

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VİH-2020 0004

ATOPIK DERMATİTLİ KÖPEKLERDE DERİNİN
BİYOFİZİKSEL PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ALİ MULLA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN - 2020

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Atopik Dermatit.....	3
2.1.1.Genetik Yatkınlık	4
2.1.2. Çevresel Şartlar.....	6
2.3.2.Epidermal bariyer nedir?	7
2.3.3.Peki yanlış giden ne?	8
2.3.4. Epidermal bariyer fonksiyonu	9
2.3.5. Cilt Bariyeri Anormallikleri	10
2.2. Atopik Dermatitin Patogenezi.....	10
2.2.1. Alerjenlere Karşı IgE Oluşumu	11
2.2.2.Derinin İmmun Yanıtı	13
2.2.3.Mikrobiyal kolonizasyonun rolü	15
2.3.Klinik Belirtiler ve Tanı	16
2.4.Tedavi	20
2.4.1.Akut Atopik Dermatit İçin Tedavi Seçenekleri.....	20
2.4.2. Kronik Atopik Dermatit İçin Tedavi Seçenekleri.....	26
2.5. Derinin Tanımı	44
2.5.1. Derinin Yapısı.....	44
2.5.2.Derinin fonksiyonları.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49

3.1.Gereç.....	49
3.1.1.Hayvan Materyali	49
3.2.Yöntem	49
3.2.1. Klinik tanıyı takiben yapılacak işlemler	50
3.2.2. İstatistiksel Analizler	50
3.2.3.Callegari Soft Plus Korneometrik Ölçüm Cihazı	51
3.2.3.1. Hidrasyon Analizi ve Ölçüm Prensibi	52
3.2.3.2. Elastisite Analizi ve Ölçüm Prensibi.....	53
3.2.3.3. Melanin Analizi ve Ölçüm Prensibi	54
3.2.3.4. Sıcaklık Analizi ve Ölçüm Prensibi.....	55
3.2.3.5. pH Analizi ve Ölçüm Prensibi.....	56
3.2.4. Hill's Atopy İndeks	57
3.2.5. CADESI 4 Şiddet Skalası	58
3.2.6. Polycheck Alerji Testi	63
4. BULGULAR	65
4.1. Demografik veriler	65
4.2. Korneometrik analiz bulguları.....	80
5. TARTIŞMA.....	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	89
KAYNAKLAR.....	90
EK-1.....	112
ÖZGEÇMİŞ.....	113

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

λ	: Dalga Boyu
°C	: Santigrat Derece
%	: Yüzde
Ad	: Atopik Dermatit
ALD	: Atopik Like Dermatit
ASİT	: Alerjen Spesifik İmmunoterapi
CADESI	: Köpeklerde Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi
CADLI	: Köpek Atopik Dermatit Lezyon İndeksi
CAFR	: Kutanöz Advers Gıda Reaksiyonu
D. Farinae	: <i>Dermatofagoides farinae</i>
d/d	: Sindirim Sistemi Hastalıkları
DHA	: Docosaheksaenoik Asit
EFA	: Esansiyel Yağ Asitleri
ELISA	: Sandviç Enzim İmmunoassay Testleri
EPA	: Eicosapentaenoik Asit
FLG	: Flagrin
FMT	: Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu
g	: Gram
h (high)	:Yükseklik
ICAdA	: Uluslararası Köpek Atopik Dermatit Komitesi
IDT	: İntradermal Test
IgE	: İmmunglobulin E
IL	: İnterlökin
JK	: Janus Kinaz
Kg	: Kilogram
Kg	: Kilogram
l (long)	: Uzunluk
MCP	: Monosit kemoatraktant Protein
Mg	:Miligram
nm	: Nanometre

p	: İstatistiksel Anlamlı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pH	: Hidrojenin Gücü
PO	: Ağızdan
PVAS	: Pruritis Virtual Analog Scale
Q12h	: 12 saatte 1
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
ROC	: Alıcı İşleim Karakteristiği
STI	Skin transparency index
SC	: Stratum Korneum
SIT	: Sublingual İmmunoterapi
TARC	: Timus ve Aktive ve Regüle Eden Kemokin
TEWL	: Transepidermal Su Kaybı
Th1	: T yardımcı hücre 1
Th2	: T yardımcı hücre 2
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
Treg	: T regülatör
w (width)	: En

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Derinin katmanları (WEB_1).....	44
Şekil 2. Deri kesiti ve deri ekleri (WEB_2)	48
Şekil 3. Hill's Atopy İndeks uygulamasının genel görünümü.	58
Şekil 4. Pruritus Görsel Analog (PVAS) Ölçeği. PVAS, yüksek dereceli kaşıntılı belirtilere karşılık gelen artan sayılarla birlikte 10 noktalı lineer bir ölçekten oluşmaktadır. (Olivry ve ark, 2007).	59
Şekil 5. Canine Atopik Dermatit Lezyon İndeksi (CADLI) Bölgedeki lezyonların şiddetini ve derecesini bütünleştirerek belirtilen vücut bölgelerinin her birini puanlanır.(0 = yok; 1 = hafif; 2,3 = orta; 4, 5 = şiddetli ve yaygın lezyonlar).....	60
Şekil 6. Canin Atopik Dermatitte değerlendirilen vücut bölgeleri (CADESI 04).....	61
Şekil 7. In vitro Polycheck alerji testi (Uzm Vet Hek Çağatay Türk'ün (2019) tezinden alınarak kullanılmıştır)	63
Şekil 8. Vaka 15'te lezyonlu bölgelerin şematik gösterimi.....	65
Şekil 9. Vaka 15'in sonuçlarının grafikte gösterimi.....	67
Şekil 10. Vaka 13'te lezyonlu bölgelerin şematik gösterimi.....	68
Şekil 11. Vaka 13'ün sonuçlarının grafikte gösterimi.....	70
Şekil 12. Vaka 3'ün lezyonlu bölgelerinin şematik gösterimi	71
Şekil 13. Vaka 3'ün sonuçlarının grafikte gösterim.....	73
Şekil 14. Vaka 6'nın lezyonlu bölgelerinin şematik gösterimi	74
Şekil 15. Vaka 6'nın sonuçlarının grafikte gösterimi.....	76
Şekil 16. Vaka 14'ün lezyonlu bölgelerinin şematik gösterimi	77
Şekil 17. Vaka 14'ün sonuçlarının grafikte gösterimi.....	79
Şekil 18. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri pH değerleri.....	81
Şekil 19. Atopik Dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri melanin değerleri.81	
Şekil 20. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri sıcaklık değerleri ..	82
Şekil 21. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri elastikiyet değerleri	82

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Bir köpekte kronik Ad'ye bağlı gelişen sekonder <i>Malessezia</i> enfeksiyonu	1
Resim 2. Bir köpekte akut Ad'ye bağlı eritem.....	4
Resim 3. French bulldog ırkı bir köpekte axilla bölgesinde şiddetli eritem	5
Resim 4. Atopik dermatitli bir boxerda intradermal alerji testi.	12
Resim 5. Bir köpekte eritematöz ve ödemli yamalar ve aksillalarında soyulmalarla ile ortaya çıkmış bir klinik görüntü	20
Resim 6. Bir köpekte aksiller (b, c), sternum (b), inguinal bölgeler (a, b, d) ve medial uyluklarda eritem, ödem, ekskoriasyonlar ve papüller	21
Resim 7. Lokalize kronik köpek atopik dermatiti. Dorsal metacarpusta self travmaya bağlı alopesi, ödem, eritem, ekskoriasyon ve eksüstasyon	26
Resim 8. Generalize kronik köpek atopik dermatiti. Self travmayla indüklenen alopesi, eritem, likenifikasyon, abdominal, medial boyun, aksilla ve sternumda oluşan ciddi kronik lezyonlar	27
Resim 9. SLIT uygulaması.....	40
Resim 10. Callegari Soft Plus Korneometrik ölçüm cihazı.	51
Resim 11. Hidrasyon ölçüm probu.....	52
Resim 12. Elastikiyet ölçüm probu.	53
Resim 13. Melanin ölçüm probu.	54
Resim 14. Sıcaklık ölçüm probu.	55
Resim 15. pH ölçüm probu.	56
Resim 16. Olgu 1'in klinik görüntüsü.....	65
Resim 17. Olgu 2'nin klinik görüntüsü.....	68
Resim 18. Olgu 3'ün klinik görünümü	71
Resim 19. Olgu 4'ün klinik görünümü	74
Resim 20. Olgu 5'in klinik görünümü	77

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Etkilenmiş bölgeler ve köpek atopik dermatitli bazı ırklarda görülmesi daha olası klinik özellikler.....	6
Tablo 2. Kanin atopik dermatit gelişimi ile ilişkili olabilecek şüpheli çevresel faktörler	7
Tablo 3. Uluslararası Köpek Atopik Dermatit Hastalığı Tanım Kuvveti	11
Tablo 4. Köpek atopik dermatitinde yer alan sitokinler ve kemokinler	14
Tablo 5. Favrot'un 2010 kanin atopik dermatit kriterleri.....	17
Tablo 6. Köpeklerde Atopik Dermatitle İlgili Uluslararası Görev Gücü'nden, köpeklerde gıda alerjisi ile atopik dermatit arasındaki ilişkideki pozisyonları.	18
Tablo 7. Köpeklerde Atopik Dermatitle İlgili Uluslararası Görev Gücü'nden, köpeklerde gıda alerjisi ile atopik dermatit arasındaki ilişkideki pozisyonları.....	19
Tablo 8. Köpek atopik dermatit tedavisi için kanıta dayalı tıp önerileri	41
Tablo 9. 2010 ICAdA Atopik Dermatit Tedavisi Kılavuz İlkelerinden Temel Tavsiyeler	42
Tablo 10. Köpeklerde Ad tedavisi için kullanılan ilaçlar ve dozları	43
Tablo 11. Favrot'un 2010 kanin atopik dermatit kriterleri	50
Tablo 12. : Çalışmada değerlendirilen olguların demografik verileri, kaşıntı ve CADESI 4 skorları.....	62
Tablo 13. Olgularda alerji testi sonucu belirlenen etkenler	64
Tablo 14. Vaka 15'in kaşıntı bölgesel skorlarını gösteren tablo.	66
Tablo 15. Vaka 13'ün bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo.....	69
Tablo 16. Vaka 3'ün bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo.....	72
Tablo 17. Vaka 6'nın bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo	75
Tablo 18. Vaka 14'ün bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo.....	78
Tablo 19. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde deri pH, hidrasyon, elastikiyet, sıcaklık ve melanin değerleri.....	80

ÖZET

ATOPIK DERMATİTLİ KÖPEKLERDE DERİNİN BİYOFİZİKSEL PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mulla A., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019

Bu çalışmada atopik dermatitli köpeklerde meydana gelen deri lezyonlarının korneometri cihazı ile pH, hidrasyon, deri sıcaklığı, elastikiyet melanin profillerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırmamızın hayvan materyalini Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniği'ne gelen 19'u atopik dermatitli, 10'u sağlıklı olmak üzere toplam 29 köpek oluşturdu. Deri lezyonları ile kliniğe getirilen köpeklerden Favrot Kriterlerinden 3 ya da daha fazlasına sahip olanlar atopik dermatit grubuna dahil edilerek, in-vitro alerji testi ile korneometrik analiz metodları uygulandı.

Yapılan korneometrik analizlere göre atopili köpeklerde pH ölçümü ($p=0,001$), elastikiyet ($p=0,003$), deri sıcaklığı ($p=0,031$) ve melanin ölçümlerinin ($p=0,014$) sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olduğu fark edildi.

Yapılan korneometrik ve in-vitro alerji testlerinin gerek tanı gerek sağaltım metodlarının seçimi konusunda ileride yapılacak çalışmalara yol gösterebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatitis, korneometrik analiz, alerji testi.

ABSTRACT

EVALUATION OF BIOPHYSICAL PARAMETERS OF THE SKIN IN DOGS WITH ATOPIC DERMATITIS

Mulla A, Adnan Menderes University Health Science Institutes Internal Medicine (Veterinary Sciences) Program Veterinary Science Thesis, Aydın, 2019.

In this study, the aim was to evaluate pH, hydration, skin temperature, elasticity melanin profile of skin lesions in dogs with atopy by corneometry. The animal material of our study consisted of 29 dogs, 19 of them with atopic dermatitis and 10 of them were healthy. To those of dogs referred to the Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine Internal Medicine Small Animal Clinic. Dogs with skin lesions presenting 3 or more of the Favrot Criteria were included in the group of dogs with atopy which were then subjected to in-vitro allergy test and corneometric analysis methods.

According to corneometric analysis, pH ($p = 0.001$), elasticity ($p=0.003$), skin temperature ($p = 0.031$) and melanin measurement ($p = 0.014$) were statistically significant in atopic dogs in contrast to healthy subjects.

It was suggested that corneometric and in-vitro allergy tests may guide future studies on the selection of both diagnostic and treatment methods.

Key words: Atopic dogs, corneometric measurements, in-vitro allergy tests.

1. GİRİŞ

Köpeklerde atopik dermatitin (Ad) klinik belirtileri primer (örneğin eritem), sekonder (örn. hiperpigmentasyon ve likenizasyon) veya pruritis ile (örn. epidermal ekskoriasyonlar ile kendiliğinden indüklenen alopesi) ortaya çıkan cilt lezyonlarını içermektedir (Griffin ve ark,2001) Eritem ve pruritis normalde aynı olguda birlikte bulunur, ancak ciddiyetleri her zaman ilişkili değildir (Tepesi ve ark, 2010).

Yurdumuzda Veteriner sahada atopiden muzdarip köpeklerde farklı sistem bozuklukları saptansa da, klinik bulgular iyi irdelenmediğinde, IgE analizleri ile ayırıcı tanıya gidilemediğinde teşhis ile sağaltımda aksamalar olmaktadır. Ad'in baskın klinik bulgularla seyrettiği bilinmekte, mamafih ayırıcı tanıya gidilemeyip, tanı kesinleştirilemediğinde; dermatolojik hasar ilerlemekte (bariyer kusuru-bariyer hasarı) kronik seyir alınca da sağaltımda başarı sağlanamamaktadır. (Resim 1.)



Resim 1. Bir köpekte kronik Ad'ye bağlı gelişen sekonder *Malessezia* enfeksiyonu (Prof. Dr. Kerem Ural'ın kişisel arşivinden)

İlaveten tanı ve semptomatik sağaltım amacıyla gelişigüzel uygulamalar ülke ekonomisi için israfa neden olmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda Ad'ye maruz kalan köpeklerde zaman tanımaksızın pratik yöntemlerle kesin tanının konulması ve deride oluşturduğu değişiklerin incelenmesi hem hastalığın prognozu hem de ilerde uygulanılacak olan sağaltımın monitorizasyonunu sağlayacaktır. İlginç olarak farklı ilaç denemelerinin dermatokozmetik sanayide deney hayvanları üzerinde uygulandıktan sonra insan ilacı olarak piyasaya sunulduğu göz önünde bulundurulduğunda, köpeklerde oluşan Ad ilk kez kombine ve karşılaştırmalı olarak uygulanacak her 3 farklı probiyotik ve FMT sağaltım protokolü insanlarda atopi için rol model olabilir. Bu noktadan hareketle atopili köpeklerde ilk kez gerçekleştirilecek olan bu çalışmada amaçlarımız a) hastalığın ilgili analizlerle irdelenmesi, b) yeni, güncel ve farklı analiz ile olan ilişkisinin ortaya çıkarılmasıdır. Çalışma sonuçlandırıldığında elde edilecek olan bulgular gerek klinisyenlere gerekse araştırmacılara adı geçen hastalığın deride oluşturduğu muhtemel patogenezi arasındaki ilişkisi açısından değerlendirilmesiyle daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır (Ural ve Ark, 2018).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit

İlk olarak 1930'lu yıllarda köpeklerin alerjik egzemadan muzdarip oldukları gösterilmiştir, ancak bu erken çalışmalar gıda allerjenleri ile sınırlı kalmıştır. Artık atopik dermatit olarak kabul edeceğimiz koşullar köpeklerde uzun zamandır bilinmektedir (Burns, 1933; Schnelle, 1933; Pomeroy, 1934).

Wittich, 1941 yılında, rinit, konjunktivit ve ürtiker (Wittich, 1941) ile bir köpekte “kendiliğinden bir alerji (atopi)” vakası bildirdiğinde, ilk ayrıntılı tanımı yayınladı. Yakup otu polenine karşı aşırı duyarlılık gelişti ve hasta allerjene spesifik immünoterapiye (ASIT) yanıt verdi. Diğer çalışmalar, polen maruziyetinin alerjen spesifik antikorların oluşumunu indükleyebileceğini ve daha sonra alerjen maruziyetinin atopik konjunktivit, rinit, astım, pruritus ve anafilaksi ile sonuçlanabileceğini, ancak şu anda köpek atopik dermatiti olarak görmeyeceğimizi göstermiştir. Schwartzman ve meslektaşları ilk olarak solunum yolu hastalığı ve kaşıntıyı “atopi” tanısıyla bağladılar (Schwartzman, 1965). Atopik köpeklerin alerjenlerin inhalasyonunu takiben duyarlı hale geldiklerini öne sürmüşlerdir. Alerjen spesifik IgE, daha sonra alerjen maruziyetini takiben histamin ve diğer aracılardan salınmasını tetikleyerek mast hücrelerine bağlanır.

Köpek atopik dermatiti olan bu “alerjen merkezli” görüş, uzun yıllar boyunca devam etti, fakat yavaş yavaş bu anlayış değişti. 1970'lerden beri yayınlanan çok sayıda çalışma, köpek atopik dermatit hakkındaki bilgimizi büyük ölçüde genişletmiştir. 2001 yılında, bir Amerikan Veteriner Dermatoloji Koleji kliniği, köpek atopik dermatitinin klinik özelliklerinin, immünolojisinin ve yönetiminin ilk kapsamlı derlemesini oluşturdu. Bu grup, daha sonra Uluslararası Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Komitesi (ICADA) haline gelen Uluslararası Köpek Atopik Dermatit Görev Birliği'ne (ITFCAD) dönüşmüştür. ICADA alt komiteleri patogenez, klinik tanı, alerji testi, allerjene özgü immünoterapi ve kanıta dayalı tedavi kılavuzları hakkındaki bilimsel ve klinik araştırmaları koordine etmeye ve incelemeye devam etmektedir.



Resim 2. Bir köpekte akut Ad'ye bağlı eritem (Prof Dr Kerem URAL'ın kişisel arşivinden).

Köpek atopik dermatitin başlangıçta alerjik bir inhalasyon dermatiti olduğu düşünülmüştür. Epidemiyoloji, immünoloji ve klinik belirtilerin daha iyi anlaşılması, atopik dermatitin, genellikle çevresel alerjenlere karşı yönelmiş olan IgE ile ilişkili karakteristik klinik özelliklerine sahip, genetik olarak yatkın bir inflamatuvar ve pruritik alerjik deri hastalığı olarak tanımlanmasına yol açmıştır (Halliwell, 2006). Bununla birlikte, köpek atopik dermatitin, immün düzensizlik, alerjik duyarlılık, cilt bariyeri kusurları, mikrobiyal kolonizasyon ve çevresel faktörleri içeren karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olduğu da kabul edilmektedir. IgE, tüm vakalarda klinik bulguların gelişmesi için bir ön koşul değildir ve atopik benzeri dermatit (ALD) olarak bilinen ayrı bir klinik varlık, Ad'de görülenlere benzer klinik özelliklere sahip bir enflamatuvar ve pruritik cilt hastalığı olarak tanımlanmıştır. Çevresel veya diğer alerjenlere karşı bir IgE cevabı saptanamayabilir. "Gıda kaynaklı alerjik dermatit" terimi, gıda alerjenlerinin gıda kaynaklı olmayan Ad'yi veya Ad' alevlendirdiği vakaları ayırt etmek amacıyla kullanılmaktadır (Olivry ve ark, 2007; Picco ve ark 2008).

2.1.1.Genetik Yatkınlık

Köpek atopik dermatiti dünya genelinde köpeklerin yüzde 10'unun etkilendiği oldukça yaygın bir sorundur (Lund ve ark, 1999; Hillier ve Griffin, 2001; Scott ve ark, 2001). Atopik dermatitin genetik olarak aracılık ettiği ailesel bir durum olduğunu öne süren bir dizi cins derneği vardır. ABD'deki Zur ve meslektaşları (2002), labrador ve golden retrieverlerin, west

highland white terrierlerinin, İngiliz springer spaniellerin, shar peilerin, bull terrierlerin, bichon frisé ve Tibet terrierlerinin istatistiki olarak atopik dermatit ile birlikte bulunma ihtimalinin melez köpeklere göre daha yüksek olduğunu gösterdi. Başka bir yerdeki cins prevalansı, İsviçre'deki coğrafi bölgeler arasında önceden belirlenmiş cinsler arasında değişiklik göstermesine rağmen benzerdir., örneğin, West Highland White Terrierleri, Boxerlar, Fransız Bulldoglar, Macar vizeleri, Bull Terrierler, Rhodesian Ridgebacksları ve Basset Hound'ları içerir (Picco ve ark, 2008). İngiliz rehber köpeklerde (çoğunlukla labrador ve golden retriever melezleri) kalıtım derecesi 0.47'dir, bu da atopik dermatit gelişme riskinin yaklaşık yüzde 50'sinin genotipleri tarafından hesaba katılabileceği anlamına gelir (Shaw ve ark, 2004).

Bununla birlikte, genetik arka planın cilt yapısı, bağışıklık sistemi ve çevre arasındaki çoklu değişimin karmaşık etkileşimlerini içermesi muhtemeldir.



Resim 3. French bulldog ırkı bir köpekte axilla bölgesinde şiddetli eritem (Vet. Hek. Ali MULLA'nın kişisel arşivinden).

Genomik devrim, köpek atopik dermatit hakkındaki bilgimize büyük ölçüde katkıda bulunmuştur. Mikroarray çalışmaları, köpek atopik dermatitte çok sayıda genin farklı şekilde ifade edildiğini göstermiştir (Merryman-simpson ve ark, 2008; Wood ve ark, 2009a; Plager ve ark; 2012). Bunlar değiştirilmiş igE fonksiyonu, inflamasyon ve bağışıklık ile ilgili araçlar, hücre mesaj yolları, epidermal bariyer fonksiyonu, oksidatif hasar onarımı ve apoptoz ve hücre

döngüsü regülasyonu ile ilişkili genleri içerir. Genom çapında bağlantı ve genom çapında ilişki çalışmaları, bir dizi atopik dermatit ile ilişkili anormallik belirlemiştir, ancak bunlar ırklar ve farklı coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir (Wood ve ark, 2009b, 2010; Roque ve ark, 2011; Salzmann ve ark, 2011).

Tablo 1. Etkilenmiş bölgeler ve köpek atopik dermatitli bazı ırklarda görülmesi daha olası klinik özellikler (Wilhelm ve ark 2011).

Köpek Irkı	Klinik Bulu
■ Dalmatian:	■ Dudaklar ve generalize kaşıntı
■ French bulldog:	■ axillae, göz çevresi ve flexor yüzler (Şekil 3)
■ German shepherd dog:	■ dirsekler, arka bacaklar ve thorax; seborrhoea; lezyonlarla beraber generalize kaşıntı
■ Shar pei: toraks,	■ arka bacakların flexor yüzleri ve dorsolumbar bölge; lezyonlarla beraber kaşıntı
■ West Highland white terrier:	■ dorsolumbar deri, ayakların flexor yüzeyleri, dudaklar, yüz ve genital bölge; seborrhoea; <i>Malassezia</i> dermatitis; lokal/genel
■ Boxer:	■ Ürtiker ve otitis
■ Labrador retriever:	■ Kuru cilt

Köpek atopik dermatiti için genetik arka plan, muhtemel cinsler ve gen havuzları arasında değişmektedir. Bu, klinik fenotipteki varyasyonları ve tedaviye yanıtı açıklayabilir. Bu karmaşık genetik arka plan, hastalığı ortadan kaldırmak için genetik testler ve yetiştirme programlarının başarılı olmasını imkansız kılar. Yine de, genotipi anlamak anahtar tetikleyicileri ve yeni tedavileri tanımlamaya yardımcı olacaktır. Genotipleme, daha etkin tedaviler seçmemize veya risk altındaki bireylerin hastalığın daha sonraki yaşamlarında gelişmesini önlemek için çevresel müdahaleyi önerebilir (Nuttal ve ark, 2013).

2.1.2. Çevresel Şartlar

Atopik dermatiti alevlendirebilecek güçlü bir genetik bileşen vardır ancak bu, önemli olabilecek olası tüm riskleri ve çevresel faktörleri açıklamamaktadır. Hijyen hipotezi,

mikroorganizmalara erken maruz kalmanın toleransın olgunlaşmasında önemli olduğunu öne sürmektedir. Köpek atopik dermatiti için bazı risk faktörleri bu hipotezle uyumludur (Nodtvedt ve ark 2007a, b; Picco ve ark, 2008; Meury ve ark, 2011; Van Beeck ve ark, 2011) (tablo 2). Deneysel bir beagle modelinde probiyotik *Lactobacillus rhamnosus*'a erken maruziyet, allerjene özgü IgE'yi önemli ölçüde azaltmış ve yaşamın ilk altı ayında atopik dermatiti kısmen önlemiştir, ancak sürekli olarak yararlı değildir (Marsella ve ark, 2012). Yine de, cins varyasyonu vardır; Örneğin, west highland white terrierlerinde atopik dermatit, çevresel faktörlerle ilişkili değildir (Picco ve ark, 2008).

Tablo 2. Kanin atopik dermatit gelişimi ile ilişkili olabilecek şüpheli çevresel faktörler (Nodtvedt ve ark, 2007a, b; Picco ve ark, 2008; Meury ve ark, 2011; van Beeck ve ark, 2011).

2.3.2.Epidermal bariyer nedir?

Atopik dermatit gelişme riski	Çevresel faktör
Artıran	Şehir hayatı Yüksek insan nüfusu yoğunluğu Artan ortalama yıllık yağış 8 ila 12 haftalıkken sahiplenme Genç sağlıklı köpeklerin düzenli olarak yıkanması
Azaltan	Kırsal yaşam Diğer hayvanlarla yaşamak Ormanda yürüyüş Emziren anneleri ticari olmayan besinlerle beslenmesi
Etkisiz	Cinsiyet Doğum mevsimi Ev çevresi Aşılama Parazit mücadelesi

Derinin anatomik / fiziksel bariyeri iki bölümden oluşur. Bu bariyer fonksiyonunun bir kısmı stratum korneum içinde bulunur, ancak bu bariyer kırıldıktan sonra, keratinositler arasındaki stratum granulosum seviyesinde bulunan sıkı kavşaklar bir sonraki savunma seviyesidir.

İlk epidermal bariyer, epidermal farklılaşmanın son noktası olan epidermal kornifleme ile yaratılır. Etkili bir epidermal bariyer, karmaşık bir düzenleme ve keratin ara filamentlerinin ve hücreler arası lipidlerin oluşumunu gerektirir; Stratum korneum (SC), hücreler arası lipid matrisine gömülü bir korneosit tabakasından oluşur ve patojen girişine karşı birincil bariyerdir. Vücuttan su kaybının düzenlenmesinden de büyük ölçüde sorumludur (transepidermal su kaybı (TEWL) ve ayrıca fiziksel güçlere dayanabilmektedir.

Epidermal bariyer fonksiyonunda stratum korneumun su tutması, korneositlerin yapışması ve ayrılması, epidermal proliferasyon ve farklılaşma kontrolünde lipidler çok önemlidir. Seramidler, stratum corneumun lamel düzeninde en önemli lipid bileşenidir. Seramidler, çoklu doymamış yağ asitleri (ayçiçeği yağında bulunan omega-6 linoleik asit gibi) ve sfingozinlerden oluşur.

Etkili bir epidermal bariyer karmaşık bir organizasyon ve keratin ara filamentlerinin oluşumunu gerektirir. Filaggrin (FLG), keratin ara filamentlerinin organizasyonu için gerekli olan keratin filamentleri ile ilişkili bir proteindir. Granül tabakanın keratohyalin gövdelerindeki profilaggrinden gelir. FLG ve keratin, her ikisi de kornifikasyon sırasında proteolize uğrar ve higroskopik (tuzlu su) asidik substratlar oluşturur ve ayrıca deskuamasyon ile ilgili pH bağımlı enzimleri etkiler.

Düşük veya hatalı FLG, epidermin suyu hapsetme kabiliyetini azaltır ve korneositleri bir arada tutan korneodesmosomların erken parçalanmasına neden olarak kornifiye tabakanın parçalanma hızını artırır. Bu epidermal bileşenler birlikte, çevresel tahriş edici maddelerin, alerjenlerin ve enfeksiyonların girişine karşı etkili ve TEWL'yi önleyecek esnek bir epidermal bariyer oluşturur.

2.3.3.Peki yanlış giden ne?

Atopik insanlar ve köpeklerde epidermal bariyerin hem doğal hem de kazanılmış kusurları olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu durumun insanlarda ve büyük olasılıkla doğuştan gelen bariyer fonksiyon bozukluklarının kalıtsal olduğu köpeklerde atopik dermatit için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Geleneksel dogmanın IgE aracılı erken ve

geç faz aşırı duyarlılık reaksiyonlarının havadaki alerjenlere verdiği önemi vurgulamasının yanında, mevcut teori, hastalığın akut aşamasında, epidermal bariyer defektlerinin, çevresel (ve muhtemelen mikrobiyal) alerjenlerin epidermal bağışıklık hücreleri ile temasını kolaylaştırdığını göstermektedir.

Arızalı bir epidermal bariyer, ciltte esneklik kaybı, tahriş edici maddelerin ve potansiyel alerjenlerin, özellikle de ev tozu akarlarının önlenmesi ve mikrobiyal kolonizasyonun önlenmesindeki kabiliyetinde azalma ve kaşıntılı kuru bir cilt ile sonuçlanan TEWL'ye zemin hazırlar. Toz akarı proteazlarının, potansiyel olarak bariyer homeostazisi ile etkileşime neden olabilecek epidermisteki iltihabı doğrudan tetiklediği ve sıkı kavşaklara yol açtığı da bildirilmiştir. Alerjen penetrasyonunun artmasıyla, bağışıklık sisteminin (Langerhans hücreleri yoluyla) maruziyeti artmakta, bu sayede kutanöz enflamasyonun IgE aracılı alevlenmesi olasılığı artmaktadır. Animal Dermatology Clinic sitesinden ulaşılabilir.

2.3.4. Epidermal bariyer fonksiyonu

Değişmiş cilt bariyeri fonksiyonunun, köpek atopik dermatitinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Marsella ve ark 2011). Cilt bariyerini bozabilecek düzenli banyo, atopik dermatit için bir risk faktörüdür (Picco ve ark 2008) ve Maltese-beagle atopik köpeklerinin deskuamasyon işlemi, muamele edilmemiş kontrollere kıyasla *Dermatophagoides farinae* alerjene özgü tepkileri arttırmıştır (Olivry ve ark 2011). Ayrıca, transepidermal su kaybı atopik beaglelarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir (Marsella ve Samuelson 2009; Hightower ve ark 2010). Diğer çalışmalar, stratum korneum, epidermal lipid tabaka ve seramid profillerinde sağlıklı köpeklere göre atopik köpeklerde değişiklik olduğunu göstermiştir (Piekutowska ve ark 2008; Reiter ve ark 2009; Shimada ve ark 2009; Marsella ve ark 2010; Popa ve ark 2011). Değiştirilmiş filaggrin (cilt bariyeri işlevi için gerekli olan ve insan atopik dermatit ile güçlü bir şekilde ilişkilidir) ekspresyonu ve işlev mutasyonlarının kaybı, aynı zamanda köpek atopik dermatiti ile de ilişkilendirilmiştir (Marsella ve ark 2009; Chervet ve ark 2010). Bununla birlikte, yine ırk farklılıkları vardır; örneğin, filaggrin gen mutasyonları İngiliz labrador retriever ırkında (Wood ve ark, 2010; Salzman ve ark 2011, Roque ve ark 2012) ve Tayland küçük ırk köpeklerinde Ad ile ilişkilendirilmiştir (Suriyaphol ve ark, 2011) ancak west highland white terrierlerinde (Wood ve ark, 2010; Salzman ve ark, 2011; Roque ve ark, 2012) aynı durum söz konusu değildir. Son çalışmalar, epidermal lipid tabakasındaki bazı değişikliklerin, oral omega 3 ve omega 6 esansiyel yağ asitleri ve topikal bir deri lipid

kompleksi (Popa ve ark, 2011, 2012) kullanılarak tersine çevrilebileceğini göstermiştir ki, bu da cilt bariyerinin iyileştirilmesinin sağaltımda önemli olduğunu göstermektedir.

