğu görülmüştür ve kusma veya başka sorunlarla ilgili nökseden veya uzayan nöbetlerin nadir meydana geldiği bildirilmiştir (Steffan ve ark. 2006). İki çalışma özellikle köpek başına düşen gastrointestinal rahatsızlıkların sayısını vermiştir (Olivry ve ark. 2002a, Steffan ve ark. 2005). En az bir olumsuz gastrointestinal etkiye maruz kalan köpeklerden %53-73'ü üç ayda 1-3 kere kusmuş ve en fazla nöbet tedavinin ilk ayında kaydedilmiştir. Köpeklerin yalnızca %10'u birden fazla düzensiz kusma nöbeti geçirmiş ve şiddetli kusmanın, toplam vakaların sadece %1'ini oluşturduğu düşünülmüştür (Olivry ve ark, 1997). Yumuşak dışkı çıkarma veya ishal insidansı, kusma insidansına yakındır (Olivry ve ark. 2002a, Steffan ve ark. 2005). En kapsamlı çalışmada ishal, 266 köpeğin 53'ünde (yüzde 20) görülmüş ve 10 köpekte kusmayla beraber gözlemlenmiştir. Çoğu vaka, tedavinin ilk ayında görülmüş (Gonzales ve ark, 2016) iki köpek hariç tüm köpeklerde tedavi uygulamadan ortadan kalkmış ve sadece bir köpekte şiddetli olduğu düşünülmüştür. Tekli vakalar köpeklerin %43'ünde, çoklu vakalar ise %28'inde görülmüştür. Nöbetlerin çoğu kendi kendini sınırlar nitelikte olup en az yedi gün süren klinik işaretlerin, köpeklerin %13'ünde bulunduğu bildirilmiştir. İştah kaybı, tedavi gören köpeklerin yalnızca %2'sinde görülmüştür (Steffan ve ark. 2006) ve buna çoğunlukla kusma veya ishal eşlik etmiştir (Steffan ve ark. 2005). Kilo kaybı, köpeklerin %1'inden azında gözlemlenmiştir (Steffan ve ark. 2006); bir çalışmada 266 köpeğin sadece biri kilo kaybı yaşamış ve bu durum, ilgisi olmayan hepatopati hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (Youn ve ark, 2002). Tedavinin kesilmesini gerektiren kabul edilemez gastrointestinal sorunlar seyrek yaşanmıştır; böyle bir durum bir çalışmada, 266 köpeğin yalnızca 2'sinde bildirilmiştir (Steffan ve ark. 2005).

Gastrointestinal reaksiyonlar, siklosporinle tedavi edilen köpeklerde en sık bildirilen olumsuz vaka olmuştur. Bu reaksiyonlar çoğunlukla hafiftir, tedavi gerektirmez ve siklosporin alımının kesilmesini nadiren gerektirir (Steffan ve ark, 2003).

Literatürde, kusma ve/veya ishal insidansını azaltmak için tedaviye düşük dozla (her 24 saatte bir 1-2 mg/kg) başlanması ve tedavi dozuna (her 24 saatte bir 5 mg/kg) ulaşana kadar dozun derece derece artırılması veya doz rejiminin azaltılması (ör. gün de bir kereden gün aşırıya veya haftada iki kereye geçiş) önerilir. Diğer seçenekler ise siklosporini uygulamadan önce 30-60 dakika kadar soğutma veya dondurmaktır (Palmeiro 2013). Küçük bir çalışmada siklosporinin gıda içinde köpeğe verilmesi durumunda olumsuz etkilerin, gıdasız verilmesi durumuna göre eşit sıklıkta olduğu görülse de (Thelen ve ark, 2006) gıda içinde vermek yardımcı olabilir (Palmeiro 2013). Gerekirse kusma, antiemetiklerle (ör. maropitant veya metoklopramid) (Palmeiro 2013) veya yönetilebilir gastrik koruyucularla (ör. sukralfat, simetidin veya ranitidin). Emilimin ve biyoyararlanımın azaltmasını önlemek için sukralfat, siklosporinden en az bir saat önce verilmelidir. Yüksek lifli gıda takviyeleri (konserve balkabağı) ve probiyotikler, yumuşak dışkı veya ishal sorununu ortadan kaldırabilir (Palmeiro 2013). Zincarnosine ve E vitamini takviyesi (Gastri-Calm; Teva Animal Health) siklosporin tedavisiyle ilişkili gastrointestinal yan etkileri hafifletmemiştir (Wilson ve ark, 2011).

Dişeti büyümesi, köpeklerde AD rahatsızlığını tedavi etmek için standart siklosporin dozlarının kullanılması halinde nadiren görülmektedir. Çoğu durumda dişeti büyümesi hafiftir ve klinik anlamı azdır, ancak nadiren de olsa diş oklüzyonu ve dişeti iltihabı nedeniyle şiddetlenebilir. Dişeti büyümesi, doz azaltmaya veya tedaviyi kesmeye olumlu yanıt verir. Hafif şiddetli vakalarda dişeti iltihabını önlemeye yardım etmek üzere diş hijyeni gerekebilir (Steffan ve ark, 2003).

2.20.3.4. Takrolimus %0,1 krem

Başka bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun iyi bir etkinliği vardır. En çok lokalize lezyonlara uygundur ve kısa süreli kullanımda güvenli olduğu görülmektedir (Yanase ve David, 2001).

%0,1 takrolimus merhemini, günde iki kez uygulanmasının, bölgesel AD olan köpeklerde deri lezyonlarının ve kaşıntının azalmasına yardım ettiği ispatlandığı halde tedavi etkisinin yavaş başlaması ve gözlemlenen hafif tahriş, bu girişimi akut şiddetlenen AD'nin tedavisi için pek uygun kılmamaktadır (Yanase ve David, 2001).

2.20.3.5. Mizoprostol

Bir prostaglandin E1 analogu olan mizoprostolun, 5 mcg/kg PO Q 8 H dozda orta düzeyde etkinliğinin olduğuna dair sağlam kanıtlar mevcuttur (Olivry ve Mueller, 2003; Olivry ve ark, 2010).

2.20.3.6. Pentoksifilin

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, 10 mg/kg PO Q 12 H dozda yeterli etkinliği vardır (Barılı ve Pekmezci, 2018). Bununla birlikte yeni bir çalışma, daha yüksek dozlarda (20 mg/kg PO Q 8 H) pentoksifilin, oral esansiyel yağ asitleriyle (EFAlar) beraber daha çok fayda sağladığını göstermiştir. Pentoksifilin, güvenlik profili iyidir, fakat etki başlangıcının yavaş olması (4-6 hafta) nedeniyle akut şiddetlenmelere uygun değildir. Kronik koşullarda glukokortikoidler gibi ilaç tedavileriyle beraber birleşik tedavi olarak uygulanması en idealidir (Barılı ve Pekmezci, 2018).

2.20.3.7. Rekombinant interferonlar

Bu tedavi şeklinin belirli bir etkinliğinin olduğu bildirilmiştir, ancak optimum faydayı ve güvenliği sağlamaya yönelik doz ve protokoller henüz bilinmemektedir (Iwasaki ve Hasegawa, 2006).

İki RCT, Japonya'da AD olan köpeklerin tedavi edilmesinde köpeklere yönelik rekombinant gama interferonun etkinliğini kanıtlamıştır (Iwasaki ve Hasegawa, 2006; Yasukawa ve ark, 2010). Önerilen etkili dozajlar 4 hafta boyunca haftada  kere, sonrasında ise haftada bir kere olacak şekilde deri altına 5000–10 000 ünite/kg'dır. Yan etkilerin asgari düzeyde olduğu görülmektedir (Iwasaki ve Hasegawa, 2006; Yasukawa ve ark, 2010). Bir RCT içeren iki çalışma, kedilere yönelik rekombinant omega interferon içeren deri altı iğnelerinin, AD olan köpeklerin tedavisinde bir miktar klinik etkinlik gösterdiğini ne surmektedir (Iwasaki ve Hasegawa, 2006; Yasukawa ve ark, 2010). 6 ay için önerilen 1- 4 milyon ünite/iğne olan dozun ve sonraki her ayın iyi tolere edildiği görülmektedir. Kedilere yönelik rekombinant

omega interferonun köpeklere tekrarlı olarak enjekte edilmesinin, sonrasında bu biyolojik ilacın etkinliğinde progresif bir azalmanın meydana geldiği bu heterolog proteine karşı konakçı bir immun yanıtın verilmesine neden olup olmadığı bilinmemektedir. Bu girişime ilişkin başka tavsiyelerin verilmesi için daha kapsamlı ve uzun klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Iwasaki ve Hasegawa, 2006; Yasukawa ve ark, 2010).

2.20.3.8. Antihistaminikler ve EFAlar

Pratikte yaygın kullanımlarına rağmen antihistaminiklerin ve EFAların CAD tedavisine yönelik/karşı kullanımlarına dair yeterli kanıt yoktur (Ruzicka ve Glück, 1983). Antihistaminikler ve EFAlar akut şiddetlenme hallerine uygun değildir, ancak hafif kaşıntısı olan hastalarda, önleyici rollerde, glukortikoidler için koruyucu madde olarak belirli bir etkinliğe sahiptir (Peterson, 1995).

Kullanılabilen oral antihistaminikler; feksofenadin (18 mg/kg PO Q 24 H), hidrosizin (2 mg/kg PO Q 12 H), hidrosizin (20.9 mg/10 kg) ve klorfeniramin (0.7 mg/10 kg) (bölünmüş) kombinasyonu PO Q 12 H, setirizin (0.5–1 mg/kg PO Q 12 H) olarak sıralanabilir (Peterson, 1995).