2.3.5. Cilt Bariyeri Anormallikleri

Köpeklerde Ad'nin anormal lipid ve seramid kompozisyonu dahil olmak üzere epidermal bariyer anormallikleri ile ilişkide olduğuna dair kanıtlar artmaktadır: (DeBoer, 2004; Marsella ve ark, 2011; Marsella, 2012)

Ad'de meydana gelen değişimler;

- Transepidermal su kaybından dolayı kuru cilt
- Bağışıklık yanıtının uyarılması ile cilde alerjenlerin penetrasyonunun artması
- Hastalık şiddetine önemli ölçüde katkıda bulunan irritan ve enfeksiyonlara karşı gelişmiş duyarlılık.

Bu yeni anlayış, alerjen ve mikrobiyal maruziyetin önlenmesi ve atopik köpeklerin cilt bariyerini korumak için yeni sağaltım modellerin geliştirilmesi için güncellenmiş yaklaşımlara yol açmıştır.

2.2. Atopik Dermatitin Patogenezi

Köpek Ad'nin patogenezi halen tam olarak anlaşılmamıştır. Geleneksel dogmanın IgE'nin aracılık ettiği erken ve geç faz aşırı duyarlılık reaksiyonlarının havadaki alerjenlere verdiği tepkilerin önemini vurguladığı halde, epidermal bariyer defektlerinin hastalık patogeneziye katkıda bulunabileceğini öne sürmek için kanıtlar artmaktadır.(Marsella, Samuelson, 2009). Köpek Ad'nin patogenezi hakkındaki güncel teori aşağıdaki gibi özetlenebilir(Marsellave Samuelson, 2009; Olivry ve ark, 2005);

Hastalığın akut evresinde, olası epidermal bariyer kusurlarının, çevresel (ve muhtemelen mikrobiyal) alerjenlerin epidermal immün hücrelerle temasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Epidermal antijen sunan hücreler, alerjene spesifik IgE ile alerjenleri tetikler ve daha sonra dermis ve bölgesel lenf düğümlerine göç eder. Mikrobiyal ürünler ve immün hücre kaynaklı enflamatuar mediatörler, daha fazla kemokin ve sitokin serbest bırakan keratinositleri aktive eder. IgE kaplı dermal mast hücreleri, alerjenlerle teması takiben histamin, proteazlar, kemokinler ve sitokinleri serbest bırakır. Erken bir granülosit akıntısı (nötrofiller ve eozinofiller), alerjene özgü T lenfositler ve dermal dendritik hücreler vardır. Eozinofiller

dermal ve epidermal hasara neden olan proteinleri ayrıştırır ve salıverir. Tip 2 yardımcı T lenfositleri, IgE sentezini ve eozinofilin hayatta kalmasını destekleyen sitokinleri serbest bırakır. Patojenler, kendi kendine travma ve nöromedyatörler ayrıca kronik cilt lezyonlarında kalıcı inflamasyona katkıda bulunabilirler. Lökositlerin akını ve aktivasyonuna ek proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açan sürekli bir kemokin salınımı döngüsü vardır. Aşağı yönlü proinflamatuvar mekanizmaları düzenlemedeki başarısızlık, kendiliğinden devam eden kutanöz enflamasyonu takip eder. Kanin Ad'nin patogenezi hakkındaki bilgilerimizdeki bu ilerlemelere rağmen, pruritus hissini ortaya çıkaran araçlar açıklanamamıştır. Daha da önemlisi, histamin köpeklerde pruritusu insanlara ve farelere göre provoke etmiyor gibi görünmektedir (Carr ve ark, 2009).

Tablo 3. Uluslararası Köpek Atopik Dermatit Görev Birliği(ITFCAD) (Halliwell, 2006).

Köpek atopik dermatit: En sık çevresel alerjenlere yönelik IgE antikoları ile ilişkili karakteristik klinik özelliklere sahip genetik olarak önceden belirlenmiş enflamatuvar ve pruritik bir alerjik cilt hastalığıdır.

Köpek atopik benzeri dermatit: Çevresel veya diğer alerjenlere karşı bir IgE yanıtının belgelenemediği, köpek atopik dermatitinde görülenlerle aynı klinik özelliklere sahip enflamatuvar ve pruritik bir cilt hastalığı.

2.2.1. Alerjenlere Karşı IgE Oluşumu

Ad'li köpekler çevresel alerjenlere karşı duyarlıdır. Erken çalışmalar intradermal allerji testleri ve pasif transfer testlerini kullanarak bunu göstermiştir (Burns, 1933, Schnelle, 1933, Pomeroy, 1934, Wittich, 1941, Schwartzman, 1965). Halliwell ve ark. tarafından canine IgE'nin izolasyonu ve tanımlanması önemli bir atılımdı (Halliwell ve ark, 1972, 1975; Halliwell 1973). Alerjene özgü IgE için serolojik testler artık laboratuvar araştırmalarında ve klinik uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu, alerjen testine ve alerjene özgü immünoterapiye büyük ölçüde erişim sağlamıştır. Bununla birlikte, tanıyı doğrulamak için pozitif testler, köpek atopik dermatit için spesifik değildir ve kullanılamaz (Codner ve Tinker, 1995, Lian ve Halliwell, 1998).

Bunun yerine, alerjenlere özgü testlerden kaçınmak için allerjenleri tanımlamak ve köpek atopik dermatitinin klinik tanısını takiben alerjene özgü immünoterapiye dahil etmek için

kullanılır. Alerjen spesifik immünoterapi, alerjenlere maruz kalmayla ilişkili relapsları yönetmek için güvenli ve etkili bir yoldur (Loewenstein ve Mueller 2009). Bununla birlikte, kısa ila orta vadeli antiinflamatuvar tedavi neredeyse her zaman kronik inflamatuvar değişiklikleri tersine çevirmek için gereklidir.

En sık rastlanan allerjenler *Dermatophagoides* cinsi ev tozu akarlarıdır (Hill ve deBoer 2001). İntradermal test reaktivitesi, igE serolojisi, pasif transfer testleri, t hücresi proliferasyon testleri, bazofil degranülasyon testleri, spesifik immünoterapiye verilen yanıtlar, kaçınma ve maruziyet sonrası iyileşme ve alevlenme (Nuttall ve ark, 2006) *dermatophagoideslerin* doğrudan atopik dermatit ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Dermatit için spesifik allerjenik proteinler (der f15 ve der f18) ayrıca tanımlanmıştır (McCall ve ark, 2000, Weber ve ark, 2001). Japon sediri (*Cryptomeria japonica*) ile yapılan benzer çalışmalarda üç allerjen protein, Cry j1, Cry j2 ve Cry j3 (Masuda ve ark 2000, Kubota ve ark 2012) tespit edilmiştir.



Resim 4. Atopik dermatitli bir boxerda intradermal alerji testi (Nuttall ve ark, 2013).

Pozitif kontrol olan histamin, test alanının sol üst köşesindedir. Bu köpek ot polenlerine karşı pozitif. Pozitif allerjen testleri, köpek atopik dermatit tanısı koymak için tek başına yeterli değildir. Tanı özellikle ektoparazitler ve advers gıda reaksiyonları gibi diğer pruritik dermatozların öyküsüne ve klinik bulguların elimine edilmesine dayanmalıdır. Pozitif testler hastanın klinik bulguları ile ilgili olmalıdır. Bu köpeğin ot polenlerine maruz kalma ile ilişkili mevsimsel pruritleri vardır (Nuttall ve ark, 2013) .

Bu nedenle, bu alerjenlere karşı hassaslaşmanın, köpek atopik dermatitinin patogeneğinde rol oynadığı açıktır. Ne yazık ki, bu ilişki diğer alerjenler için yapılmamıştır ve rolleri spekülattır. Yanlış pozitif testler oluşabilir ve klinisyenlerin pozitif testleri olası maruziyetle ilişkilendirmeleri önemlidir. Özellikle polen maruziyeti, polen duyarlı köpeklerde mevsimsel hastalık veya mevsimsel alevlenmeyle eşleşmelidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, köpeklerin çoğunun ilgili gruplardan çok sayıda alerjene tepki gösterdiği görülmüştür (Buckley ve ark 2012). Bu, ilgili alerjenler arasında geniş çapraz reaksiyon veya ko-sensitizasyon olduğunu düşündürmektedir. Bunu ayırt etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır, ancak ileri çapraz reaksiyon gösteren alerjenler veya alerjen karışımları kullanılarak gelecekte test ve immünoterapinin basitleştirilmesi mümkün olabilir.

Ad'de IgE önemli bir bileşen olmasına rağmen, yeni çalışmalar Ad'nin her zaman IgE aracılı olmadığını göstermiştir (DeBoer, 2004; Olivry ve ark, 2010). İnsanlarda olduğu gibi, Ad'li küçük bir köpek alt kümesi, seroloji veya intradermal allerjen spesifik IgE testi ile saptanabilir değildir. Bu Ad formu yakın zamanda atopik-benzeri dermatit olarak adlandırılmıştır (DeBoer, 2004; Olivry ve ark, 2010).

İmmün Düzensizlik ve JK İvmelenmesi Atopik köpeklerin derisinde immün düzensizlik, interlökinler IL-4, IL-5, IL-10 ve IL dahil olmak üzere T-yardımcı tip-2 sitokinler gibi pro-inflamatuar ve pruritojenik araçların aşırı üretimine yol açar.(DeBoer, 2004; Olivry ve ark, 2010)Daha yakın zamanlarda, IL-31'in, CA'da, Janus kinaz (JK) sinyal transdüksiyonunun aktivasyonu yoluyla atopik köpeklerde enflamasyonu ve pruritusu indükleyen önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Gonzales ve ark, 2013). Bu, JK inhibitörü, oclacitinib maleate (Apoquel) gelişimine yol açmıştır (Gonzales ve ark, 2014).

2.2.2.Derinin İmmun Yanıtı

İlk çalışmalar atopik deride hücrel infiltrasyonun ve histopatolojik değişikliklerin belirlenmesiyle sınırlıydı. Alezyonel atopik deri, lenfositlerin, monositlerin, dendritik hücrelerin ve mast hücrelerin seyrek yüzeysel perivasküler infiltratları ile hafif epidermal spongiozis ile karakterizedir (Olivry ve ark, 1997, 1999b, Marsella ve ark, 2006b). Lezyonlu deride ilerleyici epidermal spongiozis, akantoz, hiperkeratoz ve CD4+, CD8+ T hücrelerinin, monositlerin, eozinofillerin, nötrofillerin, mast hücrelerinin ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu vardır. Mast hücresinin anahtar rolü erken fark edildi. Alerjen maruziyeti sonrası, erken ve geç faz reaksiyonlarını başlatan önceden oluşturulmuş ve depolanmış mediyatörlerin

salınmasını tetikler. Mast hücreleri, atopik dermatit için tüm predileksiyon alanları olan pinnalar, ventral ve interdigital cilt (Auxilia ve Hill, 2000) içinde yoğunlaşır. Mast hücreleri, IgE'nin cilde stabil bağlanmasını sağlayan ve alerjen aracılı aktivasyonun duyarlılığını artıran yüksek afiniteli IgE reseptörü FcεR1'i eksprese eder (Zeman ve ark, 2002). Epidermal Langerhans hücrelerinde FcεR1'e bağlanma, aynı zamanda alerjen sunumunun etkinliğini de artırır. FcεR1'in varlığı atopik köpeklerin duyarlı hale gelmesine ve eser miktarda alerjene tepki vermesine izin verir.

Moleküler biyolojideki ilerlemeler, daha yeni çalışmaların, hücrelerin ötesine bakmaya ve köpek atopik dermatitinde sitokin ortamının araştırılmasına izin vermiştir. Bu, hastalığı büyük ölçüde anlamamızı sağlamış tedaviye yeni yaklaşımlar getirmiştir. Başlangıçta, köpek atopik dermatitin yardımcı T 2 (TH2) ile ilişkili hastalıkta olduğu varsayılmıştır, TH2 tepkileri IgE üretimine ve alerjik reaksiyonlara aracılık etmektedir (Olivry ve ark, 1999a; Hayashiya ve ark, 2002; Maeda ve ark, 2002; 2004, 2005; Nuttall ve ark, 2002; Pucheu-Haston ve ark, 2006, 2008). Ancak, daha sonra kronik lezyonlarda hücre aracılı inflamasyona aracılık eden bir TH1 dominant paterni olduğu gösterilmiştir (Olivry ve ark, 1999a; Nuttall ve ark, 2002, 2004; Maeda ve ark, 2005, 2008; Pucheu-Haston ve ark, 2006, 2008). TH2 / TH1 dengesizliği ile, köpek atopik dermatitinin erken humoral TH2 tipi enflamasyondan, kronik TH1 tipi hücre kaynaklı enflamasyona kadar bir ilerleme gösterdiği görülmektedir. Çalışmalar, kanin atopik dermatitinde değişmiş T düzenleyici (Treg) hücre ve immünoregülatör sitokin fonksiyonu (özellikle transforme büyüme faktörü-b1 ve interlökin IL -10) gösterdiği için bu, bir düzenleme yetersizliği olarak değerlendirilebilir (Hayashiya ve ark, 2002; Nuttall ve ark, 2002; Maeda ve ark, 2007). Ayrıca, başarılı alerjene özgü immünoterapi, FoxP3 +, Cd4 +, Treg hücreleri ve IL-10 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Keppel ve ark, 2008). Son zamanlarda nöronal uyarıcıların, özellikle IL-31'in pruritus ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir (McCandless ve ark, 2012; Gonzales ve ark, 2013). IL-31, köpek atopik dermatit ile ilişkilendirilmiştir ve rekombinant IL-31 enjeksiyonu, normal köpeklerde pruritusu indüklediği. ek olarak, spesifik janus kinaz inhibitörü, oclacitinib, iL-31 sinyallerini bloke ederek pruritusu azalttığı belirlenmiştir (Cosgrove ve ark, 2012) (tablo 4).

Tablo 4. Köpek atopik dermatitinde yer alan sitokinler ve kemokinler (Olivry ve ark 1999a; Hayashiya ve ark, 2002; Maeda ve ark, 2002; 2004; 2005; Nuttall ve ark, 2002; 2004; Pucheu-Haston ve ark, 2006; 2008; Gonzales ve ark, 2013).

Akut lezyonlarla ilişkili sitokinler ve kemokinler	Kronik lezyonlarla ilişkili sitokinler ve kemokinler
Interleukin [IL]-4	IL-1b
IL-5	IL-2
IL-13	IL-12
IL-31	IL-31
MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1/CCL-2)	IFN- γ (interferon gamma)
RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed/CCL-5)	TNF- α (tumour necrosis factor a)
TARC (thymus and activation regulated chemokine/CCL-17)	CCL28

2.2.3.Mikrobiyal kolonizasyonun rolü

Köpek atopik dermatitte kronik lezyonların gelişmesi, sıklıkla *Malassezia* veya *Staphylococ* ile ikincil mikrobiyal enfeksiyon ile ilişkilidir. Staphylococcal taşıyıcısı, atopik köpeklerde *Staphylococcus pseudintermedius* ile kolonize edilen hemen hemen tüm atopik köpeklerle birlikte remisyonunda olan köpekler veya atopik köpeklere göre daha yüksektir (Harvey ve Noble, 1994, Fazakerley ve ark, 2009).

S. pseudintermedius, sağlıklı deriye kıyasla hem lezyonel olmayan hem de lezyonlu atopik köpek derisine daha kolay yapışır (McEwan, 2000, McEwan ve ark, 2005, Simou ve ark, 2005). Kolonizasyon ve enfeksiyonun konak faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalar b-defensin (deri ve mukozada bulunan önemli antimikrobiyal peptitler) üzerinde odaklanılmıştır, fakat bulgular tutarlı değildir (van damme ve ark, 2009; Fazakerley ve ark, 2010; Santoro ve ark, 2011; 2012; Leonard ve ark, 2012; Mullin ve ark, 2013). Bu nedenle, köpek atopik dermatitte antimikrobiyal peptitlerin rolü hala belirsizdir ve daha fazla çalışma gerektirir.

Mikroorganizmalar ve mikrobiyal özler güçlü bir şekilde enflamatuardır, enflamatuvar hücreleri çeker ve aktive eder ve kronik hücre aracılı immüniteyi harekete geçirir. İlginç bir şekilde, son zamanlarda yapılan araştırmalar atopik köpeklerin *Malassezia* ve *Staphylococ*lara özel IgE antikorları geliştirdiğini göstermiştir (Morris ve ark, 1998, 2002; Nuttall ve Halliwell,

2001; Morris ve deBoer, 2003; Bexley ve ark, 2013). Bunun klinik önemi belirsizdir, ancak mikroorganizmalar alerjenler gibi davranırsa, etkilerini iyileştirmek için spesifik immünoterapi kullanılabilir.

2.3.Klinik Belirtiler ve Diağnoz

Köpek Ad'nin teşhisi, öncelikle laboratuvarın testine değil, hastanın sinyaline, klinik bulgularına ve hastalık geçmişine dayanır (Griffin ve DeBoer, 2001; DeBoer ve Hiller A, 2001). Çoğu atopik köpek genellikle 6 ay ile 3 yaş arasında belirti gösterir. Bilinen bir cinsiyet eğilimi yoktur. Genel olarak, köpeklerde tekrarlayan cilt veya kulak enfeksiyonları olan veya olmayan prurit öyküsü vardır. Bir lakrimasyon, oküler tıkanıklık veya hapşırma / rinore öyküsü, sırasıyla eşzamanlı atopik konjonktivit ve rinit belirtileri olabilir. Belirtiler, temel olarak alevlenme faktörleri ve evcil hayvanın çevresinde yer alan alerjenlere bağlı olarak mevsimsel alevlenme veya mevsimsel olmayan alevlenme olabilir.

Birincil cilt lezyonları genellikle eritemli maküller, yamalar ve küçük papüllerden oluşur. Bununla birlikte çoğu hastada, self travmaya bağlı olarak ortaya çıkan ikincil lezyonlar vardır, örneğin eksfonksiyonlar, kendi kendine indüklenen alopesi, likenleşme ve hiperpigmentasyon. Köpek Ad cilt lezyonlarının dağılımı değişkendir ve büyük olasılıkla hastalığın ve ilgili alerjenlerin kronikliğine bağlıdır. Lezyonları gösteren vücut bölgeleri; yüz, içbükey kulak pinası, ventral boyun, aksilla, kasık, karın, perineum, ventral kuyruk ve ekstremitelerin fleksüel ve medial yönleridir. Dorsal ve ventral pençeleri sıklıkla tutulur ve otitis eksterna da sık görülür. Periokuler ve perinasal lezyonlar sırasıyla eşlik eden pruritik atopik konjonktivit ve riniti yansıtıyor olabilir.

Diğer dermatozların Ad'yi taklit edebileceğini veya üzerine eklenebileceğini bilmek kritik derecede önemlidir. Bu hastalıklar genellikle paraziter (özellikle uyuz ve bazen de demodikozis), infeksiyöz(örneğin *Staphylococcus* yüzeysel pyodermalar, *Malassezia* dermatit) veya alerjen kökenlidir. Bu tür hastalıklar Ad tanısı konmadan önce elimine edilmeli veya kontrol altına alınmalıdır. Bu klinik olarak benzer durumların tanı ve tedavisi ilkeleri bu tezin kapsamı dışındadır.

Son zamanlarda köpeklerde Ad teşhisinde yardımcı olarak bir tür 'kontrol listesi' önerilmiştir (Tablo 5) (Favrot ve ark, 2010). Bununla birlikte, bu kriterlerin mutlak olmadığını hatırlanmalıdır; Bu parametreler kesinlikle uygulanacaksa yaklaşık beş vakadan biri (% 20)

yanlış teşhis edilebilir. Bununla birlikte, ektoparazitlerin ve cilt enfeksiyonlarının uygun şekilde elimine edilmesiyle, bu kriterlerin özgüllüğünün belirgin şekilde artması beklenmektedir. Son olarak, Ad'nin erken evrelerinde, lezyonların tüm karakteristik bölgelerde görülmesi muhtemel olmadığını ve kaşıntı gözlemlenebilir lezyonlar olmadan mevcut olabileceğini akılda tutmak önemlidir.

Tablo 5. Favrot'un 2010 kanin atopik dermatit kriterleri (Favrot, 2010)

-
1. 3 yaşın altında klinik belirtilerin başlangıcı
 2. Daha çok evde yaşayan köpekler
 3. Glukokortikoid - duyarlı prurit
 4. Başlangıçta Pruritus sinüs materia (yani alezional pruritus)
 5. Etkilenen ön ayaklar
 6. Etkilenen kulak kepçesi
 7. Etkilenmemiş kulak marjları
 8. Etkilenmemiş dorsolumbal bölge
-

Beş tatmin edici kriterin bir kombinasyonu, Ad'li köpekleri, Ad olmayan kronik veya tekrarlayan prurituslu köpeklerden ayırmak için %85 duyarlılığa ve %79 özgüllüğe sahiptir. Altıncı bir yerine getirilen parametre eklemek, özgüllüğü % 89'a yükseltir, ancak duyarlılığı % 58'e düşürür (Tablo 5).

Köpek Ad ve kutanöz advers gıda reaksiyonları (CAFR veya 'gıda alerjileri') arasındaki ilişki uzun zamandır tartışma konusu olmuştur. Son zamanlarda, bu Görev Gücü, bazı köpek hastalarında CAFR'nin Ad olarak tezahür edebileceği ya da bir başka deyişle, gıda bileşenlerinin bu gibi alerjenlere aşırı duyarlı köpeklerde Ad alevlenmelerini tetikleyebileceği kavramını desteklemiştir (Tablo 5) (Olivry ve ark, 2007). Ad'nin tipik klinik bulgularına ek

olarak, CAFR'nin lezyonsuz ürtiker veya pruritus gibi başka sendromlar veya olağandışı bölgelerdeki lezyonlar (örn. Dudaklar, dorsum, perine, dudaklar) gibi de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 6. Köpeklerde Atopik Dermatitle İlgili Uluslararası Görev Gücü'nden, köpeklerde gıda alerjisi ile atopik dermatit arasındaki ilişkideki pozisyonları (Olivry ve ark, 2007).

Gıda alerjisi (olumsuz gıda reaksiyonu olarak da bilinir) etyolojik bir tanıdır. Köpeklerde, gıda alerjilerinin kutanöz klinik belirtileri fokal, multifokal veya genelleşmiş prurit, otit, sebore, yüzeysel pyoderma ve bazı köpeklerde atopik dermatit olarak bildirilmiştir. Bu deri bulgularına sıklıkla sindirim bulguları eşlik eder.

Atopik dermatit, köpeklerde ve insanlarda klinik bir tanıdır. Çevresel (örneğin akarlar, polenler), mikrobiyal ve ayrıca bazı köpeklerde diyet kökenli olabilecek alerjenlere maruz kalma ile daha da kötüleşebilir.

Pozisyon beyanı: Uluslararası Köpek Atopik Dermatiti Görev Gücü, bazı köpek hastalarında kutanöz advers gıda reaksiyonlarının (gıda alerjileri) atopik dermatit olarak ortaya çıkabileceği veya bir başka deyişle, gıda bileşenlerinin köpeklerde atopik dermatit alevlenmelerini tetikleyebileceği kavramını desteklemektedir.

Klinik uygulama için çıkarımlar: Yiyecek alerjileri klinik olarak, bazı köpeklerde atopik dermatit olarak kendini gösterebilir, ancak gıda alerjisine sahip her köpek bunu atopik dermatit olarak göstermez. Atopik dermatit, gıda alerjenleri tarafından daha da kötüleşebilir, fakat atopik dermatitli her köpek, diyet ile tetiklenen alevlenmelere sahip olmayacaktır. Non-mevsimsel (yani çok yıllık) atopik dermatit tanısı alan her köpek, hastalık alevlenmelerine neden olabilecek diyet alerjenlerini belirlemek ve ortadan kaldırmak için bir veya daha fazla diyet kısıtlaması - provokasyon zorluğu (yani “eleme diyetleri”) yapmalıdır.

Alerjene özgü IgE serolojik veya intradermal testlerinin kullanımının köpeklerde Ad'nin ilk tanısında kullanılamayacağı konusunda fikir birliği vardır. Pek çok normal ve atopik köpek, her iki testte de pozitif reaksiyonlar gösterir, böylece testlerin Ad tanısı için özgüllüğünü belirgin şekilde azaltır. Bu nedenle, serolojik test veya intradermal testin Ad tanısı için birincil kriter olarak kullanılması yanlış tanılamaya neden olur. Bununla birlikte, bu tür testler aşağıdaki nedenlerden dolayı kullanılabilir: hastalığın alerjene özgü IgE ile ilişkili olup

olmadığını belgelemek (yani köpeğin Ad veya ALD'den muzdarip olup olmadığını belirlemek), alerjiden kaçınma uygulamak için immünoterapi preparatlarına dahil edilecek alerjenlerin seçilmesine yönelik müdahaleler (örn. ev tozu akarı yok etme önlemleri) belirlemek. Bu müdahaleler aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Tablo 7. Köpeklerde Atopik Dermatitle İlgili Uluslararası Görev Gücü'nden, köpeklerde gıda alerjisi ile atopik dermatit arasındaki ilişkideki pozisyonları (Olivry ve ark, 2007)

Besin alerjisi (olumsuz besin reaksiyonu olarak da bilinir) etyolojik bir tanıdır. Köpeklerde, gıda alerjilerinin kutanöz klinik belirtileri fokal, multifokal veya genelleşmiş prurit, otit, sebore, yüzeysel pyoderma ve bazı köpeklerde atopik dermatit olarak bildirilmiştir. Bu deri bulgularına sıklıkla sindirim bulguları eşlik eder.

Atopik dermatit, köpeklerde ve insanlarda klinik bir tanıdır. Çevresel (örneğin akarlar, polenler), mikrobiyal ve ayrıca bazı köpeklerde diyet kökenli olabilecek alerjenlere maruz kalma ile daha da kötüleşebilir.

Pozisyon beyanı: Uluslararası Köpek Atopik Dermatiti Görev Gücü, bazı köpek hastalarında kutanöz olumsuz gıda reaksiyonlarının (gıda alerjileri) atopik dermatit olarak ortaya çıkabileceği veya bir başka deyişle, gıda bileşenlerinin köpeklerde atopik dermatit alevlenmelerini tetikleyebileceği kavramını desteklemektedir. Bu tür alerjenlere aşırı duyarlı.

Klinik uygulama için çıkarımlar: Yiyecek alerjileri klinik olarak, bazı köpeklerde atopik dermatit olarak kendini gösterebilir, ancak gıda alerjisine sahip her köpek bunu atopik dermatit olarak göstermez. Atopik dermatit, gıda alerjenleri tarafından daha da kötüleşebilir, fakat atopik dermatitli her köpek, diyetle tetiklenmiş alevlenmelere sahip olmayacaktır. Yıllık olmayan (yani çok yıllık) atopik dermatit teşhisi konan her köpek, hastalığın alevlenmelerine neden olabilecek diyet alerjenlerini belirlemek ve ortadan kaldırmak için bir veya daha fazla diyet kısıtlaması v provokasyon zorluğundan (yani “eliminasyon diyetleri”) geçmelidir.

Bu uygulama kılavuz ilkelerinin temel amacı, Ad'li köpeklerin bakımını iyileştirmektir. Öneriler, genel pratisyenlerin yararına Ad Uluslararası Canine Görev Gücü Komitesi tarafından yapılmıştır. Bu makale iki ayrı bölüme ayrılmıştır: (i) Ad'nin akut alevlenmelerinin yönetimi ve (ii) Ad'nin kronik cilt lezyonlarının tedavisi. Tedavi seçenekleri belirli bir sırayla listelenmiştir, ancak bu, tüm tavsiyelerin belirli bir sırayla önerildiği veya gerekli olduğu anlamına gelmez. İlk ve en önemlisi, uygulayıcılar bu tavsiyelerin geçerliliğini

hastaları bağlamında inceleyeceklerdir. evcil hayvan sahipleri ve ürünlerin kendi ülkelerindeki bulunabilirliği ve maliyeti. Yine veteriner hekimler, tatmin edici bir sonuç elde etmek için çeşitli müdahalelerin birleştirilmesinin genellikle gerekli olduğunu hatırlamalıdır.

2.4.Tedavi

2.4.1.Akut Atopik Dermatit İçin Tedavi Seçenekleri



Resim 5. Bir köpekte eritematöz ve ödemli yamalar ve aksillalarında soyulmalarla ile ortaya çıkmış bir klinik görüntü (Olivry ve ark, 2010)



Resim 6. Bir köpekte aksiller (b, c), sternum (b), inguinal bölgeler (a, b, d) ve medial uyluklarda eritem, ödem, ekskoriasyonlar ve papüller (Olivry ve ark, 2010).

2.4.1.1. Alevlenme faktörlerinin tanımlanması ve önlenmesi

2.4.1.1.1. Alevlenmenin alerjik nedenlerinin tespiti ve giderilmesi

Önceden tam veya neredeyse tamamen remisyonda bir hastalığı olan bir köpekte belirtilerin alevlenmesi olduğunda, veteriner hekimler bunun nedenini araştırmalı ve ortadan kaldırmalıdır. Hali hazırda bilinen köpek Ad alevlenmeleri pire, yiyecek ve çevre (örneğin ev tozu akarları, polenler) alerjenlerini içerir. Akut Ad alevlenmesi durumunda, özellikle pire istilasının endemik olduğu bölgelerde, pratisyenler ilk önce pirenin mevcut işaretlerin kötüleşmesine katkıda bulunup bulunmadığını doğrulamalıdır. Benzer şekilde, sahipleri, köpeğin aşırı duyarlı olduğu bilinen diyet maddeleri konusunda sorgulanmalıdır. Son olarak, mevsime bağlı polen varlığı ve bunun etkileri araştırılmalıdır (Olivry ve ark, 2010).

2.4.1.1.2. Antimikrobiyal tedavi kullanımının değerlendirilmesi

Deri ve kulak enfeksiyonları, Ad'li köpeklerde lezyonların ve pruritusun akut bir şekilde kötüleşmesinin yaygın nedenleridir. Bakteriyel veya maya enfeksiyonları bazı klinik bulgular, sitoloji ve / veya kültür kombinasyonları ile tanımlanırsa, normalde oral ilaçlar içeren veya

içermeyen bir topikal kombinasyon kullanılarak antimikrobiyal tedavi belirlenir.. Deri enfeksiyonları için, şampuanlar veya antibakteriyel (örneğin, klorheksidin, etil laktat, triklosan) ve / veya antifungal (örneğin, mikonazol, ketokonazol) etkenleri içeren çözeltiler yararlıdır. Kurutma ve tahriş edici etkilerinden ötürü, benzoil peroksit içeren formülasyonlar, Ad olan köpeklerde topikal bir nemlendirici olmadan uygun değildir.. Bakteriyel veya fungal cilt enfeksiyonlarının lezyonları lokalize ise, merhemler, kremler, jeller veya antiseptikler (örn., Klorheksidin), antibiyotikler (örn. Mupirocin, fusidik asit, klindamisin vb), antifungaller (ketokonazol, itrakanazol, terbinafin vb), içeren merhemler, kremler, jeller veya mendiller kullanılabilir.. Topikal antiseptik formülasyonları takiben evcil hayvan sahiplerine kaşıntı ve cilt lezyonlarının kötüleştiğini belirtileri izlemeleri önerilmelidir; eğer bu gerçekleşirse, bakteri kültürü ve hassasiyeti ve / veya alternatif bir ürün düşünülmelidir. Enfeksiyon lezyonları yaygın veya şiddetli ise, sistemik antibiyotiklere veya antifungal ilaçlara normal olarak ihtiyaç duyulur (Olivry ve ark, 2010).