Zenginleştirilmiş gıdalar dahil EFA'ya ait herhangi bir kombinasyonun, dozajın, oranın veya formülasyonun AD olan köpeklerde deriyi ve deri kalitesini iyileştirme ve kaşıntıyı azaltma konusunda üstün bir etkinliğinin olduğu henüz kanıtlanmamıştır (Ruzicka ve Glück, 1983; Peterson, 1995). Günlük her 4,5 kg için (10 lb) 300 mg (180 mg EPA ve 120 mg DHA) oral dozda omega-3 EFAlarla (eikosapentaenik asit (EPA) ve dokosaheksaenik asit (DHA)) beraber yüksek kaliteli balık yağı tavsiye edilmektedir (Ruzicka ve Glück, 1983; Peterson, 1995) (Tablo 2.)

Antihistaminikler, etki şekilleri nedeniyle tip 1 histamin reseptör antagonistlerin / invers agonistlerin (yani hidrosizin, difenhidramin ve klorfeniramin gibi yaygın “anti alerjik” antihistaminikler) köpeklerde AD hastalığında görülen akut şiddetlenmelerin, “olaydan sonra” tedavi edilmesini sağlaması imkansızdır. Aslında bu ilaçların, ilk alerjik reaksiyonlarda salgılanan histamin üzerinden işgalinden önce reseptörlerini bloke etmeye zamanı yoktur. Bir grup olarak incelendiğinde oral tip 1 antihistaminiklerin köpeklerde AD'nin aktif tedavisinde etkinliğine ilişkin kesin bir kanıt yoktur. Antihistaminiklerin, hafif AD belirtileri olan köpekler için faydalı olup olmadığı veya şiddetlenmelerin nüksünü önleyip önlemediği netleştirilmemiştir (Ruzicka ve Glück, 1983).

Bir grup olarak birinci (yani sakinleştirici) ve ikinci (yani daha düşük düzeyde sakinleştirici) kuşak oral tip 1 histamin reseptörü ters agonistlerin (tip 1 antihistaminikleri), kronik deri lezyonları olan köpeklerde klinik fayda sağlamalarının imkansız olduğu bildirilmiştir (Peterson, 1995). Tip 1 antihistaminiklerinin düşük etkinliğinin sebebi, doğru histamin olmaması ve/veya köpeklerde AD rahatsızlığına ait kronik deri lezyonlarının sürekliliğinde tip 1 histamin reseptörlerinin varlığıdır. Diğer taraftan klinik bir fayda görülmemesinin sebebi kullanılan antihistaminiklerin dozajlarının, sıklığının veya türünün uygun olmaması olabilir. Örneğin klemastin, neredeyse 20 yıldır kullanılan bir tip 1 antihistaminiktir, fakat biyolojik olarak kullanılamayacağı ve köpeklerde oral kullanımdan sonra etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Ruzicka ve Glück, 1983; Peterson, 1995). İkna edici klinik çalışmaların henüz yapılmadığı günümüzde veterinerlerin, tip 1 antihistaminiklerini kullanmak istemeleri halinde önerecekleri reçeteli ilaçlar, intradermal histamin iğnelerinin köpeklerde kanıtlanabilir engelleyici etkisinin olduğu bu ilaçlarla sınırlı olmalıdır. Kanıtlanmış böyle bir etkisi olan antihistaminikler, hidroksizin (günde iki kere 2 mg/kg) ve setirizindir (günde bir kere 0,5 – 1,0 mg/kg) (Peterson, 1995). Ani alerjik reaksiyonlarda histamin salımından önce H1 reseptörlerini inaktif durumda tutmak için antihistaminikler, önleyici olarak ve her gün tavsiye edilen dozajda verilmelidir. Tip 1 antihistaminikleri, hafif deri lezyonları veya kaşıntısı olan köpeklerde daha uygundur. Tek ilaç olarak verildiğinde antihistaminiklerin grup olarak etkili olmadığı görüldüğü halde tip 1 antihistaminikleri hidroksizin ve klorfeniramin maleatın bileşiminin AD olan köpeklerde klinik olarak faydalı olduğu bildirilmiştir. Başka antihistaminik bileşimlerin benzer etkinlik gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir (De Boer ve Griffin, 2001).

Esansiyel yağ asidi takviyeler, etki şekilleri hücre zarlarına dahil edilmeyi gerektirdiği ve bu, birkaç haftalık tedavi gerektiren bir olgu olduğu için esas yağ asitlerinin (EFA), köpeklerde AD'nin akut şiddetlenmesine faydalı olması mümkün değildir (Ruzicka ve Glück, 1983).

RCT'nin sistematik incelenmesinde gösterildiği gibi tedaviden sonra klinik işaretlerde meydana gelen sınırlı iyileşme EFA takviyelerinin, EFA bakımından zengin öğünlerin ve besleyici veya bitkisel takviyelerin iltihabı ve/veya kaşıntıyı rahatlatmak üzere tek başına verilmeleri halinde bunların yeterli fayda sağlama ihtimalinin olmadığı anlamına gelir. Yukarıda ele alındığı gibi EFA kürk kalitesini ve kuru deriyi iyileştirmede faydalı olabilir, ancak deri bariyerini ve kürk kalitesini iyileştirme veya alerji önleyici etki gösterme konusunda belirli bir EFA bileşiminin, dozajının, oranının veya formülasyonunun (zenginleştirilmiş beslenme düzenleri dahil) üstünlüğüne dair kanıt yoktur (De Boer ve Griffin, 2001).

2.20.3.9. Oclacitinib maleat

Bir JK inhibitörü olan oclacitinib maleat, özellikle IL-31 olmak üzere alerjik iltihap ve kaşıntıyla ilişkili olan JAK-1'e bağlı sitokinleri seçerek engelleyen yeni ve benzersiz bir oral hedefli tedavi şeklidir (Cosgrove ve ark, 2012). Alerjik dermatit veya atopik dermatit tedavisinde 12. ayını dolduran köpeklerde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Cosgrove ve ark, 2012).

Çalışmalar. Bazı kontrollü çalışmalar, oclacitinib maleatın, kaşıntı kontrolüne yönelik etkinlik oranının glukokortikoidlerle ve siklosporinle kıyaslanabildiğini ve etki başlangıcının hızlı olduğunu (24 saat içinde) göstermiştir. Oclacitinib, uzun süreli yönetiminin yanı sıra akut şiddetlenmelerin tedavisine uygundur (Jackson ve ark, 1996) (Tablo 2.).

2.20.3.10. İlaç etkileşimleri

Oclacitinib'in, glukokortikoidler veya siklosporin gibi sistemik immünosupresiflerle beraber kullanımının güvenli olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Anacak antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antiparaziterler, aşılar ve alerji iğneleri gibi yaygın kullanılan diğer ilaçlarla beraber gönül rahatlığıyla kullanılabilir (Cosgrove ve ark, 2012).

2.20.3.11. Alerji testi üzerindeki etkisi

30 günlük ilaç uygulamasından sonra alerji testi sonuçlarıyla tutarsız olmadığı gösterilmiştir. Daha uzun süreli Apoquel kullanımının, alerji testi sonuçlarını etkilediğini ispat etmeye yönelik daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (Cosgrove ve ark, 2012).

2.20.3.12. Kontrendikasyonlar ve olumsuz etkiler

Apoquel, ciddi enfeksiyonları olan köpeklerde kontrendikedir ve enfeksiyonlara, demodikozise ve neoplastik koşullara olan hassasiyeti artırabilir. En yaygın görülen olumsuz etkileri gastrointestinal belirtilerdir. Uyuşukluk, deride ve deri altında tanımlanmamış tehlikesiz kitleler, histiositom, papillom, idrar yolu enfeksiyonları/sistit, piyoderma ve kulak iltihabı da bildirilmiştir. Özellikle aşırı dozlarda kullanılırsa kemik iliği baskılanması söz konusu olabilir (Cosgrove ve ark, 2012). Tavsiye edilen doz aralığı, gıdayla veya gıdasız ilk 2 hafta 0,4 – 0,6 mg/kg PO Q 12 H, sonrasında ise idama amaçlı Q 24 H'dir (Cosgrove ve ark, 2012).

Apoquel üreticisi özel laboratuvar takibini tavsiye etmese de daha uzun süreli güvenlik çalışmaları yapılanaya kadar, değerlendirmek üzere laboratuvar sonuçlarının sık sık kontrol edilmesini önermektedir (Cosgrove ve ark, 2012).

Tablo 7. Köpeklerde Atopik Dermatit için Seçilen Tedavi Ajanları (Boz ve ark, 1998)

Etken Madde	Dozaj	Temel Noktalar
Topikal glukokortikoidler		-Akut şiddetlenmeler ve lokalize lezyonlar için önerilir.
-Hidrokortizon aseponat	Topikal olarak 12-24 saatte bir	-En ideal kullanımı kısa sürelidir (7-14 gün).
-Betametazon valerat	bir	-Olumsuz etkileri kutanöz atrofi ve kalsinozis kutistir.
-Mometazon furooat		
Oral glukokortikoidler	0,5-1mg/kg PO, 24 saatte bir kullanılır ve ilaç azaltarak kesilir	-Akut şiddetlenmeler için önerilir.
-Prednizon veya prednizolon		- Hızlı tepkilidir -Anti inflamatuvar cevabı kapsamlıdır ve spesifik değildir -Birçok olumsuz etkisi vardır
Kalsinörün inhibitörleri		
-Siklosporin	-5 mg/kg, PO, 24 saatte bir	-Uzun süreli yönetim için önerilir. -Klinik iyileşme için 4-6 hafta gerekebilir. -En yaygın görülen olumsuz etkileri gastrointestinal belirtilerdir.
-Takrolimus %0,1 krem	-Topikal olarak 12-24 saatte bir	-Lokalize lezyonlar için önerilir. -Kısa süreli kullanıma uygun gözükmektedir.
Prostaglandin E1 inhibitörü		
-Mizoprostol	5 mcg/kg PO, 8 saatte bir	-Orta düzeyde etkinlik
Fosfodiester inhibitörü		
-Pentoksifilin	10 mg/kg, PO, 12 saatte bir	-Kronik koşullarda birleşik tedaviye çok uygundur -Etki başlangıcı yavaştır (4-6 hafta). -Akut şiddetlenmelerin tedavisine uygun değildir -Mükemmel güvenlik profili
Antihistaminikler		
-Feksofenadin	-18 mg/kg, PO, 24 saatte bir	-Hafif kaşıntının giderilmesine yardım eder -Birleşik tedavi kapsamında en uygun tedavi şeklidir
-Hidroksizin	-2 mg/kg, PO, 12 saatte bir	-Önleyici rolü vardır -Glukokortikoidler için koruyucu maddelerdir
-Setirizin		Akut şiddetlenmelerin tedavisine uygun değildir