Yeni topikal terapiler şunları içerir:

- Oksiklorin (Vetericyn spreyi, vetericyn.com)
- Klorheksidin preparatları (örn., Douxo Chlorhexidine + Climbazole mus ve sprej, douxo.us)
- Sodyum hipokloritli banyolar (her litre suya 1–2 yemek kaşığı ağartıcı) (Sandra, 2015)

2.4.1.1.3. Cilt ve kürk hijyeni ve bakımının iyileştirilmesi

Küçük çift körleştirilmiş randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ), lipitler, kompleks şekerler ve antiseptikler içeren 10 dakikalık bir şampuan (Allermyl, Virbac, Carros, Fransa) uygulamasıyla haftalık bir banyonun tedavi edilen köpeklerin %25 inde ilk 24 saatte kaşıntının yarı yarıya azaldığı belirlenmiştir (Loflath ve ark, 2007). Bu şampuan bir küvet kullanıldığında, antipruritik etki daha belirginleşmiştir. İlginç bir şekilde, küvetin şampuanlama olmadan kullanılması beş köpeğin birinde benzer bir antipruritik yarar sağlamıştır (Loflath ve ark, 2007).

Halen yulaf ezmesi, pramoksin, antihistaminikler, lipitler veya glukokortikoidler gibi bileşenler içeren başka şampuanlar veya saç kremlerinin kullanımının faydasız olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Bir bütün olarak ele alındığında, bu bulgular banyo yapmanın yararının olabileceğini göstermiştir (Sandra, 2015).

2.4.1.1.4. Farmakolojik ajanlarla kaşıntı ve cilt lezyonlarının azaltılması

2.4.1.1.4.1. Topikal glukokortikoid ile kısa süreli tedavi

Üç randomize kontrollü çalışma (DeBoer ve ark, 2002; Nuttal ve ark, 2009) ve sistematik bir gözden geçirmede (Olivry ve ark, 2010) , orta etkili glukokortikoid spreylelerin [yani% 0.015 triamsinolon çözeltisinin (Genesis spreyi, Virbac, Ft Worth, TX, ABD); veya köpek Ad'de cilt lezyonlarının ve kaşıntının azaltılması için% 0.0584 hidrokortizon aseponat (Cortavance spray, Virbac, Carros, Fransa) lezyon ve pururitisin engellenmesinde yüksek etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Bu tür bir müdahale özellikle lokalize cilt lezyonları (Bryden ve ark, 2008) ve kısa süreler için uygundur. Klinisyenler, uygulama sıklığını ve süresini klinik belirtilerin şiddetine göre belirlemelidir. (Nuttal ve ark, 2009) Yukarıda tarif edilen formülasyonların mevcudiyetinin yokluğunda, diğer topikal glukokortikoid formülasyonlarının faydalı olması muhtemeldir, ancak bu ilaçların etkinliği ve güvenliği, kullanılan glukokortikoid ve araç tipi ile değişecektir. Klinisyenler, bu tedavilerin yalnızca sınırlı bir süre boyunca kullanılması amaçlandığını unutmamalıdır; advers etkilerin ortaya çıkması muhtemel olduğundan, uzun süreli kullanımlarda dikkatli olunması önerilir. Bu etkiler genellikle cildin incilmesi, yırtılma, komedonlar ve yüzeysel foliküler kistleri (milier) içeren lezyonlardır (Gross ve ark, 1997; Kimura ve ark, 1999).

2.4.1.1.4.2. Oral glukokortikoidlerin kısa süreli seyri

Eğer semptomlar topikal formülasyonlarla kontrol edilemeyecek kadar şiddetli veya genişse, oral glukokortikoidler gerekebilir. Yayınlanmış RKÇ'lerin sistematik bir incelemesi, oral glukokortikoidler prednizon, prednizolon veya metilprednizolonun, klinik remisyon ortaya çıkana kadar günde bir ila iki kez 0.5 mg / kg verilmiş olduğunu göstermektedir. Klinik belirtiler çok şiddetliyse veya hızlı bir şekilde iyileşmezse, bazı köpekleri klinik izlerini kontrol eden en düşük dozda ve uygulama sıklığında daha uzun sağıtımlarda tutmak gerekebilir. Oral glukokortikoidlerin kullanımı normalde yaygın eşzamanlı yüzeysel veya derin bakteriyel cilt enfeksiyonları durumunda tersine belirtilir. Oral glukokortikoidlerin yan etkileri genellikle ilaç potansiyeli, dozu ve uygulama süresi ile orantılıdır. Akut köpek Ad alevlenmelerinin uzun etkili enjekte edilebilir glukokortikoidlerle tedavisi önerilmez. Ad'li köpeklerin çoğu oral glukokortikoidlere cevap veren bulgulara sahip olduğundan, bu ilaç kategorisi ile hızlı klinik

yararın olmayışı klinisyenden alternatif tanıları veya ikincil komplikasyonların varlığını yeniden düşünmesini sağlamalıdır (Olivry ve ark, 2010).

2.4.1.1.4.3. Oclacitinib Maleat

Bir JK inhibitörü olan Oclacitinib maleat, alerjik inflamasyon ve pruritusta, özellikle de IL-31'de yer alan JAK-1'e bağımlı sitokinleri seçici olarak inhibe eden yeni ve benzersiz bir oral hedefli tedavidir (Gonzales ve ark, 2014). 12 aylıktan büyük köpeklerde alerjik dermatit veya atopik dermatit tedavisi için onaylanmıştır.

Çalışmalar. Birçok kontrollü çalışma, glukokortikoidler ve siklosporin ile kıyaslanabilir etkinlik oranını göstermiştir, bu durum kaşıntının kontrolü için hızlı bir etki başlangıcıdır (24 saat içinde) (Cosgrove ve ark, 2013; Little ve ark, 2015) Akut işaretlerin ve uzun süreli yönetimin tedavisi için uygundur.

İlaç etkileşimleri. Glikokortikoidler veya siklosporin gibi sistemik immünosüpresif ajanlar ile kombinasyon halinde oclacitinib'in güvenliği bilinmemektedir. Antibiyotikler, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, parazit öldürücüler, aşılamalar ve alerji çekimleri gibi diğer yaygın ilaçlarla güvenle kullanılabilir (Sandra, 2015).

Alerji testine etkisi. 30 günlük uygulamadan sonra alerji testi sonuçlarına müdahale etmediği gösterilmiştir (Gadeyne ve ark, 2014; Clear ve ark, 2015). Apoquel'in uzun süreli kullanımının alerji testinin sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğini göstermek için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler. Apoquel ciddi enfeksiyonlara sahip köpeklerde kontrendikedir ve enfeksiyonlara, demodikoz ve neoplastik koşullara duyarlılığı artırabilir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal işaretlerdir. Lethargy, tanımlanmamış benign kutanöz ve subkütan kitleler, histiyositomalar, papillomlar, idrar yolu enfeksiyonları / sistit, piyoderma ve otitis de bildirilmiştir (Cosgrove ve ark, 2013; 2015) Özellikle ekstra etiketli dozlar kullanılıyorsa kemik iliği baskılanması endişe verici olabilir (Clear ve ark, 2015; Little ve ark, 2015)

Dozaj ve İzleme. Tavsiye edilen doz aralığı, ilk 2 hafta boyunca, gıda ile veya gıdasız, 0,4 ila 0,6 mg / kg oral 12 saatte birdir; daha sonra bakım için 24 saatte bir şeklindedir.

Her ne kadar Apoquel üreticisi belirli bir laboratuvar izlemesini önermese de, daha uzun süreli güvenlik çalışmaları sağlanana kadar, laboratuvar sonuçlarını değerlendirmek için sık sık tekrar ziyaretleri önerilmektedir (Sandra, 2015).

2.4.1.1.5.Kanın Ad'nin akut alevlenmelerini tedavi etmede faydası çok az olan veya hiç olmayan müdahaleler

2.4.1.1.5.1.Antihistaminikler

Etki şekli nedeniyle, tip 1 histamin reseptörü antagonistleri / ters agonistleri (yani, hidrosizin, difenhidramin ve klorfeniramin gibi ortak 'anti-alerjik' antihistaminler), köpeklerin akut alevlerini tedavi etmenin 'gerçekliğinden sonra faydalı olma olasılığı düşüktür. Ad. Aslında, bu ilaçların histamin reseptörlerini, erken alerjik reaksiyonlarda salınan histamin ile işgalinden önce bloke etme zamanları olmazdı. Grup olarak incelendiğinde, köpeklerde aktif Ad tedavisi için oral tip-1 antihistaminiklerin etkinliğinin kesin kanıtı yoktur (Olivry ve ark, 2010). Antihistaminiklerin hafif Ad belirtileri olan köpeklerde faydalı olup olmayacağı veya işaret alevlenmenin nüksetmesinin önlenemediği belirlenmiştir.

- Feksofenadin (18 mg / kg oral 24 saatte bir) (Plevnik ve ark, 2006).
- Hidrosizin (2 mg / kg oral 12 saatte bir) (Koch ve ark, 2012).
- Hidrosizin kombinasyonu (20.9 mg / 10 kg) ve klorfeniramin (0.7 mg / 10 kg) (bölünmüş) oral 12 saatte bir (Eischenseer ve ark, 2013).
- Setirizin (0.5–1 mg / kg oral 12 saatte bir) (Olivry ve ark, 2003).

2.4.1.1.5.2. Esansiyel Yağ Asit Takviyeleri

Etki şekli, birkaç hafta tedavi gerektiren bir olay olan hücre zarlarına dahil edilmelerini gerektirdiğinden, esansiyel yağ asitlerinin (EFA) köpeklerde akut Ad alevlenmeleri için herhangi bir faydası olması muhtemel değildir (COE Ia).

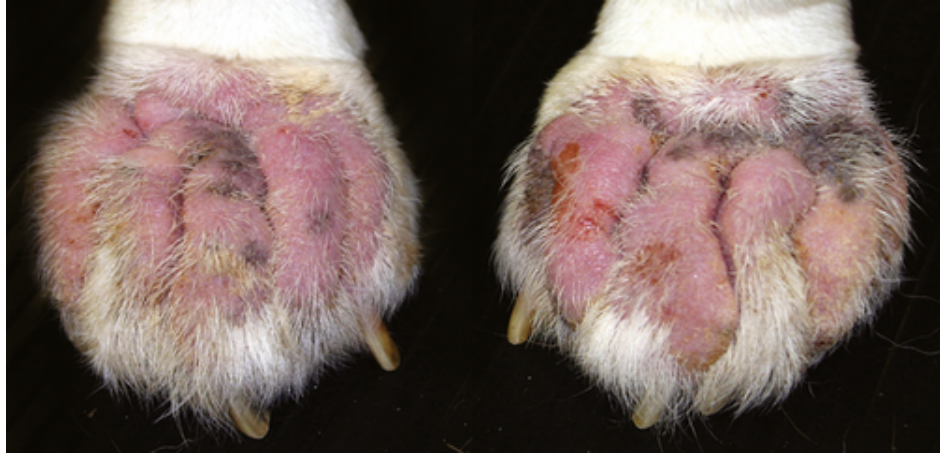
Zenginleştirilmiş diyetler dahil herhangi bir EFA kombinasyonunun, dozajının, oranının veya formülasyonunun, cilt ve kürk kalitesini iyileştirmek ve Ad'li köpeklerde pruritusu azaltmak için üstün etkinliği olduğuna dair mevcut kanıt yoktur (Olivry ve ark, 2010; Olivry ve ark, 2011; Olivry ve ark, 2010). Omega-3 EFA'lar eicosapentaenoik asit (EPA) ve docosaxaenoik asit (DHA) içeren 300 mg (180 mg EPA ve 120 mg DHA) günde 4.5 kg için oral olarak yüksek kaliteli balık yağı önerilmektedir(Koch ve ark, 2012).

2.4.1.1.5.3. Takrolimus ve Siklosporin

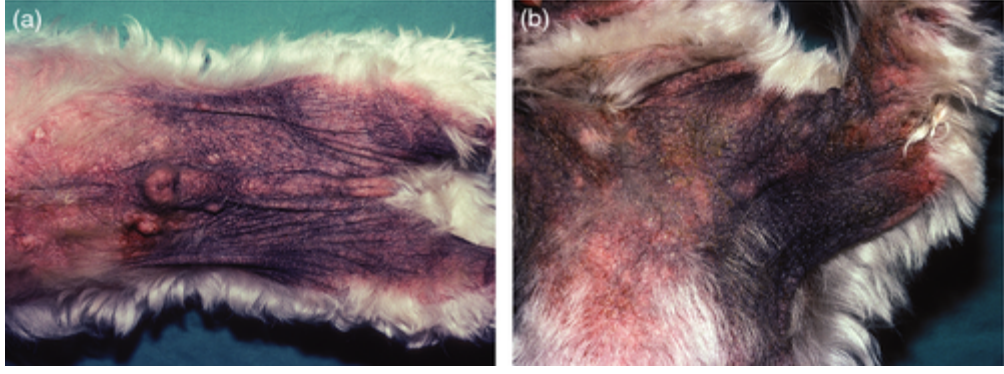
Benzer şekilde, günde iki kez % 0.1 takrolimus merhem (Protopic, Astellas Pharma, Tokyo, Japonya) uygulamasının köpeklerde lokalize Ad'de, cilt lezyonlarının ve pruritusun azaltılmasında yararlı olduğu görülmeye rağmen, (Bensignor ve ark, 2005) tedavinin yavaş başlangıcı ve gözlenen hafif tahriş, bu müdahaleyi, Ad'nin akut alevlenmelerini tedavi etmek için uygun kılmamaktadır.

Köpek Ad tedavisi için bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporinin yüksek etkinliğini gösteren iyi kanıtlar vardır. Oral siklosporin, 5 mg / kg oral 12 saatte bir köpek Ad tedavisinin uzun dönem yönetimi için onaylanmıştır ve bu dozda yan etkiler nadirdir. Siklosporin kullanımı tatmin edici klinik iyileşme elde etmek için 4 ila 6 hafta sürebilir; Bu nedenle, akut alevlenmenin tedavisi için uygun değildir (Olivry ve ark, 2010; Olivry ve ark, 2011; Koch ve ark, 2012).

2.4.2. Kronik Atopik Dermatit İçin Tedavi Seçenekleri



Resim 7. Lokalize kronik köpek atopik dermatiti. Dorsal metacarpusta self travmaya bağlı alopesi, ödem, eritem, ekskortiasyon ve eksüdasyon (Favrot, 2010).



Resim 8. Generalize kronik köpek atopik dermatiti. Self travmayla indüklenen alopesi, eritem, likenifikasyon, abdominal, medial boyun, aksilla ve sternumda oluşan ciddi kronik lezyonlar (Favrot, 2010).

2.4.2.1. Alevlenme faktörlerinin tanımlanması ve önlenmesi

2.4.2.1.1. Çok Yıllık Ad' li Köpeklerde Diyet Kısıtlaması Provokasyon Çalışmalarının Yapılması

Gıda alerjenleri, bu tür alerjenlere aşırı duyarlı köpeklerde Ad'nin klinik belirtilerinin Alevlenmelerine neden olabilir. Bu gibi hastalarda kronik tekrarlayan yıl boyunca klinik belirtiler gösterme olasılığı yüksektir. Sonuç olarak, bir veya daha fazla kısıtlama signs provokasyon diyet denemesi (örn. “Eliminasyon diyetleri”), gıda alerjenlerinin bu hastalarda klinik bulgulara katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için çok yıllık (normal olmayan) Ad'li köpeklerde yapılmalıdır (Olivry ve ark, 2007). Non-sezonal Ad'li köpeklere uzun süreli antienflamatuar veya antipruritik ilaç tatbik etmeden önce, uygulayıcılar diyet bileşenlerine aşırı duyarlı bir köpeğin düzenli olarak zararlı alerjenleri yutması durumunda tedavinin başarılı olma ihtimalinin düşük olduğunu unutmamalıdır. Sonuç olarak, kısıtlama - provokasyon diyet denemeleri, her zaman mevsimsel olmayan Ad'li köpeklerde düşünülmelidir. Diyetleri kontrol altına alma girişimi, hastalığın seyri sırasında erken yapılmış olsa bile, hastalık patlaması durumunda, özellikle anti-enflamatuar tedavi etkili değilse ya da etkin değilse, bu yönün gözden geçirilmesi gerekebilir. Aslında, atopik köpekler sıklıkla yeni aşırı duyarlılıklar kazanırlar ve yeni bir gıda alerjisinin gelişmesi Ad alevlenmesinin nedeni olabilir (Favrot ve ark, 2010).

Normal olarak, diyet denemeleri, 6-10 hafta boyunca, çok az sayıda yeni veya hidrolize edilmiş içerik kullanan ticari veya ev yapımı diyetler kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Bununla birlikte, şu anda, hidrolize olmamış ticari diyetlere, (Olivry ve

ark, 2010) veya ev yapımı ticari diyetlere göre daha yüksek bir hidrolizat faydası olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Teoride, ev yapımı diyetlerle denemeler yapmanın asıl önemi, ticari bir diyetin küçük bir bileşenine (katkı maddesi, renklendirici, koruyucu, vs.) aşırı duyarlılık oluşma ihtimalidir. Bununla birlikte, köpeklerde deriye karşı aşırı duyarlılığın henüz bildirilmediği vurgulanmalıdır.

2.4.2.1.2. Etkili bir pire kontrolü rejiminin uygulanması

Atopik durumun, köpekleri tekrar tekrar pire sokması maruz bırakması durumunda, pire tükürük antijenlerine aşırı duyarlılık geliştirmeye yatkın hale getirdiğine dair kanıtlar vardır (Sousa ve ark, 2001). Sonuç olarak, pire istilasının endemik olduğu durumlarda, Ad'li tüm köpeklere, ilgili çevresel önlemlerle birleştirilmiş bütün yıl boyunca pire erişkin ilaçlarla tedavi edilmelidir. Veteriner hekimler, kendi ülkelerinde ve coğrafi bölgelerde standart pire kontrol protokollerine atıfta bulunmalıdır. Uygulayıcılar ayrıca topikal pire kontrol ürünlerinin etkinliğinin sıklıkla şampuan kullanımı ile sınırlı olduğunu akılda tutmalıdırlar. Dikkatli seçim ve gerekirse, tekrarlanan evcil hayvan yıkaması durumunda erişkin öldürücünün daha sık uygulanması önerilir. Oral yetişkin öldürücü ilaçların kullanımı bu durumda özellikle faydalı olacaktır (Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.3. Olası çevresel alerjen alevlenme faktörlerini belirlemek için alerjene özgü intradermal ve / veya IgE serolojik testlerinin performansı

Ev tozu akarları gibi çevresel alerjenlerin, bu alerjenlere aşırı duyarlı köpeklerde Ad'nin alevlenmelerine neden olduğu gösterilmiştir(Marseille, 2006a; 2006b). Alerjene özgü intradermal test (IDT) ve / veya IgE serolojik testlerinin performansı, Ad'li köpeklerde çevresel alerjenlere aşırı duyarlılığı belirlemede yardımcı olur (Hillier ve ark, 2001; Deboer ve ark, 2001). Ayrıca, bu testler Ad'yi ALD'den ayırmak için yararlıdır, ALD aynı klinik bulgulara sahip olan ancak aeroalerjenlere aşırı duyarlılığın belirlenemediği bir hastalıktır (Halliwell, 2006). Son olarak, IgE aşırı duyarlılıklarının belirlenmesi alerjene özgü immünoterapinin temeli olarak görev yapabilir. Bununla birlikte, Ad belirtileri olmayan köpeklerde pozitif IDT reaksiyonları ve çevresel alerjenlere karşı IgE serolojilerinin de yaygın olduğu unutulmamalıdır. Sonuç olarak, bu testler Ad'li köpekleri normal köpeklerden ayırt etmek için kullanılamaz. Önemli olarak, gıda alerjenlerine aşırı duyarlılığı belirlemek için serolojik ve

intradermal testlerin, olumsuz gıda reaksiyonlarına sahip köpeklerde kısıtlama veya provokasyon diyeti çalışmalarının güvenilir bir şekilde tahmininde bulunduğu dair kanıt yoktur. Sonuç olarak, bu tür testler, gıda kaynaklı Ad köpeklerde gıda aşırı duyarlılığının varlığını değerlendirmek için önerilememektedir (Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.4. Ev tozu akarı kontrol önlemlerinin uygulanması

Dermatophagoides ev tozu akarı glikoproteinleri, Ad'li köpeklerde dünya çapında en yaygın alerjenlerdir (Hill ve ark, 2001). Akar aşırı duyarlılığı olan bir hastanın evinde akarları ve alerjenlerini azaltmak teoride uygundur ancak pratikte zordur (Arlian ve ark, 2001).

Bu ikilem, akar duyarlı astım veya Ad hastalarının yönetiminde ev tozu akarı kontrol önlemlerinin etkinliğini çevreleyen mevcut tartışmalarla desteklenmektedir(Tan ve ark, 1997; Gotzsche ve ark, 2008).

Atopik köpekleri olan evlerde oturma odası halılarında toplanan akar alerjen seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiş, önceki yıl içinde doğrudan kontrolünün sağlanmasıyla gösterilmiştir(Raffan, 2005). Bir kontrolsüz çalışma akara aşırı duyarlı atopik köpeklerin Ad'nin klinik belirtilerinin azaltılması için (Acarosan Sprey, Bissell, Grand Rapids, MI, ABD) akarisit benzil benzoat spreyi ile ev tozu akarı kontrolünün faydasını bildirmiştir(Swinnen ve ark, 2004). Benzil benzoat dışındaki içerikleri içeren ürünler (halı spreyleri, tozlar, halı şampuanları, hayvansal ürünlerde vb.) günümüzde bazı ülkelerde pazarlanmaktadır ve evde, hatta evcil hayvandaki alerjen seviyelerini düşürmek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, şu anda bu ürünlerin Ad'li köpekler için herhangi bir klinik fayda sağladığına dair kanıt yoktur.

Özetlemek gerekirse: ev tozu akarı kontrol önlemleri “teorik olarak” akar alerjik hastalar için etkili olmalıdır. Bununla birlikte, belirli ürünlerin ortamdaki toz akarı alerjeni ölçülebilir şekilde azalttığı gösterilmiş olsa bile aşırı duyarlı bireylerde klinik belirtilerde bir iyileşmeye yol açmayabilir. Ev tozu akarlarına alınacak önlemlerde evcil hayvanın yatağı ve diğer eşyaları ile ulaşabildiği tüm yerlere akarisit ürünler uygulanmalı ve bu işlem yıkama ve vakumlu bir süpürge ile beraber desteklenmelidir. Atopik köpeklerde ev tozu akarlarını azaltma stratejilerinin klinik yararını doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır(Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.5. Antimikrobiyal tedavi kullanımının değerlendirilmesi

Ad'li köpeklerin derileri ve kulakları genellikle *Staphylococci* ve *Malassezia* türleri ile enfekte veya kolonize olur. Bu mikroorganizmaların bazı köpeklerde klinik belirtilere katkıda bulunabileceğinden şüphelenilmektedir(DeBoer ve ark, 2001). Deri ve kulak yüzey sitolojisi, *Malassezia* veya *Staphylococci* olup olmadığını belirlemek için yararlıdır. Yalnızca etken sayısına dayanan antimikrobiyal tedavi kararlarının alınması, mikrobiyal virülans ve konak yanıtı gibi diğer faktörlerin de klinik belirtilerin oluşumunda önemli bir rol oynayacağından yanlış ve uygunsuzdur. Örneğin, eğer bu etkenler patojenik, süperantijen veya toksin üreten ve / veya köpek mikrobik alerjenlere aşırı duyarlı ise, 'az' sayıda organizma bile Ad lezyon oluşumuna neden olabilir. Buna karşılık, 'yüksek' sayıda organizma, bunlar patojenik virülan olmayan türler veya suşlarsa ve / veya köpek, bu mikroplara karşı koruyucu bir bağışıklık tepkisi oluşturduysa, herhangi bir zarara neden olmayabilir. Sonuç olarak, sitolojinin sonucu, yalnızca tespit edilebilir bakteri veya maya "mevcudiyeti" veya "yokluğu" ile sınırlıdır(Olivry ve ark, 2010).

Atopik köpeklerin bir kısmının, *Malassezia*(Morris ve ark, 1998; Farver ve ark, 2005) veya *Staphylococcus*(Morales ve ark, 1994) karşı IgE kaynaklı bir aşırı duyarlılık geliştirdiğine dair kanıtlar vardır , ancak bu fenomenin klinik önemi bilinmemektedir. Birçok dermatolog *Malassezia* ekstreleri ile intradermal test yaparak veya *Malassezia* aşırı duyarlılığını belgelemek amacıyla maya için IgE serolojisini değerlendirmektedir. Olumlu reaksiyonlar zaman zaman görülmekle birlikte, bu fenomenin klinik önemi şu anda bilinmemektedir. Halen bu alerjinin immünoterapi protokollerine dahil edilmesini önerecek yeterli kanıt yoktur(Olivry ve ark, 2010).

Yüzey olarak *Staphylococcus* bakteri ve *Malassezia* maya muhtemelen 'klasik' yüzeysel enfeksiyonların dışında (örneğin bakteriyel folikülit veya ekfoliyatif piyodermalar) Ad'nin ciddiyetine katkıda bulunur; klinisyenler, bu tür yüzey organizmalarının hasta için önemini ve klinik belirtilerle ilişkisini belirlemek için beş adımlık bir strateji kullanmalıdırlar. (i) kulaklar da dahil olmak üzere belirli bölgelerdeki mikrobiyal kolonizasyonu gösteren cilt lezyonlarını (örneğin eritem, ödem, ölçeklendirme, yağlama) belirlemek, (ii) bu lezyon bölgelerinde bakteri / maya varlığını belgelemek, (iii) Spesifik antibakteriyel / antifungal müdahaleleri uygulamak, (iv) sitolojiyi kullanarak, antimikrobiyal müdahaleleri takiben organizmaların daha önce pozitif bölgelerden kaybolduğunu gözlemlemek(Olivry ve ark, 2010).

Ad'li her köpeğe antibiyotiklerin ve antifungal ilaçların sistematik olarak reçete edilmesi tavsiye edilmez, zira antimikrobiyal ilaçların rutin kullanımı ilaca dirençli mikro

organizmaların prevalansını artırabilir. Benzer endişeler nedeniyle, sistemik veya topikal aralıklı antimikrobiyal tedavinin (yani 'pulse' terapisi) önerisi bir istisna olmalı ve sadece başka herhangi bir yöntemle yönetilemeyen tekrarlayan enfeksiyon vakalarında dikkate alınmalıdır(Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.6. Diğer alevlenme faktörlerinin uygunluğunun araştırılması

Ad'li insan hastalarda, çevresel (örneğin düşük nem, giysi, deterjanlar) ve psikolojik faktörlerin (örneğin stres) Ad'nin klinik belirtilerinin ciddiyetine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Şu anda, köpeklerde Ad alevlenmelerinin bir nedeni olarak bu faktörlerin rolüne dair yeterli kanıt yoktur. Buna rağmen, hasta sahiplerinin, hayvanları için olası hastalık alevlenme faktörlerini tanımlamaları için hala teşvik edilmesi gerekmektedir(Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.7. Cilt ve kürk hijyeni ve bakımının iyileştirilmesi

2.4.2.1.7.1. Tahriş edici olmayan bir şampuanla banyo

Hafif, tahriş edici olmayan bir şampuan ve ılık suyla haftada bir banyo yaptırılması, cilde doğrudan yatıştırıcı bir etki, yüzey alerjenlerinin ve mikropların fiziksel olarak arındırılması ve cildin hidrasyonundaki artış için faydalı olabilir. Şu anda, yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için herhangi bir özel şampuanın veya protokolün üstünlüğüne dair bir kanıt yoktur. Cilt yağlı ve kepekli ise, antiseboreik şampuanlar kullanılır. Enfeksiyonların klinik belirtilere katkıda bulunduğu düşünülürse, antiseptik şampuanlar tercih edilmelidir. Sık sık şampuanlama, cildi, özellikle antiseboreik veya antimikrobiyal ürünlerle daha da kurutabileceği ve tahriş edebileceği için, banyodan sonra herhangi bir alevlenmeyi hasta sahibinin bildirmesi istenmelidir; Bazı durumlarda, nemlendiriciler banyolardan sonra ortaya çıkabilecek cilt kuruluğunu hafifletebilir(Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.7.2. EFA ile diyet takviyesi

Normal köpeklerde, EFA ile diyet takviyesi veya EFA bakımından zengin diyetlerin kullanılması (özellikle omega 6 EFA linoleik asit bakımından zengin olanlar) genellikle

transepidermal su kaybının azalmasıyla birlikte kürk kalitesi ve parlaklığında iyileşme sağlar(Marsh ve ark, 2000). EFA bakımından zengin diyetlerin Ad'li köpeklerde etkisini test eden iki RKC, Spesifik CQD Eicosa (Leo Hayvan Sağlığı, Ballerup, Danimarka; Şimdi Özel Cilt ve Eklem Desteği, Dechra Veteriner Ürünleri, Oslo, Norveç)(Baddaky ve ark, 2005) veya Hill Reçeteli Diyet Köpek d/d Salmon & Rice (Hill's Pet Nutrition, Hamburg, Almanya)(Glos ve ark, 2008) ile kürk kalitesinde gelişme olduğunu bildirilmiştir. Ancak, EFA bakımından zengin diyetlerin tümü böyle bir kat iyileştirme etkisine sahip görünmemektedir(Glos ve ark, 2008). Şu anda, Ad'li köpeklerde cilt ve kürk kalitesini geliştirmek için herhangi bir özel EFA kombinasyonu, dozajı, oranı veya formülasyonunun (zenginleştirilmiş diyetler dahil) üstünlüğüne dair bir kanıt yoktur. Genel olarak, EFA ile zenginleştirilmiş diyetler, oral takviyeler olarak uygulanmasından daha yüksek miktarlarda EFA sağlar(Roudebush ve ark, 1997; 2001). EFA'nın yararı, 2 aylık takviyeden önce görülmemelidir(Olivry ve ark, 2001; 2010). Sonuç olarak, klinik belirtilerdeki sınırlı iyileşme derecesi, EFA takviyelerinin veya EFA ile zenginleştirilmiş diyetlerin köpek Ad'nin monoterapisi için uygun değildir(Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.7.3. Topikal lipit formülasyonları

Şu anda, EFA, esansiyel yağlar veya kompleks lipit karışımları içeren topikal formülasyonların, kürk kalitesinin, bariyer fonksiyonunun veya Ad'li köpeklerde klinik olarak ilgili herhangi bir yararın geliştirilmesi için kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Bununla birlikte yazarlar, bazı lipid bazlı topikal yumuşatıcı ürünlerin, insan Ad'sinde etkili görüldüğünü ve bu gibi birkaç ürünün veterinerlik alanında geliştirilme ve değerlendirme altında olduklarını not etmişlerdir. Özellikle, Ad'li az sayıda köpekte önceden var olan ultrastrüktürel lipid anomalilerinin geri kazanılmasına yardımcı olmak için son zamanlarda karmaşık bir lipit karışımı gösterilmiştir. Bu veya diğer topikal lipid formülasyonlarının Ad'li köpeklerde kullanımına ilişkin tavsiye, maliyet etkin ve alakalı bir klinik fayda sağlayan yüksek kaliteli denemelerin yapılmasını beklemelidir (Piekutowska ve ark, 2008).