-0,5-1 mg/kg, PO, 12
saatte bir

Janus kinaz inhibitörü		
- Oclacitinib maleat	2 hafta boyunca 0.4–0.6 mg/kg PO Q 12 H; ardından Q 24 H	-Akut şiddetlenmeler ve uzun süreli yönetim için önerilir -Kaşıntı kontrolünde etki başlangıcı hızlıdır(24 saat içinde) -En yaygın görülen olumsuz etkileri gastrointestinal belirtilerdir -Ciddi enfeksiyonları veya neoplazisi olan köpeklerde kontrendikedir -Enfeksiyonlara, demodikozise ve neoplastik koşullara olan hassasiyeti artırabilir

Esas yağ asitleri		
- Yüksek kaliteli balık yağı (EPA ve DHA ile)	300 mg/4.5 kg (10 lb) PO Q 24 H	Herhangi bir EFA kombinasyonun, dozajın, oranın veya formülasyonun deriyi ve deri kalitesini iyileştirme ve kaşıntıyı azaltma konusunda üstün bir etkinliğinin olduğu henüz kanıtlanmamıştır.

İmmünoterapi		
- Deri altı alerjen spesifik immünoterapi	-Çeşitli protokoller mevcuttur	-Hedeflenen etkisi çok spesifikdir -Etki başlangıcı yavaştır (12 aya kadar) -Akut şiddetlenmeler için kullanılmaz -En yaygın görülen olumsuz tepki, kaşıntının artmasıdır

2.20.3.13. Antimikrobik tedavi

Enfeksiyon ortadan kaldırılmazsa alerji yönetimi tamamen başarısız olacaktır. Birçok ilaca karşı sık sık meydana gelen direnç gelişimi nedeniyle topikal antimikrobiyalleri ve dar spektrumlu antibiyotikleri tercih ederek antibiyotik kullanımını en aza indirilmelidir (Fazakerley ve ark, 2010). Daha hafif ve lokalize olan bakteri ve maya enfeksiyonları antiseptik, antibiyotik ve/veya antifungal içeren merhemler, kremler, jeller, spreyleyler, köpükler veya mendiller gibi topikal antimikrobiyallerle tedavi edilebilir.

Daha şiddetli veya jeneralize vakalarda sistemik antimikrobiyaller gerekebilir. Nükseden ve yanıt vermeyen vakalarda antibiyotiği kültür ve hassasiyet testine göre seçin. Tedavinin

başarısız olma ihtimalini ve nüksleri en aza indirmek ve direnci önlemeye yardım etmek bakımından sürenin doğru, dozların ise uygun olması önemlidir (Fazakerley ve ark, 2010; Santoro ve ark, 2013).

Deri ve kulak enfeksiyonları, lezyonların ve kaşıntının akut olarak kötüleşmesinin yaygın nedenleridir. Bakteri veya maya enfeksiyonları klinik işaretlere, sitolojiye ve/veya kültüre bakılarak tanımlanırsa normalde kimi zaman oral ilaçları içeren topikal antimikrobik tedavi önerilir. Deri enfeksiyonlarına antibakteriyel (ör. klorheksidin, etil laktat, triklozan) ve/veya antifungal (ör. mikonazol, ketokonazol) ilaçlar faydalıdır. Kurutma ve tahriş edici etkileri nedeniyle benzoil peroksit içeren formülasyonların, sonrasında topikal bir nemlendirici uygulanmadan kullanılması AD olan köpekler için tavsiye edilmez. Bakteriyel lezyonlar veya fungal deri enfeksiyonları lokalize ise antiseptik (ör. klorheksidin) veya antibiyotik (ör. fusidik asit, mupirosin, klindamisin) içeren merhemler, kremler, jeller veya temizlik mendilleri veya antifungal ilaçlar (ör. mikonazol, klotrimazol, ketokonazol, terbinafin) gösterilir. Köpek sahiplerine, topikal antiseptik formülasyonlardan sonra kaşıntı ve deri lezyonlarında kötüleşme işaretleri olup olmadığını takip etmeleri tavsiye edilir; kötüleşme meydana gelirse bakteri kültürü ve hassasiyet durumu ve/veya alternatif bir ürün dikkate alınmalıdır. Enfeksiyon lezyonları yayılırsa veya şiddetlenirse normalde sistemik antibiyotikler veya antifungal ilaçlar gerekir (Fazakerley ve ark, 2010; Santoro ve ark, 2013).

2.20.3.14. İlaçlı banyo

Sık kullanılan yatıştırıcı ve/veya antimikrobik ve tahriş etmeyen şampuanlar ve nemlendiriciler akut şiddetlenmelerde ve kronik hastalıkta kaşıntıyı ve enfeksiyonları en aza indirmeye veya kontrol etmeye yardım edebilir. Bununla birlikte lipit, yulaf unu, pramoksin, antihistaminik veya glukokortikoid içeren şampuanların veya nemlendiricilerin faydalı olduğuna dair herhangi bir kanıt henüz yoktur. İçeriğinde antiseptik, lipit ve kompleks şeker bulunan bir şampuanla 10 dakika süren haftalık banyoların köpeklerin %25'inde 24 saat içinde kaşıntıyı azalttığı ispatlanmıştır (Crow ve ark, 2001).

Gerçekleştirilen küçük, çift kör, randomize ve kontrollü çalışma lipit, kompleks şeker ve antiseptik içeren bir şampuanın haftada en az 10 kere uygulandığı bir banyo programının tedavi gören köpeklerin %25'inde 24 saat içinde kaşıntı puanlarının yarıya inmesini sağladığını göstermiştir. Bu şampuan girdaplı bir banyoda kullanılsaydı kaşıntı giderici etkisi daha güçlü olacaktı. İlginçtir ki girdaplı banyonun şampuanızsız kullanımı, beş köpekten birinde benzer bir kaşıntı giderici etki yaratmıştır (Crow ve ark, 2001).

Yulaf ezmesi, pramoksin, antihistaminik, lipid veya glukokortikoid gibi içeriği olan diğer şampuanların veya şekillendiricilerin kullanımının faydalı olduğu henüz kanıtlanmamıştır. Bütün olarak bakıldığında bu bulgular, banyonun faydasının temel olarak evcil hayvanın verdiği yanıtta ortaya çıktığını öne sürer (Crow ve ark, 2001).

2.20.3.15. İmmünoterapi

2.20.3.15.1. Alerjen spesifik immünoterapi

Alerjen spesifik immünoterapi (ASIT), nedensel alerjene maruziyetle ilişkili semptomları iyileştirmek üzere bir alerjen ekstraktını, miktarını aşama aşama artırarak alerjik bir hastaya uygulama prosedürüdür (Mallinckrodt, 2000). Sistematik bir incelemede deri altı ASIT'in, köpeklerde AD belirtilerini azaltma konusunda etkili ve güvenli olduğu belirlenmiştir (Ballauf, 1991). Semptomatik antiinflamatuvar tedavi, etkisiz olduğunda veya kabul edilemeyen veya potansiyel olarak kabul edilemeyen yan etkilerle (ör. glukokortikoidler) ilişkilendirildiğinde veya tedaviyi uzun süre devam ettirmek uygun olmadığında rahatsızlığı kısa süreli ve mevsimsel olan köpeklerde bile ASIT tavsiye edilir. ASIT, benzersiz etki şekli nedeniyle hastalık belirtilerinin ve uzun süreli seyrinin gelişmesini önleme potansiyeli olan tek girişimdir (Ballauf, 1991).

Belirtildiği gibi veterinerler yaygın çevresel alerjenlere yönelik aşırı hassasiyeti tespit etmek amacıyla alerjen spesifik deri içi veya IgE serolojik testlerini uygulayabilir, çünkü IDT'ye veya serolojiye göre seçilen alerjenler kullanıldığında ASIT'e mükemmel düzeyde yanıt verilmektedir (Mallinckrodt, 2000; Kopp, 2011). ASIT hazırlıklarına dahil edilmek üzere, tespit edilen alerjenler klinik işaretlerin şiddetlenme şekillerine uygun olmalı ve klinik geçmişe ve coğrafi konuma göre maruz kalma ihtimali olmalıdır (Ballauf, 1991).

AD rahatsızlığı olan ve altı ay ile on iki ay arası ASIT ile tedavi edilen köpeklerin yaklaşık %50'si ile %80'i arasının işaretler bakımından iyileşme göstermesi ve/veya antiinflamatuvar veya kaşıntı önleyici ilaç kullanımında azalma olması beklenir (Mallinckrodt, 2000). Belirli bir ASIT protokolünün diğerlerine (geleneksel, hızlı veya düşük doz) göre belirgin bir avantajı görünmemektedir (Kopp, 2011). En önemlisi, enjeksiyon sıklıkları ve iğne yapılan miktarlar gözlemlenen klinik iyileşmeye ve olumsuz vakaların (ör. her bir enjeksiyondan sonra kaşıntıda artış) varlığına bağlı olarak her bir hastaya göre özelleştirilmelidir. ASIT etkisindeki gecikme nedeniyle antiinflamatuvar ilaçlar, ASIT'in etkili olduğu hükmüne varılana kadar iyi yaşam kalitesini korumak için gerektiğinde geçici olarak verilmelidir. Topikal veya sistemik

antiinflamatuvar ilaçların eş zamanlı verilmesinin köpeklerde ASIT'in klinik faydasını değiştirdiğini gösteren herhangi bir kanıt şu anda bulunmamaktadır. Klinik faydanın başlaması aylar boyu gözlemlenmeyeceği için etkinliği doğru değerlendirmek için ASIT'e en az 1 yıl devam edilmelidir. Hastaların yaşamlarının kalan kısımlarında ASIT'e devam edip etmeme zorunluluğu AD olan köpeklerde belirlenmemiştir (Mallinckrodt, 2000; Kopp, 2011).