2.4.2.1.7.4. Diğer diyet takviyeleri

Birkaç besin takviyesinin (örneğin, pantotenat, kolin, nikotinamid, histidin ve inositol), in vitro seramid cilt lipidlerinin üretimini arttırdığı ve sağlıklı köpeklerde in vivo olarak

transepidermal su kaybını azalttığını göstermiştir (Watson ve ark, 2006). Bu takviyeleri içeren diyetlerin Ad'li köpeklerde klinik yararını doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.2.1.8. Farmakolojik ajanlarla kaşıntı ve cilt lezyonlarının azaltılması

2.4.2.1.8.1. Topikal glukokortikoidler veya takrolimusla tedavi

Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, köpeklerde Ad tedavisi için topikal glukokortikoidlerin etkinliğini doğrulandı (Olivry ve ark, 2010). Yapılan bir RKC 0.015% triamsinolon sprey (Genesis, Virbac, Ft Worth, TX, USA) ve 0.0584% hidrokortizon aseponat spreyin(Cortavance, Virbac, Carros, France) günde 1(Cortavance) ya da 2(Genesis) kullanımının yüksek etkinliği kanıtlanmıştır (DeBoer ve ark, 2002; Nuttal ve ark, 2009). Topikal glukokortikoidlerin uygulanma sıklığı ve süresi klinik belirtilerin şiddetine göre belirlenmelidir (Nuttal ve ark, 2009). Bu tür formülasyonlar fokal (örn. pedal) (Bryden ve ark, 2008) veya multifokal lezyonlar ve nispeten kısa süreler (örneğin 2 aydan az) için uygundur. Ad'li köpeklerde büyük ölçüde denenmemiş olmasına rağmen, diğer topikal glukokortikoid formülasyonlarının klinik fayda sağlaması olasıdır; etkinlikleri ve yan etkileri normal olarak formülasyon tipine, etki gücüne ve uygulama süresine bağlı olacaktır.

Aynı alanda güçlü bir topikal glukokortikoidin uzun süre uygulanmasını izleyen en yaygın ve önemli yan etkiler, cildin incilmesi (kutanöz atrofi), komedonlar ve yüzeysel foliküler kistlerdir (milia) (Gross ve ark, 1997; Kimura ve Doi, 1999). Deri atrofisi riski hidrokortizon aseponat (Cortavance sprey, Virbac, Carros, Fransa) gibi diester glikokortikoidlerde düşük görünse de 70 gün (Nuttal ve ark, 2009) devam eden bir RKC bu yan etkinin meydana gelip gelmediğini göstermiştir (Bizikova ve ark, 2010; Reme ve Dufour, 2008). Bununla birlikte, bu tür atrofojenik etki nedeniyle, topikal glukokortikoidlerin, likenleşmiş kronik cilt lezyonlarının incelmeye neden olduğu şimdilik söylenebilir.

Topikal glukokortikoidlere bir alternatif olarak,% 0.1 takrolimus merheminin (Protopic, Astellas Pharma, Tokyo, Japonya), özellikle lokalize Ad'li köpeklerde etkili olduğu gösterilmiştir (Bensignor ve Olivry, 2005; Marseille ve ark, 2004). Takrolimus merheminin etkinliği en yüksek olduğu zaman belirtileri kontrol etmek için gerektiğinde uygulama sıklığının azaltılmasıyla 1 hafta boyunca günde iki kez kullanılmalıdır. Ad'li insanlarda olduğu gibi, takrolimus uygulaması hafif tahrişe neden olabilir (Bensignor ve Olivry, 2005). Bir önceki bölümde belirtildiği gibi, takrolimus merheminin klinik yararının nispeten yavaş başlangıcı, bu

formülasyonun akut Ad alevlenmelerini tedavi etmek için uygun olmadığını göstermektedir (Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.8.2. Oral glukokortikoidler veya siklosporin ile tedavi

Klinik çalışmaların sistematik incelemeleri, köpeklerde Ad'nin tedavisi için oral glukokortikoidler ve siklosporinin (Olivry ve ark, 2010; Steffan ve ark, 2006) etkinliğini göstermiştir. Bu gibi oral ilaçlar özellikle lokalize olmayan Ad'li köpekler ve diğer alevlenme faktörleri tanımlanıp ortadan kaldırıldığı zamanlar için uygundur. Klinik yararın başlangıcı, glikokortikoidlerle siklosporine göre daha erken ortaya çıkmaktadır.

Yukarıda tartışıldığı gibi, oral glukokortikoidler (örneğin prednizon, prednizolon, metilprednizolon) günde bir ila iki kez yaklaşık 0.5 mg / kg'da başlamalı ve daha sonra, işaretleri azaldıkça, yaşam kalitesini iyi tutmak ve yan etkileri en aza indirmek için gereken en düşük doza düşürülmelidir (Olivry ve ark, 2010). Oral glukokortikoidlerin yan etkileri yaygındır (örneğin poliüri, polidipsi, polifagji, idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlık) ve uygulama dozu ve süresi ile orantılıdır. Uzun süreli glukokortikoid kullanımının aynı zamanda kalsinoz kutise neden olabileceğini ve demodicosis predispozisyon oluşturabileceği unutulmamalıdır (Olivry ve ark, 2010). Yüksek dozla ilişkili iltihap, hasta sahiplerinin alerjik belirtilerin alevlendiğine inanmalarına neden olabilir, bu nedenle topikal veya oral glukokortikoidlerin kullanım sıklığını uygunsuz bir şekilde artırmalarına yol açabilir. Şu anda, olumsuz etki riski nedeniyle, uzun süre etkili enjekte edilebilir glukokortikoidlerin kullanılması, hastanın oral yoldan tedavi edilememesi durumunda önerilmemektedir (Olivry ve ark, 2010).

Ad'nin klinik belirtilerini kontrol etmek için gereken oral glukokortikoidlerin dozunu azaltma girişiminde, veteriner hekimlerin steroidin yan etkilerinden koruyucu bir etkiye sahip olabilecek ek ilaçların veya takviyelerin aynı anda uygulaması gerekmektedir.

Örneğin, bir erken çapraz çalışmada, antihistaminik trimeprazin ve glukokortikoid prednizolon [Vanectyl-P (Temaril-P), Pfizer Animal Health, Kirkland, Canada] kombinasyonunun tek başına verilen trimeprazin veya prednizolondan daha yüksek bir antipruritik etkinliğe sahip olduğunu bildirmiştir (Paradis ve ark, 1991). Bu gibi steroid koruyucu etkinin diğer antihistaminikler ile görülüp görülmeyeceği henüz belirlenmemiştir.

Benzer şekilde, bir RKÇ, belirli bir sıvı EFA takviyesinin (Viacutan Plus, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Almanya) günlük olarak uygulanmasının, köpeklerde pruritusu kontrol

etmek için gereken prednizolon dozunun düşürülmesine izin verdiğini kanıtlamıştır (Saevik ve ark, 2004). Prednizolon dozundaki istatistiksel olarak anlamlı azalma yaklaşık 2 ay sonra meydana geldi. Benzer glukokortikoid koruyucu etkilerinin diğer EFA takviyeleriyle veya zenginleştirilmiş diyetlerle görülüp görülmediği bilinmemektedir.

Son olarak, bir RKÇ, bir Çin bitkisel takviyesinin (Phytopica, Intervet-Schering Plough Hayvan Sağlığı, Milton Keynes, İngiltere), orta ila ağır Ad'li köpekleri tedavi etmek için gereken metilprednizolon dozunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmasına izin verdiğini göstermiştir (Schmidt ve ark, 2010)

Modifiye siklosporin (Atopica, Novartis Animal Health, Basel, İsviçre) günde bir kez 5 mg / kg dozajda başlanmalı ve bu dozajda işaretlerin ciddiyeti tatmin edici bir şekilde azalınca kadar devam edilmelidir. Tatmin edici iyileşmeye ulaşıldıktan sonra, ilaç kullanım aralıklarının arttırılmasıyla (örneğin, her günden diğer günlere kadar) veya günlük dozu yarı yarıya düşürerek doz azaltılmalıdır. Klinik belirtilerde %75'i aşan bir iyileşme elde edildikten sonra doz haftada ikiye düşürülerek ya da orijinal doz %75 oranında azaltılarak kullanılabilir (Olivry ve ark, 2010; Steffan ve ark, 2006). Diğer doz azaltıcı rejimler de yararlı olabilir, ancak bunlar tam olarak test edilmemiştir. Siklosporin uygulamasına başladıktan sonra normal olarak tatmin edici klinik yararın başlangıcı dört ila altı haftadan önce beklenemez. Sonuç olarak, bu süreden önce ilaca verilen yanıt değerlendirilmemeli ve tedaviye başladıktan en az 1 ay sonra doz ayarlaması yapılmamalıdır. Klinik belirtinin iyileşme hızını arttırmak için, siklosporin uygulamasının ilk 2 haftası boyunca kısa bir oral glukokortikoid kürü uygulaması faydalı olabilir. Siklosporin tedavisine başladıktan sonra küçük yan etkiler (örneğin kusma, diyare) sık görülür; çoğu, bu ilacın daha fazla uygulanmasından sonra kendiliğinden iyileşir (Olivry ve ark, 2010; Steffan ve ark, 2006). Eşzamanlı uzun süreli oral siklosporin ve glukokortikoid uygulamalarının – özellikle her iki ilacın daha yüksek dozlarında, güçlü bir bağışıklık baskılanması, dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Derinin veya diğer organların potansiyel olarak ciddi fırsatçı enfeksiyonlarının gelişmesi için daha yüksek bir risk ile sonuçlanma olasılığı yüksektir (Olivry ve ark, 2010).

2.4.2.1.8.3. Deri altı interferonlarla tedavi

İki RKÇ, Japonya'da Ad'li köpeklerin tedavi edilmesinde rekombinant köpek gama interferonunun (Interdog, Toray Industries, Tokyo, Japonya) etkinliği kanıtlamıştır. Önerilen etkin dozajlar cilt altı, 4 hafta boyunca haftada üç kez, sonra haftada bir kez 5000-10.000 birim

/ kg'dir. Yan etkiler minimal olarak gözlenmiştir(Iwasaki ve Hasegawa, 2006; Yasukawa ve ark, 2010). Biri RKÇ olmak üzere iki çalışma, rekombinant feline omega interferonun (Virbagen Omega, Virbac, Carros, Fransa) deri altından enjeksiyonlarının, Ad'li köpekleri tedavi etmede bazı klinik etkinlikleri olabileceğini düşündürmektedir. 6 ay boyunca enjeksiyon başına bir ila dört milyon ünite önerilen dozların iyi tolere edildiği görülmüştür. Köpeklerde rekombinant kedi omega interferonun tekrarlanan enjeksiyonlarının bu heterolog proteine karşı bir konakçı immün tepkisine yol açıp açmadığı ve ardından bu biyolojik ilacın etkinliğinde artan bir azalma olduğu bilinmemektedir. Bu müdahale için başka öneriler, daha büyük ve daha uzun klinik çalışmaların performansını beklenmelidir (Carlotti ve ark, 2004; 2009).

2.4.2.1.9. Kronik köpek Ad tedavisi için çok az veya hiç yararı olmayan müdahaleler

Bir grup olarak, birinci (sedatif) ve ikinci (düşük sedatif) kuşak oral tip 1 histamin reseptörü ters agonistlerinin (tip 1 antihistaminikler) kronik cilt lezyonu olan köpeklerde klinik yararı olma olasılığı düşüktür (Olivry ve ark, 2010). Tip 1 antihistaminiklerin bu düşük etkinliği, Ad köpek derisi kronik lezyonlarının kalıcılığındaki histamin ve / veya tip 1 histamin reseptörlerinin uygun olmamasından kaynaklanabilir. Alternatif olarak, klinik fayda eksikliği, uygun olmayan dozajlara, uygulama sıklığına veya kullanılan antihistamin tipine bağlı olabilir. Örneğin klemastin, neredeyse yirmi yıldır kullanılan tip 1 bir antihistaminiktir, ancak son zamanlarda biyoyararlanıma sahip olmadığı ve köpeklerde oral kullanımdan sonra etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Hansson, 2004). İkna edici klinik denemelerin yokluğunda, veteriner hekimler tip 1 antihistaminikler kullanmak isterlerse, reçetelerini köpeklerde intradermal histamin enjeksiyonlarının gözle görülür şekilde inhibe edici etkisi olan ilaçlarla sınırlandırmalıdır. Günümüzde kanıtlanmış etkiye sahip antihistaminikler, hidrosizin (günde iki kez 2 mg / kg) (Bizikova ve ark, 2008) ve setirizindir (günde bir kez 0.5-1.0 mg / kg) (De Vos ve ark, 1987). Antihistaminikler, H1 reseptörlerini, derhal alerjik reaksiyonlar sırasında histamin salınmadan önce etkin olmayan bir durumda tutmak için önerilen dozajda her gün önleyici olarak verilmelidir. Tip 1 antihistaminikler, hafif cilt lezyonları veya kaşıntı belirtileri olan köpekler için daha uygun olabilir. Antihistaminikler, tek bir ilaç olarak verildiğinde grup olarak etkili görünmese de, tip 1 antihistaminiklerden hidrosizin ve klorfeniramin maleat (Histacalmine, Virbac, Carros, Fransa) kombinasyonunun Ad'li köpeklerde klinik olarak yararlı olduğu bildirilmiştir (Ewert ve Daems, 2001). Diğer

antihistaminik kombinasyonların da benzer bir etkinlik gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir.

Yukarıda tartışıldığı gibi, tip 1 antihistaminik olan trimeprazinin potansiyel glukokortikoid koruyucu etkisinin kanıtı vardır (Paradis, 1991). Bu tip bir fenomenin diğer tip 1 antihistaminikler ile görülüp görülmeceği belirlenmemiştir. Klinik çalışma sonuçları, bazı tip 1 antihistaminiklerin, Ad'li köpeklerde tatbikatlarının bir yan etkisi olarak sedasyonu indükleyebileceğini göstermektedir (Olivry ve ark, 2010). Bu olumsuz olay, Ad'li bazı köpeklerde bu ilaç sınıfında görülen küçük yarardan sorumlu olabilir ve özellikle kaşıntı ile ilişkili rahatsız edici uyku düzenine sahip köpeklerde faydalı olabilir (Nuttal ve McEwan, 2006; Plant, 2008). Bununla birlikte, bir çalışmada, difenhidraminin köpeklerde sınırlı sedasyon potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Hofmeister ve Egger, 2005).

Oral pentoksifilin ve misoprostolün antialerjik etkinliği olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (Olivry ve ark, 2010). Düşük faydaları, nispeten yüksek maliyetleri ve yan etkileri nedeniyle, bu ilaçlar Ad'li köpekleri tedavi etmek için ilk sıradaki ilaçlar olarak kullanılmamalıdır. Yeni bir klinik çalışma, Ad köpeklerinde çift siklooksijenaz ve 5 - lipoksijenaz inhibitörü tepoxalinin (Zubrin; Intervet - Schering low Plough Animal Health, Boxmeer, Hollanda) etkinliğini test etmiştir. Bu deneme sırasında köpeklerin çoğunda görülen prurit ve cilt lezyonlarındaki çok sınırlı gelişmeler, bu ilacın Ad'li köpeklerin tedavisi için fazla bir avantaj sağlayamayacağını göstermektedir. Ayrıca, gastrik veya duodenal ülserasyona neden olma riski taşıyan, steroid olmayan bir anti-enflamatuar ajan ve glukokortikoidlerin kombinasyonundan da kaçınılmalıdır (Hanifin ve ark, 2002).

Son zamanlarda yapılan bir sistematik derleme lökotrien inhibitörleri, dekstrometorfan ve kapsaisin Ad'li köpekleri tedavi etmede çok düşük veya hiç etkisinin bulunmadığına dair kanıtlar olduğunu doğruladı (Olivry ve ark, 2010). Sonuç olarak, bu ilaçlar bu hastalığı olan köpekleri tedavi etmek için kullanılmamalıdır.

2.4.2.2. İşaretlerin tekrarını önlemek için stratejiler uygulamak

2.4.2.2.1. Alevlenme faktörlerinin önlenmesi

Bilinen alevlenme faktörlerinin önlenmesi, Ad'li hastalarda belirtilerin tekrarını önlemek için en uygun stratejidir. Yukarıdaki bölümlerde tartışıldığı gibi, köpeğin, aşırı duyarlı olduğu maddeler içermeyen bir diyetle sürdürülmesi, etkin bir pire kontrolü uygulanması ve provokatif

çevresel veya mikrobiyal alerjenlerle temasın azaltılması, her yerde ve mümkün olduğunda ideal olacaktır.

2.4.2.2.2. Koruyucu farmakoterapi

Ad'li insanlarda, Ad'nin alevlenmelerinde art arda etkilenen deri alanlarına topikal glukokortikoidler ve takrolimusun proaktif aralıklı uygulamalarının yüksek yararı, maliyet etkinliği ve düşük riski olduğuna dair kanıtlar vardır (Hanifin, 2002; Paller, 2008). Potansiyel antienflamatuar ilaçların iyileşmiş cilt üzerine aralıklı olarak uygulanması, Ad cilt lezyonlarının alevlenmelerini geciktirdiği veya önlediği belirlenmiştir. Benzer bir stratejinin Ad'li köpeklerde eşit derecede etkili olup olmayacağı şu anda belirlenmemiş, ancak muhtemel fayda, düşük risk ve düşük maliyet nedeniyle, bu gibi müdahaleler tekrarlayan orta veya şiddetli Ad'li köpeklerde göz önünde bulundurulmaya değerdir.

Teorik olarak diğer ilaçların (örneğin, tip 1 antihistaminikler, diğer immünomodülatörler) veya takviyelerin (örneğin, Çin bitki karışımları, EFA, vb.) proaktif olarak verilmesi, daha önce belirtilenler remisyona girmiş bir köpekte Ad'nin klinik alevlenmelerinin tekrarlanmasının önlenmesine yardımcı olabilir. Böyle bir kavramın fayda ve maliyet etkinliği klinik uygulamada henüz test edilmemiştir.

2.4.2.2.3. Alerjene özgü immünoterapi

Allerjene özgü immünoterapi (ASIT), daha sonra neden olan alerjene maruz kalmayla ilişkili semptomları hafifletmek için alerjik bir hastaya artan miktarda alerjen ekstresi verilmesidir (Bousquet ve ark, 1998; Olivry ve ark, 2001). Subkutan ASIT'in köpeklerde Ad belirtilerini azaltmak için etkili ve güvenli görüldüğü belirlenmiştir Olivry ve ark, 2010). Önceki incelemede önerildiği gibi (Griffin ve Hillier, 2001), ASIT, IDT ya da IgE serolojisi neticesinde hastalığa neden olabilecek ya da katkıda bulunabilecek alerjenlerin identifikasyonu yapılarak Ad tanısı konmuş köpeklerde uygulanmalıdır. Ek olarak, semptomatik antienflamatuar tedavi etkisiz olduğunda, potansiyel olarak kabul edilemez yan etkiler (örn. Glukokortikoidler) olduğunda, uzun süre boyunca tedaviyi sürdürmek pratik olmadığına ya da mevsimsel hastalığı olan köpeklerde etkili olması nedeniyle ASIT kullanımı endikedir.

Yukarıda yazıldığı gibi, ASIT'e verilen yanıtın IDT veya seroloji tarafından seçilen alerjenleri kullanarak üstün olduğuna dair net bir kanıt bulunmadığından, yaygın çevresel

alerjenlere aşırı duyarlılığı belirlemek için alerjene özgü intradermal veya IgE serolojik testlerini kullanabilirler. ASIT preparatlarına dahil olmak için, tanımlanan alerjenler klinik belirtilerin alevlenme düzenlerine uymalı ve klinik geçmişe ve coğrafi bölgeye bağlı olarak muhtemel maruz kalma olmalıdır.

ASIT ile altı ila on iki ay boyunca tedavi edilen Ad'li köpeklerin yaklaşık %50 ila %80'inin klinik olarak bir iyileşme ve/veya antienflamatuar veya antipruritik ilaç kullanımında bir azalma sergilemesi beklenir (Loewenstein ve Mueller, 2009). Günümüzde ASIT protokolünün geleneksel tedavi yöntemlerine karşı net bir avantajı vardır (Olivry ve ark, 2010). En önemlisi, enjeksiyon sıklıkları ve enjekte edilen miktarlar, gözlenen klinik iyileşmeye ve advers olayların varlığına bağlı olarak (örneğin her enjeksiyondan pruritte artışlar) her hasta için uyarlanmalıdır. ASIT etkisindeki gecikme nedeniyle, ASIT'in etkili olacağına karar verilene kadar iyi yaşam kalitesini sürdürmek için gerektiğinde antienflamatuar ilaçlar geçici olarak verilmelidir. Şu anda, topikal veya sistemik antienflamatuar ilaçların eşzamanlı olarak uygulanmasının, köpeklerde ASIT'in klinik yararını değiştirdiğini gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Klinik fayda başlangıcı aylar boyunca ortaya çıkmayabileceğinden, etkinliğini doğru bir şekilde değerlendirmek için ASIT en az 1 yıl sürdürülmelidir.

2.4.2.2.4. Sublingual İmmünoterapi

Sublingual immünoterapi (SLIT) veya “alerji damlaları”, oral mukoza yoluyla alımını artıran ve alerji testindeki pozitif reaksiyonlara dayanarak her hasta için tipik olarak özelleştirilmiş olan bir araçta gliserin bazlı özütlerle formüle edilerek son zamanlarda kullanılan bir alerjen immünoterapi şeklidir. Atopik köpekler için alerji testine dayanan SLIT'in etkinliğini gösteren birkaç çalışma vardır (DeBoer ve ark, 2010; DeBoer ve Morris, 2012).



Resim 9. SLIT uygulaması (Sandra, 2015)

Aeroallerjenler, bir pompa dağıtıcısı aracılığıyla, dilin altında ve çevresinde doğrudan mukozaya uygulanacak şekilde formüle edilir ve uygulanır(Şekil 9).Bu alerjenler, oral mukozadan, özel oromucosal dendritik hücreler tarafından alım ve işleme ile emilir

SLIT, Avrupa'da insan alerjilerini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yakın zamanda ABD'de hayvanların tedavisi için kullanılabilir hale gelmiştir. Enjeksiyona tolerans göstermeyen hayvanlarda uygulama konusunda ciddi avantaja sahiptir. Ayrıca gliserin, pek çok köpeğin sevdiği hafif tatlı bir tat verir (Sandra, 2015).

Dozajlama için tipik olarak önerilen protokol belirsizdir.Şu anda, birkaç SLIT tedarikçisi kendi formülasyonlarını farklı protokollerle sunmaktadır. Ancak 1 yıllık bir terapi denemesi önerilir, ideal toplam tedavi süresi şu anda bilinmemektedir (Sandra, 2015).

Güvenlik ve yan etkiler açısından SLIT çok güvenli gibi gözükmemektedir ve en sık görülen yan etki yüze sürtünme, kaşıntıda geçici kötüleşme ve 1 ila 2 hafta içinde kendiliğinden düzelebilen gastrointestinal işaretlerdir. Semptomlar devam ederse, yan etkilerin yönetilmesine yardımcı olmak için program değiştirilebilir.

Ticari bir ürüne (Heska Allercept Terapi Düşürmeleri, heska.com) eşdeğer bir formülasyon ve dozaj programı kullanan, kontrolsüz bir açık SLIT klinik araştırması (Heska Allercept Terapi Damlaları, heska.com), enjekte edilebilir immünoterapiye benzer bir etkinlik göstermiştir. Daha önce enjeksiyon immünoterapisine cevap vermeyen köpekler SLIT'e olumlu cevap vermiştir (DeBoer ve ark, 2010; DeBoer ve Morris, 2012).

SLIT'in gerçek etkinliğini belirlemek ve belirli bir formülasyonun, dozun veya uygulama programının Ad kontrolünde üstün olup olmadığını göstermek için gelecekteki kontrollü denemelere ihtiyaç vardır.

Terapotik Yaklaşım & Etkinlik Kanıtı Ad, etkilenen hayvanların ve onların sahiplerinin yaşam kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olan, iyileştirilemeyen bir hastalıktır. Evrensel bir tedavi yoktur; Bu nedenle, hastanın yaşam kalitesi, tedaviye yanıt, olası yan etkiler, hasta sahibinin uyumu ve ilaç masraflarına dayanarak, mümkün olduğunca erken, etkili ve güvenli bir bireyselleştirilmiş multimodal tedavi planı oluşturmak çok önemlidir.

Son sistematik kanıta dayalı etkinlik incelemeleri (Tablo 8) ve Canin Ad'deki Uluslararası Görev Kuvveti'nin yayınlanmış kılavuzları, hastanın akut bir alevlenme geçirip geçirmediğine veya kronik olup olmadığına bağlı olarak terapötik müdahalelere yönelik yeni yaklaşımlar sunmaktadır (Olivry ve Mueller, 2003; Olivry ve ark, 2010).

Tablo 8. Köpek atopik dermatit tedavisi için kanıta dayalı tıp önerileri (Olivry ve Mueller 2003; Olivry ve ark, 2010b; Olivry ve Bizikova 2013)

Yüksek kaliteli kanıt
<ul style="list-style-type: none">○ Oral glukokortikoidler○ Oral siklosporin
Orta kalite kanıtı
<ul style="list-style-type: none">○ Derialtı alerjene özgü immünoterapi○ Topikal hidrokortizon akeponat○ Topikal triamsinolon○ Topikal takrolimus○ Oral esansiyel yağ asitleri (steroid koruyucu ajan olarak)○ Oral Çin bitkisel tedavisi (steroid koruyucu ajan olarak)○ Oral pentoksifilin○ Oral misoprostol
Düşük kaliteli kanıt

- Enjekte edilebilir interferon omega
- Budesonide açık saç kremi
- Topikal siklosporin nano emülsiyonu
- Oral feksofenadin
- Oral mastinib
- Esansiyel yağ asidi içeren diyetler
- Topikal hidrokortizon akeponat (haftada iki gün aralıklı tedavi olarak)

Tablo 9. 2010 ICAdA Atopik Dermatit Tedavisi Kılavuz İlkelerinden Temel Tavsiyeler
(Olivry ve ark, 2010a)

Atopik dermatitin akut alevlenmelerinin tedavisi

Alevlenme faktörlerinden kaçınma:

Düzenli pire kontrolü

Gıda alerjenlerinin değerlendirilmesi

Çevresel faktörlerin tanınması ve önlenmesi (örn. sıcaklık, nem, iritan ve alerjenler)

Sekonder *malessezia* ve *stafilokok* enfeksiyonlarının tanınması ve tedavi edilmesi

Yumuşatıcı ve kaşıntı giderici şampuanlarla yıkanma

Esansiyel yağ asitleri ile diyet takviyesi veya esansiyel yağ asidi ile zenginleştirilmiş diyetleri besleme

Topikal glikokortikoidler (örn. Hidrokortizon ya da triamsinolon)

Oral glikokortikoidler

Topical takrolimus

Oral siklosporin

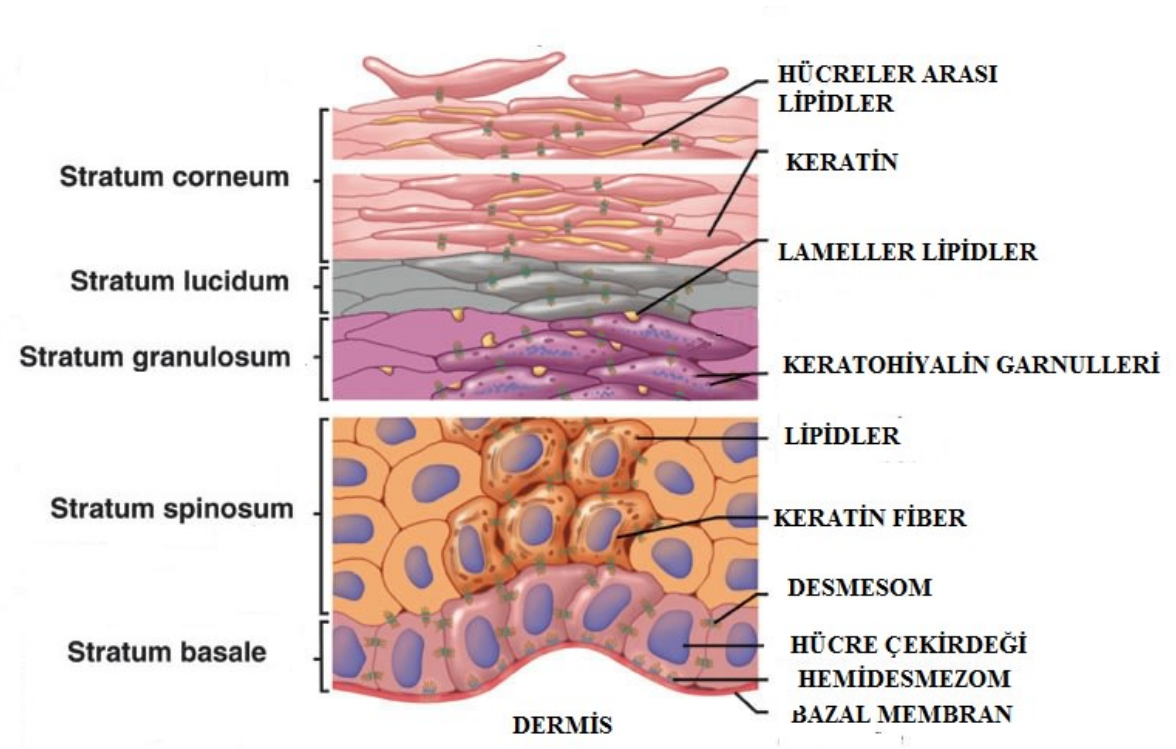
Allerjen spesifik immunoterapi

Tablo 10. Köpeklerde Ad tedavisi için kullanılan ilaçlar ve dozları (Sandra, 2015)

ETKEN	MARKA ADI	DOZ	ANAHTAR KELİMELER
TOPIKAL GLUKOKORTİKOİDLER			
0.015% Triamsinolon asetonid	Genesis spray (virbacvet.com)	Topikal 12-24 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• Akut ateşler ve lokalize lezyonlar için belirtilmiş• Kısa süreli kullanım için en uygun (7-14 gün)• Olumsuz etkiler arasında kutanöz atrofi ve kalsinoz cutis
Hidrokortizon aseponat	Cortavance spray (virbac.ca)	Topikal 12-24 saatte bir	
Betametazon valerat	Otomax (merck-animal- health-usa.com)	Topikal 12-24 saatte bir	
Mometazon furoat	Mometamax (merck- animal-health-usa.com)	Topikal 12-24 saatte bir	
ORAL GLUKOKORTİKOİDLER			
Prednisone ya da prednisolon	Generic formulations	Başlangıç dozu: 0.5–1 mg/kg oral 12 saatte bir Hedef doz: 0.25–0.5 mg/kg oral 48 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• Akut ateşler için endikedir• Hızlı etkilidir.• Geniş, nonspesifik anti-inflamatuar yanıt• Birçok potansiyel yan etki
KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ			
Siklosporin	Atopica (us.atopica.com)	5 mg/kg oral 24 saatte bir Hedef doz:Hastalığın klinik görüntüsüne göre azaltılarak bulunur.	<ul style="list-style-type: none">• Uzun vadeli yönetim için endikedir.• Klinik iyileşme gözlemlenmek 4-6 hafta sürebilir• Akut ateş tedavisi için uygun değildir• En sık görülen yan etkiler gastrointestinal belirtilerdir.
Takrolimus 0.1% krem	Protopic (protopic.com)	Topikal 12-24 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• Lokalize lezyonlar için endikedir.• Kısa süreli kullanım için güvenli olduğu görülmektedir.
PROSTAGLANDİN E1 ANALOĞU			
Misoprostol	Cytotec (pfizer.com)	5 mcg/kg oral 8 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• İlişli etki
ANTİHİSTAMİNİKLER			
Feksofenadin	Allegra (allegra.com)	18 mg/kg oral 24 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• Hafif pruritus için faydalıdır• Kombine tedavinin bir parçasıdır.• Önleyici rol• Glukokortikoidler için koruyucu maddeler• Akut ateşler için uygun değildir
Hidroksizin	Generic formulations	2 mg/kg oral 12 saatte bir	
Hidroksizin + klorfeniramin	Histacalmine(virbac. com)	(20.9 mg + 0.7 mg)/10 kg (bölünmüş) oral 12 saatte bir	
Setirizin	Zyrtec (zyrtec.com)	0.5–1 mg/kg oral 12 saatte bir	
ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ			
Yüksek yoğunluklu balık yağı (EPA ve DHA)	Generic formulations	300 mg/4.5 kg (10 lb) oral 24 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• Deri ve tüy kalitesini iyileştirmek ve kaşıntıyı azaltmak için herhangi bir EFA kombinasyonu, dozu, oranı veya formülasyonunun üstün etkinliği olduğuna dair mevcut kanıt yok
JANUS KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ			
Oklasitinib Maleat	Apoquel (zoetisus.com)	0.4–0.6 mg/kg oral 12 saatte bir, 2 hafta: sonra 24 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• Akut ateş ve uzun süreli tedavi için endikedir• Kaşıntı kontrolü için hızlı etki başlangıcı (24 saat içinde)• En sık görülen yan etkiler gastrointestinal belirtilerdir.• Ciddi enfeksiyonları veya neoplazisi olan köpeklerde kontrendikedir• Enfeksiyon, demodikoz ve neoplastik durumlara yatkınlığı artırabilir
İMMUNOTERAPİ			
Subkutanöz Allerjen Spesifik İmmunoterapi		Çeşitli protokoller vardır. Her hastanın dozajını ve zamanlamasını ayarlanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none">• Çok spesifik hedeflenmiş etki• Yavaş etki başlangıcı (12 aya kadar)• Akut ateşler için kullanışlı değildir• En sık görülen yan etki pruritusun kötüleşmesidir.
Sublingual immunoterapi	Heska Allercept Therapy Drops (heska.com)	Pompa doğrudan oral mukoza üzerine, altında ve dilin etrafında, 12 saatte bir	<ul style="list-style-type: none">• En sık görülen yan etkiler yüzde dejenerasyon, pruritusun kötüleşmesi ve gastrointestinal belirtilerdir

2.5. Derinin Tanımı

Deri terminolojik manada dışarıdan vücuda yönelik sarıcı-kuşatıcı duyu organı olarak oldukça mühim role sahip durumdadır. Yapı olarak 1-4 mm kalınlığında, vücudun tamamını saran, vücudun en büyük ve ağır organıdır. Üstlendiği termoregülasyon görevi ile vücutta ısı dengesini sağlar.