CAD tanısı konulduğunda ASIT uygulamasına en kısa sürede başvurulmalıdır. Etkinliğini destekleyen çalışma sayısı oldukça az olduğu halde ASIT, hedeflenen etki ve güvenliğinin çok spesifik olması nedeniyle uzun süreli CAD yönetiminde bir tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir (Kopp, 2011). Etki başlangıcı yavaş olduğu (12 aya kadar) için akut şiddetlenmelerde kullanılmaz (Kopp, 2011).

Tedavinin başarısını en üst düzeye çıkaran, olumsuz etkilerini ise en alt düzeye indiren çok önemli özellikler olarak çevresel maruziyetle ilişkili alerjenlerin dikkatli seçilmesi, dozajın ve programın her bir hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanması, deri altı ASIT uzun yıllardır uygulanmakta olup bildirilen başarı oranı %50-80'dir (Mallinckrodt, 2000).

2.20.3.15.2. Dilaltı immünoterapi

Dilaltı immünoterapi (SLIT) veya "alerji pastilleri" yeni bir alerjen immünoterapi türüdür. Oral mukoza üzerinden alımı artıran ve hastanın alerji testindeki pozitif cevaplarına göre her bir hasta için özelleştirilen bir ortamda gliserin bazlı ekstratlarla formüle edilmiştir. İnhalan alerjenler formüle edilmiştir ve pompa şeklindeki bir dağıtıcı aracılığıyla dil altında veya dil çevresindeki mukozaya doğrudan uygulanır. Bu alerjenler, oral mukoza üzerinden alımla emilir ve özelleşmiş ağız mukoza dentritik hücreler tarafından işlenir. SLIT, insanlarda alerji türlerini tedavi etmek amacıyla Avrupa'da yaygın olarak kullanıldığı halde son zamanlarda sadece Amerika Birleşik Devletlerinde hayvanları tedavi etmeye yönelik uygulanmaktadır. SLIT'in esas avantajı uygulama kolaylığıdır. İğneyi tolere edemeyen köpekler, iğne yapılmasının zor olduğunu düşünen veya iğneden korkan köpek sahipleri gibi özellikleri taşıyan köpek ve köpek sahipleri için faydalıdır. Gliserinin, birçok köpeğin hoşuna giden hafif tatlı bir tadı vardır (Moingeon ve ark, 2016).

Genel olarak tavsiye edilen protokol, günde iki kez uygulanan belirsiz dozlama programını içerir. Günümüzde bazı SLIT tedarikçileri farklı protokolleri olan kendi formülasyonlarını piyasaya sunmaktadır. 1 yıllık tedavi denemesi tavsiye edilir, ancak tedavinin ideal toplam süresi henüz bilinmemektedir. Güvenlik ve olumsuz etkiler olarak SLIT çok

güvenli görünmektedir ve en yaygın görülen olumsuz reaksiyonları yüzü bir yere sürme, kaşıntıda geçici süreli artış ve gastrointestinal belirtiler olup 1 ile 2 hafta arasında kendi kendine ortadan kalkabilir. Semptomlar devam ederse program, yan etkileri yönetilecek şekilde değiştirilebilir(Moingeon ve ark, 2016).

Alerji testine göre SLIT'in, atopik köpekler için etkinliğini ispat eden yalnızca birkaç çalışma mevcuttur (Bevier, 1990). İğneli immünoterapiye önceden cevap vermeyen köpeklerin %49'u SLIT'a olumlu cevap vermiştir. SLIT'ın fiili etkinliğini belirlemek ve belirli bir formülasyonun, dozun veya ilaç takviminin CAD kontrolü için mükemmel olduğunu ispat etmek üzere gelecekte kontrollü deneylerin yapılması gereklidir (Moingeon ve ark, 2016).

2.20.3.16. Pire kontrolünün önemi

Atopik köpeklerin, pire salyası antijenlerine maruz kaldıklarında hipersensitivite reaksiyonlarına yatkınlığı olduğuna dair kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle AD olan tüm köpeklere yıl süresince pire önleyiciler uygulanmalıdır. Pire infestasyonlarını ve pire alerji dermatitini tanımlayın ve bunların alerji şiddetlenmelerini tetikleyen potansiyel etkenler olduğunu dikkate alınmalıdır (Bond ve ark, 1994; Olivry ve ark, 2010).

Köpeklerde AD şiddetlenmelerine yol açtığı bilinen mevcut kaynaklar pireler, gıda alerjenleri ve çevresel (ör. ev tozu akarları, polenler) alerjenlerdir. Akut AD şiddetlenmesi halinde özellikle pire istilasının endemik olduğu bölgelerde doktorlar öncelikle pirelerin, belirtilerin kötüleşmesine sebep olup olmadığını doğrulamalıdır. Benzer olarak köpek sahiplerine köpeğin aşırı hassas olduğu bilinen gıda öğelerinin sindirilmesi hakkında soru sorulmalıdır. Online polen sayımlarına başvurmak sorun yaratan polenlerin yerel coğrafi bölgede hava kökenli olup olmadığını belgelenmesine yardım edebilir (Bond ve ark, 1994; Olivry ve ark, 2010).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal Toplanması ve Örneklerin Hazırlanması

Tez projemiz kapsamına alınan olgular Aydın ili Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine atopik dermatit ön tanısı (kaşıntı, alopesi, kabuklanma, kepeklenme, hiperpigmentasyon, vb.) anamnezi ile getirilen farklı yaşta, her iki cinsiyetten köpekler oluşturdu. Atopik dermatit bulunan köpeklerde alerjen spesifik in vitro IgE analizlerinin ölçülmesi ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Her grupta (n=10) olacak şekilde (Tablo 3.); I. grupta Favrot kriterleri doğrultusunda (Tablo 4.) atopik dermatit bulunan köpekler, II. grupta ise sağlıklı köpekler (atopik dermatit ya da başka herhangi bir hastalığı bulunmayan) yer aldı.

Tablo 8. Çalışma kapsamına dahil edilen gruplar

Çalışma kapsamını teşkil edecek gruplar	
I. grup (n=28)	Atopik dermatiti bulunan köpekler
II. grupt (n=15)	Sağlıklı köpekler

Tablo 9. Köpeklerde Atopik Dermatite Yönelik Favrot Kriterleri (Favrot ve ark, 2010)

Köpeklerde Atopik Dermatite Yönelik Favrot Kriterleri* (Favrot ve ark. 2010)
Aşağıdaki kriterlerden en az 5'i mevcutsa ve diğer farklılıklar hariç tutulduysa atopik dermatit ihtimali çok yüksektir:
Kulak kepeçeleri etkilenir (kepeçe uçları değil)
Ön ayaklar etkilenir
3 yaşından önce başlar
Kronik veya nükseden maya enfeksiyonları mevcuttur
Kortikosteroide duyarlı kaşıntı meydana gelir
Köpek çoğunlukla iç mekanda yaşar

Dorsolumber bölge etkilenmez

Başlangıçta deri lezyonları olmadan kaşıntı meydana gelir

* En az 5 pozitif = %85 sensitivite (eksik kısım %15); %79 özgüllük (yanlış tanı %21)

Hasta köpeklerde altta yatan/mevcut infeksiyon/hastalıklara yönelik derin deri kazıntısı ya da asetat bant yöntemleri ile örnekleme yapıldı. Herhangi bir ektoparaziter nedene ya da sitolojik muyanede bakteriyolojik komplikasyon belirlenen olgular çalışma dışına alındı. Çalışma kapsamında detaylı teşhis ve analiz koşullarını etkilememesi adına ilgili dermatolojik muayene yöntemlerine de (bakteriyolojik ve fungal kültür, Woods' lambası, impresyon smear/temas frotisi asetat bant, trikoskopi, dermaotskopi) başvurulurak, böylelikle yalnızca atopik dermatitli olgular çalışma kapsamına alındı. Tüm gruplardaki köpeklerde *vena cephalica antebrachii*'den antikoagulantsız serum tüplerine 0.2'şer ml kan örneği alınarak santrifüje tabi tutulduktan sonra in vitro yöntem ile 20 farklı alerjene spesifik IgE düzeyleri belirlendi. Hasta sahipleri bilgi onam formu (aşağıda belirtildiği üzere) ile bilgilendirilerek çalışma kapsamına alınacak olgular gönüllülük esasına dayalı olarak değerlendirildi. Polycheck Test içeriği aşağıda belirtilmektedir.

In vitro Polycheck alerji testi (Polycheck, Biocheck, Almanya; Türkiye distribütörü Atateknik/RDA grup) aşağıda bilinen/belirlenmiş antijenlere yönelik Ig E (kU/L) içermektedir; *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, Malassezia, Lepidoglyphus, Aspergillus/ Penicillium, Alternaria/ Cladosporium, Ragweed (Ambrosia) pollen, Birch/ Alder/ Hazel pollen, Plantane/ Willow/ Poplar pollen, Parietaria (Wall pellitory) pollen, Rye pollen, 6 ot karışımı, Stinging nettle pollen, Lambs quarter pollen, Plantain pollen, Mugwort pollen, Sorrel pollen, Acarus siro, Tyrophagus, Flea (Ctenoceph.).

3.3. Polycehck Alerji Testinin uygulanışı

Teste başlamadan evvelinde Polycheck test kasetlerin içeren paket oda sıcaklığında bekletildi. Toz buffer'ı, test başlatılmasından yarım saat öncesinde 1000 ml demineralize suda çözdürüldü, analizler boyunca test alerjenlerinin bulunduğu kasetlerin kurumamasına dikkat edildi. İnkubasyon süreci oda sıcaklığında 24°C'de ve sabit hızla gerçekleştirildi. Kaset tutucusu (kaset Plate), sallayıcının (shaker) tam ortasına yerleştirildi.

3.4. Polyecek Alerji Testinin Aşamaları

Yeterli miktarda (eş zamanlı değerlendirilecek olgu sayısı baz alınarak) allerjen kaseti poşetinden çıkartılarak, olgu isimleri ya da numaraları kasetin uzun eksenine işaretlendi.

250 µL yıkama solusyonu kaset üzerine yayıldıktan sonra kaset tersine dödürülerek absorban havlu kağıt üzerine vurmak suretiyle kurulandı.

Mavi kapaklı solusyondan 250 µL kasetteki hazneye ilave edilerek 1 dakika bekletilerek, müteakip kaset tekrar ters çevirilerek absorban kağıda doğru muamele edildi.

Hasta olguya ait 200 µL serum (plazma tercih edilmeyecekler) kasete yayıldı, ardından sallayıcı (shaker) üzerinde 1 saat inkübasyona bırakılarak, sallayıcı üzerine konulan kaset tutucunun aynı yönde bırakılmasına özel ihtimam gösterildi.

Bir saatin ardından (zamana tam riayet edildi) kaset 1 ml Polyecek® yıkama solusyonu ile 3 defa yıkandıktan sonra kaset üzerine tekrar 250 µL yıkama solusyonu eklenerek 5 dakika inkübe edildi.

Ardından kaseti tekrar 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkanarak, kaset üzerine yeniden 250 µL yıkama solusyonu yerleştirilerek 5 dakika inkübe edildi. Kaset tekrar 1 ml yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandıktan sonra ters çevirilerek, absorban kağıt üzerine vurularak kurulandı.

Kaset üzerine yeşil kapaklı şişeden 250 µL IgE antikoru konuldu ve 45 dakika sallayıcı üzerinde inkübe edildi. Süre sonlanınca kaset yeniden 1 ml yıkama solusyonu ile 3 defa yıkandı ve ters çevirip absorban kağıt üzerine vurularak kurulandı.

Kaset üzerine, beyaz kapaklı şişeden 250 µL enzim işaretli anti-ligand eklendi. Sallayıcı üzerinde tekrar 20 dakika inkübe edilerek, süre sonunda kaseti tekrar 1 ml yıkama solusyonu ile 3 (üç) kez yıkandı ve sonra kaseti ters çevirip absorban kağıt üzerine vurularak kurulandı.

Süre sonunda kaset üzerine “siyah şişeden” 250 µL substrat solusyonu eklendi. Kaset ışık görmeyecek şekilde özel tasarlanmış siyah kapak altında 20 dakika yeniden inkübe edildi. Kaset bir kez daha 1 ml yıkama solusyonu ile 3 defa yıkandıktan sonra ters yönde çevirilerek absorban kağıt üzerine vurulmak suretiyle kurulandı.

Son aşamada kurutma makinası vasıtasıyla kaset kurutuldu. Kaset tarayıcı (Canon E154 Scanner) yardımı ile okutulurken önceden bilgisayara yüklenmiş Biocheck Software’de değerlendirilerek PDF formatında sonuç raporu alındı. Tez danışmanı Prof. Dr. Kerem URAL’ın önceki tez çalışmaları ve yayınları baz alınarak yöntem kısmı gerçekleştirildi.

3.5. Sonuçların Yorumlanması

Yapılan alerjen spesifik invitro alerji test sonuçlarının yorumlanması Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Sonuçların yorumlanması

IgE konsantrasyonu	Seviye
<0.5	0
0.5-2.0	1
2.0-20.0	2
>20.0	3,4

3.6. İstatistiksel Analizler

Atopi tanısı konulduktan sonra serum örneklerinden alerjen türlerine göre elde edilen IgE seviyelerinin tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirilerek veriler ortalama ve standart hata değerleri olacak şekilde tablolara aktarıldı. Verilerin dağılımlarının Shapiro- Wilk analizine göre normal dağılmadığı logaritmik transformasyon işleminin sonunda dağılımların halen normal olmadığı belirlendi. Sağlıklı kontrol grubu ve atopik köpeklere ait alerjenlerin IgE seviyelerinin ortalamaları arasındaki farkların belirlenmesinde Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM, Amerika) programından yararlanılarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Alerjenlere ait in vitro Ig E seviyeleri ve değişkenlerin istatistiksel analizi Tablo 4.'de olguların demografik bilgileri ise Tablo 5.'de sunuldu.

Tablo 11. In vitro alerjen tayinine yönelik IgE ve istatistiksel analiz sonuçları

Etken	Atopik Köpeklerde IgE Değerleri Ortalama±SE	Kontrol IgE Değerleri Ortalama±SE	P Değeri
<i>D.farinae</i>	23.52±5.86	0.37±0.10	0.000
<i>D.pteronyssinus</i>	4.08±1.14	0.23±0.03	0.000
Malassezia	0.78±0.30	0.17±0.02	0.236
Lepidoglyphus	2.33±0.66	0.17±0.02	0.002
Aspergillus_Penicillium	4.05±2.71	0.17±0.02	0.108
Alternaria_Cladosporium	1.17±0.62	0.17±0.02	0.154
Ragweed_Ambrosia	1.23±0.62	0.18±0.02	0.247
Kayın/Kızılağaç/Fındık ağacı	1.23±0.46	0.15±0.002	0.012
Çınar/Söğüt/Kavak	0.91±0.37	0.16±0.013	0.182
Parietaria	0.45±0.17	0.16±0.013	0.405
Cavdar poleni	1.82±0.50	0.16±0.01	0.000
Ot karışımı	1.02±0.28	0.17±0.016	0.004
Isırgan otu	0.99±0.38	0.16±0.014	0.090
Beyaz kazayağı	1.17±0.51	0.16±0.012	0.389
Sinirli ot	1.17±0.38	0.16±0.012	0.001
Adi pelin	0.64±0.22	0.16±0.011	0.122
Kuzu kulağı	0.98±0.34	0.16±0.001	0.049
Acarus siro	5.59±1.56	0.16±0.001	0.000
Tyrophagus	3.50±0.95	0.16±0.006	0.000
Pire	1.74±0.60	0.17±0.013	0.000

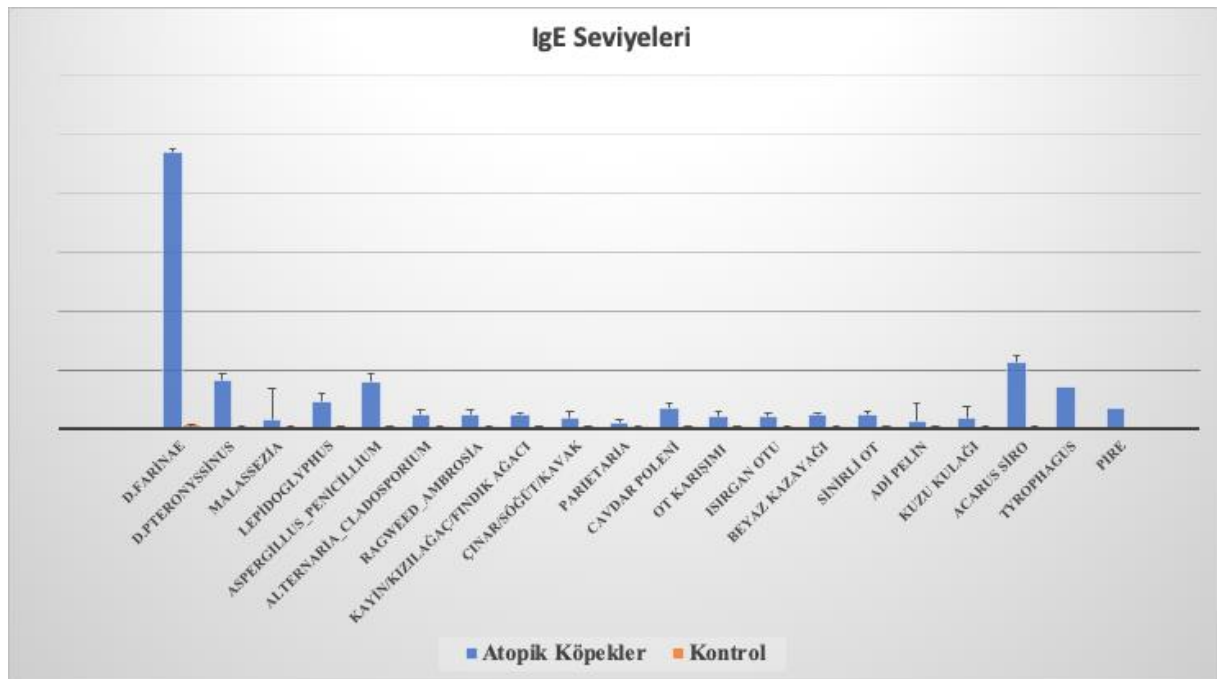
Tablo 12. Çalışma kapsamına dahil edilen atopik köpekler