Şekil 1. Derinin katmanları (WEB_1).

2.5.1. Derinin Yapısı

Deri yapısal olarak 3 farklı kattan meydana gelir:

Epidermis: Deriyi dış etmenlerden koruyan aynı zamanda rejenerasyon yeteneği ile yenilenmeyi sağlayan derinin en dış tabakasıdır.

Dermis: Anatomik olarak ter bezlerini, yağ bezlerini ve kıl foliküllerini barındıran derinin ortadaki tabakasıdır.

Hipodermis: Yağ dokudan meydana gelen, yalıtım ve enerji görevini üstlenen derinin en alt tabakasıdır.

2.5.1.1. Epidermis

Epidermis, bazal membran (kompleks yapışkan madde) üzerine yerleşerek bazal membran epidermisinin, dermise yapışmasını sağlar. Aynı zamanda doğrudan kanlanması olmayan epidermise, oksijen ve besin maddelerinin geçmesini sağlayan bir filtre işlevi görür.

Epidermis büyük oranda keratinosit adı verilen hücrelerden meydana gelmektedir. Keratinositler bazal katmanda oluşur ve üst tabaklara göç ederler. Bu esnada keratinizasyon adı verilen hücrelerde keratin birikimi meydana gelir ve göç sonunda bu hücreler çekirdeklerini kaybederek ölmeye başlar. Ölen hücreler sıkışarak stratum korneum oluşturur. Zamanla bu ölü hücreler soyularak dökülür. Bu olaya deskomasyon adı verilir.

Epiderminin yüzeyi koruyucu tabaka ile kaplıdır. Epiderminin kalınlığı, cinsiyet ve vücut yüzeyine bağlı olarak değişir. Bunlar:

Stratum bazale (bazal hücre katmanı): Doğurucu kat olarak nitelendirilebilecek bu katman bir sıra canlı silindirik hücre yapısından meydana gelmektedir. Aynı zamanda bu hücreler arasında deri pigmentasyonunu sağlayan melanini üretmekle görevli hücreler de bulunur.

Stratum spinosum: Birbirlerine prostoplazmik uzantılarla bağlı 6-7 sıra polygonal hücrelerden meydana gelen katmandır.

Stratum granulosum: *Stratum spinosum* üzerinde yer alan ve kısmen atrofiye olmuş hücrelerden meydana gelen katmandır. Hücreler arasında prostoplazmik bağlantılar bulunmaz.

Stratum lucidum: Tamamı çekirdeklerini kaybetmiş yassı hücrelerde oluşmuş, *Stratum granulosum*'un üstünde, yer alan katmandır.

Stratum corneum (boynuzsu katman): *Stratum lucidumun* üzerinde lameller yapıya dönüşmüş, çekirdeksiz ve ölü hücrelerin oluşturduğu yapıdır. Bu katmandaki hücre sayısı, yaş ve vücut bölgesine göre değişiklik gösterir. Hücreler arası bağlar gevşek ve hücreler ölü(keratin) olduğu için sürekli dökülmeler meydana gelmektedir (Şekil 1). Bu döküntüler neredeyse hiç farkedilmeden meydana gelir. *Stratum corneum* koruyucu bariyer görevindedir ve bu yapı bozulduğunda koruyuculuk da ortadan kalkar.

En üst katta yer alan, tamamen çekirdeksiz, ölü hücrelerden meydana gelmiş Cilt görünümünü büyük ölçüde belirleyen epidermisin korunması, sağlığı, bütünlüğünün muhafazası bütün cilt yapısını ve fonksiyonlarını da etkiler. Bu kattaki kıvrımlar ve dizilimdeki farklılıklar dermal papillaları meydana getirir. Dizilim travma olasılığı yüksek yerlerde daha da kalınlaşarak fiziksel bariyer görevi görür. Farklı dizilimler ayrıca insanlarda parmak izi oluşumunda da etkilidir.

Bazal membranı oluşturan kompleks ve yapışkan bir madde, katlar arasında yapışmayı sağlar.

Epidermis dermise ince fibrillerle (küçük lif) bağlanmıştır.

Epidermiste dört hücre vardır. Bunlar:

→ Keratinosit: Bu hücreler epidermisin %80'ini oluşturan ektodermal hücrelerdir.(Dış hücre tabakası.

→ Melanositler: Epidermal (epidermisle ilgili) hücrelerin % 1 bu hücrelerden meydana gelmiştir. Epidermisin bazal membranında bulunmaktadır. Melanin pigmenti sentezleyerek deriye spesifik rengini verir. Ayrıca vücudu zararlı ultraviyole ışıklardan korumakla görevlidir..

→ Langerhans hücreleri: Epidermal hücrelerin % 4'ü bu hücrelerden meydana gelmektedir ve derinin yerleşik savunma hücreleridir. Kutanöz yolla vücuda giren antijenleri yakalar ve lenf bezlerine ileterek lenfosit aktivasyonunu başlatır ve gerekli bağışıklık sistemi cevabının oluşmasını sağlar

→ Merkel hücresi: Sitoplazmasında yoğun granüller içeren ve mekanoreseptör(duyu) görevi olarak özelleşmiş hücrelerdir.Bu hücreler genellikle el içi ve ayağın altında kalın deride bulunur.

→ Dezmozom: Hücreler arası bağlantıyı sağlayan, mekanik direnci artıran yapılara verilen isimdir.

2.5.1.2. Dermis (Kutis)

Yapısını bağ dokunun oluşturduğu, epidermisin altında konumlanmış deri katmanıdır. Yapı olarak epidermisten daha kalın ve bu yapıyla iç içe geçmiş halindedir. Dermis katmanında hücreler epidermisdeki gibi düzenli değildir. Burada deri yüzeyine paralel seyreden ve demetler halinde rastlanan kollegen bağ dokusu lifleriyle bu lifler arasında şeritler hâlinde görülen elastiki lifler ve aralarında gelip yerleşmiş değişik hücreler ana çatıyı teşkil eder. Bu katta yer alan bağ doku lifleri elastikiyette önemli bir rol üstlenir. Serbest yağ dokusu, kan ve lenf damarı

ağları kıl kökleri, sinir uzamları, yağ ve ter bezleri bu katın yapısında bulun diğer elemanlardır. Dermis katındaki bu yapılar derinin fizyolojik dengesi adına kullanılmaktadırlar.

Yaşlanma deride incelmelere, su ve yağ miktarında azalmaya, elastik lif ve kologenlerde azalmayla ilişkili olarak elastikiyet kaybına neden olmaktadır.

2.5.1.3. Hipodermis

Hipodermis derinin en alt tabakasıdır. Bu katman yağ hücreleri bakımından oldukça zengindir. Kaba ve gevşek yapısı kan damarları ve karbonhidrat açısından oldukça zengin olması cildin beslenme deposu olmasına sebep olur. Ayrıca kalın yağ tabakası ile soğuğa karşı izolasyon ve fiziksel etkilere karşın tampon görevi görür. Hipodermisin kalınlığı beslenme şartlarına göre değişmektedir.

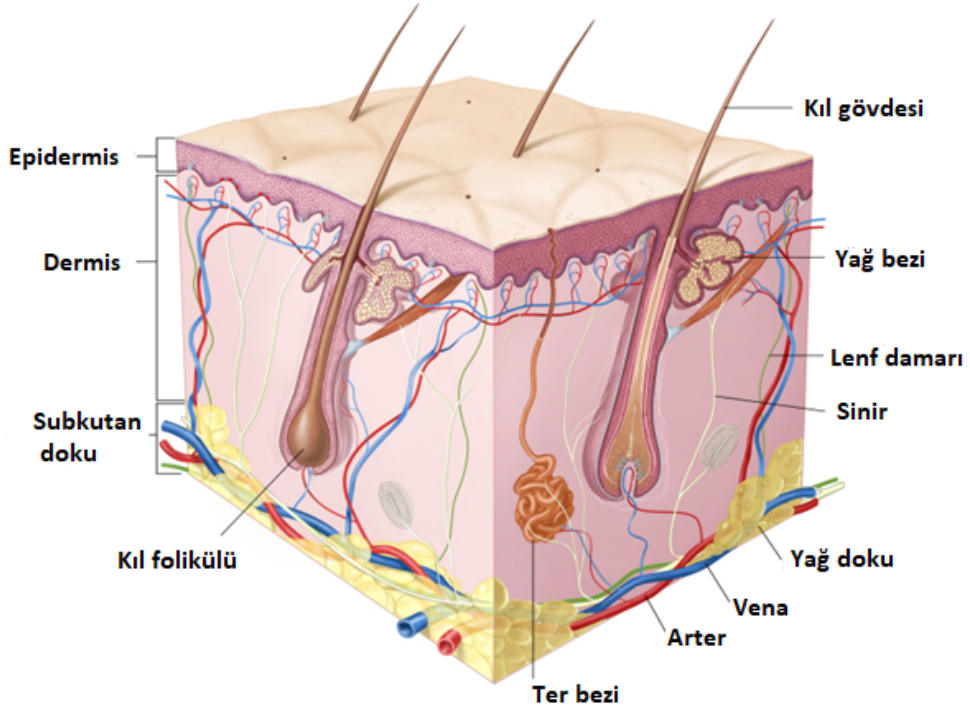
2.5.1.4. Deri Ekleri

Kıl: Kıl folikülünden köken alan yapılarıdır. Vücudun farklı bölgelerinde farklı uzunlukta olabilir.

Yağ bezleri: Kıl foliküllerinden gelişen neredeyse tamamı sebositlerden meydana gelen yapılarıdır. Derinin fizyolojik yapısı için ihtiyaç duyulan sebum bu yapılarından salgılanır. Androjenlerin etkisi altındaki bu bezler cildin kurummasını engeller ayrıca antibakteriyel ve antifungal özellikleri de vardır.

Sinirler: Deri oldukça geniş bir sinir ağı ihtiva eder. Bu sinir lifleri his duyusu için özelleşmişlerdir. His duyularının birçoğu, bu özelleşmemiş sinir uçları ile iletilir. Fakat bazı gelişmiş sinir uçları, basınç ve ısıyı da iletebilir. Sadece deriye özel olan bir his duyumu ise kaşıntıdır. Kaşıntı epidermiste ağrı reseptörlerinin (uçları) uyarılması ile olur. Dermisteki reseptörler uyarılırsa oluşan cevaba ağrı adı verilir. Küçük bir uyarı ile başlayan kaşıntı uyarının şiddeti arttıkça acıya dönüşebilir.

Kan damarları: Kan damarları esas olarak termoregülasyonda rol oynarlar. Derinin oksijen tüketimi çok az olmasına rağmen kan damarları çok gelişmiştir. Kan dolaşımı, temel olarak sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir.



Şekil 2. Deri kesiti ve deri ekleri (WEB_2).

2.5.2.Derinin fonksiyonları

- 1.Fiziki bariyer oluşturarak mekanik etkilere karşı vücudu koruma.
- 2.Metabolizma artıklarının atılımı ve termoregülasyon.
- 3.Enfeksiyöz etkenlerin vücuda girşini engelleme.
- 4.Absorbsiyon yeteneği
- 5.Yağ depolama özelliği
- 6.Duyu organı özelliği
- 7.İnsanlarda D vitamini sentezi(Web 3)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1.Hayvan Materyali

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine pruritus, eritem, likenifikasyon, ekskoriasyon ve alopesi şikayetiyle getirilen farklı ırk ve cinsiyette toplamda 19 köpek ve diğer 10 sağlıklı köpek çalışma kapsamına alınmıştır.

3.2.Yöntem

Araştırmanın hayvan materyalini 19 atopik dermatitisli (herhangi bir sağaltım uygulamasında bulunulmamış) köpek oluşturmuştur. Ad'li köpekler, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Küçük Hayvan Kliniği'ne atopi ile uyumlu klinik bulgulardan [belirtilerin 3 yaşından önce ortaya çıkması, fasiyal eritem, konjonktivitis, hiperhidrozis, inhalant alerjenlere ani deri reaksiyonu, alerjen-özel IgE düzeyinde artış (Polycheck Ig testi sonuçları baz alınarak)] bir ya da birkaçını gösteren olgulardan seçilmiştir. Klinik bulgular ve atopi kriterleri (Favrot, 2010) temelinde Ad şüpheli tanısı konulan köpeklerde serum örneğinde hızlı ELİSA prensibiyle çalışan test kiti (Polycheck) pozitifliği (Mueller ve ark., 1999) ile atopi tanısı önden desteklenerek, ilaveten altta yatan herhangi bir alerjen olup olmadığı (test 20 alerjene karşı) kesinleştirilmiştir (Bosznay, 2011). Hastalığın bazı mikolojik (*Malassezia sp.*) ya da bakteriyel (pyoderma) etmenlerle komorbidite oluşturabildiğinden, çalışmada uygulanan ilaç etkinliğine yönelik yetersizlik ya da olumsuzluk doğrumaması adına yalnızca Ad saptanan köpekler çalışmaya dahil edilmiştir. Her olgunun çalışma kapsamına alınabilmesi için hasta sahibi bilgi onam formu dahil edilecek, hasta sahiplerinin onayı sonrası gruplara dağılım rastgele olacaktır.

Çalışmaya dahil edilmesi uygun görülen atopik dermatitisli köpekler, "Favrot kriterleri" (Favrot, 2010) (Tablo 11) dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Tablo 11. Favrot'un 2010 kanin atopik dermatit kriterleri (Favrot, 2010).

1. 3 yaşın altındaki köpeklerde klinik bulguların saptanması
 2. Sıklıkla evde yaşayan köpekler
 3. Glukokortikoid kullanımına duyarlı pruritus
 4. Başlangıçta pruritus sinüs materia (yani alesional pruritus)
 5. Etkilenen n ayaklar
 6. Etkilenen kulak kepçesi
 7. Etkilenmemiş kulak marjları
 8. Etkilenmemiş dorso - lomber bölge
-

3.2.1. Klinik tanıyı takiben yapılacak işlemler

Tüm köpeklerde *Vena cephalica antebrachii*'den çalışma öncesi (0. gün) ve çalışma sonunda (30. günün sonunda) 2'şer kez alınarak 5'er ml kan örneklerinde ya da dışkı örneklerinde ilişkin analizler yapılmıştır.

3.2.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz, istatistiksel bir yazılım paketi (SPSS 22.0, SPSS Inc., Chicago, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Deri pH, hidrasyon, elastikiyet, sıcaklık ve melanin parametrelerine ait verilerin Kolmogorov-Smirnov normalite testi ile normal dağılmadığı belirlenmiştir. Bu

nedenle sağlıklı ve farklı evrelerdeki köpeklere ait verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İlgili parametrelerinin ortalama (minimum-maksimum) değerleri tablo ile sunulmuştur. $p < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

3.2.3. Callegari Soft Plus Korneometrik Ölçüm Cihazı



Resim 10. Callegari Soft Plus Korneometrik ölçüm cihazı.

İlgili cihaz ile epidermal düzeyde ayrı ayrı problar kullanılarak pH, hidrasyon, melanin, sıcaklık ve elastisite tayini (resim 10) yapıldı.

3.2.3.1. Hidrasyon Analizi ve Ölçüm Prensibi



Resim 11. Hidrasyon ölçüm probu.

Hidrasyon ölçümü aşağıda belirtildiği gibi yapıldı.

(1)Aktivasyon butonu (2)Sensör

Ölçme prensibi: Kapasitif yöntem

Alan:0-100 c.u.(konvensiyonel birimler)

Rezolüsyon: 1 u.c.

Hassasiyet: $\pm\% 5$

Tanımlama: Ucu üzerinde bir sensör ile ABS kalem tipi prob. **AĞIRLIK:** 50g

Boyutlar: 160 (l) x 33 (w) X 25 (h) mm

Çalışma koşulları: Sıcaklık $15 \div 35^{\circ}C$; mak. bağıl nem% 80 (yoğunlaştırılmamış)

Saklama koşulları: Sıcaklık $-20^{\circ}C \div 70^{\circ}C$; maks. bağıl nem% 90 (yoğunlaştırılmamış)

Kullanım

“ON” tuşuna basıldı AÇIK - ON düğmesine basmadan önce probunu cilt üzerine yerleştirilmedi.

Prob cilt üzerine, kıl bulunmayan bir bölgeye yerleştirildi. Tüm sensörün cilt ile temas halinde olduğundan emin olundu. Ölçüm bitene kadar basınç sabit tutularak, ucun probun içine doğru hareket etmesini sağlamak amacıyla yeterli derecede basınç uygulandı.

Ölçüm tamamlandı : Probu deriden uzaklaştırıldı ve bir sonraki aşamaya geçildi.

3.2.3.2. Elastisite Analizi ve Ölçüm Prensibi



Resim 12. Elastikiyet ölçüm probu.

Elastikiyet tayini (resim 12) aşağıdaki gibi yapıldı.

(1) Piston (2) Sensör

Ölçme prensibi: Stres / deformasyon

Alan: 0-50 u.c. (konvensiyonel birimler)

Rezolüsyon: 1 u.c.

Hassasiyet: $\pm\% 10$

Tanımlama: Ucu üzerinde bir sensör ile ABS kalem tipi prob.

Ağırlık: 80g

Boyutlar: 180 (l) x 44 (w) X 25 (h) mm

Çalışma koşulları: Sıcaklık $15 \div 35^{\circ}\text{C}$; maks. bağıl nem % 80 (yoğunlaştırılmamış)

Saklama koşulları: Sıcaklık $-20^{\circ}\text{C} \div 70^{\circ}\text{C}$; maks. bağıl nem % 90 (yoğunlaştırılmamış)

Kullanım

Prob deriye yerleştirildi, ardından pistonu basıldı : Probu deriye dik açıda yerleştirilerek pistonu sadece sabit bir pozisyonda basıldı.

Ölçüm devam ederken probu sabit bir basınçta tutarak ölçüm tamamlandı.

3.2.3.3. Melanin Analizi ve Ölçüm Prensibi



Resim 13. Melanin ölçüm probu.

Melanin pigmentasyonu ilgili prob aşağıda belirtildiği üzere ölçüldü.

(1) Aktivasyon butonu (2) Sensör

Ölçme prensibi: Çift dalga boyu yansıma fotometresi ($\lambda_1 = 875\text{nm}$, $\lambda_2 = 660\text{nm}$).

Alan: 0-100 c.u.

Rezolüsyon: 1 c.u.

Hassasiyet: $\pm\% 5$

Tanımlama: Ucu üzerinde bir sensör ile ABS kalem tipi prob. **AĞIRLIK:** 50g

Boyutlar: 160 (l) x 33 (w) X 25 (h) mm

Çalışma koşulları: Sıcaklık $15 \div 35^\circ\text{C}$; maks. bağıl nem% 80 (yoğunlaştırılmamış)

Saklama koşulları: Sıcaklık $-20^\circ\text{C} \div 70^\circ\text{C}$; maks. bağıl nem% 90 (yoğunlaştırılmamış)

Kullanım

“ON” tuşuna basıldı : ON tuşuna basılmadan önce prob tutucudan çıkarıldı.

Prob deriye bastırıldı : Prob deriye dik açıda yerleştirildi. Ölçüm tamamlanmaya kadar basıncı sabit tutarak ucun proba geri hareket ettirilmesi için yeterince aşağıya doğru bastırıldı.

Ölçüm devam ederken prob sabit bir basınç ve pozisyonda tutularak ölçüm tamamlandı.

3.2.3.4. Sıcaklık Analizi ve Ölçüm Prensipleri



Resim 14. Sıcaklık ölçüm probu.

(1) Aktivasyon butonu (2) Sensör

Ölçme prensibi: Dış sıcaklığın kızıl ötesi ölçümü

Alanlar: 20 ° -40 °C

Rezolüsyon: 0,1 u.c.

Hassasiyet: % 3

Tanımlama: Ucu üzerinde bir sensör ile ABS kalem tipi prob.

Ağırlık: 50g

Boyutlar: 160 (l) x 33 (w) X 25 (h) mm

Çalışma koşulları: Sıcaklık 15 ÷ 35 °C; mak. bağıl nem% 80 (yoğunlaştırılmamış)

Saklama koşulları: Sıcaklık -20 °C ÷ 70 °C; mak. bağıl nem% 90 (yoğunlaştırılmamış)

Kullanım

Mesafeyi ayarlamak için butona "ON" konumunda basılı tutuldu. "ON" butonu daima probu 2 saniye kadar pozisyonda basılı tuttukten sonra bırakıldı: Kapağı açılarak, iki kırmızı ışığı ölçülecek olan cilt alanında sadece net bir tane görülene kadar odaklandı.

Ölçüm devam ederken prob hareket ettirilmedi. Bir ölçüm yapılırken sıcaklık probu hareket ettirilirse, seviyeler yanlış olur.

3.2.3.5. pH Analizi ve Ölçüm Prensibi



Resim 15. pH ölçüm probu.

(1)Aktivasyon butonu (2) Sensör

Ölçme prensibi: Çift hücreli elektrot

Alan: 2-12

Rezolüsyon: 0,1

Hassasiyet: $\pm\% 1$

Tanımlama: Şarj edilebilir elektrot

Ağırlık: 50g

Boyutlar: 160 (l) x 33 (w) X 25 (h) mm

Çalışma koşulları: Sıcaklık $15 \div 35^{\circ}\text{C}$; mak. bağıl nem% 80 (yoğunlaştırılmamış)

Saklama koşulları: Sıcaklık $-20^{\circ}\text{C} \div 70^{\circ}\text{C}$; mak. bağıl nem% 90 (yoğunlaştırılmamış)

Kullanım

Prob depolama sıvısından çıkarılarak ölçüm yapmadan önce distile suda durulandı. Elektrot ucunu önceden kurutulmadan prob cilt üzerine yerleştirildi ve sonra "ON" düğmesine basıldı.

Prob cilt üzerine bastırılmadan hassas bir şekilde yerleştirildi.

Ölçüm tamamlandıktan sonra prob ucu distile suda durulandı ve elektrod bir sonraki aşamaya geçmeden önce saklama sıvısına kondu.

3.2.4. Hill's Atopy İndeks

Hill's Atopy Index, veteriner hekimler için Köpeklerde Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi (CADESI 4), Köpek Atopik Dermatit Lezyon İndeksi (CADLI) ve köpeklerde pruritus tedavisinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmesini basitleştiren ücretsiz bir akıllı telefon uygulamasıdır.

Kapsamlı çizelgeler ve sonuçlar, klinik kayıtları için bir özet raporla ya da müşteriyle daha fazla bilgi paylaşmak için otomatik olarak kendinize e-posta ile gönderilebilir. App özellikle iOS ve Android cep telefonları için geliştirilmiştir, ancak tabletler için de optimize edilmiştir.

Veteriner hekimler atopik dermatitli köpeklerde en fazla etkilenen 20 vücut bölgesinde 3 tipik lezyonu (eritem, likenleşme ve alopesi / ekskresyon) değerlendirebilirler. Her lezyonu, ekrana dokunarak 0 (mevcut değil) ile 3 (şiddetli) arasında puanlandırabilirler. Ayrıca, evcil hayvan sahibi tarafından her ziyarette 0 (mevcut değil) ile 10 (çok yoğun) bir ölçekte bildirilen pruritus yoğunluğunu özellikle değerlendirirler.

Görsel Rapor bilgiyi göstermeye yardımcı olur, böylece hem veterinerler hem de müşterileri için takip etmesi kolaydır.

Dermatolojik indeks, doğrulanmış bir ciddiyet ölçeğine göre yalnızca dakikalar içinde değerlendirilebilir.

Normal, lateral ve ventral görünümü kullanarak şiddet indeksi görselleştirilebilir.

Her ziyarette, etkilenen her alanın toplam puanının ve ciddiyetinin gelişimi izlenebilir.

Kayıtlar için bir özet rapor ya da hasta sahibiyle daha fazla paylaşmak için hekime bir e-posta gönderilebilir.

Ad teşhisi zordur. Teşhis, pire, yiyecek alerjisi, vb. gibi diğer dermatit nedenlerini hariç tutmaya dayanmaktadır. Köpeklerde Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi (CADESI 4), önde gelen veteriner dermatologlar tarafından geliştirilmiştir.

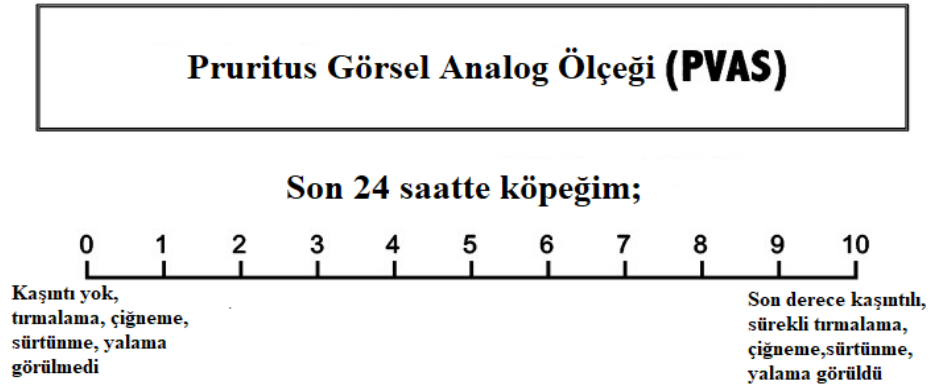
Bu puanlama sistemi ile veteriner, hastalığın ne kadar ciddi olduğunu görebilir ve tedavi edildikten sonra ilerlemeyi ölçebilir. Ayrıca, durumu ve hasta sahiplerine iyileştirmeyi açıklamak için çok görsel bir yoldur. Ad'li hastaların yönetimi zordur ve genellikle çevresel modifikasyon, ilaçlar, şampuanlar, topikaller ve özel olarak formüle edilmiş beslenme dahil yaşam boyu multimodal tedavi gerektirir.

Şekil 3. Hill's Atopy İndeks uygulamasının genel görünümü.

3.2.5. CADESI 4 Şiddet Skalası

Köpek Ad sağaltımına yönelik misoprostolun değerlendirildiği açık bir denemede, Köpeklerde Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi'nin (CADESI) ilk sürümü önerilmiştir (Olivry ve ark, 1997). Bu ölçek, 23 farklı vücut bölgesindeki eritem, ekskoriasyon ve likenifikasyonun hiçbiri (skor 0), hafif (skor 1), orta (skor 2) ve şiddetli (skor 3) bir ölçekte değerlendirilerek üretilmiştir (Olivry ve ark, 1997). 2002'de, CADESI'nin ikinci versiyonu

incelenen vücut bölgelerinin sayısını 40'a çıkarmış, ancak aynı lezyonları ve şiddet derecelerini korumuştur (Olivry ve ark, 2002a; 2002b). İnsan Ad'si için kullanılan şiddet ölçekleri için önerildiği gibi geçerlilik, güvenilirlik ve duyarlılık için test edilen bir hastalık ölçeği oluşturmak için, o dönemde Ad Canine Uluslararası Görev Gücü [şimdiki Hayvanların Alerjik Hastalıkları Uluslararası Komitesi (ICAdA)] 2007'de CADESI'nin üçüncü bir versiyonunu önermiştir (Olivry ve ark, 2007). Bu revizyon, vücut bölgelerinin sayısını 62'ye çıkarmış , kaşıntı için daha iyi bir yansıma sağlamak için dördüncü bir lezyon olarak kendi kendine bağlı alopesi eklenmiş ve şiddeti ölçeği dört ila altı derecesine genişletilmiş; hiçbiri (skor 0), hafif (skor 1), orta (skor 2-3) ve şiddetli (skor 4– 5) ve hasta sahiplerinin kaşıntı belirtilerinin ciddiyetini değerlendirmelerine yardımcı olmak için görsel bir analog ölçek tasarlanmıştır. Bu 'Pruritus Görsel Analog Ölçeği (PVAS)' (0) 'dan (10)' a kadar derecelendirilmiştir (Şekil 18) (Olivry ve ark, 2007). O zaman köpek Ad'nin cilt lezyonlarını değerlendiren tek geçerli hastalık ölçeği CADESI 3 olduğundan, atopik köpeklerin klinik çalışmalarında kullanılması önerilmiştir (Olivry ve ark, 2008).



Şekil 4. Pruritus Görsel Analog (PVAS) Ölçeği. PVAS, yüksek dereceli kaşıntılı belirtilere karşılık gelen artan sayılarla birlikte 10 noktalı lineer bir ölçekten oluşmaktadır. (Olivry ve ark, 2007).

Beş yıl kullanıldıktan sonra, CADESI 3'te değerlendirilen bölge ve lezyon sayısının yönetimi zahmetli ve zaman alıcı hale getirdiği anlaşılmıştır. Ayrıca, CADESI 3'ün karmaşıklığı, araştırmacıların alan sayısını azalttığı, önem derecelerini veya değerlendirilen lezyonları değiştirdiği “değiştirilmiş CADESI ölçeklerinin” gelişmesine yol açmıştır. Genellikle CADESI adını olumsuz yönde kullanan bu gözden geçirilmiş ölçekler, değiştirilmiş ölçeklerin doğrulanmadıklarına dair varsayımlarında okuyucuları yanıltmıştır. Ek olarak, bu değişiklikler çalışmalar arasındaki hastalık şiddeti gruplarının karşılaştırılmasını

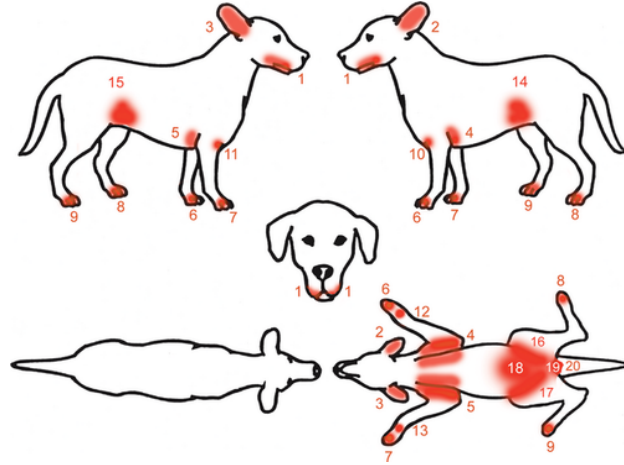
engellemiştir. CADESI 3'ün uyarılarını hafifletmek için, Plant ve ark (2012), Canine Atopik Dermatit Lezyon İndeksini (CADLI) (Tablo 12) tasarlamışlar ve daha sonra köpek Ad lezyonlarının değerlendirilmesi için bir ciddiyet ölçeği olarak doğrulamışlardır. CADLI'nın güçlü bir avantajı, onu yönetmek için gereken zamanın, CADESI-3'ünkinden belirgin şekilde daha az olmasıdır (Plant ve ark, 2012).