Olgu	Demografik bilgi	Major allerjen
1 nonlu olgu	1.5 yaşlı Dogo argentino	Df, Dp, L, T
2 nolu olgu	2 yaşlı Napolitan Mastiff	Df, Ok, As, T
3 nolu olgu	3 yaşlı Golden retriever	Df, Ok, R, Çp
4 nolu olgu		Dp, As
5 nolu olgu	Rottweiler	Çp, P, Dp, T
6 nolu olgu	Melez	L, A/P, A/C, R
7 nolu olgu	Melez	Df, Bka, As, K/K/K
8 nolu olgu	Boxer	Df, Dp, A/P, L
9 nolu olgu	Melez	Df, P, Dp, A/P
10 nolu olgu	Cairn terrier	Df, Dp, As, P
11 nolu olgu	Sharpei	Df, P, T, Dp
12 nolu olgu	Cane corso	Df, A/P, A/C, T
13 nolu olgu	Doberman	Df, As, Dp, T
14 nolu olgu	Melez	Df, Çp, L
15 nolu olgu	Melez	Df, P, T, Dp
16 nolu olgu	Kangal	Df, L, As, Dp
17 nolu olgu	Cane corso	Df, Çp, T, As
18 nolu olgu	Terrier	Df, As, T, Dp
19 nolu olgu	Bulldog	Df, As, T, Dp
20 nolu olgu	Chow chow	Df, Çp, Ok, L
21 nolu olgu	Alman çoban	Ok, Df, Dp, A/C
22 nolu olgu	Melez	Df, A/C, Çp, P
23 nolu olgu	Napolitan mastiff	Çp, Ok, Df, Kk
24 nolu olgu	Cocker spaniel	Kkk, Df, Çp, Ok
25 nolu olgu	Melez	Df, Dp, As, So
26 nolu olgu		Df, Kkk, Bka, As
27 nolu olgu		Df, Dp, As, T
28 nolu olgu		As, So, Bka, Io

Kısaltmalar: DK (deri kazıntısı), AB (asetat bant), TM (Trikoskobik muayene), PAT (Polycheck Alerji Testi), Df (Dermatophagoides farinae), Dp (Dermatophagoides pteronyssinus), M (Malassezia), L (Lepidodoglyphus), A/P (Aspergillus/Penicillium), A/C (Alternaria/Cladosporium), R (Ragweed), Kkk (Kayın/kızılağaç/Fındık poleni), ÇSK (Çınar/söğüt/kavak poleni), P (Parietaria), Çp (Çavdar poleni), Ok (Ot karışımı poleni), Io (Isırgan otu poleni), Bka (Beyaz kaz ayağı poleni), So (sinirli ot poleni), Ap (Adi pelin poleni), Kk (Kuzu kulağı poleni), As (Acarus siro), T (Tyrophagus), P (Pire)

4.1. Alerjen Spesifik Analiz Sonuçları

In vitro test sonuçları baz alındığında D. pteronyssinus(P= 0,000), D.farinae (P=0,000), Lepidoglyphus(P=0,002), Kayın/Kızılağaç/Fındık Ağacı (P=0,012), Çavdar poleni (P=0,000), Ot karışımı (P=0,004), Sinirli ot (P=0,001), Kuzu kulağı (P=0,049), Acarus siro (P=0,000), Tyrophagus (P=0,000), Pire (P=0,000) spesifik Ig E konsantrasyonları açısından atopik dermatitli köpekler ve sağlıklı köpeklerin p değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar tespit edilmiştir.



Şekil 1. Pat sonuçlarına göre in vitro IgE saptanan olgu sayısı

5. TARTIŞMA

Köpeklerde atopik dermatitis genetik olarak bazı ırklarda predispozisyona sahip olmasının yanı sıra yangısel ve kaşıntılı dermatitise neden olan bir bozukluktur. Hastalıkta kaşıntı ve benzeri öne çıkan baskın klinik bulguların yanı sıra yaygın olarak görülen ve saptanan çevresel alerjenlere karşı spesifik IgE antikorlarının oluşumuna neden olmaktadır. (Halliwell, 2006). Bu tez çalışmasında atopik dermatitli farklı ırk, yaş ve cinsiyetten köpeklerde Plycheck alerji testi ile *in vitro* IgE reaksiyonları ölçülmüştür.

Ev tipi toz akarları olan *Dermatophagoides pteronyssinus* ile *Dermatophagoides farinae*, Köpeklerde atopik dermatitis'in patogenezisinde çevresel alerjenler olarak önemli roller üstlenmektedirler (Lian ve Halliwell, 1998). Bir çok çalışmada Kore'de yaygın olarak görülen atopik dermatitise sebep olan ana alerjenin ana sebebinin yukarıda sözü edilen ev tozu akarlarının olduğu bildirilmektedir (Youn ve ark, 2002; Song ve ark, 2005; Kim ve ark, 2011). Anılan her 2 akarın coğrafik dağılımları farklılık arz edebilse de, intradermal testlerde daha sıklıkla *D. farinae*'ye karşı pozitif reaksiyon belirlenmektedir (Hillier ve Deboer, 2001), (Sture ve ark 1995; Masuda ve ark, 1999) ki, bu yönüyle *D. farinae*'nin atopili köpeklerde en sıklıkla karşılaşılan ev tozu alerjeni olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada 28 olgudan 25'inde 1 ya da 2 farklı ev tozu alerjenine karşı IgE reaksiyonu belirlenmiştir.

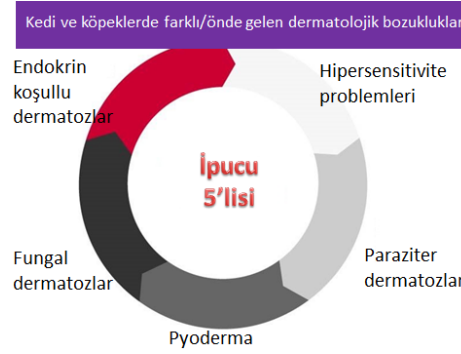
Atopi tanısı konulan 75 köpekte serolojik olarak yoklama gerçekleştirilmiş, bu çalışmaya da konu olan Polycheck alerji testi daha önceden değerlendirilmiştir. Sözü edilen çalışmada en sıklıkla belirlenen antijenler olarak sırasıyla *D. farinae* ve *T. putrescentiae*, (%94.7), ardından *Acarus siro* (% 88) ve *D. pteronyssinus* (% 82.7) belirlenmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde arthropod alerjenlerin köpeklerde atopik dermatitiste önemli rol oynadığını göstermektedir. Golden retriever ırkında oldukça fazla sayıda olgunun *D. farinae* ve *L. destructor*'e karşı pozitif reaksiyon gösterirken; Labrador ırkında kuzukulağı bitkisine (sorrel); Hungarian Vizsla ırkında *D. pteronyssinus* ve çavdar polenine karşı reaksiyon meydana geldiği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar bütünüyle değerlendirildiğinde gerek atopi gerekse farklı tipte spesifik alerjenlere karşı duyarlılık açısından ırk predispozisyonu olduğundan bahis edilmektedir. İlaveten melez köpeklerde pire alerjenlerine karşı duyarlılık

açısından belirli bir derecede direnç saptandığı da dikkati çekmiştir (Huelva, 2011). Bu çalışmada 28 olgunun 4'ünde pireye karşı IgE reaksiyonu belirlenmiştir.

Atopik dermatit tanısı alan insanlarda çok büyük bir oranda, kutanöz *S.aureus* kolonizasyonunun saptanması ve stafilokokkal süperantijenlere yönelik spesifik IgE antikörlerinin kanda belirmesi minicanlıların süperantijen salınımınıyla T hücrelerini ve makrofajları aktive ettirdiği hipotezini ortaya koymaktadır (1,5,6). IgE formasyonunda artış atopik dermatite sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (Leung, 1993; Laske ve Niggemann, 2004; Liu ve ark., 2011). Sıklıkla gerçekleştirilen çalışmalara rağmen IgE yüksekliği ile klinik lezyonlar arasında korelasyon olup olmadığı net olarak ortaya konulamamış gibi gözükse de, atopik fenotipi ile serum IgE konsantrasyonu arasında bir nedensel ilişki olabileceği göstermektedir (7-9). Ekzemanın şiddeti ile IgE seviyesi arasında önemli ilişki saptanmıştır (Laske ve Niggemann, 2004). Gıda sensitivitesinin IgE konsantrasyonlarına oranı paralellik göstermemekte, atopik aile anamnezi ile IgE seviyelerinde net ilişki bulunmamaktadır (9). İlhan ve ark (2005) atopik dermatitli insanlarda total IgE düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu tespit etmişlerdir. Bu tez çalışmasında In vitro test sonuçları baz alındığında *D. pteronyssinus* (P= 0,000), *D. farinae* (P=0,000), *Lepidoglyphus*(P=0,002), *Kayın/Kızılâğaç/Fındık Ağacı* (P=0,012), *Çavdar poleni* (P=0,000), *Ot karışımı* (P=0,004), *Sinirli ot* (P=0,001), *Kuzu kulağı* (P=0,049), *Acarus siro* (P=0,000), *Tyrophagus* (P=0,000), *Pire* (P=0,000) spesifik Ig E konsantrasyonları açısından atopik dermatitli köpekler ve sağlıklı köpeklerin p değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar yukarıda tartışılan literatür bilgisini desteklemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde köpeklerde önde gelen dermatolojik bozukluklar arasında hipersensitivite problemleri, dolayısıyla da atopi gelmektedir (Şekil 2.).Kliniklerimizde, tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi sıklıkla Ad'li olgularla karşılaşmaktayız. 1990'lardan günümüze atopi ve ilişkili alerji, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan Dünya da giderek önem kazanan bir durumu temsil etmektedir (Holgate, 1999).



Şekil 2. Köpeklerde önde gelen dermatolojik bozukluklar (Ural, 2016).

Atopik dermatit insanların hastalığının görülme insidansı açısından giderek artan sayıda tespit edilmesi, gerek insan gerekse köpeklerde hastalığın benzer seyiri (Bizikova ve ark., 2016) refah seviyesi, hayat kalitesini bozan kronik bir dermatit olması nedeni ile klinik teşhis, montirozasyon ve sağaltımının azami gayret ve dikkat edilerek değerlendirilmesi gerekmektedir. Atopik dermatit tanısında net olarak klinik kriterlerin değerlendirilmesi kolay olmasa da, tanıyı doğrulayacak detaylı laboratuvar analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu sebeplerden ötürü olguların klinik bulgularının erken ve doğru analize edilmesi gerekmektedir. Atopik dermatitli köpeklerde IgE düzeyinin saptanması önemlidir. Atopik dermatit (Ad) insanlara benzer şekilde köpekler için de oldukça önemli, muhtemelen de en önde gelen dermatolojik problemlerden birisidir. Güncel bildirimlerde köpeklerdeki Ad'ın insanlarda aynı hastalık için rol model olarak değerlendirilmektedir. Anılan hastalıkta öne sürülen hipotezlerden birisi de sızıntılı bağırsak modeline eşlik eden intestinal permeabilite artışı ve bağırsak mikrobiyatasının bozulması olsa da, konuya ilişkin gerek tanı gerekse sağaltım anlamında aradaki ilişkiye dair bilinmeyenler mevcuttur

Tez önerisinde başlangıçta le alınan konunun kapsamı ve sınırları değerlendirildiğinde gerek insan gerekse köpeklerde alerjik hastalıkların insidansının giderek arttığı bildirilmesi

doğaldır. Predispozan faktörler arasında alerjen yükünün artışı [insan ve pet hayvanı teması ile birlikte], çevresel alerjenlere [ev tozu akarları, gıda/mamalara bulaşan depo akarları], polenlere maruz kalma, mikrobiyel yükün azalması [özellikle projemize de konu olacağı üzere 16 s rRNA analizleri ile saptanan bağırsak mikrobiyatasındaki biyoçeşitliliğin azalması], kırsal hayatın şehir yaşamına evrilmesi, genç yaşta daha az enfeksiyona maruz kalma ya da diyet ile beslenme alışkanlıklarının değişmesi gibi tüm nedenler gösterilebilmektedir. Burada genetik ve değiştirilmesi pek mümkün gözeükmeyen kalıtsal hastalıklar dışında bağırsakta gen ekspresyonu üzerine diyetin ve buna bağlı değişen mikrobiyatanın yadsınamaz rolü bulunmaktadır. Aşağıda daha detaylı şekilde açıklanacağı üzere deri üzerinde şekillenen hiperpigmentasyondan atopik dermatitin (Ad) en önemli unsuru olan kaşıntıya kadar geniş yelpazede bir çok primer ya da sekonder lezyonun sebebi bağırsak mikrobiyatasının bozulması [yanlış yersiz aşılama, yanlış antibiyotik sağaltımı ya da diyetin doğru düzenlememesi] buna bağlı yangı mediyataörleri ile nörendokrin sinyalizasyon ya da zararlı mokeüllerin açığa çıkışıdır.

KAYNAKLAR

- Ackerman L.** Diagnosing inhalant allergies: intradermal or in vitro testing?. *Veterinary Medicine* 1988, 83, 779-788.
- Ahn JS, Krishnadas DK, Agrawal B.** Dendritic cells partially abrogate the regulatory activity of CD4+ CD25+ T cells present in the human peripheral blood. *International Immunology* 2007, 19(3), 227-237.
- Ballauf B.** Comparison of the intradermal and prick tests for diagnosis of allergy in the dog. *Tierärztliche Praxis* 1991, 19(4), 428-430.
- Barbet JL, Halliwell RE.** Duration of inhibition of immediate skin test reactivity by hydroxyzine hydrochloride in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1989, 194(11), 1565-1569.
- Barlı Ö, Pekmezci D.** Köpek Atopik Dermatitisinde Teşhis ve Alerjen Tayinindeki Güncel Yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018, 27(2), 176-181.
- Barros Roque J, O'Leary CA, Duffy DL, Kyaw-Tanner M, Latter M, Mason K, Shipstone M.** IgE responsiveness to *Dermatophagoides farinae* in West Highland white terrier dogs is associated with region on CFA35. *Journal of Heredity* 2011, 102(1), 74-80.
- Bevier DE.** Long-term management of atopic disease in the dog. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice* 1990, 20(6), 1487-1507.
- Bexley J, Nuttall TJ, Hammerberg B, Fitzgerald JR, Halliwell RE.** Serum anti-*Staphylococcus pseudintermedius* IgE and IgG antibodies in dogs with atopic dermatitis and nonatopic dogs. *Veterinary dermatology* 2013, 24 (1), 19-25.
- Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Marsella R, Nuttall T, Santoro D.** Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2015, 26(2), 95-e26.
- Bond R, Thorogood SC, Lloyd DH.** Evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of canine atopy. *The Veterinary Record* 1994, 135(6), 130-133.
- Bos JD, Van Leent EJM, Smitt JS.** The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* 1998, 7(4), 132-138.
- Buckley L, Schmidt V, Mcewan N, Nuttall T.** Significant cross-reaction or cosensitisation is common among related allergens in canine intradermal tests. *Veterinary Dermatology* 2012, 23, 60.

- Burns PW.** Allergic reactions in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1933, 83, 627-634.
- Chen TA, Halliwell RE, Pemberton AD, Hill PB.** Identification of major allergens of *Malassezia pachydermatis* in dogs with atopic dermatitis and *Malassezia* overgrowth. *Veterinary Dermatology* 2002, 13(3), 141-150.
- Chervet L, Galichet A, McLean WI, Chen H, Suter MM, Roosje PJ, Müller EJ.** Missing C-terminal filaggrin expression, NF κ B activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Experimental dermatology* 2010, 19(8), 343-346.
- Cibas P, Padegimas B, Kondrotas A.** Peculiarities of serotonin metabolism during allergic reactions. *Allergologia et Immunopathologia* 1982, 10(1), 17-24.
- Codner EC, Tinker MK.** Reactivity to intradermal injections of extracts of house dust and housedust mite in healthy dogs and dogs suspected of being atopic. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995, 206(6), 812-816.
- Cosgrove S, Wren J, King V, Wheeler D, Stegemann M.** A multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and field safety of oclacitinib. *Veterinary Dermatology* 2012, 23(1), 38.
- Crow DW, Marsella R, Nicklin CF.** Double-blinded, placebo-controlled, cross-over pilot study on the efficacy of zileuton for canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2001, 12(4), 189-195.
- De Mora F, De La Fuente C, Jasmin P, Gatto H, Marco A, Ferrer L, Torres R.** Evaluation of the expression of P-selectin, ICAM-1, and TNF-alpha in bacteria-free lesional skin of atopic dogs with low-to-mild inflammation. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2007, 115(3-4), 223-229.
- De Weck AL, Mayer P, Schiessl B.** Genetics and regulation of the IgE response leading to experimentally induced atopic-like dermatitis in beagle dogs. *Compendium on Continuing Education Small Animal Practical* 1997, 6, 73-84.
- De Weck AL, Mayer P, Stumper B, Schiessl B, Pickart L.** Dog allergy, a model for allergy genetics. *International Archives of Allergy and Immunology* 1997, 113(1-3), 55-57.
- DeBoer DJ, Griffin CE.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81(3-4), 323-329.
- Egli KS, Schiessl B, Roosje PJ, Seewald W, Forster U, Peel JE, Welle MM.** Evaluation of the usefulness of sensitization to aeroallergens as a model for canine atopic dermatitis in

genetically predisposed Beagles. *American Journal of Veterinary Research* 2002, 63(9), 1329-1336.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology* 2010, 21(1), 23-31.

Fazakerley J, Crossley J, McEwan N, Carter S, Nuttall T. In vitro antimicrobial efficacy of β -defensin 3 against *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy and atopic canine skin. *Veterinary Dermatology* 2010, 21(5), 463-468.

Fazakerley J, Nuttall T, Sales D, Schmidt V, Carter SD, Hart CA, McEwan NA. Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2009, 20(3), 179-184.

Ferrer L, Alberola J, Queralt M, Brazis P, Rabanal R, Llenas J, Puigdemont A. Clinical anti-inflammatory efficacy of arofylline, a new selective phosphodiesterase-4 inhibitor, in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Record* 1999, 145(7), 191-194.

Gil KM, Sampson HA. Psychological and social factors of atopic dermatitis. *Allergy* 1989, 44, 84-89.

Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, Galvan BA, Aleo MM, Mahabir SP, McCall RB. IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Veterinary Dermatology* 2016, 27(1), 34-e10.

Gros E, Bussmann C, Bieber T, Förster I, Novak N. Expression of chemokines and chemokine receptors in lesional and nonlesional upper skin of patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009, 124(4), 753-760.

Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006, 3(114), 207-208.

Halliwell REW, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81(3-4), 159-167.

Hammerberg B. Canine immunoglobulin E. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2009, 132(1), 7-12.

Harvey RG, Noble WC. A Temporal Study Comparing The Carriage Of *Staphylococcus Intermedius* On Normal Dogs With Atopic Dogs In Clinical Remission. *Veterinary Dermatology* 1994, 5(1), 21-25.

Hayashiya S, Tani K, Morimoto M, Hayashi T, Hayasaki M, Nomura T, Taura Y. Expression Of T Helper 1 And T Helper 2 Cytokine Mrnas In Freshly Isolated Peripheral Blood

Mononuclear Cells From Dogs With Atopic Dermatitis. *Journal Of Veterinary Medicine Series A* 2002, 49(1), 27-31.

Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie A. Effects Of Age And Allergen Exposure On Transepidermal Water Loss In A House Dust Mite-Sensitized Beagle Model Of Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010, 21(1), 89-96.

Hill Pb, Deboer Dj. The Acvd Task Force On Canine Atopic Dermatitis (Iv): Environmental Allergens. *Veterinary Immunology And Immunopathology* 2001, 81(3-4), 169-186.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology* 2007, 18(5), 301-308.

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81(3-4), 289-304.

Iwasaki T, Hasegawa A. A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon- γ (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Veterinary Dermatology* 2006, 17(3), 195-200.

İlhan F, Akbulut H, Coşkun BK. Atopik Dermatitli Hastalarda Total IgE Değerleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005, 10(1), 10-11.

Jackson HA, Miller HRP, Halliwell REW. Canine leucocyte histamine release: response to antigen and to anti-IgE. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1996, 53(3-4), 195-206.

Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Current Allergy and Asthma Reports* 2011, 11(2), 101-106.

Krah III ER, Lawton R. Methods and compositions for inhibiting binding of IgE to a high affinity receptor. *Patent and Trademark Office* 2011, 7, 898-931.

Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels?. *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, 15(1), 86-88.

Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy Immunology* 2011, 41(3), 298-310.

Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology* 2009, 20(2), 84-98.

Mallinckrodt V. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy* 2000, 30(7), 994-1000.

Marsella R, Olivry T, Carlotti DN, International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2011, 22(3), 239-248.

- Marsella R, Olivry T, Nicklin C, Lopez J.** Pilot investigation of a model for canine atopic dermatitis: environmental house dust mite challenge of high-IgE-producing beagles, mite hypersensitive dogs with atopic dermatitis and normal dogs. *Veterinary Dermatology* 2006, 17(1), 24-35.
- Marsella R, Samuelson D.** Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2009, 20(5-6), 533-540.
- Marsella R, Santoro D, Ahrens K.** Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2012, 146(2), 185-189.
- Marsella R.** Calcineurin inhibitors: a novel approach to canine atopic dermatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2005, 41(2), 92-97.
- McCall C, Hunter S, Stedman K, Weber E, Hillier A, Bozic C, Olivry T.** Characterization and cloning of a major high molecular weight house dust mite allergen (Der f 15) for dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 78(3-4), 231-247.
- McEwan NA.** Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine keratinocytes in atopic dermatitis. *Research In Veterinary Science* 2000, 68(3), 279-283.
- Merryman-Simpson AE, Wood SH, Fretwell N, Jones PG, McLaren WM, McEwan NA, Nuttall T.** Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology* 2008, 19(2), 59-66.
- Meury S, Molitor V, Doherr MG, Roosje P, Leeb T, Hobi S, Favrot C.** Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Veterinary dermatology* 2011, 22(4), 327-334.
- Miller JWH, Scott DW, Cayatte SM, Scarlett JM.** The influence of oral corticosteroids or declining allergen exposure on serologic allergy test results. *Veterinary dermatology* 1992, 3(6), 237-244.
- Miller JW, Scott DW, Wellington JR.** Nonsteroidal management of canine pruritus with amitriptyline. *The Cornell Veterinarian* 1992, 82(1), 53-57.
- Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L.** Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006, 61(2), 151-165.
- Morris DO, Clayton DJ, Drobatz KJ, Felsburg PJ.** Response to *Malassezia pachydermatis* by peripheral blood mononuclear cells from clinically normal and atopic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2002, 63(3), 358-362.

- Mueller RS, Bettenay SV.** Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research* 2001, 62(3), 307-310.
- Mueller RS, Specht L, Helmer M, Epe C, Wolken S, Denk D, Sauter-Luis C.** The effect of nematode administration on canine atopic dermatitis. *Veterinary parasitology* 2011, 181(2-4), 203-209.
- Nodtvedt A, Bergvall K, Sallander M, Egenvall A, Emanuelson U, Hedhammar A.** A case-control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden. *Veterinary Dermatology* 2007a, 18(5), 309-315.
- Nodtvedt A, Guitian J, Egenvall A, Emanuelson U, Pfeiffer DU.** The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. *Preventive veterinary medicine* 2007b, 78(3-4), 210-222.
- Olivry T, Bizikova P.** A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008–2011 update. *Veterinary Dermatology* 2013, 24(1), 97-e26.
- Olivry T, Dean GA, Tompkins MB, Dow JL, Moore PF.** Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine-gene transcripts in the skin of atopic dogs. *Experimental Dermatology* , 8(3), 204-211.
- Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM, Clarke KB, McCall CA.** Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2006, 17(2), 95-102.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, International Task Force on Canine Atopic Dermatitis.** Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010, 21(3), 233-248.
- Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Hillier A, Sousa CA.** The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81(3-4), 143-146.
- Olivry T, Dunston SM, Pluchino K, Porter K, Hammerberg B.** Lack of detection of circulating skin-specific IgE autoantibodies in dogs with moderate or severe atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2008, 122(1-2), 182-187.
- Olivry T, Dunston SM, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Peters E, Dean GA.** A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on

dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor-alpha. *Veterinary Dermatology* 2003, 14(1), 37-46.

Olivry T, Guaguere E, Heripret D. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. *Journal of Dermatological Treatment* 1997, 8(4), 243-247.

Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVIII): histopathology of skin lesions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81(3-4), 305-309.

Olivry T, Jackson HA, Murphy KM, Tater KC, Roberts M. Evaluation of a point-of-care immunodot assay for predicting results of allergen-specific intradermal and immunoglobulin E serological tests. *Veterinary Dermatology* 2005, 16(2), 117-120.

Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research* 1996, 288(10), 579.

Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research* 1996, 288(10), 579.

Olivry T, Naydan DK, Moore PF. Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *The American Journal of Dermatopathology* 1997, 19(5), 477-486.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81(3-4), 311-316.

Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *Journal of Small Animal Practice* 1995, 36(9), 389-394.

Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD, Vatrella A. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *Journal of Asthma and Allergy* 2011, 4, 49.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, Meng E. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary dermatology* 2008, 19(3), 150-155.

Piekutowska A, Pin D, Reme CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2008, 138(4), 197-203.

Pomeroy BS. Allergy and allergic skin reactions in the dog. *Doctoral dissertation, Cornell University* 1934.

- Popa I, Pin D, Remoué N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Haftek M.** Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Veterinary Research Communications* 2011, 35(8), 501-509.
- Popa I, Remoué N, Osta B, Pin D, Gatto H, Haftek M, Portoukalian J.** The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental Dermatology* 2012, 37(6), 665-671.
- Prélaud P, Guaguere E, Alhaidari Z, Faivre N, Heripret D, Gayerie A.** Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Revue de Medecine Veterinaire (France)* 1998.
- Pucheu-Haston CM, Jackson HA, Olivry T, Dunston SM, Hammerberg B.** Epicutaneous sensitization with *Dermatophagoides farinae* induces generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2008, 38(4), 667-679.
- Ricklin ME, Roosje P, Summerfield A.** Characterization of canine dendritic cells in healthy, atopic, and non-allergic inflamed skin. *Journal of Clinical Immunology* 2010, 30(6), 845-854.
- Ruzicka T, Glück S.** Cutaneous histamine levels and histamine releasability from the skin in atopic dermatitis and hyper-IgE-syndrome. *Archives of dermatological research* 1983, 275(1), 41-44.
- Santoro D, Bunick D, Graves TK, Segre M.** Evaluation of canine antimicrobial peptides in infected and noninfected chronic atopic skin. *Veterinary Dermatology* 2013, 24(1), 39-49.
- Scheidt VJ.** Flea allergy dermatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1988, 18(5), 1023-1042.
- Schick RO, Fadok VA.** Responses of atopic dogs to regional allergens: 268 cases (1981-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1986, 189(11), 1493-1496.
- Schnelle GB.** Eczema in dogs—an allergy. *North American Veterinarian* 1933, 14, 37-44.
- Schwartzman R.** Atopy in the dog. In *Comparative Physiology and Pathology of the Skin* 1965, 557-559.
- Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeier WB.** Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. In *Allergy & Asthma Proceedings* 2008, 29(5).
- Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ, Hill PB.** Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Veterinary Dermatology* 2005, 16(6), 385-391.

- Stahl J, Paps J, Bäumer W, Olivry T.** Dermatophagoides farinae house dust mite allergen challenges reduce stratum corneum ceramides in an experimental dog model of acute atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2012, 23(6), 497-e97.
- Steffan J, Alexander D, Brovedani F, Fisch RD.** Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2003, 14(1), 11-22.
- Steffan J, Horn J, Gruet P, Strehlau G, Fondati A, Ferrer L, Noli C.** Remission of the clinical signs of atopic dermatitis in dogs after cessation of treatment with cyclosporin A or methylprednisolone. *Veterinary Record* 2004, 154(22), 681-684.
- Van Beeck FAL, Hoekstra H, Brunekreef B, Willemse T.** Inverse association between endotoxin exposure and canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal* 2011, 190(2), 215-219.
- Wang Y, Jackson KJL, Chen Z, Gaeta BA, Siba PM, Pomat W, Collins AM.** IgE sequences in individuals living in an area of endemic parasitism show little mutational evidence of antigen selection. *Scandinavian Journal of Immunology* 2011, 73(5), 496-504.
- Willemse T.** Bsava Education Committee Commissioned Article: Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *Journal of Small Animal Practice* 1986, 27(11), 771-778.
- Yanase DJ, David-Bajar K.** The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001, 44(1), 89-93.
- Yasukawa K, Saito S, Kubo T, Shibasaki Y, Yamaoka K, Hachimura H, Takenaka, M.** Low-dose recombinant canine interferon- γ for treatment of canine atopic dermatitis: An open randomized comparative trial of two doses. *Veterinary Dermatology* 2010, 21(1), 42-49.
- Youn HY, Kang HS, Bhang DH, Kim MK, Hwang CY, Han HR.** Allergens causing atopic diseases in canine. *Journal of Veterinary Science* 2002, 3(4), 335-342.
- Zemann B, Griot-Wenk M, Marti E, Mayer P, Eder C, Nefzger M, Liehl E.** Allergic pulmonary and ocular tissue responses in the absence of serum IgE antibodies (IgE) in an allergic dog model. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2002, 87(3-4), 373-378.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : TÜRK, ÇAĞATAY
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Muğla, 05.01.1991
Telefon : 531 321 7407
E-mail : cag.atayturk@hotmail.com
Yabancı Dil :

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Adnan Menderes Veteriner Fakültesi	Üniversitesi 12.06.2015