Vücut Bölgesi	Eritem, Ekskoriasyon, Erozyon	Alopesi, Hiperpigmentasyon, Likenifikasyon
Baş ve Pinna		
Ön Ayaklar		
Arka Ayaklar		
Ventral Toraks ve Aksilla		
Ventral Abdomen ve İnguinal		
Sub-Total 0-25		
Total 50		

Şekil 5. Canine Atopik Dermatit Lezyon İndeksi (CADLI) Bölgedeki lezyonların şiddetini ve derecesini bütünleştirerek belirtilen vücut bölgelerinin her birini puanlanır.(0 = yok; 1 = hafif; 2,3 = orta; 4, 5 = şiddetli ve yaygın lezyonlar)

CADESI 3 ölçeğinin, pratikliğini artırmak ve bunu uygulamak, özellikle geniş cilt lezyonlarına sahip köpekleri puanlarken gereken zamanı azaltmak için, revize edilmesi gerekmiştir.

CADESI 4, belirli bir vücut bölgesindeki cilt lezyonlarını, kategorik ciddiyet ölçeğini kullanarak puanlamak için tasarlanmıştır (Thiery ve ark, 2014). CADESI-4, tipik olarak atopik köpeklerden etkilenen 20 vücut bölgesini içerecek şekilde (Şekil 19) önceki versiyona kıyasla basitleştirilmiştir. Her bölgede üç lezyon (eritem, likenleşme ve alopesi / ekskresyon) 0'dan 3'e skorlanmıştır. CADESI-4 tatmin edici bir geçerliliğe, güvenilirliğe ve değişime duyarlılığa sahipti. Ortalama olarak, bir CADESI-4'ü uygulama zamanı, bir CADESI-3'ün üçte biri kadardı (Olivry ve ark, 2014).



Şekil 6. Canin Atopik Dermatitte değerlendirilen vücut bölgeleri (CADESI 04)
(Olivry ve ark, 2014).

Bu ölçeğin önceki üç versiyonuna gelince, (Olivry ve ark, 1997; Olivry ve ark, 2002; Olivry ve ark, 2007) CADESI 4 farklı vücut bölgelerindeki farklı cilt lezyonlarının ciddiyetini de değerlendirmiştir. CADESI 3, dört cilt lezyonunun ciddiyetini değerlendirirken, CADESI 4, CADESI 1 ve CADESI 2 gibi üç cilt lezyonunun ciddiyetini değerlendirmiştir. (Olivry ve ark, 1997; Olivry ve ark, 2002) CADESI 4, ilk üç versiyondaki ile aynı akut (yani eritem) ve kronik cilt lezyonlarını değerlendirmiştir. Bununla birlikte, CADESI 3, kendi kendine travma belirtileri (yani ekskoriasyon ve self travmaya bağlı alopesi) gibi iki lezyonu tek tek puanlarken, bunlar CADESI 4'te birleştirilmiştir.

Şu anda, ICAdA, Ad'li köpeklerin cilt lezyonlarını derecelendirmek için değiştirilmemiş biçimde doğrulanmış tek iki şiddet ölçeği olarak CADESI 4 veya CADLI'nın kullanılmasını önermektedir. Araştırmacılar daha fazla sayıda vücut bölgesini ve dört noktalı kategorik bir ölçeği dahil etmek isterlerse, CADESI-4'ü seçmelidirler. Daha kısa ve daha hızlı bir değerlendirme yapılması gerekiyorsa, ancak altı puanlık bir ölçekle, CADLI tercih edilebilir.

Biz de bu tez çalışması ile Ad'li köpeklerde korneometrik analizler ile CADESI 04 skorları ile hastalık şiddeti ve aktivitesi ile olan ilişkisi araştırdık.

Tablo 12. Çalışmada değerlendirilen olguların demografik verileri, kaşıntı ve CADESI 4 skorları

OLGU	IRK	CİNSİYET	YAŞ	KAŞINTI SKORU	CADESI 4 SKORU
1	Mastiff	Erkek	5	10	47
2	Fransız bulldog	Erkek	3	10	41
3	Fransız bulldog	Dişi	2	9	56
4	Fransız bulldog	Dişi	3	8	19
5	Bull terrier	Erkek	1	10	180
6	Pug	Erkek	1	10	73
7	King Charles	Erkek	5	9	40
8	Pomeranian	Dişi	2	9	26
9	Jack russel	Dişi	2	9	32
10	Mastiff	Erkek	3	8	22
11	Husky	Dişi	1	8	38
12	Setter	Dişi	1	10	44
13	Melez	Dişi	4	9	48
14	Pekingese	Dişi	1	9	52
15	Melez	Dişi	4	9	128
16	Melez	Dişi	2	8	42
17	Melez	Erkek	2	8	28
18	Melez	Erkek	4	8	102
19	Melez	Dişi	3	8	120

3.2.6. Polycheck Alerji Testi

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.).

Şekil 7. In vitro Polycheck alerji testine ait görünüm (Uzm Vet Hek Çağatay Türk'ün (2019) tezinden alınarak) kullanılmıştır.

Tablo 13. Olgularda alerji testi sonucu belirlenen etkenler

1	<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , ınar/st/kavak
2	Isırgan otu, sinirli ot
3	Kuzu kulağı, acarus siro
4	Tyrophagus, acarus siro
5	<i>Flea ctenocephalides</i> , acarus siro
6	Adi pelin
7	Kuzu kulağı, aspergillus/penicillium
8	Malessezia
9	<i>Flea ctenocephalides</i> , tyrophagus
10	Kayın/kızıl ağa/findık ağacı, alternaria
11	<i>D. farinae</i> , ınar/st/kavak
12	<i>D. pteronyssimus</i> , lepidoglyphus acarus siro
13	<i>D. farinae</i> , avdar poleni, ot karışımı
14	Beyaz kazayağı, adi pelin, flea ctenocephalides
15	<i>D. farinae</i> , <i>D. Pteronyssimus</i> , ısırgan otu, acarus siro
16	<i>D. farinae</i> , <i>D. Pteronyssimus</i> , ot karışımı
17	<i>D. farinae</i> , <i>D. Pteronyssimus</i> , tyrophagus
18	Alternaria/cladosporium, avdar poleni
19	Malessezia, <i>Flea Ctenocephalides</i> , tyrophagus, acarus siro

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

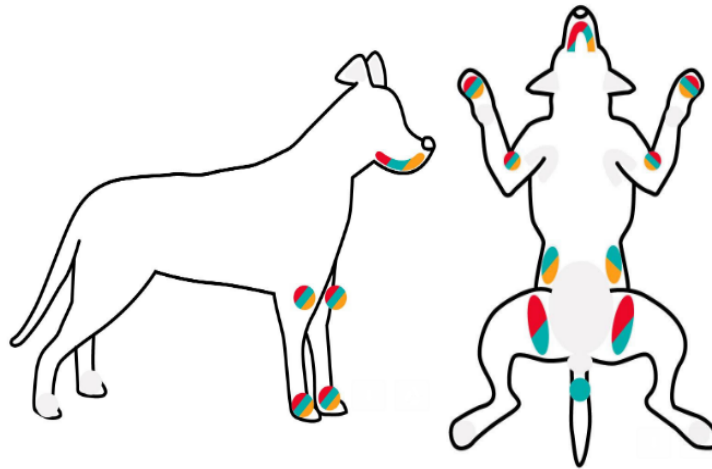
Vakalara ait bireysel demografik bilgiler olgu bazında ayrı ayrı aşağıda gösterilmiştir.

OLGU 1.

Anamnez: 5 yaşlı mastiff erkek, lokal kıl dökülmesi ve kaşıntı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur.



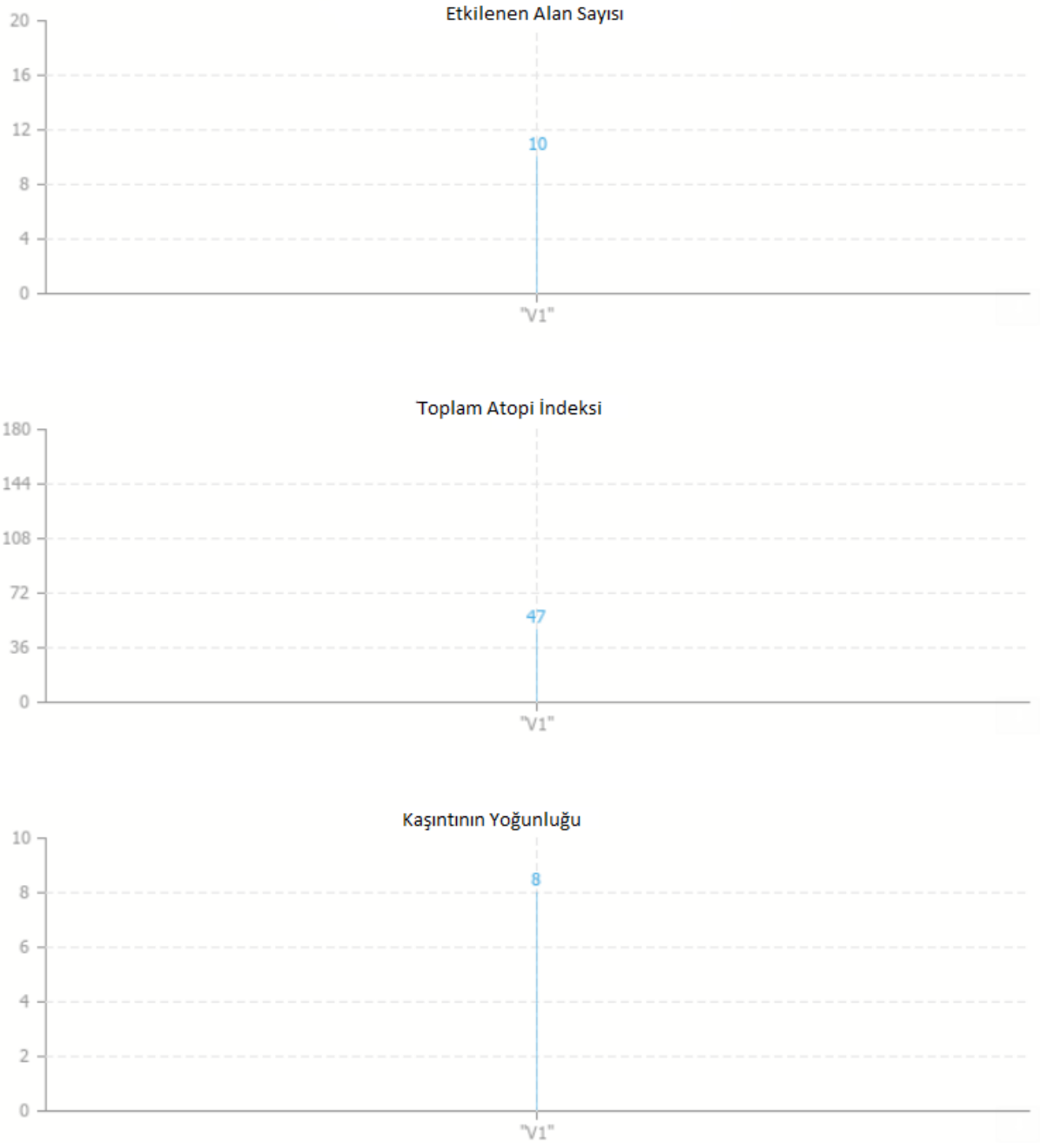
Resim 16. Olgu 1'in klinik görüntüsü.



Şekil 8. Olgu 1'de lezyonlu bölgelerin şematik gösterimi

Tablo 14. Olgu 1'in kaşıntı bölgesel skorlarını gösteren tablo.

Bölge	Eritem (Akut)	Linkenifikasyon (Kronik)	Ekskoriasyon ve Alopesi(Kaşıntı)
Perilabial bölge	1	1	1
Sol iç kulak			
Sağ iç kulak			
Sol aksilla			
Sağ aksilla			
Sol pati üzeri	2	3	1
Sağ pati üzeri	2	3	1
Sol arka pati			
Sağ arka pati			
Sol dirsek kırvrımı	2	3	1
Sağ dirsek kırvrımı	2	3	1
Sol palmar metakarpus			
Sağ palmar metakarpus			
Sol açıklık çukuru	0	3	1
Sağ açıklık çukuru	0	3	2
Sol kasık	1	3	0
Sağ kasık	1	3	0
Ventral abdomen			
Perineal bölge			
Ventral proksimal kuyruk	0	3	0



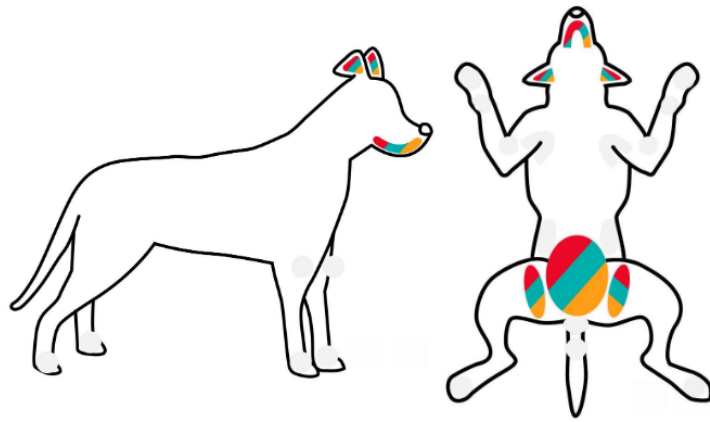
Şekil 9. Olgu 1'in sonuçlarının grafikte gösterimi.

OLGU 2

Anamnez:3 yaşlı Fransız bulldog erkek, inguinal bölgede yaralanma, şiddetli kaşıntı ve kızarıklıkla kliniğimize başvurdu.



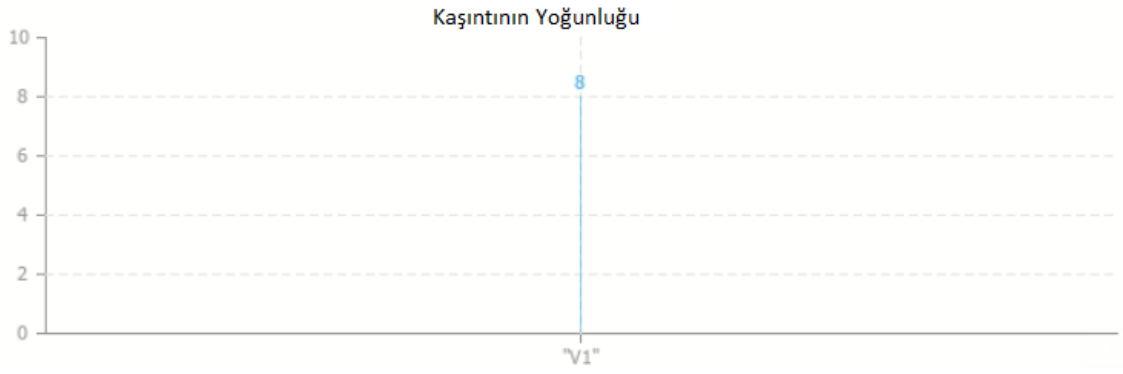
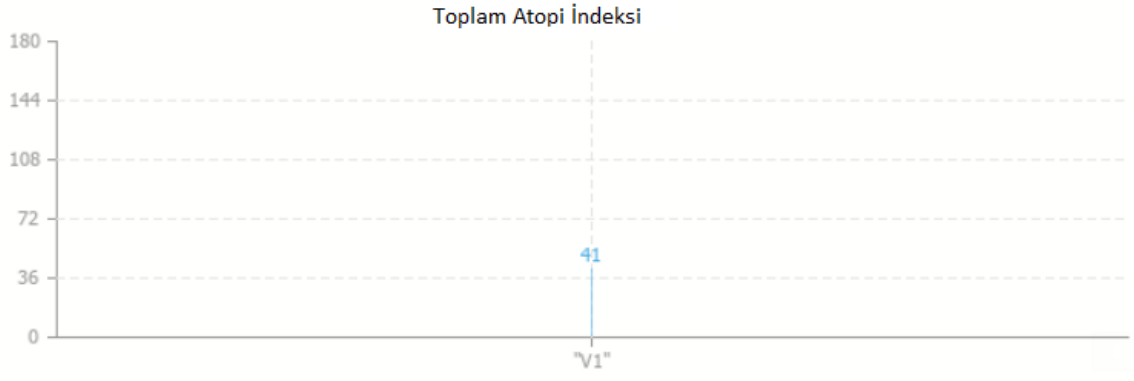
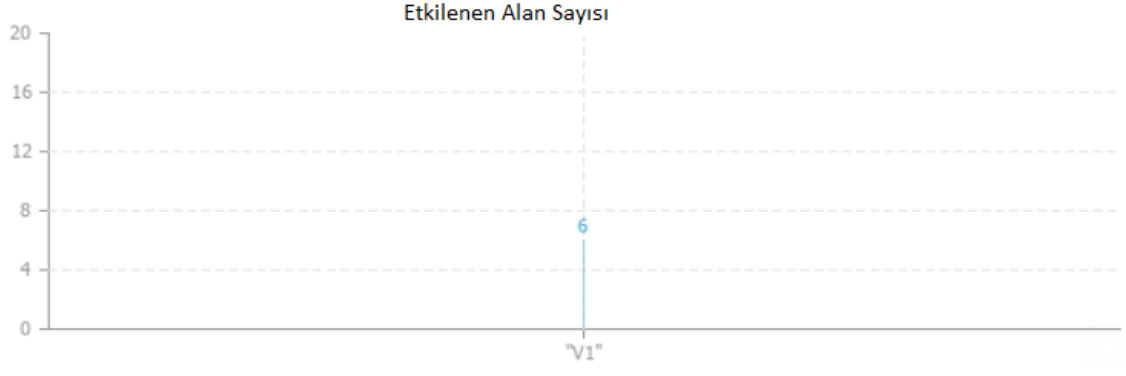
Resim 17.Olgu 2'nin klinik görüntüsü



şekil 10.Olgu 2'de lezyonlu bölgelerin şematik gösterimi

Tablo 15. Olgu 2'nin bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo

Bölge	Eritem (Akut)	Linkenifikasyon (Kronik)	Ekskoriasyon ve Alopesi(Kaşıntı)
Perilabial bölge	3	2	1
Sol iç kulak	1	1	1
Sağ iç kulak	1	1	1
Sol aksilla			
Sağ aksilla			
Sol pati üzeri			
Sağ pati üzeri			
Sol arka pati			
Sağ arka pati			
Sol dirsek kıvrımı			
Sağ dirsek kıvrımı			
Sol palmar metakarpus			
Sağ palmar metakarpus			
Sol aklık çukuru			
Sağ aklık çukuru			
Sol kasık	3	3	3
Sağ kasık	3	3	3
Ventral abdomen	3	3	3
Perineal bölge			
Ventral proksimal kuyruk			



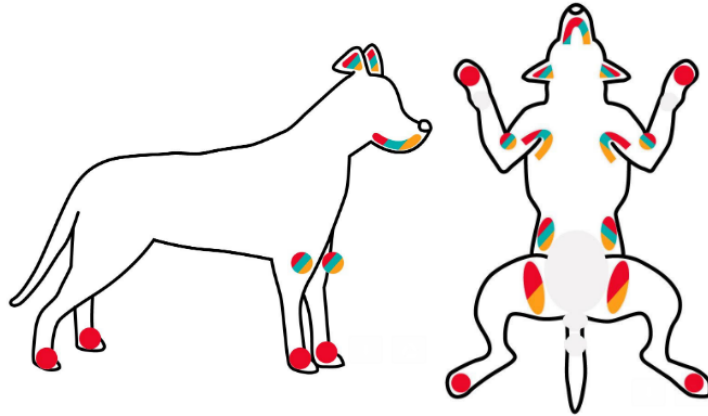
Şekil 11. Olgu 2'nin sonuçlarının grafikte gösterimi

OLGU 3

Anamnez: 2 yaşlı Fransız bulldog dişi, vücudun farklı bölgelerinde şiddetli kızarıklık ve şiddetli kaşıntıyla kliniğimize başvurdu.



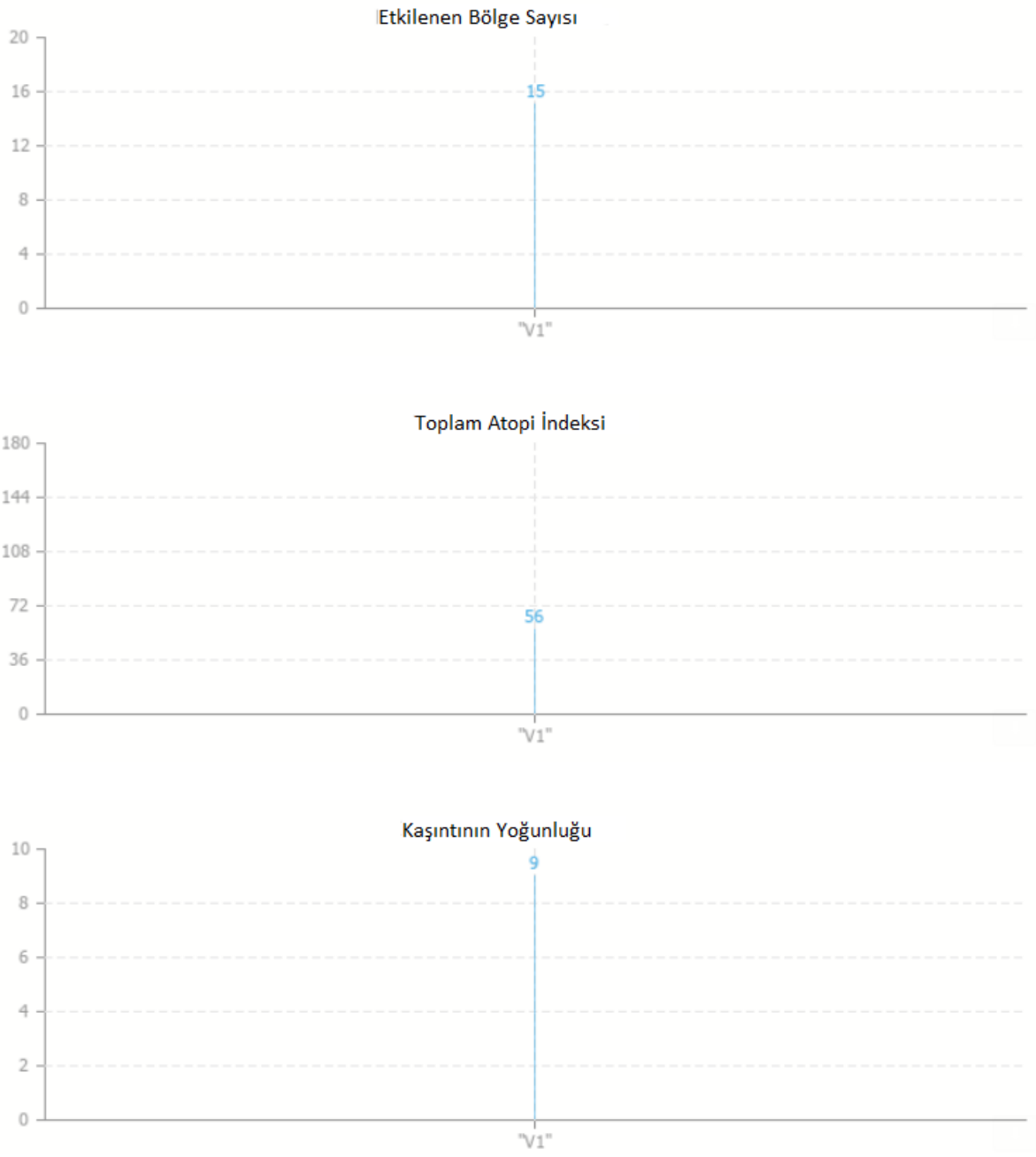
Resim 18. Olgu 3'ün klinik görünümü



Şekil 12. Olgu 3'ün lezyonlu bölgelerinin şematik gösterimi

Tablo 16. Olgu 3'ün bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo

Bölge	Eritem (Akut)	Linkenifikasyon (Kronik)	Ekskoriasyon ve Alopesi(Kaşıntı)
Perilabial bölge	2	1	1
Sol iç kulak	2	1	1
Sağ iç kulak	2	1	1
Sol aksilla	3	1	2
Sağ aksilla	3	1	2
Sol pati üzeri	1	0	0
Sağ pati üzeri	1	0	0
Sol arka pati	1	0	0
Sağ arka pati	1	0	0
Sol dirsek kıvrımı	3	2	3
Sağ dirsek kıvrımı	3	2	3
Sol palmar metakarpus			
Sağ palmar metakarpus			
Sol açıklık çukuru	2	1	1
Sağ açıklık çukuru	2	1	1
Sol kasık	1	0	1
Sağ kasık	1	0	1
Ventral abdomen			
Perineal bölge			
Ventral proksimal kuyruk			



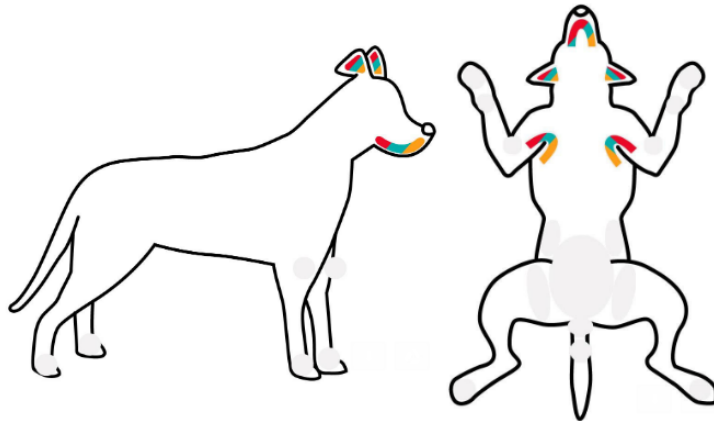
Şekil 13. Olgu 3'ün sonuçlarının grafikte gösterim

OLGU 4

Anamnez:3 yaşı Fransız bulldog dişi, hafif kaşıntı, vücudun farklı yerlerinde renk değişikliği ve kıl dökülmesiyle kliniğimize başvurdu.



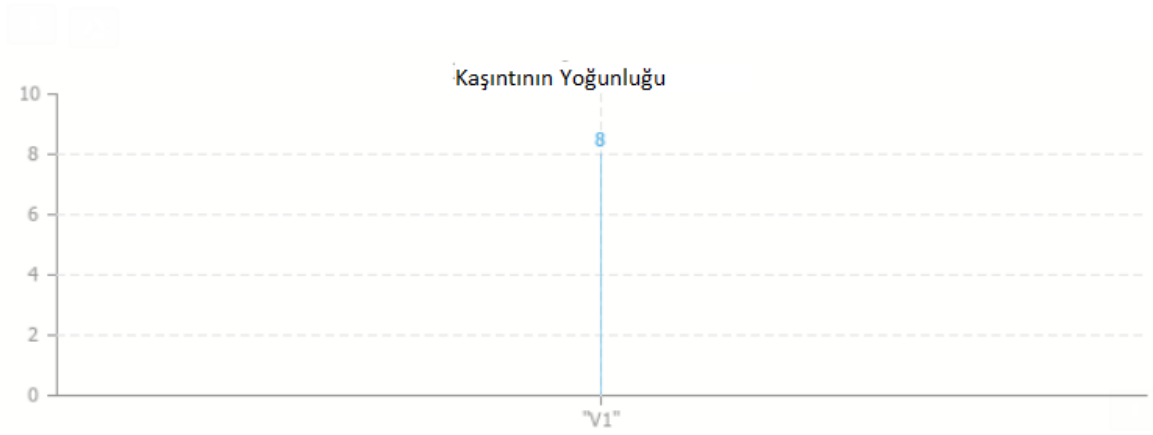
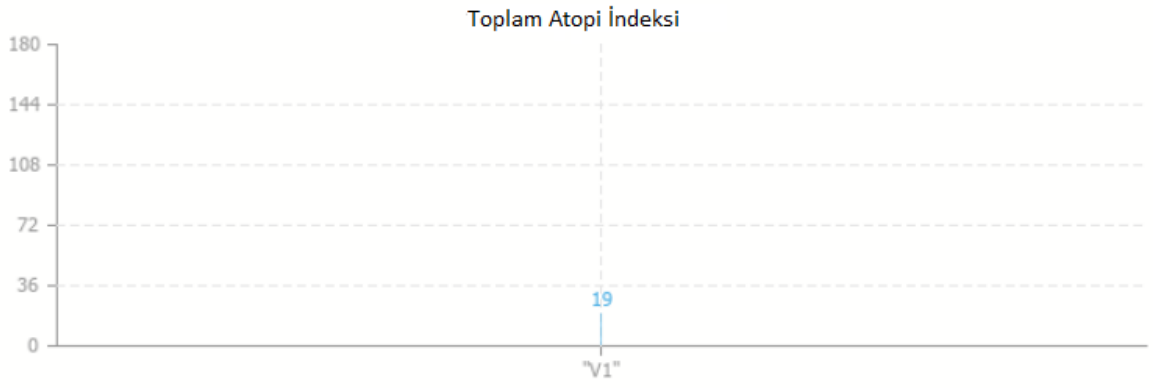
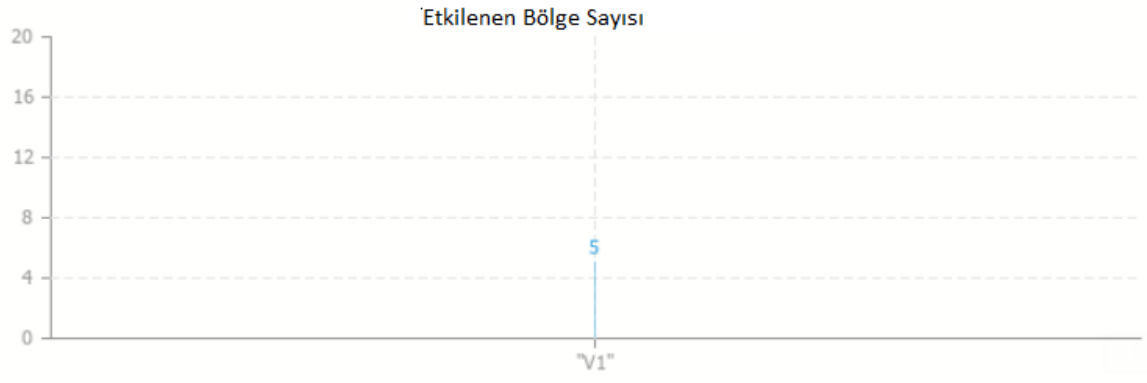
Resim 19. Olgu 4'ün klinik görünümü



Şekil 14. Olgu 4'ün lezyonlu bölgelerinin şematik gösterimi

Tablo 17. Olgu 4'ün bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo

Bölge	Eritem (Akut)	Linkenifikasyon (Kronik)	Ekskoriasyon ve Alopesi(Kaşıntı)
Perilabial bölge	1	1	1
Sol iç kulak	1	1	1
Sağ iç kulak	1	1	1
Sol aksilla	2	1	2
Sağ aksilla	2	1	2
Sol pati üzeri			
Sağ pati üzeri			
Sol arka pati			
Sağ arka pati			
Sol dirsek kırvrımı			
Sağ dirsek kırvrımı			
Sol palmar metakarpus			
Sağ palmar metakarpus			
Sol aklık çukuru			
Sağ aklık çukuru			
Sol kasık			
Sağ kasık			
Ventral abdomen			
Perineal bölge			
Ventral proksimal kuyruk			



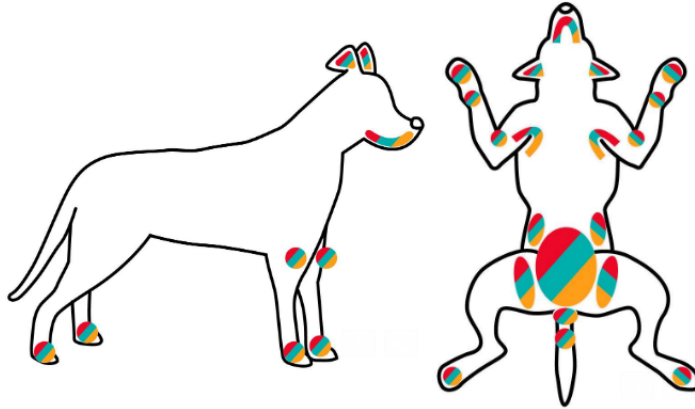
Şekil 15. Olgu 4'ün sonuçlarının grafikte gösterimi

OLGU 5

Anamnez:2 yaşı bull terrier erkek, uzun süreli, şiddetli kaşıntı, generalize kıl dökülmesi, deride soyulma ve renk değişikliği ile kliniğimize başvurdu.



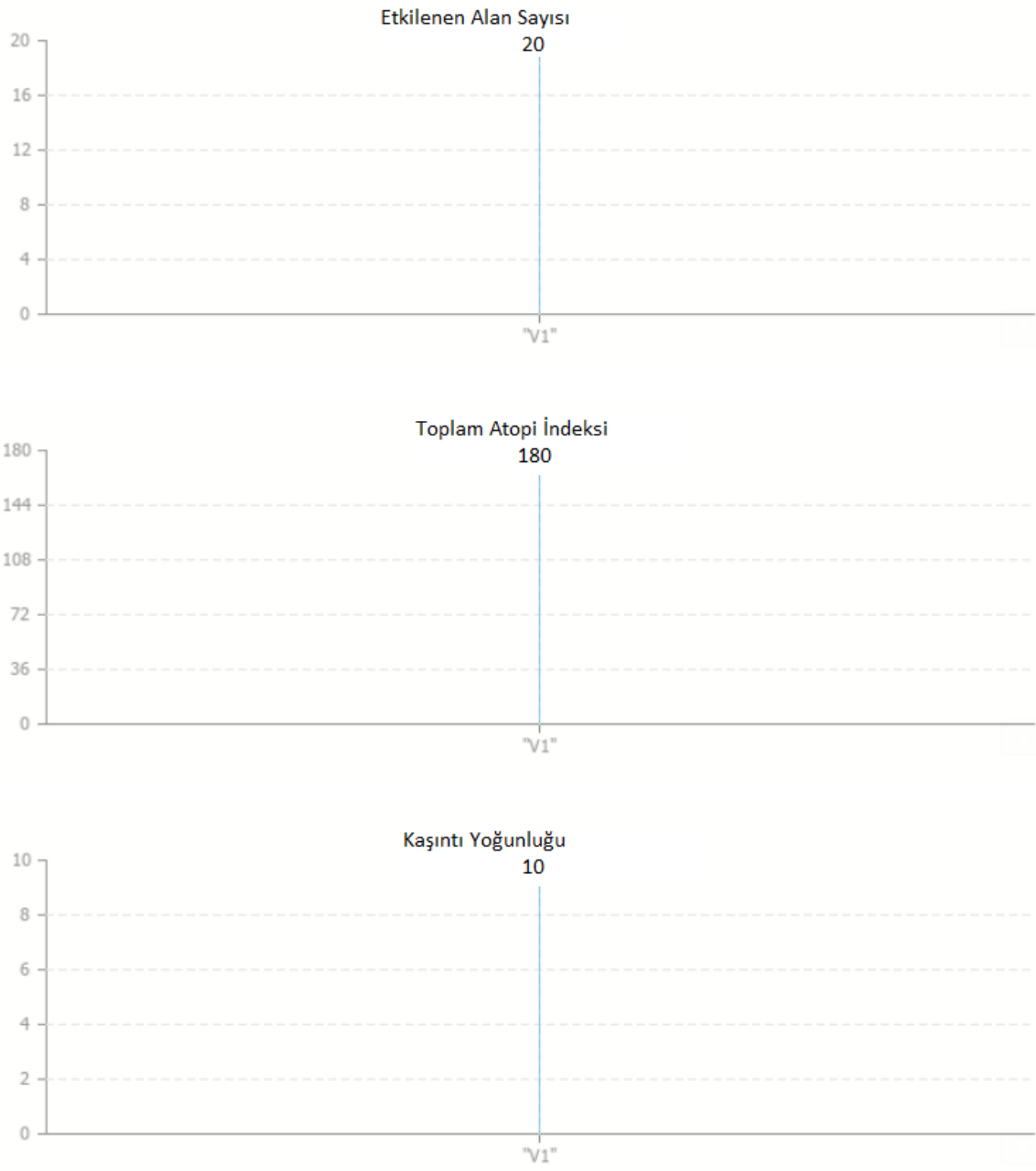
Resim 20. Olgu 5'in klinik görünümü



Şekil 16. Olgu 5'in lezyonlu bölgelerinin şematik gösterimi

Tablo 18. Olgu 5'in bölgesel kaşıntı skorlarını gösteren tablo

Bölge	Eritem (Akut)	Linkenifikasyon (Kronik)	Ekskoriasyon ve Alopesi(Kaşıntı)
Perilabial bölge	3	3	3
Sol iç kulak	3	3	3
Sağ iç kulak	3	3	3
Sol aksilla	3	3	3
Sağ aksilla	3	3	3
Sol pati üzeri	3	3	3
Sağ pati üzeri	3	3	3
Sol arka pati	3	3	3
Sağ arka pati	3	3	3
Sol dirsek kırırımı	3	3	3
Sağ dirsek kırırımı	3	3	3
Sol palmar metakarpus	3	3	3
Sağ palmar metakarpus	3	3	3
Sol açıklık çukuru	3	3	3
Sağ açıklık çukuru	3	3	3
Sol kasık	3	3	3
Sağ kasık	3	3	3
Ventral abdomen	3	3	3
Perineal bölge	3	3	3
Ventral proksimal kuyruk	3	3	3



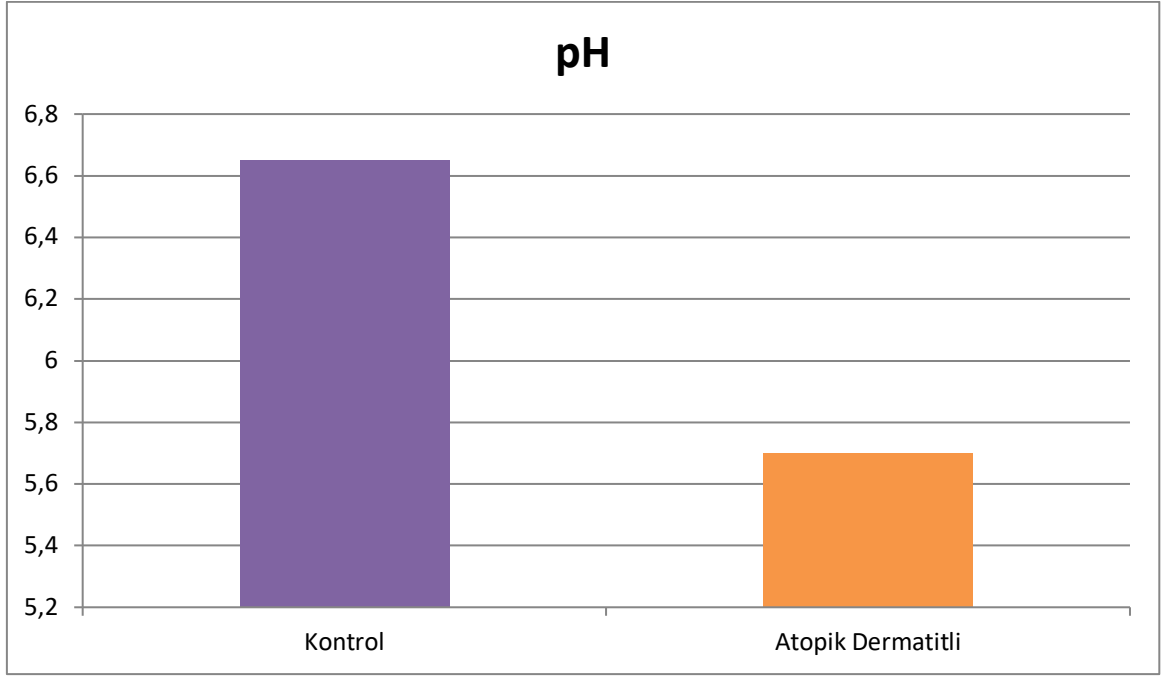
Şekil 17. Olgu 5'in sonuçlarının grafikte gösterimi

4.2. Korneometrik analiz bulguları

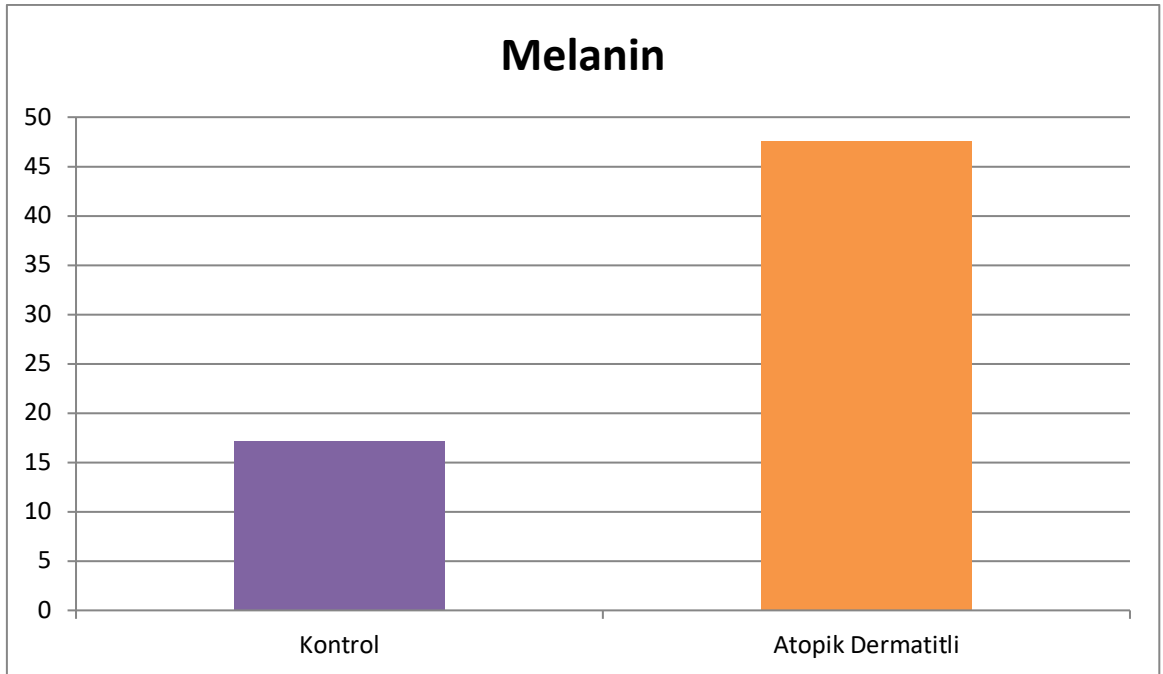
Tablo 19. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde deri pH, hidrasyon, elastikiyet, sıcaklık ve melanin değerleri

Parametreler	Kontrol (n=10)	Atopik Dermatitli (n=19)	P
pH ($-\log H^+$)	6,65 (5,57- 7,05)	5,70 (4,30- 7,30)	0,001
Hidrasyon	32,5 (12-74,7)	28,9 (3-100)	0,308
Elastikiyet	49,15 (47,5- 49,5)	43,5 (27,0- 49,7)	0,003
Sıcaklık (°C)	33,2 (29,6- 36,5)	35,1 (32,3- 37,0)	0,031
Melanin	17,2 (1- 46)	47,6 (5 - 100)	0,014

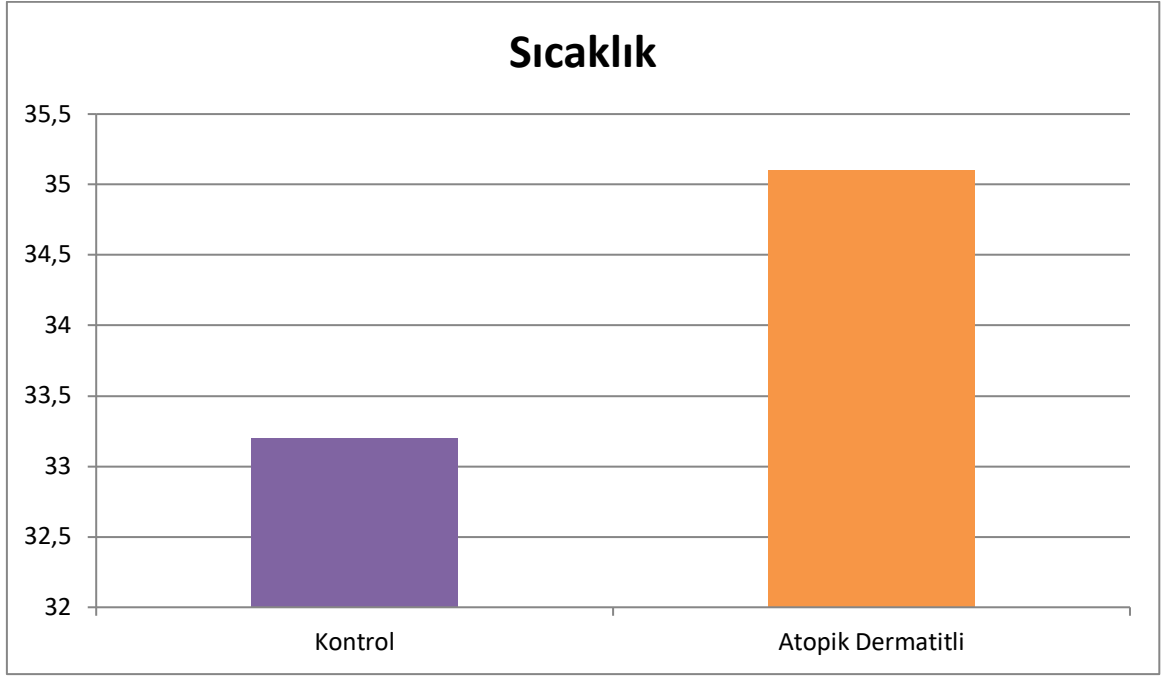
Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri pH, hidrasyon, elastikiyet, sıcaklık ve melanin parametrelerinin ortalama (minimum-maksimum) değerleri Tablo 19’da sunulmuştur. Kontrol grubu köpeklere göre hasta grubu köpeklerde pH değerinde ($p<0.001$, Tablo 19) ve elastikiyet değerinde ($p<0.01$, Tablo 19) azalma saptandı. Melanin değeri ($p<0.05$, Tablo 19) ve sıcaklık ($p<0.05$, Tablo 19) ise hasta grubunda sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Hidrasyon değerindeki gruplar arası farklılıkların istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).



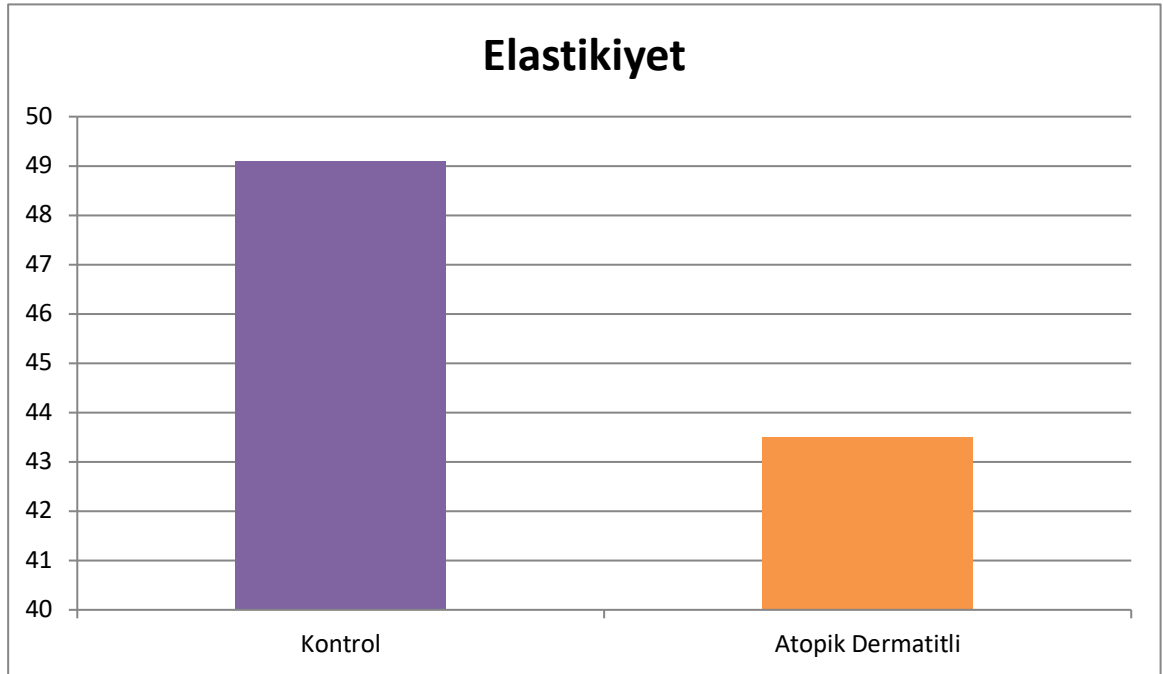
Şekil 18. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri pH değerleri.



Şekil 19. Atopik Dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri melanin değerleri.



Şekil 20. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri sıcaklık değerleri.



Şekil 21. Atopik dermatitli ve kontrol grubu köpeklerde köpeklerde deri elastikiyet değerleri.

Çalışmada elde edilen sayısal veriler, dağılımlarının kontrolünü takiben uygun parametrik veya nonparametrik testlerle gruplar arası karşılaştırma (ANOVA) ve parametrelerin ilişkisi ile değerlendirilecektir. İlaveten tüm parametrelere ait Alıcı İşletim Karakteristiği (orijinal adıyla; Receiver Operating Characteristic-ROC) ya da sade biçimde ROC eğrisi olarak tanımlanacaktır. ROC eğrisi ile ayırım eşik değerinin farklılık gösterdiği durumlarda, hassasiyetin kesinliliğe olan oranıyla ortaya çıkarılacak; doğru pozitiflerin, yanlış pozitiflere olan kesri saptanacaktır. Böylelikle her 4 gruba ve parametrelerine ait sensitivite ve spesifite oranları ile analizin güvenilirliği test edilecektir. Ayrıca ilgili analizlere ait cut-off değerleri belirlenmiş olacaktır.

5. TARTIŞMA

Atopik dermatitli köpeklerde epidermal bariyer fonksiyonlarının değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Atopik dermatitisli köpeklerde deri bariyer fonksiyonlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada sırasıyla inguinal, aksillar ve pinnal bölgede $24,79 \pm 6,24$, $23,14 \pm 7,66$, $36,71 \pm 20,37$ (atopik köpeklerde), $23,11 \pm 8,13$, $21,99 \pm 10,11$, $45,86 \pm 10,96$ (sağlıklı köpeklerde) hidrasyon değerleriyle karşılaşılmıştır. Bölgesel bazda yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamda farklılık belirlenmese de Ad'li köpeklerde pinnal bölgede hidrasyon derecesinde ciddi azalma görülmüştür (Ad'li köpeklerde $36,71 \pm 20,37$), (sağlıklı köpeklerde $45,86 \pm 10,96$). Aynı çalışmada hidrasyon açısından sağlıklı köpeklerde sırasıyla inguinal ve pinnal bölgede $6,67 \pm 0,49$, $6,75 \pm 0,76$, Ad'li köpeklerde $7,05 \pm 0,61$, $7,22 \pm 0,9$ değerleriyle karşılaşılmıştır. Min/maks değerler karşılaştırıldığında sağlıklı köpeklerde 2,83, 26,4 arası değişen hidrasyon değerleri saptanmış buna karşın Ad'li köpeklerde 4,2, 69,54 arası değişen varyasyonlar saptanmıştır. Ad'li insanlarda proflaggrini kodlayan bir gen mutasyonu söz konusu olduğundan deride flaggrin seviyesinde azalma mevcuttur. Bu durum derinin su tutma kapasitesinde azalmaya, kornifiye zarf yapısında bozulmaya, mekanik rezistans ile elastisitede değişikliğe neden olmaktadır (Oszukowska ve ark, 2015). Bizim çalışmamızda ise Ad'li köpeklerde 3-100 sağlıklılarda ise 12-74,7 değerleri saptandı ($p > 0,003$). pH analizine yönelik değerlendirmede ise interdigital bölge sağlıklı olanlarda 5,47-8,33, Ad'li köpeklerde ise 5,97 ile 8,63 arası değişen varyasyonlar mevcuttu. Bizim çalışmamızda Ad'li köpeklerde pH 4,30-7,30, sağlıklı köpeklerde ise 5,57-7,05 ($p < 0,001$) olarak belirlenmiştir.

Ad'li köpekler ile sağlıklı olanların pH değerlerine yönelik farklılık TEWL kaynaklı ve pH değişikliğine neden olan deri mikrobiyatasındaki biyoçeşitlilikle ilişkili olabilir. Ad'li köpeklerde kutanöz mikrobiyom ile deri bariyer fonksiyonu arası ilişki tartışılmaktadır. Ad'li köpeklerde gerçekleştirilen bir çalışmada hastalığın şiddeti arttıkça deri bariyer fonksiyon bozukluklarının daha da şiddetlendiği ve bu durumun deri pH değeriyle negatif korelasyon halinde olduğu gösterilmiştir (Bradley ve ark, 2016). Bizim çalışmamızda yukarıda da sözü edildiği üzere sınırlı sayıda hayvan dahil edilmiş olup hastalığın şiddetine göre sınıflandırma gerçekleştirilmese de, deri pH değerlerindeki değişimlerin epidermal bariyer fonksiyonunun etkilenmesiyle ilişkili olduğu muhakkaktır. Çalışmamız self bütçe ile gerçekleştirildiğinden deri mikrobiyatası için gerekli analizler gerçekleştirilememiştir.

Sağlıklı ve anestezi altında olmayan köpeklerde kafa,sırt, kuyruk ve ayak tabanları için önemli derecede yüksek TEWL bulguları saptanması, yapılan çalışmaların hepsinde uyumlu olmasına rağmen bu durumu açıklamak zordur (Watson ve ark, 2002; Yoshihara ve ark, 2007). En muhtemel açıklama, özelleşmiş bölgesel kan akışı ve ter bezi fonksiyonu nedeniyle metabolik farklılıklar olacaktır. Bu hipotez, ter bezlerine sahip olan ve en azından bazı türlerde benzersiz bir vasküler termoregülasyon sistemine sahip olan tüysüz ayak tabanı için desteklenebilir. Örneğin, Husky ırkı köpeklerde patinin donmasını önlemek için özel bir vasküler 'avlanma reaksiyonu' olduğu bilinmektedir (Jenkinson, 2004). Spesifik vasküler ve glanik fonksiyonlar, kafa bölgesindeki farklılıkları da açıklayabilir, çünkü bu vücut bölgesi, özellikle alın, bazı türlerde sıcaklık düzenlemesinde daha belirgin bir rol oynar (Marrakchi ve Maibach, 2007). Ancak, bu vücut bölgeleri çalışılan diğer vücut bölgelerine benzer bir anatomik görünüme sahip olduğundan, bu hipotez tam olarak kabul edilmeden önce sırt ve kuyruktaki durum için daha fazla kanıt gerekli olacaktır.

Normal ve hastalıklı insanlarda deride TEWL ve SC hidrasyon arasındaki yakın ilişki olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak, düşük TEWL ve düşük kapasitansın (SC hidrasyon) epidermise su akışı olmayan alanları gösterdiği öne sürülmüştür (örn. yaşlanan cilt), yüksek TEWL ve düşük kapasitans aşırı su kaybına sahip alanları (örn. tahriş veya sedef hastalığı) ifade etmektedir. Daha yüksek kapasitans ve düşük TEWL'nin yüksek su tutma kapasitesine sahip alanları gösterdiğine inanılır (örn. yenidoğan hidrasyonu), ve daha yüksek kapasitans ve daha yüksek TEWL, yüksek su tutma kapasitesine ve aşırı su kaybına sahip alanları gösterir (Loden, 2003). Yapılan bir çalışmada bilinci yerinde olan köpeklerde, baş ve kuyruk, daha yüksek TEWL ve daha düşük SC hidrasyon değerleri gösterirken, kulak, aksiller ve inguinal bölgeler daha düşük TEWL ve daha yüksek SC hidrasyon değerleri belirlenmiştir. Bu nedenle, baş ve kuyruk, yüksek su kaybına sahip bölgeler olarak gözükürken, kulak, aksilla ve kasık bölgesi yukarıda açıklandığı gibi yüksek su tutma kapasitesine sahip bölgeler olarak belirlenmiştir. Kutanöz su kaybı için daha yüksek değerlerin bulunması aynı zamanda kürkteki düşük nem seviyelerinden de kaynaklanabilir (Won-Seok ve Tae-Ho, 2009). Uzun kürk yapısına sahip Newfoundland ırkı köpeklerde kürk içindeki nemin, kürk içindeki ve çevresindeki konveksiyon kuvvetlerinin değişkenliğine ve vücut bölgesine bağlı olduğunu göstermiştir (Chesney, 1996).

Prob ve cilt yüzeyi arasında sıkı bir temas sağlamak için TEWL ölçümünden önce tüylerin kırılması önemlidir. Bununla birlikte TEWL değeri tüylerin kesilmesi ile köpeklerin agresyon seviyesinden etkilenebilir. Tüylerin uzaklaştırılması TEWL'yi etkileyebilir, çünkü dış stratum korneumun katmanlarını uzaklaştırır, böylece kırılmış cilt bölgelerinde ve çevresindeki mikrobiyotayı etkiler (Lloyd ve ark, 1979; Young ve ark, 2002; Watson ve ark,

2002). Bir çalışmada siyah labrador ırkı köpekte lomber bölge üzerindeki tüylerin uzaklaştırmadan önce ve sonra yapılan ölçümde uzaklaştırma sonrasında TEWL değeri daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma, kürkün kırılmasının ölçülen TEWL'yi 24-48 saat arasında önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Watson ve ark, 2002). Bu tez çalışması kapsamında analizler öncesi tüylerin uzaklaştırılmasına gerek duyulmamıştır.

Diğer bir çalışmada anestezi uygulanan köpeklerde TEWL'nin sadece bazı vücut bölgelerinde anlamlı şekilde düştüğü belirlenmiştir. Değerler baş, sırt ve ayak tabanı için iki kat düşmüş, ancak üst göz kapağı, muzzle ve kranial dirsek için önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Anestezi sonrası stratum korneum hidrasyonunda bir azalma belirlenmiş, ancak yine tüm vücut bölgelerinde değil. Dahası, SC hidrasyon değerlerinin düşük olduğu bölgeler (üst sırt, alt sırt, kranial dirsek), özellikle kranial dirsek, yüksek TEWL gösterenler arasında değildi. Bazı bölgelerde TEWL'nin düşük hidrasyon alanıyla eşleşmediği ya da korele olmadığı belirlenmiştir. Özellikle kranial dirsek için TEWL anesteziye minimal olarak etkilenmiş, ancak cilt hidrasyon seviyesi belirgin şekilde etkilenmiştir. Bu, anestezi uygulanmış köpeklerde, kan akışının dışında TEWL ve cilt nemlendirmesini etkileyen faktörlerin olduğunu gösterir. İleriki bir çalışma, belki de iskemik bir cilt modeli kullanarak nedensel faktörleri aydınlatmak için gereklidir (Won-Seok ve Tae-Ho, 2009). Bu tez dahilinde materyal ve metod kısmında da anlatıldığı üzere herhangi bir anestezi işlemi uygulanmamıştır.

Deri pH'sinin burun bölgesinde, sırt bölgesinde ve kuyrukta anlamlı derecede yüksek olduğu, diğer vücut bölgelerine kıyasla kulakta, interdigital aralık ve kranial dirsekte daha düşük olduğu bulunmuştur (Matousek ve Campbell, 2002). Farklı pH aralığı, muhtemelen cilt pH'sını memelilerde normal bir aralıkta tutan asidik ve alkalik moleküllerin tamponlama sistemleri arasında tür ve fonksiyonel kapasitede belirgin bir şekilde değişen epidermal hücrelerden ve bezlerden türetilen faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (Matousek ve Campbell, 2002). Epitrichial ter bezi salgısının fonksiyonları düşüktür ve cilt pH'sinin yükselmesinde rol oynamasına rağmen termoregülasyonda önemli bir rol oynamaz (Roy, 1954; Meyer ve Neurand, 1991). Yapılan bir çalışmada daha düşük cilt pH'sı gösteren bölgeler nispeten tüysüzken, cilt pH'sı yüksek olanların daha tüylü oldukları (burun hariç) ve ter bezleri tüylü bölgelerde bol miktarda bulunduğu için ter, deri pH'sındaki bölgesel farklılığa katkıda bulunabilir. Diğer faktörler (örneğin, epidermal hücre tipi, lipid bileşimi) de dikkate alınmalıdır ve köpeklerde epiderminin, deri bezlerinin ve lipid bileşiminin köpeklerde cilt pH'sı üzerindeki etkisini açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalar gereklidir. Anestezi, vücut bölgelerinin hiçbirinde cilt pH'sı üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir ve pH ölçümlerinin, anestezi uygulanmış köpeklerde güvenli bir şekilde yapılabileceği görülmüştür (Won-Seok ve

Tae-Ho, 2009). Yine de çalışmamızda anestezi endikasyonu görülmemiştir. Doğal yolla oluşan Ad hastalık aktivitesine ilişkin olarak bizim çalışmamızda hasta köpeklerde 4,30-7,30, sağlıklı köpeklerde ise 5,57- 7,05 değerleri arasında değişen pH ($p < 0,001$) belirlenmiştir. Bu sonuçlar hastalık aktivitesi ile ilişkide olarak pH değerinin değişebileceğinin, ciltte oluşagelen asit-manto tabakası bozukluğunun önem arz ettiği, hem prognozu hem de sağaltımı etkileyebilecek bir unsur olabileceğinin göstermektedir.

Önceki bir çalışma irdelendiğinde farklı cihazlar ile [Corneometer®, Colorimeter® ve Skin-pH-Meter®] köpeklerde cilt bariyeri işlevlerinin değerlendirilmesinde; kullanımın ve sonuçların değerlendirilmesinin etkilenmesi açısından genel olarak düşük bir gözlemci ve gözlemciler arası değişkenliğe sahip oldukları belirlenmiştir. Sonuç olarak, VapoMeter®, köpeklerde TEWL'nin değerlendirilmesi için daha iyi bir optimizasyona ihtiyaç duyduğunu öne süren önceki bir çalışmaya göre (Lau-Gillard ve ark, 2010) daha düşük tekrarlanabilirlik ile ilişkilendirilmiştir. Bu da cihaz ile daha az sayıda örnekleme yapılmasına ihtiyaç duyulabileceği manasına gelebilir. Bununla birlikte, TEWL köpeklerde deri bariyer işlevini invaziv olmayan bir şekilde değerlendirmek için hala en sık kullanılan parametredir (Santoro ve ark, 2015). Atopik köpeklerde cilt bariyeri fonksiyonunu değerlendirmek için mümkün olduğunca *Stratum corneum* hidrasyonu (Corneometer®) ve pH'sı (Skin-pH- Meter®) kullanılarak az sayıda çalışma yayınlanmıştır (Matousek ve Campbell, 2002; Zajac ve ark, 2015; Bradley ve ark, 2016; Proksch ve ark, 2018).

Deri pH'sı veteriner dermatolojide üzerinde çalışılan ve önem arz eden özelliktedir. Yapılan bir çalışmada, cilt bariyer fonksiyonun değerlendirmek için Skin pH Meter® kullanılmış ve gözlemciler tarafından en tekrarlanabilir ve en az değişkenlik gösteren test olarak değerlendirilmiştir (Danielle ve ark, 2019). Bu çalışmanın sonuçları, sağlıklı köpeklere kıyasla Ad'li köpeklerde kutanöz pH'da bir artış gösteren önceki bir çalışmayla uyum içindedir (Matousek ve Campbell, 2002). Bununla birlikte, bu çalışmada pH değerlerinde anlamlı artış, sadece inguinal ve aksiller bölgelerinde görülmüştür. Ek olarak, bu çalışmada, Ad'nin ciddiyetinde pH'ın rolünü destekleyen interdigital pH ve CADESI 4 arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Danielle ve ark, 2019). Bu tez çalışması kapsamına alınan Ad'li köpeklerde CADESI 4 skorları 22-180, pH değerleri 4,3-7,3 arasında değişmiştir. Hastalık şiddeti, kaşıntı aktivitesi ile CADESI 4 skorları arasında bir bağlantı olabileceği (her ne kadar korelasyon analizi yapılmassa da) düşünülmüştür. Çalışmamızda PVAS skoru 8-10 olarak belirlenmiştir. Tüm olgularda kaşıntının şiddetli seyretmesi hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilebilir.

Skin-pH-Meter® ile birlikte, Corneometer® insanlarda ve köpeklerde cilt bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesinde en çok kullanılan cihazlardan biridir. İnterdigital aralık dışında değerlendirilen tüm bölgeler için güvenilir olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeninin davranışsal sorunlar (pençeleri yalama) ve prob yerleştirme doğruluğunun azalması (cilt yüzeyinin azalması) nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Corneometer® yüksek tekrarlanabilirlik ve düşük değişkenlik gösterse de, sağlıklı ve nonlezyonel atopik deri arasında anlamlı bir fark tespit edemedi. Bu, atopik hastalığın hafif klinik görüntüsü ve değerlendirilen az sayıda köpek nedeniyle olasıdır (Danielle ve ark, 2019). Bizim çalışmamızda Ad'li köpeklerde doğal lezyon oluşumuyla bağlantılı olarak ilgili anatomik lokalizasyonlar korneometrik analizlere tabi tutuldu. Sağlıklı kontrol grubu köpeklerde ise karşılaştırmalı analizlerin doğru değerlendirilebilmesi adına hastalık aktivitesiyle ilişkili aynı anatomik lokalizasyonların değerlendirilmesine çaba sarfedildi. Örneğin Ad'li köpekte inguinal bölgede bir lezyon varsa sağlıklı köpekte de aynı lezyonların bulunduğu bölge değerlendirildi.

Danielle ve ark (2019) Colorimeter® ilk kez köpeklerde cilt bariyer bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu cihaz atopik çocuklarda, kutanöz geçirgenliği değerlendirmek için tartrazin boyası ile noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmıştır (Mochizuki ve ark, 2009). Bu çalışmada, insanlar ve köpekler arasındaki farklı cilt yapısı için tartrazin konsantrasyonu 10 kat artırılmıştır; köpeklerde insanlara göre daha kalın kıl örtüsü, daha kalın *stratum korneum* ve epidermis yapısı belirlenmiştir.Yapılan çalışmalarda tekrarlanabilirliği sonucunda Colorimeter® cilt bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılabilir bir cihaz olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek oranda tekrarlanabilir olmasına rağmen, cilt saydamlığı endeksinde (STI) sağlıklı ve nonlezyonel atopik cilt arasında bir fark göstermemiştir. Önemli bir fark tespit edememek atopik hastalığın hafif şiddetinden kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Aslında, lezyonel olmayan atopik deride bariyerin hala tartrazin gibi yabancı maddelerin emilimine karşı koruma sağlaması mümkündür. Ayrıca, atopik hastalığın ciddiyeti arttıkça, köpek atopik cildinde cilt saydamlığı endeksinde belirgin bir artış olması muhtemeldir. Köpeklerde deri bariyerini değerlendirmek için bu aracın yararlılığını gerçekten değerlendirmek adına daha ciddi klinik belirtileri olan bir atopik köpek örneği içeren bir çalışmaya ihtiyaç vardır (Danielle ve ark, 2019).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak Ad'li köpeklerde deride meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi adına yapılacak olan korneometrik analizlerden pH, hidrasyon, elastikiyet, deri sıcaklığı ve melanin ölçümlerinin ileride yapılacak olan çalışmalarda tanı ve Ad bulunan köpeklerin sağaltımında kullanılacak moleküllerin seçiminde yardımcı olabileceği düşünüldü. Bu konuda daha sonradan gerçekleştirilecek olan çalışmalara kaynak olabileceğini varsaydığımız bu tez sonuçları iyi irdelendiğinde anlamlı yararlar sağlayabilecektir. Önümüzdeki zaman dilimi içinde akademiye benzer şekilde serbest kliniklerde de korneometrik analiz cihazlarının yer alabileceği, bunun sadece Ad'li köpeklerde değil farklı dermatozu bulunan tüm köpeklerde uygulanabilirliğinin prognoz, tanı ve sağaltım protokollerinde değişim sağlayabileceğini öne sürmek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

Arlian LG, Platts-Mills TAE. The biology of house dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001, 107, 406–413.

Auxila ST, Hill PB. Mast cell distribution, epidermal thickness and hair follicle density in normal canine skin: possible explanations for the predilection sites of atopic dermatitis? *Veterinary Dermatology* 2000, 11, 247-254.

Baddaky-Taugbøl B, Vroom MW, Nordberg L et al. Advances in Veterinary Dermatology, Vol. 5A, Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds.. Oxford, UK, Blackwell Publishing, randomized, controlled, double-blinded, multicentre study on the efficacy of a diet rich in fish oil and borage oil in the control of canine atopic dermatitis. In: 2005, 173–87.

Barros Roque J, O’Leary CA, Kyaw-Tanner M et al. Haplotype sharing excludes canine orthologous filaggrin locus in atopy in West Highland White Terriers. *Anim Gen* 2009, 40, 788–794.

Behne M, Uchida Y, Seki T et al. Omega-hydroxyceramides are required for corneocyte lipid envelope (CLE) formation and normal epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol* 2000, 114, 185–192.

Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2005, 16, 52–60.

Bexley J, Nuttall T, Hammerberg J, Fitzgerald J, Halliwell R. Serum anti-Staphylococcus pseudintermedius IgE and IgG antibodies in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013, 24, 19-24.

Bizikova P, Linder KE, Paps JS et al. Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate and late phase cutaneous allergic reactions in maltese-beagle atopic dogs: a placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology* 2010, 21, 70–79.

- Bizikova P, Papich MG, Olivry T.** Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2008, 19, 348–357.
- Bousquet J, Lockey R, Malling H.** Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998, 102, 558–562.
- Bouwstra JA, Pilgram GSK, Ponec M.** Structure of the skin barrier. In: Elias PM, Feingold KR (eds) *Skin barrier. Taylor & Francis, New York*, 2006, 65–96.
- Bryden SL, Burrows AK, Rème C et al.** Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray (cortavance) for the management of pedal pruritus in atopic dogs: a pilot study (abstract). *Veterinary Dermatology* 2008, 19, 40.
- 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 P.** Allergic reactions in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1933, 83, 627-634
- Carlotti DN, Boulet M, Ducret J et al.** The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: a double-blind controlled study. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 405–411.
- Carlotti DN, Madiot G, Ducret J et al.** Use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis (abstract). *Veterinary Dermatology* 2004, 15(1), 32.
- Carr MN, Torres SM, Koch SN et al.** Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 105–110.
- Chervet L, Galichet A, McLean WHI, Chen H, Suter MM, Roosje PJ, Müller EJ.** Missing C-terminal filaggrin expression, NF kappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* 2010, 19, e343–e346.

Clear V, Petersen A, Rosser EJ, Ruggiero V. Investigation of the effects of 30 day administration of oclacitinib (Apoquel) on intradermal and allergen-specific IgE serology testing in atopic dogs. *North American Veterinary Dermatology Forum*, 32, 2015, Nashville, Tennessee.

Codner EC, Tinker MK. Reactivity to intradermal injections of extracts of house-dust and housedust mites in healthy dogs and dogs suspected of being atopic. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995, 206, 812-816.

Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL et al. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: Safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology* 2015, 26, 171-e35.

Cosgrove SB, Wren JD, Cleaver DM et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 2013, 24(6), 587-597.

Cosgrove S, Wren J, King V, Wheeler D, Stegemann M. A multicenter clinical trial to evaluate the efficacy and safety of oclacitinib. *Veterinary Dermatology*, 2012, 23-38.

De Vos C, Maleux MR, Baltes E et al. Inhibition of histamine and allergen skin wheal by cetirizine in four animal species. *Annals of Allergy* 1987, 59, 278–282.

DeBoer D, Morris M. Multicentre open trial demonstrates efficacy of sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis (abstract). *Veterinary Dermatology* 2012, 23(Suppl 1), 65.

DeBoer D, Verbrugge M, Morris M. Changes in mite-specific IgE and IgG levels during sublingual immunotherapy (SLIT) in dust mite-sensitive dogs with atopic dermatitis (abstract). *Veterinary Dermatology* 2010, 21(5), 531-532.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 271.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based “allergy” tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 277–287.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 239–250.

DeBoer DJ, Schafer JH, Salsbury CS et al. Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus. *American Journal of Veterinary Research* 2002, 63, 408–413.

DeBoer DJ. Canine atopic dermatitis: New targets, new therapies. *The Journal of Nutrition* 2004, 134(8), 2056-2061.

Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A et al. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1998, 78, 27–30.

Dikstein S, Zlotogorski A. Measurements of skin pH. *Acta Dermato-Venereologica* (Stockh) 1994(185), 18–20.

Eberlein-König B, Schäfer T, Huss-Marp J et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Dermato-Venereologica* (Stockh) 2000, 80, 188–191.

Elias PM. Improving barrier function Skin barrier. In: Elias PM, Feingold KR (eds), Taylor & Francis Group, New York, 2006, 591–600.

Elias PM, Hatano Y, Williams M. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 121, 1337–1343.

Epprecht R. Elektrometrische Messungen mit besonderer Berücksichtigung der Säureneutralisation. *Dermatologica* 1955, 111, 204–223.

Ewert G, Daems T. Traitement de la dermatite atopique canine par un copolymère d'acides gras: une étude clinique comparative en double aveugle [treatment of canine atopic dermatitis by a fatty acid copolymer: comparative double blind study]. *Pratique Médicale Et Chirurgicale De l'Animal De Compagnie* 2001, 36, 401–408.

Farver K, Morris DO, Shofer F et al. Humoral measurement of type-1 hypersensitivity reactions to a commercial *Malassezia* allergen. *Veterinary Dermatology* 2005, 16, 261–268.

Favrot C, Steffan J, Seewald W et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology* 2010, 21, 23–30.

Fazakerley J, Crossley J, Mcewan N, Carter S, Nuttall T. In vitro anti-microbial efficacy of human beta-defensin 3 against *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy and atopic canine skin. *Veterinary Dermatology* 2010, 21, 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, 179-184.

Gadeyne C, Little P, King VL et al. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology* 2014, 25(6), 512-518.

Gadeyne C, Little P, King VL et al. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology* 2014, 25(6), 512-518.

Garson JC, Doucet J, Levèque JL et al. Oriented structure in human stratum corneum revealed by X-ray diffraction. *J Invest Dermatol* 1991, 96, 43–49.

Glos K, Linek M, Loewenstein C et al. The efficacy of commercially available veterinary diets recommended for dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2008, 19, 280–307.

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ et al. Oclacitinib (APOQUEL) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 2014, 37(4), 317-324.

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, others. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2013, 24, 48-e12.

Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008, 63, 646–659.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 255–269.

Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 363-384.

Gross TL, Walder EJ, Ihrke PJ. Subepidermal bullous dermatosis due to topical corticosteroid therapy in dogs. *Veterinary Dermatology* 1997, 8, 127–131.

Halliwel REW. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006, 114, 207-208.

Halliwel R. The localization of IgE in canine skin: an immunofluorescent study. *Journal of Immunology* 1973, 110, 422-430.

Halliwel R, Schwartzman R, Rockey J. Antigenic relationship between canine and human IgE. *Clinical and Experimental Immunology* 1972, 10, 399-407.

Halliwel R, Schwartzman RM, Montgomery P. Physicochemical properties of canine IgE. *Transplant Proceedings* 1975, 7, 537-543.

Halliwel R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006, 114, 207–208.

Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *British Journal of Dermatology* 2002,147, 528–537.

Hansson H, Bergvall K, Bondesson U et al. Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2004, 15, 152–158.

Harvey RG, Noble WCA. Temporal study comparing the carriage of *Staphylococcus intermedius* on normal dogs with atopic dogs in clinical remission. *Veterinary Dermatology* 1994, 5, 21-25.

Hayashiya S, Tam K, Morimoto M, Hayashi T, Hayasaki M, Nomura T, Une S, Nakaichi M, 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: Physiology Pathology Clinical Medicine* 2002, 49, 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, 88-95.

Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): Environmental allergens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 169-186.

Hillier A, Griffin, CE, The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 147-151.

Hill P, Rybnicek J, Lau-Gillard P. Correlation between pruritus score and grossly visible erythema in dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21, 450– 455.

Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81,159–68.

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

Hillier A, Olivry T. Spontaneous canine model of atopic dermatitis. In: Chan LS (ed) Animal models of human inflammatory skin diseases. *CRC, Boca Raton*, 353–370.

Hofmeister EH, Egger CM. Evaluation of diphenhydramine as a sedative for dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 226, 1092–1094.

Holleran WM, Takagi Y. Stratum corneum lipid processing: the final steps in barrier formation. In: Elias PM, Feingold KR (eds) Skin barrier. *Taylor & Francis*, New York, 2006, 231–260.

Horvath-Ungerboeck C, Thoday KL, Shaw DJ et al. Tepoxalin reduces pruritus and modified CADESI-01 scores in dogs with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 233–242.

Imokawa G, Abe A, Jin K et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991, 96, 523–526.

Inman AO, Olivry T, Dunston SM et al. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol* 2001, 38, 720–723.

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

Jakasa I, Koster ES, Calkoen F et al. Skin barrier function in healthy subjects and patients with atopic dermatitis in relation to filaggrin loss-of-function mutations. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 540–542.

Jungersted JM, Scheer H, Mempel M et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010, 65, 911–918.

Keppel KE, Campbell KL, Zuckermann FA, Greeley EA, Schaeffer DJ, Husmann RJ. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2008, 123, 337-344.

Kimura T, Doi K. Dorsal. Skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicologic Pathology* 1999, 27, 528–535.

Koch SN, Torres SMF, Plumb DC. Canine and Feline Dermatology Drug Handbook. Oxford Wiley-Blackwell, 2012, 464.

Kubota S, Miyaji K, Shimo Y, Shimakura H, Takase Y, Okamoto N et al. IgE reactivity to a Cry j 3, an allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen in dogs with canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2012, 149, 132-135.

Leonard BC, Marks SL, Outerbridge CA, Affolter, VK, Kananurak A, Young A, Moore PF, Bannasch DL, Bevins CL. Activity, expression and genetic variation of canine beta-defensin 103: a multifunctional antimicrobial peptide in the skin of domestic dogs. *Journal of Innate Immunity* 2012, 4, 248-259.

Lian, TM, Halliwell REW. Allergen specific IgE and IgGd antibodies in atopic and normal dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1998, 66, 203-223.

Little PR, King VL, Davis KR et al. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015, 26(1), 23-30.

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

Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar, LM, Klausner JS. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999, 214, 1336-1341.

Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002, 119, 166–173.

Maeda S, Fujiwara S, Omori K, Kawano K, Kurata K, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H. Lesional expression of thymus and activation-regulated chemokine in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2002, 88, 79-87.

Maeda S, Ohmori K, Yasuda N, Kurata K, Sakaguchi M, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H. Increase of CC chemokine receptor 4-positive cells in the peripheral CD4+ cells in dogs with atopic dermatitis or experimentally sensitized to Japanese cedar pollen. *Clinical and Experimental Allergy* 2004, 34, 1467-1473.

Maeda S, Tsuchida H, Marsella R. Allergen challenge decreases mRNA expression of regulatory cytokines in whole blood of high-IgE beagles. *Veterinary Dermatology* 2007, 18, 422-426.

Maeda S, Tsuku T, Saze KI, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto, Iwabuchi S. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2005, 103, 83-92.

Mao-Qiang M, Brown BE, Wu-Pong S et al. Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Arch Dermatol* 1995, 131, 809–816.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2006, 17, 306–312.

Marsella R, Nicklin CF, Saglio S et al. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2004, 15, 294–303.

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. *Vet Dermatol* 2011, 22(3), 239-248.

Marsella R, Samuelson D. Unraveling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 533–540.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2006, 17, 306–312.

Marsella R, Nicklin CF, Saglio S et al. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2004, 15, 294–303.

Marsella R, Olivry T, Nicklin C et al. 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* 2006a, 17, 24–35.

Marsella R. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2012, 3,85-91.

Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 533-540.

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

Marsella R, Olivry T, Nicklin CF, Lopez. 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* 2006b, 17, 24-35.

Marsella R, Samuelson D, Harrington L. Immunohistochemical evaluation of filaggrin polyclonal antibody in atopic and normal beagles. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 547-554.

Marsh KA, Ruedisueli FL, Coe SL et al. Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Veterinary Dermatology* 2000, 11, 277–284.

Masuda K, Tsujimoto H, Fujiwara S, Kurata K, Hasegawa A, Taniguchi Y et al. IgE-reactivity to major Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergens (Cry j 1 and Cry j 2) by ELISA in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000, 74, 263-270.

Mccall C, Hunter S, Weber E, Stedman K, Hillier A, Bozic C, Rivoire B, Olivry T. Characterization and cloning of a major high molecular weight house dust mite allergen (Der f15) for dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000, 78, 231-247.

Mccandless E, Messamore J, Rugg C, Fici G, Gonzalez A. Production of IL-31 by canine TH2 cells and identification of inflammatory and neuronal target cells. *Veterinary Dermatology* 2012, 23, 52.

Mcewan NA. Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine keratinocytes in atopic dermatitis. *Research in Veterinary Science* 2000, 68, 279-283.

Mcewan NA, Kalna G, Mellor D. A comparison of adherence by four strains of *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus hominis* to canine corneocytes collected from normal dogs and dogs suffering from atopic dermatitis. *Research in Veterinary Science* 2005, 78, 193-198.

Meguro S, Arai Y, Masukawa Y et al. Relationship between covalently bound ceramides and transepidermal water loss (TEWL). *Arch Dermatol Res* 2000, 292, 463–468.

Menon GK. What makes a good barrier? Adaptive features of vertebrate integument. In: Elias PM, Feingold KR (eds) *Skin barrier*. Taylor & Francis, New York, 2006, 211–222.

Merryman-Simpson AE, Wood SH, Fretwell N, Jones PG, McLaren WM, Mcewan NA et al. Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology*, 2008, 19, 59-66.

Meury S, Molitor V, Doherr MG, Roosje P, Leeb T, Hobi S, Wilhelm S, Favrot C. Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology* 2011, 22, 327-334.

Morales CA, Schultz KT, DeBoer DJ. Antistaphylococcal antibodies in dogs with recurrent staphylococcal pyoderma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1994, 42, 137–147.

Morris DO, Deboer DJ. Evaluation of serum obtained from atopic dogs with dermatitis attributable to *Malassezia pachydermatis* for passive transfer of immediate hypersensitivity to that organism. *American Journal of Veterinary Research* 2003, 64, 262-266.

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, 358-362.

Morris DO, Olivier NB, Rosser EJ. Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1998, 59, 836-841.

Mulln J, Carter S, Williams N, Mcewan N, Nuttall T. Transcription of canine toll-like receptor 2, b-defensin 1 and b-defensin 103 in infected atopic skin, non-infected atopic skin, healthy skin and the CPEK cell line. *Veterinary Microbiology* 2013, 162, 700-706.

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, 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, 210-222.

Nuttall T, McEwan N. Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. *Veterinary Dermatology* 2006; 17, 348–351.

Nuttall T, Mueller R, Bensignor E et al. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2009, 20, 191–198.

Nuttall T, Uri M, Halliwell R. Canine atopic dermatitis - what have we learned? *Vet Rec.* 2013, 172 (8), 201-207.

Nuttall TJ, Halliwell REW. Serum antibodies to *Malassezia* yeasts in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2001, 12, 327-332.

Nuttall TJ, Hill PB, Bensignor E, Willemse T. House dust and forage mite allergens and their role in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2006, 17, 223-235.

Nuttall TJ, Knight PA, Mcaleese SM, Lamb JR, Hill PB. Expression of T-helper 1, T-helper 2 and immunosuppressive cytokines in canine atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy* 2002, 32, 789-795.

O'Regan GM, Kemperman PM, Sandilands A et al. Raman profiles of the stratum corneum define 3 filaggrin genotype-determined atopic dermatitis endophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:574–580.

Olvry 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* 1999a, 8, 204-211.

Olvry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2007, 18, 78-86.

Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans' cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research* 1999b, 288, 579-585.

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

Olivry T, Wofford J, Paps JS, Dunston SM. Stratum corneum removal facilitates experimental sensitization to mite allergens in atopic dogs. *Veterinary Dermatology* 2011, 22, 188-196.

Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2010, 21, 31-40.

Olivry T, DeBoer DJ, Bensignor E, Prélard P for the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2007, 18, 390-401.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010, 21(3), 233-248.

Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE et al. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 143-146.

Olivry T, DeBoer DJ, Prélard P et al. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2007, 18, 390.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology* 2010, 21, 4-22.

Olivry T, Guaguère E, Héripret D. Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. *J Dermatol Treat* 1997, 8, 243-247.

Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 347–62.

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T et al. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2007; 18: 79–96.

Olivry T, Marsella R, Pucheu-Haston CM et al. Mechanism of lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol. 5. Oxford, UK, Blackwell Publishing, 2005: 10–6

Olivry T, Mueller R, Nuttall T et al. Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 115–119.

Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003; 14(3):121-146.

Olivry T, Rivierre C, Jackson HA et al. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol* 2002; 13: 77–87.

Olivry T, Steffan J, Fisch RD et al. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 370–377.

Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122: e1210–8.

Paradis M, Scott DW, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991; 27: 44–8.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology* 2008, 19, 150-155

Piekutowska A, Pin D, Rème CA et al. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2008; 138: 197–203.

Pilgram GSK, Vissers DCJ, van der Meulen H, Pavel S, Lavrijsen SPM, Bouwstra JA, Koerten HK Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2001, 117:710–717

Plager, DA, Torres SMF, Koch SN, Kita H. Gene transcription abnormalities in canine atopic dermatitis and related human eosinophilic allergic diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2012, 149, 136-142

Plant JD, Gortel K, Kovalik M et al. Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 515–e103.

Plant JD. Correlation of observed nocturnal pruritus and actigraphy in dogs. *Veterinary Record* 2008; 162: 624–5.

Plevnik A, Kotnik T, Kobal S. Fexofenadine treatment of atopic dogs: Preliminary clinical results. *Acta Vet Brno, J Univ Vet Pharm Sci* 2006; 75:549-555.

Pomeroy, B. Allergy and allergic skin reactions in the dog. *Cornell Veterinarian* 1934, 24, 335-341

Ponec M, Boelsma E, Weerheim A. Covalently bound lipids in reconstructed human epithelia. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 2000, 80:89–9

Popa I, Remoué N, Thuy LH et al. Atopic dermatitis in dogs is associated with a high heterogeneity in the distribution of protein-bound lipids within the stratum corneum. *Arch Dermatol Res.* 2011, 011-1120-5

Popa I, Thuy LH, Colsch B et al. Analysis of free and protein-bound ceramides by tape stripping of stratum corneum of dogs. *Arch Dermatol Res* 2010, 302:639–644

Popa I, Pin D, Remoue N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Gatto H, Portoukalian J, 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, 501-509

Popa I, Remoue 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* 2012, 37, 665-671

Potts RO, Francoeur ML The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol* 1991, 96:495–499.

Proksch E, Jensen JM, Elias PM Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003, 21:134–144.

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 and Experimental Allergy* 2008, 38, 667-679.

Pucheu-Haston CM, Shuster D, Olivry T, Brianceau P, Lockwood P, Mcclanahan T, Malefyt RD, Mattson JD, Hammerberg B. A canine model of cutaneous late-phase reactions: prednisolone inhibition of cellular and cytokine responses. *Immunology* 2006, 117, 177-187

Pucheu-Haston CM, Shuster D, Olivry T, Brianceau P, Lockwood P, Mcclanahan T, Malefyt RD, Mattson JD, Hammerberg B. A canine model of cutaneous late-phase reactions: prednisolone inhibition of cellular and cytokine responses. *Immunology* 2006, 117, 177-187

Raffan E, Lawrence H, Henderson T et al. Prevalence of the group 1 *Dermatophagoides* allergens Der p 1 and Der f 1 in homes with no dogs, healthy dogs and *Dermatophagoides*-sensitized atopic dogs in Liverpool. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 253–60.

Reiter LV, Torres SMF, Wertz PW Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Veterinary Dermatology* 2009, 20,260–266

Rème CA, Dufour P. Repeated daily application of 0.0584% hydrocortisone aceponate spray for 8 consecutive weeks in dogs: impact on skin thickness (abstract). *Veterinary Dermatology* 2008; 19(Suppl. 1): 47.

Roque JB, O’Leary CA, Duffy DL, Kyawtanner M, Gharahkhan P, Vogelnest L, Mason K, Shipstone M, Latter M. Atopic dermatitis in West Highland white terriers is associated with a 1.3-Mb region on CFA 17. *Immunogenetics* 2012, 64, 209-217

Roque JB, O’leary CA, Duffy DL, Kyaw-Tanner M, Latter M, Mason K, Vogelnest L, Shipstone, M. IgE responsiveness to *Dermatophagoides farinae* in West Highland white terrier dogs is associated with region on CFA35. *Journal of Heredity* 2011, 102, S74-S80

Roudebush P, Bloom PB, Jewell DJ. Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation. In: AAVD/ACVD Meeting. Nashville, TN, AAVD & ACVD, 1997: 10–1.

Roudebush P. Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation: an update. In: Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology & American College of Veterinary Dermatology. Norfolk, VA, American Academy of Veterinary Dermatology & American College of Veterinary Dermatology, 2001.

Saevik BK, Bergvall K, Holm BR et al. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 137–45.

Salzmann CA, Olivry TJM, Nielsen DM, Paps JS, Harris TL, Olby NJ. Genome-wide linkage study of atopic dermatitis in West Highland white terriers. *BMC Genetics* 2011,12, 37.

Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007, 39:650–654

Sandra N. What is New in the Diagnosis and Management of Canine Atopic Dermatitis *Today’s Veterinary Practice*, 2015; 8

Santoro D, Bunick D, Graves T, Campbell KL, Segre M. Evaluation of canine antimicrobial peptides in infected and non-infected chronic atopic skin. *Veterinary Dermatology* 2012, 23, 5-

6

Santoro D, Marsella R, Bunick D, Graves TK, Campbell KL. Expression and distribution of canine antimicrobial peptides in the skin of healthy and atopic beagles. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2011, 144, 382-388

Schmidt V, McEwan N, Volk A et al. The glucocorticoid sparing efficacy of Phytopica™ in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 91–104.

Schnabl B, Bettenay SV, Dow K et al. Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Record* 2006; 158: 81–5.

Schnelle G. Eczema in dogs – an allergy. *North American Veterinarian* 1933, 14, 37-44

Schnyder UW, Gloor M, Taugner M. Über die sozialmedizinische Bedeutung von Alkaliresistenz, Alkalinneutralisation und Hautoberflächenlipidmenge bei Neurodermitis atopica und Ichthyosis vulgaris. *Berufsdermatosen* 1977,25,101–140.

Schwartzman, R. Atopy in the dog. In *Comparative Physiology and Pathology of the Skin*. Eds A. Rook, G. Walton. FA Davis & Co. Pp, 1965, 557-559

Scott DW, Miller WH, Griffin C. Skin immune system and allergic skin disease. In *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. WB Saunders. pp 2001, 543-666.

Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis and in healthy children: a multicenter study. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1995,75, 429–433.

Shaw SC, Wood JLN, Freeman J, Littlewood JD, Hannant D. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research* 2004, 65, 1014-1020.

Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T et al. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2009, 20, 541–546.

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, 385-391

Singh SK, Dimri U, Saxena SK, Jadhav RK. Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. *J Vet Pharm Ther* 2010, 33(5), 495-498.

Sousa CA, Halliwell REW. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XI): the relationship between arthropod hypersensitivity and atopic dermatitis in the dog. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001, 81, 233–238.

Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 2006, 17, 3–16.

Suriyaphol G, Suriyaphol P, Sarikaputi M, Heerawatanasirikul S, Sailasuta A. Association of filaggrin (FLG) gene polymorphism with canine atopic dermatitis in small breed dogs. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 2011, 41, 509-517.

Swinnen C, Vroom M. The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 31–36.

Tan BB, Weald D, Strickland I. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996, 347, 15–18.

Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin EC, Hill PB. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2014, 25, 77–e25.

Van Beeck FAL, Hoekstra H, Brunekreef B, Willemse T. Inverse association between endotoxin exposure and canine atopic dermatitis. *Veterinary Journal*, 2011, 190, 215-219.

Van Damme CMM, Willemse T, Van Dijk A, Haagsman HP, Veldhuizen EJA. Altered cutaneous expression of beta-defensins in dogs with atopic dermatitis. *Molecular Immunology* 2009, 46, 2449-2455.

Watson AL, Fray TR, Bailey J et al. Dietary constituents are able to play a beneficial role in canine epidermal barrier function. *Experimental Dermatology* 2006, 15, 74–81.

Weber E, Stedman K, Hunter S, McCall C. Identification and characterization of a 60-Kd allergen from *D farinae*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001, 107 (1), 70.

Wertz PW, Madison KC, Downing DT Covalently bound lipids of human stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1989, 92,109–111.

Wittich FW. Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal – seasonal hay fever (fall type) in a dog. *Journal of Allergy* 1941, 12, 247-251.

Wood SH, Clements DN, Ollier WE, Nuttall T, Mcewan NA, Carter SD. Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *Journal of Dermatological Science* 2009a, 55, 27-33.

Wood SH, Ke XY, Nuttall, T, Mcewan N, Ollier WE, Carter SD. Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs. *Immunogenetics* 2009b, 61, 765-772.

Wood SH, Ollier WE, Nuttall T, Mcewan NA, Carter SD. Despite identifying some shared gene associations with human atopic dermatitis the use of multiple dog breeds from various locations limits detection of gene associations in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2010, 138, 193-197.

Wood SH, Ollier WE, Nuttall T, Mcewan NA, Carter SD. Despite identifying some shared gene associations with human atopic dermatitis the use of multiple dog breeds from various locations limits detection of gene associations in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2010, 138, 193-197.

Yasukawa K, Saito S, Kubo T et al. Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: an open randomized comparative trial of two doses. *Veterinary Dermatology* 2010, 21, 41–8.

Zeman B, Griot-Wenk, ME, Eder C, Marti E, Mayer P, Nefzger M, Schneider H, De Weck AL, Liehl E. Allergic pulmonary and ocular tissue responses in the absence of serum IgE antibodies in an allergic dog model. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2002, 87, 373-378.

Zeman B, Griot-Wenk ME., EderC, Marti E, Mayer P, Nefzger, M, SchneiderH, De weck AL, Liehl E. Allergic pulmonary and ocular tissue responses in the absence of serum IgE antibodies in an allergic dog model. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2002, 87, 373-378.

Zur G, White SD, Ihrke PJ et al. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part II. Response to hyposensitization. *Veterinary Dermatology* 2002, 13, 103–11.

Web_1. Dermatoloji Medikal Estetik Lazer <https://www.hakanbuzoglu.com/deri-ve-derinin-yapisi> 25.11.2019

Web_2. Tu Taller Natural <http://www.tutallernatural.com/blog/alimentacion-para-una-piel-saludable-1/>

Web_3. HLSBHR (2018) <http://hlsbhr.blogspot.com/2018/01/derinin-yaps-ve-katmanlar.html>

Web_4. Animal Dermatology Clinic (2019) <https://www.animaldermatology.com/home>

EK-1

15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına dair yönetmeliğin 2 maddesinin b) bendinde “Deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarında” etik kurul onayına gerek olmadığı açıkça belirtildiğinden bu çalışmada etik kurul onayı bulunmamaktadır. Çalışma deneysel araştırma değil, kliniğe getirilen doğal vakalardan oluşturulmuştur.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : MULLA, Ali

Uyruk : T.C.

Doğum yeri ve tarihi : Konya / 13.03.1992

E-mail : alimulla071@gmail.com

Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	AdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	-
Lisans	SÜ Veteriner Fakültesi	2016

BURSLAR ve ÖDÜLLER

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/.Kurum	Ünvan
2016-	Karşıyaka Yaşam Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim