

# KEDİ VE KÖPEKLERDE SIKLIKLA KARŞILAŞILAN PROBLEMLER VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Editörler

Doç. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN



# KEDİ VE KÖPEKLERDE SIKLIKLA KARŞILAŞILAN PROBLEMLER VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

## Editörler

Doç. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

## Yazarlar

Prof. Dr. Kerem URAL

Prof. Dr. Serdar PAŞA

Doç. Dr. Canberk BALIKÇI

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY

Dr. Öğr. Üyesi Emre EREN

Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR

Dr. Öğr. Üyesi Mert SEZER

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Umut BATI

Öğr. Gör. Dr. Gizem ESER

Öğr. Gör. Dr. Tahir ÖZALP

Dr. Çağlar OKULMUŞ

Dr. İsmail GÜNAL

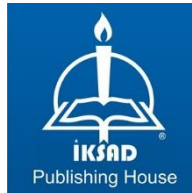
Vet. Hek. Cansu BALIKÇI

Vet. Hek. İdil KIZILKANT

Vet. Hek. İlayda TENDAR

Vet. Hek. Nazlıcan YERLİ

Vet. Hek. Pelin DİNÇ



Copyright © 2024 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or  
transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical  
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses  
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social  
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: [iksadyayinevi@gmail.com](mailto:iksadyayinevi@gmail.com)

[www.iksadyayinevi.com](http://www.iksadyayinevi.com)

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2024©

**ISBN: 978-625-378-136-1**

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖNSÖZ**.....1

### **BÖLÜM 1**

#### **CANİNE DİSTEMPER**

Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY.....3

### **BÖLÜM 2**

#### **KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİS**

Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR.....21

### **BÖLÜM 3**

#### **KÖPEKLERDE BABESİOSİS**

Dr. Öğr. Üyesi Emre EREN.....31

### **BÖLÜM 4**

#### **KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞI**

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Umut BATI.....45

### **BÖLÜM 5**

#### **KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİT**

Prof. Dr. Kerem URAL

Vet. Hek. Cansu BALIKÇI

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Prof. Dr. Serdar PAŞA.....81

### **BÖLÜM 6**

#### **KANİN VİSERAL LEİSHMANİASİS**

Prof. Dr. Serdar PAŞA

Öğr. Gör. Dr. Tahir ÖZALP

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Prof. Dr. Kerem URAL.....147

### **BÖLÜM 7**

#### **KEDİLERDE FELİNE İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİS HASTALIĞI**

Dr. Öğr. Üyesi Mert SEZER

Veteriner Hekim Nazlıcan YERLİ.....197

## **BÖLÜM 8**

### **KEDİLERİN ENFEKSİYÖZ ANEMİSİ**

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Prof. Dr. Serdar PAŞA

Prof. Dr. Kerem URAL

Vet. Hek. İlayda TENDAR.....215

## **BÖLÜM 9**

### **FELİN ATOPIK DERMATİTİS SENDROMU**

Doç. Dr. Canberk BALIKÇI

Dr. İsmail GÜNAL

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Prof. Dr. Serdar PAŞA

Prof. Dr. Kerem URAL.....239

## **BÖLÜM 10**

### **KEDİLERDE ATAKSİ FELİN ATOPIK SENDROMU**

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN

Prof. Dr. Serdar PAŞA

Prof. Dr. Kerem URAL

Vet. Hek. İdil KIZILKANT

Vet. Hek. Pelin DİNÇ.....273

## **BÖLÜM 11**

### **KEDİLERDE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI**

Dr. Öğr. Üyesi Emre EREN.....335

## **BÖLÜM 12**

### **KEDİ VE KÖPEKLERDE DİABETES MELLİTUS**

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE

Dr. Çağlar OKULMUŞ

Öğr. Gör. Dr. Gizem ESER.....355

## ÖNSÖZ

Tek sağlık bünyesinde daha sağlıklı bir dünya için çalışan Veteriner Hekimlik mesleği; fizyolojik, metabolik ve anatomik olarak farklı birçok hayvan türü ile ilgilenmektedir. Bu türler arasında kanatlılar, memeliler, sürüngenler, sıcakkanlılar, soğukkanlılar, kara hayvanları ve deniz hayvanları gibi çok geniş yelpazede hizmet vermektedir. Ancak son dönemde insanoğlunun yalnızlaşmasından dolayı ekonomik değeri olan büyük baş, küçükbaş ve kümes hayvanları gibi evcil hayvanların yanı sıra pet hayvanları da insan hayatında önemli bir yer kaplamaktadır.

Bu kapsamda hazırlanan bu kitap ile; her geçen gün önemi artan pet hekimliği ile yapılan çalışmaların ve inovasyonların hekimlerimiz ile buluşması amacıyla kedi ve köpek hastalıklarında sıklıkla karşılaşılan problemler ve çözüm önerileri yer almış ve gelecekte yapılacak olan birtakım araştırmalara ışık tutmak amaçlanmıştır. Mevcut kitaptaki her bölüm güncel araştırmalar ışığında ele alınmıştır ve hazırlanmıştır. Alanında uzman akademisyenler tarafından güncel araştırmalar ışığında ele alınan her bölümün; kedi ve köpek hastalıkları, bakımı ve gelişmelerini yakından takip eden okuyucular için faydalı bir kaynak olabileceği kanısındayız. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen bilim insanlarına teşekkür ederiz.

Mesleki saygılarımızla.

Doç. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU<sup>1</sup>  
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Ardahan Üniversitesi Nihat Delibalta Göle MYO Göle /Ardahan  
ORCID: 0000-0003-2064-0657

<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD, Aydın  
ORCID: 0000-0002-7833-5519



## **BÖLÜM 1**

### **CANİNE DİSTEMPER**

Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580612>

---

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları ABD, Erzurum, Türkiye. s.degirmencay@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3920-6343





## GİRİŞ

Kanin distemper köpeklerde dünya çapında görülen, multisistemik ve ölümcül olabilen, *paramyxoviridae* familyasından *morbillivirüs* genusuna ait canine distemper virus'un (CDV) neden olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır (Beineke ve ark., 2009; Carpenter ve ark., 1998). Hastalık köpeklerin dışında birçok yabani hayvan türünde de görülmektedir. Klinik bulgular esasen solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi ile ilgilidir (Leisewitz ve ark., 2001). Tedavide genel olarak sekonder bakteriyel enfeksiyonları sınırlandırmak, sıvı dengesini desteklemek, immun sistem aktivatörleri kullanmak ve nörolojik belirtileri kontrol etmeyi amaçlayan semptomatik ve destekleyici yöntemler kullanılır (V. M. Greene CE, 2012b). Hastalık her ne kadar canlı attenüe aşılılarla kontrol altına alınsa da kanin distemper salgınları hala dünya çapında yaygın olarak görülmektedir (Martella ve ark., 2008).

## ETİYOLOJİ

Canine distemper virus (CDV), Paramyxoviridae ailesinin Morbillivirus cinsine aittir ve pek çok hayvan türünü enfekte edebilir (Barrett, 1999). CDV, insan ve insan olmayan primatların kızamık virüsü, sığır vebası, peste des petits ruminant virus'u ve yunusların distemper virüsü gibi diğer morbillivirüslerle yakından ilişkilidir. Ayrıca, köpeklerden başka küçük ve büyük pandalar, kediler, sırtlanlar, ayılar gibi birçok memeli hayvanı da etkileyebilir (Dungworth D., 1993; Osterhaus, 1995).

CDV, segmentli olmayan, tek sarmallı, negatif polariteli RNA genomu içeren zarflı bir virüstür (Kingsbury ve ark., 1978). Altı yapısal protein (N, M, F, H, P, L) ve iki yapısal olmayan protein (C ve V) kodlar (Harder & Osterhaus, 1997). Bu proteinler virüsün hücreye girişi, çoğalması ve olgunlaşmasında rol oynar. H ve F glikoproteinleri, viral partikülün konakçı hücreye bağlanması ve hücreler arası geçişini

sağlarken, M proteini viral olgunlaşma ve çıkışı düzenler (Beineke ve ark., 2009; Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, 1999; Plattet ve ark., 2005).

CDV, ultraviyole ışınlar, ısı ve kuruluğa duyarlı olup (Ford BF, 2017), 50-60°C gibi yüksek sıcaklıklarda hızla inaktif olur. -65 °C'de ise en az 7 yıl canlı kalabilir, ancak çoğu dezenfektanla etkisiz hale gelir. Virüs, oda sıcaklığında dokularda ve eksudatlarda 20 dakika ile 3 saat arasında hayatta kalabilir (Ford BF, 2017; Greene G, 1998).

## EPİDEMİYOLOJİ

Kanin distemper, dünya çapında evcil ve yabani, kara ve deniz memelilerini etkileyen bir hastalıktır (M. J. G. Appel & Summers, 1995; Black FL., 1991). İlk olarak 1791'de İspanya'da tanımlanmış, 1905 yılında ise Carre tarafından virüsün etken olduğu belirlenmiştir (Appel MJ, 1972). Evcil köpeklerde en bulaşıcı hastalıklardan biri olan kanin distemper, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile veteriner hekimler için önemli bir sorundur (Patel ve ark., 2012). Aşılar ile kontrol edilmeye çalışılsa da, dünya genelinde salgınlar devam etmekte (Martella ve ark., 2008) ve bazı genetik farklılıklar nedeniyle aşılı köpeklerde de hastalık görülebilmektedir (Beineke ve ark., 2009; Mori ve ark., 1994).

Kanin distemper, genellikle 3-6 aylık yaşlardaki köpekleri etkiler, ancak tüm yaş gruplarındaki hayvanlar hastalığa duyarlıdır (Greene G, 1998; Martella ve ark., 2008). Bazı köpek ırkları (Greyhound, Sibirya Haski, Weimaraner, vb.) hastalıktan daha fazla etkilenmektedir (Greene G, 1998). Hastalık, genellikle solunum yolu ile aerosol veya damlacık enfeksiyonu yoluyla yayılır (A. M. Greene CE, 2006). Virüs, enfekte hayvanın gözyaşı, burun akıntısı, salya, dışkı ve idrarında bulunur ve bu sıvılardan çevreye yayılabilir (Leisewitz ve ark., 2001). Virüs, 3-4 ay boyunca yayılmaya devam edebilir, ancak genellikle 1-2 hafta sonra yayılma durur (Sykes JE., 2014).

Hastalığı atlatan köpekler genellikle bağışıklık kazanır ve virüsü yaymazlar (Leisewitz ve ark., 2001). Ancak periyodik aşılansmazlarsa ve stres veya immüsupresyon durumlarında virüse maruz kalırlarsa enfekte olabilirler (Greene G, 1998). CDV'ye maruz kalan duyarlı hayvanların %25-75'inde subklinik enfeksiyon görülür ve hastalık belirtileri olmadan virüsü temizlerler (M. J. Appel, 1969; Greene G, 1998).

### **PATOGENEZ**

Kanin distemper virüsü (CDV) son derece bulaşıcı olup, aerosol yolla, damlacıklar ve büyük partiküller aracılığıyla yayılmaktadır. Köpekler, genellikle subklinik veya klinik olarak hastalığı geçiren diğer köpeklerin enfekte sekresyonlarıyla temas sonucu CDV'ye maruz kalırlar (Sykes JE., 2014). Enfeksiyon, ilk olarak üst solunum yollarını etkileyerek, ilk 24 saat içinde makrofajlar ve B ile T lenfositlerinde viral replikasyona neden olur. Ardından, viral partiküller lenfatik yol ile bronşiyal lenf yumrularına ve tonsillere yayılır. Bu süreç, kalıcı bir immüsupresyona yol açar (Krakowka, 1982; M Vandeveld, 1995; Marc Vandeveld & Zurbriggen, 2005).

Enfeksiyonun ilerleyen günlerinde, 9-14. günlerde, CDV daha fazla organı etkiler, bunlar arasında deri, ekzokrin ve endokrin bezler, gastrointestinal, solunum, genital ve üriner sistemler bulunur. Bu dönemde köpekler şiddetli klinik bulgular gösterir ve ölümler sıklıkla gerçekleşir. Ayrıca, sekonder enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel ve protozoal patojenler, CDV'li hayvanlarda süperenfeksiyonlara yol açabilir (M. J. Appel, 1969; Fukushima & Helman, 1984; Greene G, 1998). 14. günden sonra bağışıklık yanıtı gelişen köpeklerde, enfeksiyon ortadan kalkar (Ho & Babiuk, 1979) ancak virüs, özellikle sinir dokusunda, ayak tabanlarında ve üveada kalıcı olarak kalabilir (M. J. Appel, 1969; Greene G, 1998).

Sinirsel bulgular genellikle hastalığın sistemik aşaması geçtikten 1-3 hafta sonra başlar ve MSS'nin hangi bölgesinin etkilendiğine bağlı olarak değişir (Andrea Tipold, 1995). CDV, kan beyin bariyerini aşarak beyin ve omurilikte ciddi lezyonlara yol açar. Beyaz madde, optik sinir ve spinal kord gibi bölgelerde demiyelinizasyon gözlemlenir (Braund & Vandeveld, 1979; Lisiak & Vandeveld, 1979; A. Tipold ve ark., 1992).

Kronik lezyonlarda, oligodendrosit kaybından önce demiyelinizasyon gelişir. Bu, distemper lökoensefalitisinin tipik bir özelliğidir (M. Schobesberger ve ark., 2002). Sinirsel bulgular genellikle progresif olup, yaşlı köpeklerde "yaşlı köpek ensefaliti" olarak adlandırılan sendroma yol açar. Bu sendrom, CDV'nin MSS'de yaptığı kalıcı enfeksiyon ile ilişkilidir (Andrea Tipold, 1995).

CDV'nin patogeneğinde, iki ana konak hücre reseptörü kritik rol oynar: SLAM (Sinyal Oluşturan Lenfosit Aktivasyon Molekülü, CD150) ve nektin-4 (Pratakpiriya ve ark., 2012; Tatsuo ve ark., 2001). SLAM, CDV'nin bağışıklık hücreleriyle (makrofajlar, dendritik hücreler gibi) etkileşime girerek replikasyon başlatmasını sağlar (Yanagi ve ark., 2006). Nektin-4, hastalığın ilerleyen evrelerinde, epitel hücrelerinde virüsün yayılmasında rol oynar ve hücre adezyonu ile konakçı hücrelerin kavşak düzenlenmesinde görev alır (Reymond ve ark., 2001).

## **KLİNİK BULGULAR**

Köpeklerde distemper'in klinik bulguları, virüs suşu, yaş, immün durum ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir (Jensen ve ark., 2015; Sykes JE., 2014). İnkübasyon periyodu 3-6 gündür (Sykes JE., 2014) ve enfeksiyonların %50-70'i subklinik olup (Greene G, 1998), bu durum virüsün yayılmasına neden olur (A. M. Greene CE, 2006). Distemper, multisistemik bir hastalık olup, en çok solunum, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemini etkiler. Sinirsel bulgular hastalığın son aşamalarında görülür (Jensen ve ark., 2015; Summers & Appel, 1994; Thulin ve ark., 1992).

Köpekler genellikle bifazik ateşle başlar; ilk ateşin ardından seröz burun akıntısı, mukopurulent gözyaşı akıntısı, letarji ve iştahsızlık gelişir. İkinci ateş yükselmesiyle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar başlar. Solunum sistemi bulguları arasında kuru öksürük, pnömoni ve interstisyel pnömoni bulunur (Kapil & Yeary, 2011; Summers & Appel, 1994; Taylor S., 2014; Thulin ve ark., 1992). Gastrointestinal bulgular, kusma, diyare, elektrolit dengesizlikleri ve dehidrasyon ile görülür (Sykes JE., 2014).

Sinirsel bulgular arasında nöbetler, istemsiz çiğneme hareketleri (chewing-gum), körlük, ataksi, parezi ve paraliz yer alır (Williams ES., 2001). Ayrıca, CDV enfeksiyonunu atlatan köpeklerde "Old Dog Encephalitis" gibi ilerleyici hastalıklar görülebilir (Lincoln ve ark., 1971). Distemper ayrıca, ayak tabanı hiperkeratozu (hard pad disease) (Koutinas ve ark., 2004), keratokonjunktivitis sicca (De Almeida ve ark., 2009) ve dental hipoplazi (Sykes JE., 2014) gibi sekeller de bırakabilir.

Bazı vakalarda CDV enfeksiyonu, genç köpeklerde osteosklerozis gibi kemik lezyonlarına da yol açabilir (Mee ve ark., 1993). Enfekte yavrularda, transplasental geçişle sinirsel bulgular, düşük doğum ağırlığı ve immün yetmezlik gelişebilir (V. M. Greene CE, 2012a; Krakowka ve ark., 1974).

## **HEMATOLOJİK BULGULAR**

Sistemik CDV enfeksiyonunda, virüs ile ilişkili lenfoid organlarda şekillenen apoptozise bağlı lenfoid doku azalır ve bağışıklık yanıtı bozulur (Martina Schobesberger ve ark., 2005). Kronik aşamada virüs lenfoid organlardan temizlenir, ancak lenfoid organlarda uzun süreli fenotipik değişiklikler devam edebilir (Wünschmann ve ark., 2000). Hematolojik olarak, akut enfeksiyonlarda anemi, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni ve monositopeni görülür. Özellikle lenfopeni, genç hayvanlarda yaygın olarak devam eder. Akut vakalarda anemi ve

lenfopeni sık görülürken, geç vakalarda lenfosit sayısında artış (lenfositozis) gözlemlenebilir (V. M. Greene CE, 2012a).

CDV, kemik iliğinde persistans göstererek eritroid hipoplaziye yol açar, bu da non-rejeneratif anemiye neden olur. Ayrıca, CDV enfeksiyonu interlökin-6 salınımına neden olarak demir eksikliğine yol açar (Ezeibe M, 2008). Trombositopeni de yaygın bir bulgudur; virüs-antikor immün kompleksleri, megakaryositlerin hasar görmesine ve trombosit üretiminin azalmasına sebep olur (Axthelm & Krakowka, 1987).

## **BİYOKİMYASAL BULGULAR**

Akut sistemik CDV enfeksiyonlarında serum biyokimyasal değişiklikler genellikle spesifik değildir (Greene G, 1998). Bununla birlikte, bazı yaygın bulgular arasında hipoalbuminemi, hiperglobulinemi ve hipokalsemi yer alır (M. J. Appel, 1969). Distemper'li köpeklerde, kusma ve ishal gibi semptomlarla ilişkili olarak hiponatremi, hipokalemi ve hipokloridemi gibi elektrolit değişiklikleri görülebilir. Ayrıca, hipoksi veya bağırsak bakterilerinin translokasyonu nedeniyle gelişen sekonder enfeksiyonlar karaciğer enzim aktivitelerinde hafif artışlara yol açabilir (Sykes JE., 2014).

## **TANI**

Kanin distemper'in antemortem tanısı, hastalığın değişken seyri ve klinik bulguların geç ortaya çıkması nedeniyle zorlu olabilir. Tanı, genellikle klinik şüpheye dayanır ve hastalıkla uyumlu bulgular 3-6 aylık aşılınmamış köpeklerde daha belirgin şekilde görülür. Ancak, hastalık bazen eş zamanlı olarak paraziter ve viral/bakteriyel enfeksiyonlarla karışabilir (Elia ve ark., 2015). Solunum sistemi bulguları, konjunktivitis, blefarospazm ve gözyaşı akıntısı gibi semptomlar distemper şüphesini artırır. Ayrıca, sinirsel bulgular gösteren genç köpeklerde de distemper tanısı düşünülmelidir (Sykes JE., 2014).

Radyografik bulgularda, özellikle interstisyel ve alveoler pulmoner infiltratlar sıkça görülür ve bronkopnömoni ile uyumlu konsolide alanlar tespit edilebilir (Taylor S., 2014). Kan ve serum biyokimyasında spesifik bulgular olmamakla birlikte, lenfopeni, trombositopeni, albumin ve kalsiyum düşüklüğü, globülin artışı gibi genel değişiklikler gözlemlenebilir (Greene G, 1998). BOS analizi (Amude ve ark., 2007), serum CDV titrelerinin ELISA ile tespiti (Blixenkrone-Moller ve ark., 1991), indirekt ve direkt floresan antikor testi (IFA) gibi testler de mevcuttur (Maes ve ark., 2003). Ancak immünokromatografi hızlı tanı test kitleri ile CDV hızlı ve pratik bir şekilde tespit edilebilmektedir (An ve ark., 2008). RT-PZR ve real-time RT-PZR, virüsün RNA'sını tespit etmek için en hassas ve hızlı yöntemlerdir (Elia ve ark., 2006).

## **TEDAVİ**

Kanin distemper için henüz etkili bir antiviral tedavi bulunmamakta olup, tedavi büyük ölçüde semptomatik ve destekleyici yaklaşımlara dayanmaktadır (V. M. Greene CE, 2012a). Hastalığın klinik seyri genellikle viral enfeksiyon nedeniyle yaşanan sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla daha da karmaşıklaşır, bu nedenle tedavi genellikle antibiyotikler, sıvı ve elektrolit destekleri, anti-emetik ilaçlar, B kompleks vitaminleri ve antiepileptikler gibi çeşitli yöntemleri içerir (Appel M, 1999; A. M. Greene CE, 2006; Shell, 1990). Ayrıca, hastalık özellikle sinirsel formda seyrettiğinde, tedavi daha zordur ve prognoz genellikle kötüdür (Sykes JE., 2014). Glukokortikoidler (örneğin deksametazon) ve antikonvülzanlar (örneğin diazepam, fenobarbital) nöbetleri kontrol altına almak için kullanılabilir (V. M. Greene CE, 2012a; Sykes JE., 2014). Ancak bu tedaviler, virüsün ilerleyişini durdurmada her zaman etkili olmayabilir (Sykes JE., 2014).

Distemper tedavisinde A (Huiming ve ark., 2005) ve C vitaminleri (A. M. Greene CE, 2006), antiviral olarak ribavirin (Değirmençay, 2023; Elia ve ark., 2008) ve nitazoksanit (Stelitano ve ark., 2023), bitki türevli



bileşiklerden proanthocyanidin A2 (Değirmençay, 2023; Gallina ve ark., 2011), mezenşimal kök hücre tedavisi (Pinheiro ve ark., 2016) ve ksenogenik antikolar (Liu ve ark., 2016) potansiyel tedavi ajanları olarak kullanılabilir. Ancak, antivirallerin ve alternatif tedavi yöntemlerinin klinik etkinliği üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

## **KORUMA VE KONTROL**

Kanin distemper enfeksiyonunun önlenmesinin ana yolu, yavru köpeklere zamanında yapılan aşılama. Aşılar, genellikle 6-16 haftalık yaşlarda 3-4 haftada bir uygulanır (V. M. Greene CE, 2012a; Sykes JE., 2014). Maternal antikolar anneden fetusa uterus (%3) ve kolostrum aracılığıyla (%97) aktarılmaktadır. Bu sayede maternal antikolarla geçici bir korunma sağlanır, ancak bu koruma 12-14 hafta sonra kaybolur (Chappuis, 1995). Aşılamalar, bu dönemde başlatılmalı ve 14-16 haftalık yaşa kadar sürdürülmelidir (Shell, 1990). Yavrular, aşıları tamamlanana kadar diğer köpeklerden ayrı tutulmalıdır. Ayrıca, barınaklarda enfekte köpekler izole edilmeli ve hijyen önlemleri uygulanmalıdır (Sykes JE., 2014).

## KAYNAKÇA

- Amude, A. M., Alfieri, A. A., & Alfieri, A. F. (2007). Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Research in Veterinary Science*, 82(3), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.08.008>
- An, D.-J., Kim, T.-Y., Song, D.-S., Kang, B.-K., & Park, B.-K. (2008). An immunochromatography assay for rapid antemortem diagnosis of dogs suspected to have canine distemper. *Journal of Virological Methods*, 147(2), 244–249. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2007.09.006>
- Appel, M. J. (1969). Pathogenesis of canine distemper. *American Journal of Veterinary Research*, 30(7), 1167–1182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4894003>
- Appel, M. J. G., & Summers, B. A. (1995). Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Veterinary Microbiology*, 44(2–4), 187–191. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00011-X](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00011-X)
- Appel M, S. B. (1999). Canine distemper: current status. *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*, 68–72.
- Appel MJ, G. J. (1972). Canine distemper virus. In *Virology Monographs*, (pp. 3–96). Springer-Verlag.
- Axthelm, M. K., & Krakowka, S. (1987). Canine distemper virus: the early blood-brain barrier lesion. *Acta Neuropathologica*, 75(1), 27–33. <https://doi.org/10.1007/BF00686789>
- Barrett, T. (1999). Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Veterinary Microbiology*, 69(1–2), 3–13. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(99\)00080-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(99)00080-2)
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., & Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 127(1–2), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.09.023>
- Black FL. (1991). Epidemiology of paramyxoviridae. In *The paramyxoviruses* (pp. 509–536). Springer.

- Blixenkron-Moller, M., Pedersen, I. R., Appel, M. J., & Griot, C. (1991). Detection of IgM Antibodies against Canine Distemper Virus in Dog and Mink Sera Employing Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 3(1), 3–9. <https://doi.org/10.1177/104063879100300102>
- Braund, K. G., & Vandeveld, M. (1979). Polioencephalomalacia in the Dog. *Veterinary Pathology*, 16(6), 661–672. <https://doi.org/10.1177/030098587901600604>
- Carpenter, M. A., J.G. Appel, M., Roelke-Parker, M. E., Munson, L., Hofer, H., East, M., & O'Brien, S. J. (1998). Genetic characterization of canine distemper virus in Serengeti carnivores. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65(2–4), 259–266. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(98\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(98)00159-7)
- Chappuis, G. (1995). Control of canine distemper. *Veterinary Microbiology*, 44(2–4), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00028-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00028-9)
- De Almeida, D. E., Roveratti, C., Brito, F. L. C., Godoy, G. S., Duque, J. C. M., Bechara, G. H., & Laus, J. L. (2009). Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Ophthalmology*, 12(4), 211–215. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00699.x>
- Değirmençay, Ş. (2023). Evaluation of the effects of ribavirin and proanthocyanidin on the clinical outcome, hematological and biochemical parameters, and viral shedding in canine distemper. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 12(1), 125–135. <https://doi.org/10.46810/tdfd.1244940>
- Dungworth D. (1993). The Respiratory System. In P. N. Jubb KVF, Kennedy PC (Ed.), *Pathology of Domestic Animals* (4th ed., pp. 617–624). Academic Press.
- Elia, G., Belloli, C., Cirone, F., Lucente, M. S., Caruso, M., Martella, V., Decaro, N., Buonavoglia, C., & Ormas, P. (2008). In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral Research*, 77(2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.09.004>
- Elia, G., Camero, M., Losurdo, M., Lucente, M. S., Larocca, V.,

- Martella, V., Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2015). Virological and serological findings in dogs with naturally occurring distemper. *Journal of Virological Methods*, 213, 127–130. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.12.004>
- Elia, G., Decaro, N., Martella, V., Cirone, F., Lucente, M. S., Lorusso, E., Di Trani, L., & Buonavoglia, C. (2006). Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *Journal of Virological Methods*, 136(1–2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.05.004>
- Ezeibe M, U. R. (2008). Haematology of dogs infected with canine distemper virus. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 7(2), 31–33.
- Ford BF, L. A. (2017). Infectious diseases. In F. G. Schaer M (Ed.), *Clinical Medicine of the Dog and Cat* (3rd ed., pp. 909–983). CRC Press.
- Fukushima, K., & Helman, R. G. (1984). Cryptosporidiosis in a Pup with Distemper. *Veterinary Pathology*, 21(2), 247–248. <https://doi.org/10.1177/030098588402100218>
- Gallina, L., Dal Pozzo, F., Galligioni, V., Bombardelli, E., & Scagliarini, A. (2011). Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Research*, 92(3), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.004>
- Greene CE, A. M. (2006). Canine Distemper. In Greene CE (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat* (pp. 25–41). Saunders, Elsevier.
- Greene CE, V. M. (2012a). Canine distemper. In *Infectious diseases of the dog and cat* (pp. 25–42). Saunders.
- Greene CE, V. M. (2012b). Immunoprophylaxis. In Greene CE (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat* (p. 1164). Saunders.
- Greene G, A. M. (1998). Canine Distemper Virus. In Greene GE (Ed.), *Infectious Disease of the Dog and Cat* (2nd ed., pp. 1–22). Saunders.
- Harder, T. C., & Osterhaus, A. D. M. E. (1997). Canine distemper virus — A morbillivirus in search of new hosts? *Trends in Microbiology*,

5(3), 120–124. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01010-X](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01010-X)

- Ho, C. K., & Babiuk, L. A. (1979). Immune mechanisms against canine distemper. II. Role of antibody in antigen modulation and prevention of intercellular and extracellular spread of canine distemper virus. *Immunology*, 38(4), 765–772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/118114>
- Huiming, Y., Chaomin, W., & Meng, M. (2005). Vitamin A for treating measles in children. In H. Yang (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001479.pub3>
- Jensen, W. A., Totten, J. S., Lappin, M. R., & Schultz, R. D. (2015). Use of serologic tests to predict resistance to Canine distemper virus – induced disease in vaccinated dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27(5), 576–580. <https://doi.org/10.1177/1040638715602291>
- Kapil, S., & Yeary, T. J. (2011). Canine Distemper Spillover in Domestic Dogs from Urban Wildlife. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(6), 1069–1086. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.08.005>
- Kingsbury, D. W., Bratt, M. A., Choppin, P. W., Hanson, R. P., Hosaka, Y., ter Meulen, V., Norrby, E., Plowright, W., Rott, R., & Wunner, W. H. (1978). Paramyxoviridae. *Intervirology*, 10(3), 137–152. <https://doi.org/10.1159/000148979>
- Koutinas, A. F., Baumgärtner, W., Tontis, D., Polizopoulou, Z., Saridomichelakis, M. N., & Lekkas, S. (2004). Histopathology and Immunohistochemistry of Canine Distemper Virus-induced Footpad Hyperkeratosis (Hard Pad Disease) in Dogs with Natural Canine Distemper. *Veterinary Pathology*, 41(1), 2–9. <https://doi.org/10.1354/vp.41-1-2>
- Krakowka, S. (1982). Mechanisms of in vitro immunosuppression in canine distemper virus infection. *Journal of Clinical & Laboratory Immunology*, 8(3), 187–196. <https://doi.org/6215491>
- Krakowka, S., Confer, A., & Koestner, A. (1974). Evidence for transplacental transmission of canine distemper virus: two case reports. *American Journal of Veterinary Research*, 35(9), 1251–

1253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4607990>
- Leisewitz, A. L., Carter, A., Van Vuuren, M., & Van Blerk, L. (2001). Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature : review article. *Journal of the South African Veterinary Association*, 72(3), 127–136. <https://doi.org/10.4102/jsava.v72i3.635>
- Lincoln, S. D., Gorham, J. R., Ott, R. L., & Hegreberg, G. A. (1971). Etiologic Studies of Old Dog Encephalitis: I. Demonstration of Canine Distemper Viral Antigen in the Brain in two Cases. *Veterinary Pathology*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1177/030098587100800101>
- Lisiak, J. A., & Vandeveld, M. (1979). Polioencephalomalacia Associated with Canine Distemper Virus Infection. *Veterinary Pathology*, 16(6), 650–660. <https://doi.org/10.1177/030098587901600603>
- Liu, P. C., Chen, C. A., Chen, C. M., Yen, C. H., Lee, M. H., Chuang, C. K., Tu, C. F., & Su, B. L. (2016). Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *Journal of Small Animal Practice*, 57(11), 626–630. <https://doi.org/10.1111/jsap.12557>
- Maes, R. K., Wise, A. G., Fitzgerald, S. D., Ramudo, A., Kline, J., Vilnis, A., & Benson, C. (2003). A Canine Distemper Outbreak in Alaska: Diagnosis and Strain Characterization Using Sequence Analysis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 15(3), 213–220. <https://doi.org/10.1177/104063870301500302>
- Martella, V., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2008). Canine Distemper Virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.02.007>
- Mee, A. P., Gordon, M. T., May, C., Bennett, D., Anderson, D. C., & Sharpe, P. T. (1993). Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone*, 14(1), 59–67. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(93\)90257-B](https://doi.org/10.1016/8756-3282(93)90257-B)
- Mori, T., Shin, Y.-S., Okita, M., Hirayama, N., Miyashita, N., Gemma, T., Kai, C., & Mikami, T. (1994). The biological characterization of field isolates of canine distemper virus from Japan. *Journal of*

- General Virology*, 75(9), 2403–2408. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-9-2403>
- Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, S. M. (1999). *Veterinary virology* (3rd ed.).
- Osterhaus, A. (1995). Morbillivirus infections of aquatic mammals: newly identified members of the genus. *Veterinary Microbiology*, 44(2–4), 219–227. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00015-3](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00015-3)
- Patel, J. R., Heldens, J. G. M., Bakonyi, T., & Rusvai, M. (2012). Important mammalian veterinary viral immunodiseases and their control. *Vaccine*, 30(10), 1767–1781. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.014>
- Pinheiro, A. O., Cardoso, M. T., Vidane, A. S., Casals, J. B., Passarelli, D., Alencar, A. L. F., Sousa, R. L. M., Fantinato-Neto, P., Oliveira, V. C., Lara, V. M., & Ambrósio, C. E. (2016). Controversial results of therapy with mesenchymal stem cells in the acute phase of canine distemper disease. *Genetics and Molecular Research*, 15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15028310>
- Plattet, P., Rivals, J.-P., Zuber, B., Brunner, J.-M., Zurbriggen, A., & Wittek, R. (2005). The fusion protein of wild-type canine distemper virus is a major determinant of persistent infection. *Virology*, 337(2), 312–326. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.04.012>
- Pratakpiriya, W., Seki, F., Otsuki, N., Sakai, K., Fukuhara, H., Katamoto, H., Hirai, T., Maenaka, K., Techangamsuwan, S., Lan, N. T., Takeda, M., & Yamaguchi, R. (2012). Nectin4 Is an Epithelial Cell Receptor for Canine Distemper Virus and Involved in Neurovirulence. *Journal of Virology*, 86(18), 10207–10210. <https://doi.org/10.1128/JVI.00824-12>
- Reymond, N., Fabre, S., Lecocq, E., Adelaïde, J., Dubreuil, P., & Lopez, M. (2001). Nectin4/PRR4, a New Afadin-associated Member of the Nectin Family That Trans-interacts with Nectin1/PRR1 through V Domain Interaction. *Journal of Biological Chemistry*, 276(46), 43205–43215. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103810200>
- Schobesberger, M., Zurbriggen, A., Doherr, M., Weissenböck, H., Vandeveld, M., Lassmann, H., & Griot, C. (2002). Demyelination precedes oligodendrocyte loss in canine distemper virus-induced

- encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 103(1), 11–19. <https://doi.org/10.1007/s004010100427>
- Schobesberger, Martina, Summerfield, A., Doherr, M. G., Zurbriggen, A., & Griot, C. (2005). Canine distemper virus-induced depletion of uninfected lymphocytes is associated with apoptosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 104(1–2), 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.09.032>
- Shell, L. (1990). Canine distemper. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 12, 173–179.
- Stelitano, D., La Frazia, S., Ambrosino, A., Zannella, C., Tay, D., Iovane, V., Montagnaro, S., De Filippis, A., Santoro, M. G., Porotto, M., & Galdiero, M. (2023). Antiviral activity of nitazoxanide against Morbillivirus infections. *Journal of Virus Eradication*, 9(4), 100353. <https://doi.org/10.1016/j.jve.2023.100353>
- Summers, B. A., & Appel, M. J. (1994). Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 20(6), 525–534. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1994.tb01006.x>
- Sykes JE. (2014). Canine distemper virus infection. In *Canine and feline infectious diseases* (pp. 152–165).
- Tatsuo, H., Ono, N., & Yanagi, Y. (2001). Morbilliviruses Use Signaling Lymphocyte Activation Molecules (CD150) as Cellular Receptors. *Journal of Virology*, 75(13), 5842–5850. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.13.5842-5850.2001>
- Taylor S. (2014). Encephalitis, Myelitis, and Meningitis. In C. C. Nelson RW (Ed.), *Small Animal Internal Medicine* (5th ed., pp. 1036–1047). Elsevier Health Sciences.
- Thulin, J., Granstrom, D., Gelberg, H., Morton, D., French, R., & Giles, R. (1992). Concurrent protozoal encephalitis and canine distemper virus infection in a raccoon (*Procyon lotor*). *Veterinary Record*, 130(8), 162–164. <https://doi.org/10.1136/vr.130.8.162>
- Tipold, A., Vandeveld, M., & Jaggy, A. (1992). Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *Journal of Small Animal Practice*, 33(10), 466–470.



5827.1992.tb01024.x

- Tipold, Andrea. (1995). Diagnosis of Inflammatory and Infectious Diseases of the Central Nervous System in Dogs: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), 304–314. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01089.x>
- Vandeveld, M. (1995). The neurobiology of canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, 44(2–4), 271–280. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00021-2](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00021-2)
- Vandeveld, Marc, & Zurbriggen, A. (2005). Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 56–68. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0958-4>
- Williams ES. (2001). Canine Distemper. In B. I. Williams ES (Ed.), *Infectious Diseases of Wild Mammals* (pp. 50–59). Iowa State University Press.
- Wünschmann, A., Kremmer, E., & Baumgärtner, W. (2000). Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 73(1), 83–98. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(99\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(99)00156-7)
- Yanagi, Y., Takeda, M., & Ohno, S. (2006). Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *Journal of General Virology*, 87(10), 2767–2779. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82221-0>

## **BÖLÜM 2**

### **KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİS**

Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580621>

---

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü Erzurum, Türkiye.  
emre.yanar@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-7302-707



## GİRİŞ

Canine parvovirus (CPV) 1970'lerin sonlarından beri dünya çapında görülmeye başlanmıştır (Kelman ve ark., 2020). CPV'nin kökeninin, kedi panlökopeni virüsünün (FPV) konakçı aralığı varyantı, FPV'nin doğrudan bir mutasyonu, FPV aşısı virüsünden bir mutasyon ve vizon ve tilki gibi evcil olmayan etoburlar aracılığıyla yeni konakçı olan köpeğe adapte olduğu düşünülmektedir (Nandi ve Kumar, 2010). Hastalığın iki türü tanınmaktadır. Orijinal tür Carnivore bocaparvovirus 1 (genus Bocaparvovirus) olarak yeniden sınıflandırılan ve yenidoğan ölümleriyle ilişkilendirilen canine parvovirus tip 1'dir (CPV-1). Esas hastalıktan sorumlu olan ise CPV-1'den genetik ve antijenik olarak alakasız parvovirus type 2 (CPV-2) olarak adlandırılmıştır (Decaro ve ark., 2012). Canine parvovirus (CPV) köpeklerde ve yavrualarda miyokardit ve akut hemorajik enteritise neden olmaktadır. Ayrıca altı aya kadar olan yavru köpekler için en tehlikeli ve en bulaşıcı hastalıktır (Er ve Ok, 2015; Sykes, 2013).

## Patogenez

Virüs, köpeğin dışarıdayken CPV2 ile kontamine olmuş toprakla temas etmesiyle bulaşır (Khatri ve ark., 2017). CPV-2 hızlı bölünen hücrelere eğilim gösterir. Başlangıçta virüs farenksi istila eder ve lenfositlerde çoğalır. Birkaç gün sonra virüs kan dolaşımına karışır ve nihayetinde kemik iliğine girerek beyaz kan hücrelerini enfekte eder ve derin lökopeni ile sonuçlanır (Tuteja ve ark., 2022). Ayrıca virüs, kan dolaşımı yoluyla bağırsak mukozasına erişebilir ve burada bağırsak kriptlerinin germinal epitelinde çoğalır (Prittie, 2004). Virüs bağırsak zarında hasar, villusların kısalması veya tıkanması ve bağırsak kriptlerinde artan ölü hücrelerle karakterize parvovirüs enfeksiyonu belirtileri gösterir (Goddard ve Leisewitz, 2010). Ayrıca CPV, pulmoner ödem, siyanoz ve kollaps ile karakterize akut kardiyo-pulmoner yetmezliğe ya da miyokard nekrozuna ve ardından miyokardın

skarlaşmasına ve yavru köpeğin yaşamının erken dönemlerinde ilerleyici kalp yetmezliğine neden olabilir (Ogbu ve ark., 2017).

### **Klinik belirtiler**

CPV-2 enfeksiyonunda, enterit ve miyokardit ilk tanımlanan 2 hastalık oluşumudur (Goddard ve Leisewitz, 2010). Klinik belirtiler 3-7 günlük bir inkübasyon döneminin ardından ortaya çıkar. Enfekte köpeklerde anoreksi, depresyon, kusma ve mukoid ya da kanlı ishal görülür ve sıklıkla dehidrasyon ve ateş eşlik eder (Decaro ve Buonavoglia, 2012). Ek olarak, enfekte köpekler mental durum değişiklikleri, uzamış kapiller dolun süresi, taşikardi, zayıf nabız seviyesi veya hipotansiyon, soğuk ekstremiteler ve düşük rektal sıcaklık gibi doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı klasik belirtiler gösterebilir (Prittie, 2004). Köpeklerde konjestif kalp yetmezliği, nörolojik belirtiler veya eritema multiforme görülmesi nadirdir (Agungpriyono ve ark., 1999; Johnson ve Castro, 1984; Woldemeskel ve ark., 2011). Bununla birlikte, CPV'li köpeklerin lökopeni göstermesi yaygın bir durumdur. Virüs kaynaklı lenfopeni ve fırsatçı bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardan kaynaklanan nötrofili nedeniyle toplam beyaz kan hücresi sayısının normal görünmesi mümkündür (Decaro ve Buonavoglia, 2012).

### **Tanı**

CPV'nin teşhisi temel olarak immünokromatografi, elektron mikroskopu, enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA), lateral akış immünoassay testi (LFAT), hemaglutinasyon testi (HA), hemaglutinasyon inhibisyonu (HI) testi, viral izolasyon yöntemleri ve moleküler tespit dahil olmak üzere bir dizi teste dayanmaktadır (Ogbu ve ark., 2017).

CPV'nin saha koşullarında hızlı bir şekilde teşhis edilebilmesi, ticari olarak temin edilebilen immünokromatografik testlerin ortaya çıkması sayesinde artık daha kolaydır. Ancak bu testlerin özgüllüğünün

ve hassasiyetinin değişebileceği unutulmamalıdır (Mohyedini ve ark., 2013; Tinky ve ark., 2015; Shima ve ark., 2021). Bu durum, testler tarafından yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Son çalışmalar ışığında, bu testlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla araştırmalar yapılmıştır. Bulgular, altın partiküllerle etiketlemenin test güvenilirliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Zhang vd., 2023; Abousenna vd., 2024).

### **Tedavi**

CPV'nin tedavisi geleneksel olarak sıvı tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasını içermektedir (Nandi ve Kumar, 2010). Bununla birlikte, son yıllarda kullanılan terapötik yöntemler dikkate değerdir. Bir çalışmada, insan immünomodülatörü olan insan diyalize edilebilir lökosit ekstresi (DLE), CPV kaynaklı sistemik enflamatuar yanıt sendromu olan köpeklerle 5 gün boyunca 0,5 mg/gün dozunda uygulanmıştır. Sonuçlar, tedavinin klinik belirtilerin şiddetini azaltmada, sağkalımı artırmada ve enflamatuar hücre parametrelerini modüle etmede etkili olduğunu göstermiştir (Muñoz ve ark., 2021).

Ayrı bir çalışmada, CPV enfeksiyonunun neden olduğu köpek lökopenisi için, allojenik kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin (BMMSC) CPV üzerindeki terapötik etkisini değerlendirmek amacıyla, BMMSC'lerin intravenöz infüzyonu yoluyla bir tedavi stratejisi oluşturulmuştur. Çalışma virüsün kan dolaşımındaki ekspresyonunun tedavi süresince kademeli olarak azaldığını göstermiştir. Sonuçlar, BMMSC tedavisinin geleneksel tedaviye göre üstünlüğünü göstermiştir (Tian ve ark., 2024).

Doğal enfekte köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, CPV'li köpeklerde tek bir hiperimmün plazma infüzyonunun klinik etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, CPV'li köpeklerle hastaneye yatışın ilk 6 saati içinde uygulanan 10 mL/kg IV hiperimmün plazma infüzyonunun, hastaneye yatışın ilk 24 saati boyunca şok

belirteçlerini iyileştirdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastanede kalış süresi veya mortalite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (Acciaccia ve ark., 2020).

Enfekte hayvanlarda ozon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için CPV'li köpekler üzerinde bir çalışma daha yapılmıştır. Çalışma, sadece destekleyici tedavi alan ve hayatta kalan köpeklere kıyasla, deney grubundaki her iki hayvan için de ishal ataklarının daha hızlı çözüldüğünü ve hastaneye yatış süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, yazarlar köpeklerde CPV için bir tedavinin potansiyel etkinliğini göstermişlerdir (Dos Santos ve ark., 2023).

Farklı bir çalışmada, krizofanolün etkinliği CPV kaynaklı böbrek hasarı olan köpeklerde değerlendirilmiştir. Bulgular, 40 µM krizofanolün CPV ile indüklenen böbrek hücreleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve oksidatif stres, enflamatuar tepkiler ve apoptozun baskılanmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Gong, 2023).

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, CPV-2'nin neden olduğu mortalite için bir tedavi olarak köpek parvovirüs monoklonal antikorumun (CPMA) etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma, kontrol grubunda gözlemlenen %57'lik ölüm oranına kıyasla CPMA ile tedavi edilen tüm köpeklerde ölümün önlendiğini göstermiştir. Ayrıca, CPMA ile tedavi edilen köpeklerde ishal, ateş, kusma, dışkıda CPV-2 dökülmesi ve lenfopeni şiddetinde ve/veya süresinde azalma görülmüştür. CPMA'nın intravenöz uygulamasının, CPV-2 hastalığında erken dönemde uygulandığında klinik sonuçları etkili bir şekilde iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (Larson ve ark., 2024).

Sonuç olarak, daha önce de belirtildiği gibi, köpeklerde CPV için tedavi seçenekleri hala devam eden bir araştırma konusudur. Bu nedenle, mevcut standart tedaviye ek olarak alternatif tedavileri araştırmak için daha fazla çalışma yapılması hayati önem taşımaktadır.

## KAYNAKÇA

- Abousenna, M. S., Sayed, R. H., E, S. A., Shasha, F. A., El Sawy, S. E., & Darwish, D. M. (2024). Sensitivity of lateral flow technique for diagnosis of canine parvovirus. *Scientific Reports*, 14(1), 5060.
- Acciaccia, R. A., Sullivan, L. A., Webb, T. L., Johnson, V., & Dow, S. W. (2020). Clinical evaluation of hyperimmune plasma for treatment of dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(5), 525-533.
- Agungpriyono, D. R., Uchida, K., Tabaru, H., Yamaguchi, R., & Tateyama, S. (1999). Subacute massive necrotizing myocarditis by canine parvovirus type 2 infection with diffuse leukoencephalomalacia in a puppy. *Veterinary pathology*, 36(1), 77-80.
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2012). Canine parvovirus—a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Veterinary microbiology*, 155(1), 1-12.
- Decaro, N., Elia, G., Buonavoglia, C., 2020. Challenge studies for registration of canine
- Dos Santos, T. G., Orlandin, J. R., de Almeida, M. F., Scassiotti, R. F., Oliveira, V. C., Santos, S. I. P., ... & Ambrósio, C. E. (2023). Ozone therapy: protocol for treating canine parvovirus infection. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 45.
- Er, C., & Ok, M. 2015. Levels of Cardiac Biomarkers and Coagulation Profiles in Dogs with Parvoviral Enteritis. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 21 (3), 383-388.
- Goddard, A., & Leisewitz, A. L. (2010). Canine parvovirus. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(6), 1041-1053.
- Gong, T. (2023). Protective effect of chrysophanol on canine renal cell injury induced by canine parvovirus. *Cellular and Molecular Biology*, 69(5), 186-191.
- Johnson, B. J., & Castro, A. E. (1984). Isolation of canine parvovirus from a dog brain with severe necrotizing vasculitis and encephalomalacia.



- Kelman, M., Norris, J. M., Barrs, V. R., & Ward, M. P. (2020). A history of canine parvovirus in Australia: what can we learn?. *Australian veterinary journal*, 98(10), 504-510.
- Khatri, R., Poonam, M. H., & Minakshi, P. C. (2017). Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of canine parvovirus disease in dogs: A mini review abstract. *J Vet Sci Med Diagn* 6, 3, 2.
- Larson, L., Miller, L., Margiasso, M., Piontkowski, M., Tremblay, D., Dykstra, S., Miller, J., Slagter, B. J., Champ, D., Keil, D., Patel, M., & Wasmoen, T. (2024). Early administration of canine parvovirus monoclonal antibody prevented mortality after experimental challenge. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1(aop), 1-7.
- Mohyedini, S. H., Jamshidi, S. H., Rafati, S., Nikbakht, G. R., Malmasi, A., Taslimi, Y., & Akbarein, H. A. (2013). Comparison of immunochromatographic rapid test with molecular method in diagnosis of canine parvovirus, 7 (1): 57-61
- Muñoz, A. I., Vallejo-Castillo, L., Fragozo, A., Vázquez-Leyva, S., Pavón, L., Pérez-Sánchez, G., ... & Pérez-Tapia, S. M. (2021). Increased survival in puppies affected by Canine Parvovirus type II using an immunomodulator as a therapeutic aid. *Scientific Reports*, 11(1), 19864.
- Nandi, S., & Kumar, M. (2010). Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of virology*, 21, 31-44.
- Ogbu, K. I., Anene, B. M., Nweze, N. E., Okoro, J. I., Danladi, M. M. A., & Ochai, S. O. (2017). Canine parvovirus: a review.
- Prittie, J. (2004). Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 14(3), 167-176.
- Shima, F. K., Gberindyer, F. A., Tion, M. T., Fagbohun, O. A., Omobowale, T. O., & Nottidge, H. O. (2021). Diagnostic performance of a rapid immunochromatographic test kit for detecting canine parvovirus infection. *Topics in companion animal medicine*, 45, 100551.
- Sykes, J. E. (2013). Canine parvovirus infections and other viral enteritides. *Canine and feline infectious diseases*, 141.

- Tian, Y., Zhang, X., Wang, Y., Guo, J., Zeng, M., & Yan, Y. (2024). Safety and efficacy of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of canine leukopenia induced by canine parvovirus infection. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 44, e07286.
- Tinky, S. S., Ambily, R., Nair, S. R., & Mini, M. (2015). Utility of a rapid immunochromatographic strip test in detecting canine parvovirus infection compared with polymerase chain reaction. *Veterinary World*, 8(4), 523.
- Tuteja, D., Banu, K., & Mondal, B. (2022). Canine parvovirology—A brief updated review on structural biology, occurrence, pathogenesis, clinical diagnosis, treatment and prevention. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 82, 101765.
- Woldemeskel, M., Liggett, A., Ilha, M., Saliki, J. T., & Johnson, L. P. (2011). Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 23(3), 576-580.
- Zhang, C. Q., Wan, Y., Shi, Z. W., Luo, J. C., Li, H. Y., Li, S. S., Li, Y. Z., Dai, X. Y., Bai, X., Tiam, H., & Zheng, H. X. (2023). Colloidal gold and fluorescent immunochromatographic test strips for canine parvovirus detection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107(15), 4903-4915.



## **BÖLÜM 3**

### **KÖPEKLERDE BABESİOSİS**

Dr. Öğr. Üyesi Emre EREN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580625>

---

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları ABD, Erzurum, Türkiye. emreeren@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3118-7384



## GİRİŞ

Köpek babesiosisi, dünya genelinde önemli bir hastalıktır. Babesiosis belirtileri gösteren köpeklerde intraeritrositik parazitlerin ilk tanımlaması 1896 yılında Afrika'da yapılmış, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise köpek babesiosisiyle ilişkili ilk belgelenmiş vaka 1934 yılında bildirilmiştir. Başlangıçta köpeklerde enfeksiyon yapan yalnızca iki *Babesia* türü tanımlanmışken, günümüzde genetik olarak benzersiz en az dokuz köpek piroplazması türü tanımlanmıştır (Penzhorn 2020).

Köpeklerde görülen *Babesia* türleri, coğrafi bölgeye göre farklılık göstermekle birlikte, enfekte hayvanların hareketi, kene vektörlerinin yayılımı ve teşhis tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak değişim göstermektedir. Neredeyse tüm köpek *Babesia* türlerinin gerçek coğrafi dağılımı, eksik raporlamalar ve mikroskopik, serolojik ile moleküler tekniklerin sınırlı kullanımı nedeniyle henüz tam olarak belirlenememiştir. Yeni türler tanımlandıkça, klinisyenler için her türün tanısı, prognozu ve tedavisine yönelik farklılıkları anlamak daha da önemli hale gelmiştir (Boozer ve Macintire., 2003).

## ETİYOLOJİ

Köpek babesiosisinin etiyolojisi, büyük [*Babesia canis* (*B. canis*), *Babesia rossi*, *Babesia vogeli*] ve küçük formlar (*Babesia gibsoni*, *Babesia conradae*, *Babesia vulpes*) olarak sınıflandırılan çeşitli *Babesia* türleri etrafında şekillenmektedir. Bu sınıflamalar, parazitin eritrositler içindeki morfolojik boyutuna dayanmaktadır. Bulaşma, çoğunlukla kene ısırıkları yoluyla gerçekleşmekte ve türe özgü vektörler bu süreçte kritik bir rol oynamaktadır. Örneğin, *Dermacentor reticulatus* *B. canis* için birincil vektör olarak görev alırken, *Haemaphysalis longicornis* *B. gibsoni* ile ilişkilidir. Ayrıca, *Rhipicephalus sanguineus* (kahverengi köpek kenesi) gibi yaygın kene türleri, *B. vogeli* gibi çeşitli *Babesia* türlerinin vektörlüğünü yapmaktadır (Malinovská, 2024; Köster ve ark., 2015).

*Babesia* türleri arasındaki patojenite büyük farklılıklar göstermektedir. Güney Afrika'da yaygın olarak bulunan *B. rossi*, yüksek virülansı nedeniyle sıklıkla hemolitik anemiye ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açarken, *B. vogeli* özellikle yetişkin köpeklerde daha az şiddetli ve bazen asemptomatik enfeksiyonlara neden olmaktadır (Ayoob ve ark., 2010). *B. gibsoni* ise *B. rossi*'den daha az patojenik olmasına rağmen, bağışıklık sistemini etkileyen mekanizmaları nedeniyle kalıcı enfeksiyonlara yol açarak tedavi sürecini zorlaştırmaktadır (Solano-Gallego ve ark., 2016).

Bulaşma sadece kene ısırıkları ile sınırlı kalmamakla birlikte kan transfüzyonu, anne köpekten yavrularına dikey bulaş ve köpek dövüşleri sırasında mekanik aktarım gibi alternatif bulaş yolları da belgelenmiştir. Bu faktörler, özellikle yüksek prevalansa sahip bölgelerde, transfüzyon uygulamalarında sıkı tarama protokollerinin ve hayvan etkileşimlerinin yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır (Kuleš ve ark., 2017).

## EPİDEMİYOLOJİ

Köpeklerde babesiosis epidemiyolojisi, hastalığın keneler aracılığıyla taşınmasıyla doğrudan ilişkilidir. Hastalık, tropikal ve subtropikal bölgeler de dahil olmak üzere Avrupa, Asya, Afrika ve Amerika'nın bazı bölgelerinde yaygın olarak bildirilmektedir. Örneğin, Avrupa'da *B. canis*, başlıca *Dermacentor reticulatus* tarafından taşınan baskın bir türdür ve bu kenenin habitatu, son yıllarda iklimsel ve ekolojik değişiklikler nedeniyle genişlemiştir. Benzer şekilde, sıcak iklimlerde *Rhipicephalus sanguineus*'un yayılımındaki artış, *B. vogeli* enfeksiyonlarının prevalansındaki artışı tetiklemektedir (Abdoli ve ark., 2024; Pawełczyk ve ark., 2022).

Mevsimsel değişiklikler, hastalığın görülme sıklığında önemli bir rol oynamaktadır. Keneler, ılıman bölgelerde özellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında daha aktif hale gelmekte ve bu dönemler, babesiosis vakalarının zirveye çıktığı zamanlardır. Ancak, küresel ısınma ve kene

aktivitelerindeki değişimler, daha önce pasif kabul edilen dönemlerde sporadik vakaların görülmesine neden olmaktadır (Ayoob ve ark., 2010). Ayrıca, uluslararası seyahat, evcil hayvan hareketliliği ve kentleşme gibi insan kaynaklı faktörler, kene popülasyonlarının yayılmasını ve dolayısıyla *Babesia* enfeksiyonlarının daha önce etkilenmemiş bölgelere ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (Abdoli ve ark., 2024).

Babesiosis için risk faktörleri arasında dış mekan erişimi, ırk yatkınlıkları ve bağışıklık durumu öne çıkmaktadır. Greyhound ve Pit Bull Terrier gibi bazı ırklar, daha yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır. Özellikle Greyhound ırkı, barınak ortamlarında daha fazla maruziyet gösterdiği için *B. vogeli*'ye karşı duyarlıdır. Öte yandan, Pit Bull Terrier ırkı, köpek dövüşleriyle ilişkilendirilen *B. gibsoni* enfeksiyonlarına yatkındır. Kemoterapi gören veya splenektomi yapılan immün sistemi baskılanmış köpekler de yüksek risk altındadır (Petra ve ark., 2018; Imre ve ark., 2013).

## KLİNİK BULGULAR

Babesiosis, genellikle hemoliz ile karakterize edilen, hem intravasküler hem de ekstrasvasküler eritrosit yıkımına yol açan bir hastalıktır. Hemoliz, anemiye neden olmakta ve aneminin şiddeti, rejeneratif ve nonrejeneratif olarak değişebilmektedir. Nonrejeneratif anemi genellikle *B. canis* ile ilişkilidir. Bir diğer belirgin bulgu, trombositlerin immün aracılı yıkımı veya parazitin doğrudan etkileri nedeniyle gelişen trombositopenidir (Sudhakara Reddy ve ark., 2016). İleri vakalarda, sistemik inflamasyona bağlı olarak karaciğer disfonksiyonunu işaret eden hipoalbuminemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde artış gözlemlenebilmektedir. Bunun yanı sıra, böbrek disfonksiyonuna işaret eden serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) düzeylerinde artış ile birlikte şiddetli asit-baz dengesi bozuklukları da görülebilmektedir (Furlanello ve ark., 2005).



Babesiosisin klinik şiddeti, enfeksiyona neden olan *Babesia* türüyle ilişkilidir. *B. rossi* enfeksiyonları, en patojenik tür olarak bilinmekte, sıklıkla şiddetli hemolitik anemi ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. Ayrıca, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gibi komplikasyonlar da yaygındır ve agresif tedavi yapılmadığında genellikle kötü bir prognoza yol açar. *B. canis* enfeksiyonları ise genellikle daha hafif semptomlara neden olmaktadır. Ancak özellikle immunsuprese hayvanlarda veya genç yavru köpeklerde, akut anemi ve ikterus ile seyreden ağır vakalar görülebilmektedir. *B. gibsoni* enfeksiyonları ise sıklıkla hafif şiddetli, kronik bir enfeksiyon olarak seyretmekte ve dalgalı ateş, letarji ve iştahsızlık ile karakterizedir. Bu türle enfekte köpekler sıklıkla kronik taşıyıcı hale gelmekte ve bu durum tedavi ve kontrol çabalarını zorlaştırmaktadır (Yamasaki ve ark., 2017; Zygner ve ark., 2023).

Babesiosisin şiddetli vakaları, hematolojik sistemi aşarak önemli komplikasyonlarla kendini gösterebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı, akut respiratuar distres sendromu, pankreatit ve nörolojik belirtiler (nöbetler ve mental durum değişiklikleri gibi) yer almaktadır. Özellikle *B. rossi* enfeksiyonlarında kardiyak disfonksiyon ve miyokard hasarı da belgelenmiştir. Aşırı durumlarda, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişebilmekte ve bu durum yoğun bakım gerektirmektedir (Köster ve ark., 2015; Abdoli ve ark., 2024).

## TANI

Babesiosisin tanısı, klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve ileri moleküler tekniklerin bir kombinasyonunu gerektirmektedir. Tanı yaklaşımı, hastalığın evresi ve şiddetine, şüphelenilen *Babesia* türüne ve mevcut tanı kaynaklarına bağlı olarak değişmektedir. Klinik değerlendirme, letarji, soluk mukoza zarları, ateş, sarılık ve hemoglobinüri gibi babesiosise işaret eden belirtilerin tanınmasıyla başlar. Fiziksel muayene sırasında tespit edilen splenomegali ve

lenfadenopati, ön tanıyı destekler. Ancak bu belirtilerin spesifik olmaması, immün aracılı hemolitik anemi veya leptospiroz gibi diğer durumları ayırt etmek için doğrulayıcı testlerin yapılmasını gerektirir (Abdoli ve ark., 2024; Köster ve ark., 2015). Kan yaymalarının mikroskopik değerlendirilmesi, babesiosis tanısının geleneksel bir yöntemi olup, Giemsa veya Diff-Quik boyaları ile eritrosit içindeki *Babesia* parazitleri görselleştirilebilir. Ancak bu yöntem, özellikle düşük parazitemi vakalarında duyarlılığı az olabilmekte ve *Theileria* gibi diğer intraeritrositik patojenlerle karışıklık yaratabilmektedir (Malinovská, 2024; Bhowmik ve ark., 2022).

Moleküler tanı yöntemlerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle babesiosis tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. PCR, tür düzeyinde tanımlama yaparak tedavi protokollerinin özelleştirilmesini sağlamaktadır. Gerçek zamanlı PCR (qPCR) ise parazitemi düzeyleri hakkında nicel veri sağlayarak hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde değerli bilgiler sunmaktadır. Araştırmalar, PCR'ın kronik veya subklinik vakalarda bile *Babesia* DNA'sını tespit edebildiğini göstermiştir ve bu durum, PCR'ı epidemiyolojik çalışmalar ve ileri tanımlar için vazgeçilmez kılmaktadır (Solano-Gallego ve ark., 2016).

Serolojik testler, *Babesia* spp.'ye karşı antikorları tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. İndirekt floresan antikor (IFA) testi ve enzime bağlı immünosorbent testleri (ELISA), özellikle epidemiyolojik araştırmalar ve *Babesia* etkenlerine maruz kalan köpeklerin belirlenmesinde faydalıdır. Ancak akut enfeksiyonlarda, antikorların henüz oluşmadığı durumlarda bu testlerin tanısal değeri sınırlıdır (Ayoob ve ark., 2010; Abdoli ve ark., 2024).

Hematolojik ve biyokimyasal analizler, babesiosis tanısını destekleyen kritik araçlardır. Tam kan sayımı (CBC) ve serum biyokimyası, anemi, trombositopeni ve lökositoz gibi sık görülen hematolojik bulguları ortaya koymaktadır. Biyokimyasal değişiklikler

arasında hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi ve yüksek karaciğer enzimleri yer almakta ve bunlar genellikle sistemik inflamasyonu ve organ tutulumunu yansıtmaktadır. Bu bulgular, hastalığın şiddetini değerlendirmeye ve akut böbrek hasarı veya hepatopati gibi komplikasyonları tanımlamaya yardımcı olmaktadır (Köster ve ark., 2015; Solano-Gallego ve ark., 2016).

İleri tanı teknikleri, *Babesia*'nın proteomik düzeyde tanımlanmasına yönelik yeni teknolojiler sunmaktadır. Matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) gibi yöntemler, *Babesia*'nın tanımlanmasında umut vaat etmektedir. Ayrıca, yeni nesil dizileme (NGS), yeni *Babesia* suşlarını karakterize etmek ve genomik çeşitliliklerini anlamak için yüksek doğruluk sunmaktadır. Bu yöntemler henüz yaygın olarak kullanılmasa da, köpeklerde babesiosis tanısının geleceğini temsil etmektedir (Bhowmik ve ark., 2022; Abdoli ve ark., 2024).

## AYIRICI TANI

Köpek babesiosisi, ehrlichiosis, anaplasmosis ve immun aracılı hemolitik anemi gibi birçok hastalıkla ortak klinik belirtiler taşımaktadır. Bu durumları ayırt etmek, klinik değerlendirmenin yanı sıra PCR veya spesifik serolojik testler gibi doğrulayıcı laboratuvar testlerini içeren kapsamlı bir tanı yaklaşımını gerektirmektedir (Malinovská, 2024; Köster ve ark., 2015).

## TEDAVİ

Köpeklerde babesiosis tedavisi, hastalığın şiddeti, etken *Babesia* türü ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak zamanında ve etkili bir şekilde başlatılmalıdır. Tedavi, antiprotozoal ilaçlar, destekleyici bakım ve yakın takip kombinasyonu ile yapılmaktadır. Babesiosis tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında imidokarb dipropiyonat, diminazen asetüat, atovakuon ve azitromisin kombinasyonu, buparvakon ve azitromisin kombinasyonu

bulunmaktadır. Fenamidin, pentamidin, parvakan, artemisin türevleri ve bazı antibiyotikler (doksisisiklin, minosiklin, klindamisin, enrofloksasin, metronidazol) ise terapötik etkinlikleri belirsiz olan ilaçlar arasında yer alır (Dear ve ark., 2022; Solano-Gallego ve ark., 2016; Zygner ve ark., 2023).

İmidokarb dipropiyonat, en yaygın olarak *B. canis* türü tarafından oluşturulan paraziteminin tedavisinde kullanılmaktadır ve diğer büyük *Babesia* türlerine karşı da etkilidir. Slovakia’da terapötik doz, 2.125–4.25 mg/kg subkutan (SC) olarak tek doz şeklinde onaylanmıştır, ancak genellikle ikinci doz iki hafta sonra uygulanmaktadır. ABD’de ise tedavi için önerilen doz, 6.6 mg/kg intramuskuler (IM) veya SC uygulanmakta ve iki hafta sonra tekrar doz yapılmaktadır. Tedavi sırasında bazı hayvanlarda hipersalivasyon, kusma, letarji, tremor ve kas spazmları gibi parasempatik semptomlar görülebilmektedir. Bu semptomlar, atropin ile 0.05 mg/kg dozunda premedikasyon yapılarak hafifletilebilmektedir. Ayrıca, nadiren anafilaktik reaksiyonlar sonucu ölüm bildirilmiştir (Checa ve ark., 2017; Plumb, 2015).

Diminazen asetüat, özellikle Güney Afrika’da köpeklerde *B. rossi* kaynaklı babesiosis tedavisinde kullanılmaktadır (Miller ve ark., 2005). 3.5 mg/kg IM olarak tek doz önerilmektedir. Ancak tedavinin etkinliği değişkenlik gösterebilmektedir ve genellikle büyük *Babesia* türlerine karşı daha etkilidir. Terapötik dozlarda bile öngörülemeyen ciddi nörolojik semptomlar ve toksik yan etkiler görülebilmektedir. Diminazen asetüat tedavisinin yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve inflamasyon yer almakta, ayrıca ataksi ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar da görülebilir. Ölüm vakaları dahi bildirilmiştir (Plumb, 2015; Yamasaki ve ark., 2017). Diminazen asetüata karşı direnç geliştiği için, bu ilaç bazen imidokarb dipropiyonat ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Elde edilen sonuçlar, bu kombinasyonların *B. microti* üzerindeki inhibe edici etkisini

göstermektedir (Hwang ve ark., 2010; Rizk ve ark., 2023; Yamasaki ve ark., 2017).

Atovakuon ve azitromisin kombinasyonu, küçük *Babesia* türlerinin (*B. gibsoni*, *B. conradae*, *B. vulpes* ve *B. negevi*) tedavisinde kullanılmaktadır. Japonya ve Tayvan'da *B. gibsoni* kaynaklı parazitemisi olan köpeklerde atovakuona karşı direnç gelişmiştir. Azitromisin, bakteriyel protein sentezini inhibe etmekle birlikte, *Babesia* içindeki önemli metabolik süreçleri gerçekleştiren apikoplastlara da etki etmektedir (Plumb, 2015; Iguchi ve ark., 2012; Cohn ve ark., 2011). Atovakuon, belirtilen *Babesia* türleri için her 8 saatte bir 13.3 mg/kg ağızdan uygulanırken, azitromisin ise günde bir kez 10 mg/kg ağızdan 10 gün boyunca uygulanmaktadır (Solano-Gallego ve ark., 2016). *B. negevi* kaynaklı babesiosis vakalarında, imidokarb dipropiyonat ile tedavi edilen hayvanlar hastalığın akut fazını atlatmış olsa da, parazitini tamamen ortadan kaldırılması için atovakuon ve azitromisin kombinasyonu gerekmektedir. Bu tedavi protokolü, buparvakuon ve azitromisin kombinasyonunun da etkili bir alternatif olabileceğini göstermektedir (Salant ve ark., 2024).

Buparvakuon, atovakuona benzer özelliklere sahip lipofilik bir hidroksinaftokinon bileşiğidir ve köpeklerde *B. vulpes* enfeksiyonları için ruhsat dışı dozda kullanılmaktadır. Tedavi protokolü, 5 mg/kg dozunda buparvakuonun IM olarak 48 saat arayla iki kez uygulanmasını ve buna ek olarak 10 gün boyunca günlük 10 mg/kg dozunda azitromisin kullanımını içermektedir. Yapılan bir çalışmada, imidokarb dipropiyonat, atovakuon ile azitromisin ve buparvakuon ile azitromisin kombinasyonlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Tüm protokoller güvenli ve iyi tolere edilmiş olup, özellikle buparvakuon ve azitromisin kombinasyonu yan etki göstermeyen tek tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır (Checa ve ark., 2017).

Destekleyici tedavi, şiddetli vakalarda komplikasyonların yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. Hemoliz ve sistemik

inflamasyon ile ilişkili dehidrasyon, hipotansiyon ve hipoperfüzyon durumlarında agresif sıvı resüsitasyonu gerekmektedir. Şiddetli anemi durumlarında, oksijen taşıma kapasitesini geri kazanmak için kan transfüzyonları önerilmektedir. Akut böbrek hasarı veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan vakalarda, renal replasman tedavisi veya hepatoprotektif ajanlar gibi ek destekleyici önlemler alınabilir (Ayoob ve ark., 2010; Köster ve ark., 2015). Bağışıklık aracılı komplikasyonlar, örneğin hemolitik anemi veya trombositopeni durumlarında kortikosteroidler kullanılabilir, ancak bu ilaçların immünsüpresif etkileri nedeniyle potansiyel olarak parazitemiyi artırabileceği dikkate alınarak kullanımları tartışmalıdır. Oksidatif stresi ve sistemik inflamasyonu azaltmak amacıyla antioksidanlar ve antiinflamatuvar ajanlar da tedaviye dahil edilebilir (Bhowmik ve ark., 2022).

## **KORUNMA**

Köpeklerde babesiosisin önlenmesi paraziti, keneleri ve konakçıyı hedef alan bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir. Kene maruziyetini azaltmak için topikal ve sistemik kene önleyici yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Fipronil, permetrin ve fluralaner gibi akarisitler, keneleri temas yoluyla veya kan emdikten sonra etkili bir şekilde öldürmektedir. İzoksazolin sınıfından afoxolaner ve sarolaner, uzun süreli koruma sağlayarak endemik bölgelerde düzenli kullanım için önerilmektedir (Solano-Gallego ve ark., 2016; Abdoli ve ark., 2024).

Aşılama, babesiosis'in önlenmesinde umut vadeden ancak sınırlı bir seçenektir. Bazı bölgelerde *B. canis* için geliştirilmiş bir aşı bulunmaktadır. Bu aşı, steril bağışıklık sağlamamakla birlikte, klinik belirtilerin şiddetini azaltmakta ve parazitemiyi kontrol altında tutarak kısmi bir koruma sunmaktadır. Araştırmalar, daha geniş bağışıklık sağlayan ve farklı *Babesia* türlerini kapsayan etkili aşılarda geliştirilmesine odaklanmaktadır (Solano-Gallego ve ark., 2016; Köster ve ark., 2015).

## KAYNAKÇA

- Abdoli, A., Olfatifar, M., Badri, M., Zaki, L., & Karanis, P. (2024). A global systematic review and meta-analysis on babesiosis in dogs with special reference to *Babesia canis*. *Veterinary Medicine and Science*, 10, e1427. <https://doi.org/10.1002/vms3.1427>
- Ayoob, A. L., Hackner, S. G., & Prittie, J. (2010). Clinical management of canine babesiosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(1), 77–89. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00489.x>
- Bhowmik, N., Sen, A., & Saha, S. (2022). Advancements in the molecular diagnosis of babesiosis: Current perspectives. *Parasitology Research*, 121(4), 1234–1245. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07389-1>
- Boozer, A. L., & Macintire, D. K. (2003). Canine babesiosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(4), 885–904, viii.
- Cohn, L. A., Birkenheuer, A. J., Brunker, J. D., Ratcliff, E. R., & Craig, A. W. (2011). Efficacy of atovaquone and azithromycin or imidocarb dipropionate in cats with acute cytauxzoonosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 55–60. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0646.x>
- Checa, R., Montoya, A., Ortega, N., González-Fraga, J. L., Bartolomé, A., Gálvez, R., Marino, V., & Miró, G. (2017). Efficacy, safety, and tolerance of imidocarb dipropionate versus atovaquone or buparvaquone plus azithromycin used to treat sick dogs naturally infected with the *Babesia microti*-like piroplasm. *Parasites & Vectors*, 10, 145. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2049-0>
- Dear, J. D., & Birkenheuer, A. (2022). Babesia in North America: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 52(6), 1193–1209.
- Djokic, V., Rocha, S. C., & Parveen, N. (2021). Lessons learned for pathogenesis, immunology, and disease of erythrocytic parasites: *Plasmodium* and *Babesia*. *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*, 11, 685239. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.685239>
- Furlanello, T., Fiorio, F., Caldin, M., Lubas, G., & Solano-Gallego, L.

- (2005). Clinicopathological findings in naturally occurring cases of babesiosis caused by large form *Babesia* from dogs of northeastern Italy. *Veterinary Parasitology*, 134(1-2), 77–85.
- Hwang, S. J., Yamasaki, M., Nakamura, K., Sasaki, N., Murakami, M., & Wickramasekara Rajapakshage, B. K. (2010). Development and characterization of a strain of *Babesia gibsoni* resistant to diminazene aceturate in vitro. *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(6), 765–771. <https://doi.org/10.1292/jvms.09-0535>
- Iguchi, A., Matsuu, A., Ikadai, H., Talukder, M. H., & Hikasa, Y. (2012). Development of in vitro atovaquone-resistant *Babesia gibsoni* with a single-nucleotide polymorphism in cytb. *Veterinary Parasitology*, 185(2–4), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.09.031>
- Imre, M., Farkas, R., Ilie, M., Imre, K., Hotea, I., Morariu, S., Morar, D., & Dărăbuș, G. (2013). Seroprevalence of *Babesia canis* infection in clinically healthy dogs from Western Romania. *Journal of Parasitology*, 99, 161–163.
- Köster, L. S., Lobetti, R. G., & Kelly, P. (2015). Canine babesiosis: A perspective on clinical complications, biomarkers, and treatment. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 6, 119–128.
- Kuleš, J., Potocnakova, L., Bhide, K., Tomassone, L., Fuehrer, H.-P., Horvatić, A., Galan, A., Guillemin, N., Nižić, P., Mrljak, V., & Bhide, M. (2017). The challenges and advances in diagnosis of vector-borne diseases: Where do we stand? *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 17, 285–296.
- Lin, E. C., Chueh, L. L., Lin, C. N., Hsieh, L. E., & Su, B. L. (2012). The therapeutic efficacy of two antibabesial strategies against *Babesia gibsoni*. *Veterinary Parasitology*, 186(3–4), 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.073>
- Malinovská, Z. (2024). Canine babesiosis and therapy options – A review. *Folia Veterinaria*, 68(2), 49–56. <https://doi.org/10.2478/fv-2024-0017>
- Miller, D. M., Swan, G. E., Lobetti, R. G., & Jacobson, L. S. (2005). The pharmacokinetics of diminazene aceturate after intramuscular administration in healthy dogs. *Journal of the South African Veterinary Association*, 76(3), 146–150. <https://doi.org/10.4102/jsava.v76i3.416>



- Pawelczyk, O., Kotela, D., Asman, M., Witecka, J., Wilhelmsson, P., Bubel, P., & Solarz, K. (2022). The first records of canine babesiosis in dogs from *Dermacentor reticulatus*—Free zone in Poland. *Pathogens*, 11, 1329.
- Penzhorn, B. L. (2020). Review of Babesiosis in Canine Hosts. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 387.
- Petra, B., Josipa, K., Renata, B. R., & Vladimír, M. (2018). Canine babesiosis: Where do we stand?. *Acta Veterinaria*, 68(2), 127–160.
- Plumb, D. C. (2015). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (8th ed.). Wiley-Blackwell.
- Rizk, M. A., El-Sayed, S. A. E., & Igarashi, I. (2023). Diminazene aceturate and imidocarb dipropionate-based combination therapy for babesiosis – A new paradigm. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 14(4), 102145. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2023.102145>
- Salant, H., Nachum-Biala, Y., Zivotofsky, D., Tzur, T. E., & Baneth, G. (2024). *Babesia negevi* infection in dogs and response to treatment. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 15(1), 102282. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2023.102282>
- Solano-Gallego, L., Sainz, Á., Roura, X., Estrada-Peña, A., & Miró, G. (2016). A review of canine babesiosis: The European perspective. *Parasites & Vectors*, 9, 1–18.
- Sudhakara Reddy, B., Sivajothi, S., Varaprasad Reddy, L. S., & Solmon Raju, K. G. (2016). Clinical and laboratory findings of *Babesia* infection in dogs. *Journal of Parasitic Diseases*, 40(2), 268–272. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0491-x>
- Yamasaki, M., Watanabe, N., & Wakuri, K. (2012). The use of buparvaquone to treat *Babesia gibsoni* in dogs. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.09.032>
- Zygner, W., Gójska-Zygner, O., & Norbury, L. J. (2023). Pathogenesis of Anemia in Canine Babesiosis: Possible Contribution of Pro-Inflammatory Cytokines and Chemokines—A Review. *Pathogens*, 12(2), 166.

## **BÖLÜM 4**

### **KÖPEKLERDE DİSTEMPER HASTALIĞI**

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Umut BATI<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580684>

---

<sup>1</sup> Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları, Kars, Türkiye.  
umutbati.ub@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7528-4376



## 1. GİRİŞ

Köpek distemper virüsüne dair ilk ve en dikkat çekici kayıt, 1735 yılında Fransız bilim insanı Don Antonio de Ulloa tarafından sunulmuştur. Bu raporda, hastalığın halsizlik, hareketsizlik ve iştahsızlık gibi belirtilerle başladığı ve ilerleyen süreçte kasılmalar ve kan kusmaya kadar şiddetlenebildiği ifade edilmiştir (Uhl vd., 2019). Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (Canine Distemper Virus - CDV) enfeksiyonu, 1746'da Güney Amerika'da, 1760'da İspanya ve İngiltere'de, 1764'te İtalya'da ve 1770'te Rusya'da yayılım göstermiştir (Blancou, 2004). 1906 yılında Carre, hastalığın kaynağının bir virüs olduğunu belirlemiştir (Murphy vd., 1999; Maclachlan ve Dubovi, 2011; Esin, 2013).

Köpek gençlik hastalığı (canine distemper), evcil köpeklerde (*Canis familiaris*) ve çeşitli yaban hayatı etoburlarında en ciddi viral hastalıklardan biri olarak tanımlanır (Beineke vd., 2009). Hem evcil hem de vahşi karnivorlar arasında yaygın görülen ve yüksek ölüm oranlarıyla dikkat çeken bu hastalık, bulaşıcılığıyla ön plandadır (Appel ve Summers, 1999). Viral enfeksiyonlar arasında ölüm oranı açısından kuduzun hemen ardından ikinci sırada yer aldığı ifade edilmektedir (Deem, 2000). CDV, antijenik yapısı itibarıyla sığır vebası virüsü ve kızamık virüsü ile yakın akrabalık gösterir (Barrett, 1999; Beineke vd., 2009). Ana konaklarında, solunum, sindirim, deri ve sinir sistemiyle ilişkili çeşitli klinik belirtiler gözlenir. Solunum sistemini etkilediğinde, genellikle ağır ve antibiyotik tedavisine dirençli bir zatürreye yol açar. Sindirim sisteminde kusma ve ishal, sinir sisteminde ise nöbetler ve istemsiz kas hareketleri görülebilir. Bağışıklık sisteminin baskılanması, sekonder enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (Greene ve Vandeveld, 2012). Kolostrum alamayan, aşısız ve bağışıklık sistemi zayıf olan enfekte hayvanlarda hastalığın oldukça ağır seyrettiği gözlenmektedir (Lappin, 2014). Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV) her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, özellikle 3 ila 6 aylık köpeklerin

bu hastalığa karşı daha savunmasız olduğu bildirilmektedir (Taylor, 2014).

Enfekte hayvanların salgıları ve dışkıları, hastalığın yayılmasında büyük bir rol oynamaktadır (Greene ve Vandeveld, 2012). Hastalığın akut döneminde, dışkı, tükürük, idrar, konjunktival ve burun akıntıları yoluyla çevreye yayılım gerçekleşir (Leisewitz vd., 2001). Bunun yanı sıra, hastalığın plasenta yoluyla da bulaşabildiği belirtilmiştir (Greene ve Vandeveld, 2012; Sykes, 2014). Ancak, hastalığın temel bulaşma yolu aerosol yoludur. Virüs, alındıktan sonra 60 ila 90 gün gibi bir süre boyunca enfeksiyona neden olabilmektedir (Hoskins vd., 2010). Köpek gençlik hastalığı; distemper, staupe, distemper complex, maladie de jeunesse ve maladie de carre gibi birçok farklı isimle anılmaktadır (Değirmençay, 2017). Ayrıca, Canidae, Felidae, Hyaenidae, Mustelidae, Procyonidae, Ursidae ve Viverridae gibi birçok karasal karnivor türünde bu virüsün neden olduğu enfeksiyonların varlığı rapor edilmiştir (Deem vd., 2000).

## 2. ETİYOLOJİ

### 2.1. Virusun Sınıflandırılması

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü, Mononegavirales takımının Paramyxoviridae ailesindeki yedi genus arasında yer alan bir virüstür (Barrett, 1999). CDV, vahşi ve evcil etoburların yanı sıra, insan hariç diğer primatlarda ve deniz memelilerinde enfeksiyona yol açabilmektedir (Dungworth, 1993). Hastalığın belirtileri ve şiddeti çoğu türde benzerlik göstermesine rağmen, gelinciklerin bu enfeksiyona diğer türlerden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (Appel vd., 2001). Virüsün, pek çok evcil ve yabani karnivor türünde yaygın olarak enfeksiyon oluşturması nedeniyle, yakın dönemde hastalığın “Carnivore Distemper Virus” olarak yeniden adlandırılması gündeme gelmiştir (Terio ve Craft, 2013).

Morbilliviruslar, İtalyanca'da “il morbo” (veba) teriminden farklılaştırılarak, “küçük hastalık” anlamına gelen “morbili” kelimesinden türetilmiş ve bu isimle anılmıştır. Bu virüsler, intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturma yetenekleri ve nöroaminidaz aktivitelerinin bulunmamasıyla diğer Paramyxoviruslardan ayrılmaktadır (Richman ve Whitley, 2009). Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (Canine Distemper Virus - CDV), morbilliviruslar içinde yer alan ve diğer üyelerle yakın ilişki içinde olan bir virüsdür. İnsan ve primatlarda kızamık virüsü (measles virus, MV), sığır, manda, domuz, zürafa ve antiloplarda görülen sığır vebasası virüsü (rinderpest virus, RPV), keçi, koyun, dağ keçisi ve ceylan gibi hayvanlarda peste des petits ruminants virüsü (PPRV), insan, at ve yarasalarda equine morbillivirus (EMV), foklarda phocine distemper virüsü (PDV) ve deniz memelilerinde cetacean distemper virüsü (CMV) gibi türlerle aynı grupta yer alır (Gençay, 2012; Esin, 2013).

Canine Distemper Virus (CDV), dünya genelinde yaygın bir dağılıma sahip olan pantropik bir morbillivirüsdür (Greene ve Vandeveld, 2012). Distemper enfeksiyonuna benzer sistemik CDV kaynaklı hastalıkların, vahşi köpekgiller (örneğin, kurtlar, tilkiler), Procyonidae üyeleri (rakunlar, kinkajular), Ailuridae ailesi (kırmızı pandalar), Ursidae (ayılar), Mustelidae grubu (dağ gelinciği, vizon, kokarca, sansar, porsuk) ve Viverridae ailesinden (misk kedisi, linsang, binturong, genet) türlerde görüldüğü rapor edilmiştir (Beineke vd., 2015; Dungworth, 1993). Ayrıca, büyük kedigillerde (aslanlar, kaplanlar) ve deniz memelilerinden foklarda da CDV enfeksiyonlarının görülebildiği belirtilmektedir (Kennedy vd., 2000).

## 2.2. Virusun Morfolojisi

Distemper virüsü, konak hücrenin plazma membranından türeyen çift katmanlı bir lipid zar ile çevrelenmiştir. Bu zarın yüzeyinde bulunan ve yaklaşık 8-12 nanometre uzunluğundaki antijenler, virüse kılçık benzeri bir görünüm kazandırmaktadır. Bu yapı, Paramyxoviridae

ailesine özgü bir özellik olarak tanımlanmıştır (Appel, 1987; Barrett, 1999; Esin, 2013). Zar yapısının dış kısmında, yaklaşık 10-15 nanometre uzunluğundaki Hemagglütinin (H) ve 10-13 nanometre uzunluğundaki Füzyon (F) glikoproteinleri yer alır (Greene, 2012). Dışarıdaki bu çıkıntuların morfolojik yapıları birbiriyle benzerlik göstermemektedir. Zarın iç kısmı ise nükleokapsit ve transmembran glikoproteinlerinin sitoplazmik uzantılarıyla birleşerek Matriks (M) proteini tarafından kaplanır. M proteini, virüsün enfekte olabilmesi için gerekli süreçte önemli bir rol üstlenir.

Helikal bir yapıya sahip olan nükleokapsit, genomik RNA'ya bağlıdır ve bu yapının içinde 2500 kadar N protein kopyası, az miktarda Fosfoprotein (P) ve Large (L) protein kopyaları yer alır (Richman ve Whitley, 2009). Nükleokapsit, lipid bir zar tabakası ile kaplanmıştır ve bu zar, enfekte olmuş konak hücrenin plazma membranından tomurcuklanma yoluyla oluşur (Greene ve Vandeveld, 2012). Helikal simetriye sahip viral genomlar, yaklaşık 150-350 nanometre boyutlarında olup pleomorfik ve filamentöz bir yapıya sahiptir. Görünümleri küresel bir şekli andırır. Enfekte hücrelerden alınan kesitlerde, filamentöz yapıdaki partiküllerin boyutlarının 150 ila 1000 nanometre arasında değiştiği gözlemlenmiştir (Greene ve Vandeveld, 2012).

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV), negatif polariteli, tek iplikli ve parçalanmamış bir RNA yapısına sahiptir. Bu virüsün çoğalma süreci, konak hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir (Zurbriggen vd., 1998; Gröne vd., 2003; Esin, 2013). Genom uzunluğu yaklaşık 15.690 baz çiftinden oluşan bu virüs, Paramyxoviridae ailesine özgü bir özellik taşır. Bu ailede yer alan virüslerin genomları, genellikle altının katları şeklinde düzenlenmiştir. "Altı kuralı" olarak adlandırılan bu yapı, nükleokapsid proteinlerinin her birinin altı nükleotidi bağlamasını gerektirir. Bu durum, Paramyxovirinae alt ailesine dahil virüslerin RNA çoğalması açısından kritik bir öneme sahiptir (Calain ve Roux, 1993).

### 2.3. Viral Proteinler

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV), sekiz farklı proteinin üretiminden sorumludur (Santiago vd., 2019). Bu proteinler, yapısal olanlar ve yapısal olmayanlar olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır (Waner vd., 2003). Yapısal proteinler arasında nükleokapsit (N), hemaglütinin (H), füzyon (F), fosfoprotein (P), büyük protein veya polimeraz (L) ve matriks (M) proteinleri bulunmaktadır. Diğer taraftan, yapısal olmayan proteinler ise C ve V proteinleri olarak adlandırılmaktadır. Bu iki proteinin P geni tarafından kodlandığı ifade edilmektedir (Lamb ve Kolakofsky, 1996; Waner vd., 2003).

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü'nün (CDV) sekiz proteininin altı gen tarafından kodlandığı belirtilmektedir. Bu genler arasında M, L, N ve P genlerinin daha korunaklı bir yapıya sahip olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, yapılan araştırmalar, mutasyonların yalnızca zar proteinlerinde değil, aynı zamanda karmaşık yapıya sahip polimeraz proteinleri olan L, P ve N'de de meydana gelebileceğini ortaya koymaktadır (Seki vd., 2003; Saltık, 2018).

### 2.4. Virusun Üretildiği İn Vivo ve İn Vitro Sistemler

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü'nün (CDV) izole edilmesi için çeşitli hücre hatlarından yararlanılmaktadır. Embriyolu tavuk yumurtası gibi sistemler ile sığır, maymun, gelincik ve insana ait primer ya da sürekli hücre kültürleri, virüs üretimi için kullanılabilir ve belirgin sitopatolojik değişiklikler (CPE) oluşturduğu gözlenmiştir (Von Messling vd., 2003). Makrofajlar ya da lenfositler, virüsent CDV'nin üretimi için uygun ortamlardır, ancak epitel ve fibroblast hücre kültürlerinde üretim, adaptasyon sürecinden sonra mümkün olmaktadır (Appel vd., 1992; Değirmençay, 2017).

Virüs üretiminde en sık kullanılan hücre hatları arasında African Green Monkey Kidney (VERO), Madin Darby Canine Kidney (MDCK),



Marmoset B-Lenfosit Hücresi (B95a) ve Çin Hamsteri Ovaryum Hücresi (CHO) bulunmaktadır. Bu hücre hatlarının yüzeyinde SLAM olarak bilinen Lenfosit Aktivasyon Sinyal Molekülü reseptörlerinin bulunması, virüsün hücreye girişini kolaylaştırmaktadır (Appel ve Gillespie, 1972; Seki vd., 2003; Von Messling vd., 2005). Ancak, bu durum her CDV suşu için geçerli değildir (Nguyen, 2005).

CDV'nin lipid zara sahip olması, çevresel faktörlere karşı duyarlılığını artırmakta ve izolasyonunu güçleştirmektedir. Bununla birlikte, köpek ve dağ gelinciği makrofajları, saha izolatlarının kolaylıkla bağlanıp çoğalabildiği hücrelerdir. Bu süreçte CD150 reseptörlerinin önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (Tan vd., 2011). Eozinofilik intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri ile sinsityal yapıların oluşumu, primer köpek ve gelincik hücre dizilerinde sık görülen sitopatolojik etkiler arasındadır (Bussell ve Karzon, 1965). SLAM reseptörlerini eksprese eden ve VERO-DST olarak bilinen özel VERO hücre hatları, virüs izolasyonunda daha etkili sonuçlar sağlamaktadır. Bu hücre hatlarının yüzey proteinlerini üretme yeteneği olduğu belirtilmiştir (Sykes, 2014). Yapılan çalışmalar, VERO-DST hücrelerinin, klasik VERO hatlarına kıyasla daha başarılı bir izolasyon ortamı sunduğunu göstermektedir (Seki vd., 2003).

### 3. EPİDEMİYOLOJİ

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV), geniş bir yelpazede konakçılara enfekte olabilen bir virüsdür. Bu virüs, Canidae ailesinden kurt, tilki, köpek ve çakal gibi türlerin yanı sıra Procyonidae ailesine ait rakun ve kinkajou, Ailuridae grubundan kırmızı panda, Ursidae ailesinden ayılar ve Mustelidae üyeleri olan dağ gelinciği, vizon, kokarca, sansar ve porsuk gibi hayvanlarda görülmektedir. Ayrıca, Viverridae ailesine mensup misk kedisi, linsang, binturong ve genet gibi türlerde ve büyük kedigillerden aslanlar ile kaplanlarda da enfeksiyonlara yol açtığı belirtilmiştir (Hoskins vd., 2010; Maclachlan ve Dubovi, 2011).

Deniz memelileri arasında ise foklar, deniz aslanları ve yunusların bu virüse karşı duyarlı olduğu ve enfekte olabildikleri rapor edilmiştir (Kennedy, 1998). Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü'nün (CDV), konakçılar arasında morbidite ve mortalite oranlarının değişiklik gösterebildiği bilinmektedir. Yaş fark etmeksizin her yaş grubunda hastalık oluşabilse de özellikle 4 ila 6 aylık hayvanlar bu hastalığa karşı daha duyarlıdır. En riskli grup ise annelerinden intrauterin yolla veya kolostrum aracılığıyla yeterli düzeyde maternal antikor alamamış ve aşılanmamış genç bireylerden oluşmaktadır (Çalışkan, 2007; Taylor, 2014).

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV) enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalar, ırklar arasında belirgin bir yatkınlık olduğunu kesin olarak kanıtlamamıştır. Ancak, Greyhound, Sibiryalı Husky, Samoyed, Weimaraner ve Alaska Kurdu gibi uzun burunlu ırkların, Chowchow, Bulldog ve Pug gibi kısa burunlu türlere kıyasla hastalığa daha duyarlı olabileceği belirtilmektedir (Headley ve Graca, 2000; Pardo, 2005). Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV), hem karada hem de su ortamında yaşayan konakçılar arasında oldukça bulaşıcı bir yapıya sahiptir (Gallina vd., 2011). Köpekler arasında yayılımı değerlendirildiğinde, CDV'nin insanlarda görülen morbillivirus kaynaklı kızamık enfeksiyonu kadar hızlı bir şekilde yayıldığı belirtilmiştir (Rikula, 2008). Virüs, konakçısından ayrıldıktan sonra enfeksiyöz olma yeteneğini büyük ölçüde kaybettiği için, hastalığın yayılmasında doğrudan temasın en önemli rolü oynadığı vurgulanmıştır (Murphy vd., 1999; Maclachlan ve Dubovi, 2011).

CDV'nin tüm salgı ve atıklarla bulaşabildiği bilinmektedir (Appel ve Summers, 1999; Deem vd., 2000; Beineke vd., 2009). Özellikle sürekli temas halinde olan hayvanlar arasında aerosol yoluyla bulaşma oldukça yaygındır (Greene ve Vandeveld, 2012). Bununla birlikte, virüsün yayılmasında en kritik bulaşma şeklinin yine doğrudan temas olduğu değerlendirilmektedir (Esin, 2014). Hastalığın akut evresi

sırasında, özellikle ateşin yüksek olduğu dönemlerde, gözyaşı, dışkı, idrar, burun akıntısı, konjunktival ve ağız salgılarında yoğun miktarda virüs bulunur. Bu salgılar aracılığıyla virüs, doğrudan temas yoluyla bulaşabilir (Carvalho vd., 2012; Sykes, 2014). Enfeksiyonun başlamasından yaklaşık beş gün sonra, herhangi bir klinik belirti ortaya çıkmasa bile virüs saçılımı gerçekleşir ve bu durumun 60 ila 90 gün sürebileceği ifade edilmektedir (Krakowka vd., 1974; Hoskins, 2010).

Morbillivirus ailesinde dikey bulaşma genellikle görülmez; ancak, CDV ile enfekte annelerin yavrularında transplental geçişin olabileceği rapor edilmiştir (Sykes, 2014; Greene ve Vandeveld, 2012). Enfeksiyon, hayvanların yoğun şekilde bir arada bulunduğu kapalı alanlarda, toplu hayvan pazarlarında ve barınaklarda, doğrudan temasın etkisiyle daha sık meydana gelmektedir (Murphy vd., 1999; Hoskins vd., 2010).

#### **4. PATOGENEZ**

Köpek Gençlik Hastalığı Virüsü (CDV), diğer morbilliviruslarda da görülen epitel hücrelere ve lenf dokusuna özel bir eğilim göstermektedir. Bu özellik, virüsün lenf ve epitel hücrelerinin yoğun olduğu organlardan kolayca izole edilebilmesini sağlar. Multisistemik enfeksiyonlara neden olmasının temelinde bu yapısal özellikleri bulunmaktadır (Appel, 1987; Maclachlan ve Dubovi, 2011).

Virüs, doğrudan temas ya da hava yoluyla bulaşmasının ardından ilk olarak makrofajlarda çoğalmaya başlar ve üst solunum yollarında enfeksiyon oluşturur (Tatsuo vd., 2001; Lan vd., 2005). Bulaşmanın ardından ilk 24 saat içinde makrofajlar, T ve B lenfositler ile dendritik hücreler enfekte olur ve virüs çoğalmaya devam eder (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005; Sayın, 2019). Epitel ve lenfoid dokulardaki yayılımına ek olarak, virüs mononükleer lökositlerde de replikasyon gösterebilmekte ve bu sayede kan dolaşımına karışabilmektedir (Maclachlan ve Dubovi, 2011). Virüs partikülleri, lenf dolaşımı yoluyla

tonsillalara ve bölgesel lenf düğümlerine ulaşarak bu bölgelerde enfeksiyon oluşturur ve lenfosit sayısında artış meydana gelir (Greene ve Vandeveld, 2012). Lenfoid dokularda oluşan enfeksiyon ve virüsün çoğalması, konakta uzun süreli bağışıklık baskılanmasına yol açar (Beineke vd., 2009).

CDV'nin lenfoid dokular, makrofajlar ve lenfositlerde enfeksiyon oluşturması, bu hücrelere olan yüksek eğilimini ve bağışıklık sistemini baskılama mekanizmasındaki etkisini göstermektedir (Von Messling vd., 2003; Wilson vd., 2014). Ayrıca, enfeksiyon sürecinde bağışıklık baskılayıcı sitokinlerin salınımının gerçekleştiği düşünülmektedir (Wilson vd., 2014). İlk viremi döneminde, enfeksiyondan sonraki 4 ila 6 gün içerisinde, virüs kan dolaşımı aracılığıyla kemik iliğine, peyer plaklarına, timusa, dalağa, servikal ve mezenterik lenf düğümlerine ulaşır. Aynı zamanda mide ve bağırsak lamina propriyasındaki makrofajlarda da yayılımını sürdürür ve tüm lenfoid dokularda replikasyon yapmaya devam eder (Tipold, 1995; Lan vd., 2005). Dalakta bulunan lenfoid foliküllerde, midenin lamina propriyasındaki hücrelerde, mezenterik lenf düğümlerinde ve karaciğerdeki kupffer hücrelerinde virüsün yoğun şekilde çoğaldığı, bu durumun ateş yükselmesine ve lökopeniye yol açtığı ifade edilmiştir (Krakowka vd., 1980).

Lenfoid dokuların tamamını etkileyen bu primer viremi sürecinde, enfeksiyondan sonraki 5 ila 7. günlerde geçici ateş yükselmesi ve lenfopeni meydana gelmektedir (Von Messling vd., 2003; Lan vd., 2005). Lenfoid hücrelerdeki T ve B lenfositlerinin virüsler tarafından hasara uğratılması sonucunda lenfopeni olduğu düşünülmektedir. Lökopeninin ise bu lenfopeninin bir yansıması olduğu ifade edilmektedir (Krakowka vd., 1980). Bağışıklık baskılanması ve lenfopeni ile karakterize edilen bu durum, sekonder bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilmektedir (Beineke vd., 2009).

Epitelyotropik özellik gösteren bu virüs, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, merkezi sinir sistemi yüzey epitelleri, böbrek dokuları (Appel ve Summers, 1995; Bertus ve Duprex, 2006), deri (Appel ve Summers, 1999) ve karaciğer kupffer hücrelerine kadar ilerleyerek yaygın enfeksiyonlara neden olabilir (Maclachlan vd., 2016; Hoskins, 2010). Ayrıca, enfekte mononükleer hücrelerin, sekonder vireminin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Maclachlan vd., 2016). Sekonder viremi sürecinde, virüsün hassas epitel hücrelerini enfekte etmesinin ardından, deri döküntüleri, seröz özellikte burun akıntısı ve konjunktivit gibi belirtiler ortaya çıkabilir (Von Messling vd., 2003). Bunun yanı sıra, solunum, ürogenital ve konjunktival epitel hücrelerinin enfekte olması ile viral saçılım gerçekleşir (Maclachlan vd., 2016).

Sekonder vireminin ortaya çıkışı, bağışıklık yanıtının eksikliği, konağın yaşı, sağlık durumu ve virüsün saldırganlık seviyesi gibi etkenlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Gelişen bağışıklık sistemi yanıtı, virüsün ortadan kaldırılmasını sağlayarak enfekte bireylerin iyileşmesine olanak tanıyabilir (Krakowka vd., 1975; Vandeveld ve Zurbriggen, 2005). Genellikle enfeksiyondan sonraki 8 ila 10. günlerde sekonder vireminin görüldüğü ve bu süreçte yüksek ateşin eşlik ettiği rapor edilmiştir (Appel, 1969). Bağışıklık yanıtı oluşturamayan bireylerde, CDV'nin merkezi sinir sistemine veya epitel dokulara kan dolaşımı ya da beyin omurilik sıvısı yoluyla ulaşabildiği bilinmektedir (Vandeveld ve Zurbriggen, 2005; Beineke vd., 2009). Sekonder viremi özellikle sinir sistemi üzerinde etkili olmakla birlikte, epitelial ve mezenkimal dokularda da enfeksiyonlara yol açabilir. Bu süreçte virüs, bronşial ve gastrointestinal sistem mukozalarına yerleşebilir. Ayrıca, keratinositler, fibroblastlar, trombositler ve parankimal dokuların endotel hücreleri de virüsün hedefi olabilir (Beineke vd., 2009). Enfeksiyonu takip eden 9 ila 14. günlerde, bağışıklık sistemi yeterli bir yanıt geliştiremeyen köpeklerde; deri, ekzokrin ve endokrin bezler ile

solunum, gastrointestinal, ürogenital ve üriner sistemlerde enfeksiyon gelişebilir. Bu dönemde görülen klinik belirtiler daha ağırdır ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bir süreçtir (Appel ve Summers, 1999).

Ayrıca, sekonder bakteriyel, viral ve protozoal patojenlerin neden olduğu süperenfeksiyonlar gözlemlenebilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle solunum ve sindirim sistemi enfeksiyonlarının daha da ağırlaşmasına neden olurken, bazen merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarındaki semptomların da şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Lokal bağışıklık yanıtının artması durumunda, virüsün diğer dokulara sınırlı bir şekilde yayılma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (Yağcı, 2017). Orta düzeyde bağışıklık yanıtı geliştiren köpeklerde, virüs genellikle epitel dokulara yayılım gösterir. Burun ucu ve patilerde hiperkeratoz sıkça gözlemlenmekte olup, epitel ve sinir dokuları gibi bölgelerde uzun süre devam eden klinik semptomlar ortaya çıkabilir. Yetersiz bağışıklık tepkisi geliştiren köpeklerde ise enfeksiyon genellikle deri, salgı bezleri, solunum, sindirim ve ürogenital sistem epitelinde ortaya çıkar.

Bazı durumlarda, idrar kesesi epiteli ve astrositlerin sitoplazma ya da çekirdeklerinde asidofilik inklüzyon cisimciklerinin tespit edilebildiği ifade edilmektedir. Şiddetli enfekte olmuş köpeklerde, virüs canlı dokularda yaşam boyu kalabilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Bu durum, enfekte konaklarda akut dönem sırasında ya da iyileşmeden aylar sonra sinirsel semptomların görülebileceğini düşündürmektedir (Saltık, 2018). Enfeksiyonun 14. gününden itibaren, hücresel ve humoral bağışıklık tepkisi güçlü olan ve yeterli düzeyde CDV antikoru üretebilen köpeklerde, enfeksiyonun pek çok dokudan temizlendiği ve klinik semptomların sona erdiği ifade edilmiştir. Bu durumda, yalnızca hafif derecede belirti gözlenebilir. Ancak, virüs üvea, deri, sinir dokuları ve patilerde kalıcı hale gelebilir.

Hastalığı atlatan hayvanlarda genellikle uzun süreli bağışıklık oluşur, ancak bu bağışıklığın, stres, başka enfeksiyonlar, bağışıklık

baskılayıcı ilaç kullanımı ya da bazı hastalıklar nedeniyle zayıflayabileceği bildirilmiştir (Greene ve Vandeveld, 2012). Enfeksiyonu takip eden ilk 2-3 haftalık süreç, CDV enfeksiyonunun seyrini belirlemek açısından büyük bir öneme sahiptir. Güçlü ve hızlı bir bağışıklık yanıtı, virüsün lenfoid dokulardan temizlenmesini kolaylaştırarak enfeksiyonun subklinik bir formda kalmasını sağlar. Buna karşılık, zayıf ya da geç gelişen bir bağışıklık yanıtı, hastalığın akut bir formda ilerlemesine neden olur. CDV enfeksiyonunun bir başka türü, bağışıklık tepkisinin gecikmeli veya yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkan subakut ya da kronik formdur. Bu bağışıklık tepkisi, virüsün tamamen ortadan kaldırılmasını sağlayamaz ve enfeksiyon devam eder (Appel ve Summers, 1999).

Canine Distemper Virüsü (CDV) kaynaklı sinirsel semptomlar, hastalığı atlatan köpeklerde merkezi sinir sisteminin etkilenen bölgelerine göre değişiklik göstermektedir ve genellikle enfeksiyondan sonraki 1 ila 3 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır (Tipold, 1995). Virüs, enfekte lenfoid hücreler veya trombositler aracılığıyla beyin omurilik sıvısına (BOS) ya da kan-beyin bariyerine ulaşarak MSS'ye girebilir. Beyindeki etkiler, özellikle gri ve beyaz maddeyi hedef alır. Gri maddeye olan etkileri sonucunda poliensefalomalazi ve nöronlarda dejenerasyon meydana gelir. Sinir dokusundaki bu lezyonlar, nöbetlerin oluşmasına neden olabilir. Mikroglial hücrelerin enfekte olması ve aktive edilmesi, miyelin kılıfın hızla yıkılmasına sebep olur (Stein vd., 2004). Beyaz maddedeki demiyelinizasyonun, optik sinir, spinal kord ve özellikle cerebellum bölgelerinde yoğun olarak görüldüğü belirtilmiştir (Tipold vd., 1992).

Kronik lezyonlarda oligodendrositlerin yoğun olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Bu durum, distemper ensefalitisi sırasında demiyelinizasyonun, oligodendrosit kaybından önce başladığını göstermektedir (Schobesberger vd., 1999; Schobesberger, 2002). Kronik sinirsel enfeksiyon formu, sinir dokusunda artan hasar ve buna bağlı

olarak sinirsel belirtilerin ilerlemesiyle tanımlanmaktadır. Bu dönemde beyin omurilik sıvısında (BOS), nötralize edici antikörlerle birlikte miyelin temel proteinine karşı antikörlerin üretildiği belirtilmiştir. CDV enfeksiyonunun merkezi sinir sisteminde kalıcı inflamasyon oluşturduğu ve bu inflamasyonun sürekli enfeksiyona neden olduğu düşünülmektedir (Bertus ve Duprex, 2006). Ancak bu kalıcı enfeksiyonun mekanizmalarını anlamak için yapılan araştırmalar devam etmektedir (merckvetmanual, 2022). Sinirsel belirtiler genellikle ilerleyici bir seyir izlemekte olup, çoğunlukla beyin sapında oluşan lezyonlarla ilişkilendirilmiştir (Axthelm ve Krakowka, 1998). Yaşlı köpek ensefalitisinin, hastalığın ilerleyici doğasına özgü bir durum olduğu düşünülmektedir (Tipold, 1995).

## 5. KLİNİK BULGULAR

Multisistemik bir hastalık olan Canine Distemper Virüsü (CDV) enfeksiyonunda, hastalığın seyri ve klinik belirtiler, virüsün suşuna, konakçıdaki bağışıklık yanıtına, köpeğin yaşına, stres faktörlerine (Lan vd., 2005) ve sekonder enfeksiyonların varlığına bağlı olarak farklılık gösterebilir (Sykes, 2014; Jensen vd., 2015). Diğer viral, bakteriyel (Sykes, 2014) ve paraziter etkenler (Kuru, B. B. vd., 2013) enfeksiyona yatkınlık oluşturabilir. Akut yaygın enfeksiyon görülen köpeklerde prognoz genellikle kötü sonuçlanırken, subakut ve kronik enfeksiyonlarda prognozun değişkenlik gösterdiği ifade edilmiştir (Appel ve Summers, 1995; Lan vd., 2005).

Canine Distemper Virüsü (CDV) enfeksiyonunda gözlemlenen çeşitli klinik belirtiler, hastalığın birçok sistemi etkileyen bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalığın başlıca etkilediği sistemler arasında solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemleri yer alır (Thulin vd., 1992). Genellikle akut bir enfeksiyon olarak seyreden CDV vakalarında, inkübasyon süresinin 3 ila 10 gün arasında olduğu belirtilmiştir. Hastalığın klinik seyrinde sıklıkla bifazik ateş



gözlemlenir. İlk ateş evresi, enfeksiyonun inkübasyon döneminin ardından ortaya çıkar ve vücut sıcaklığının genellikle 39.5-41 °C arasında değiştiği rapor edilmiştir. Bifazik ateşin ikinci evresinde, hematolojik anormallikler öne çıkar; bunlar arasında lenfopeni (Murphy vd., 1999), lökopeni (Merckvetmanual, 2022) ve bazen trombositopeni bulunmaktadır (Murphy vd., 1999). Bunun yanı sıra, sekonder bakteriyel enfeksiyonların, özellikle solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına sıklıkla eşlik ettiği ifade edilmiştir (Greene ve Vandeveld, 2012).

Hastalığın erken dönemlerinde genellikle iştahsızlık, depresyon ve halsizlik gibi belirtiler öne çıkar. İlerleyen günlerde ise seröz özellikte başlayan, ardından mukopürülan karaktere dönüşen göz ve burun akıntısı (Sherding, 1994; Appel ve Summers, 1999) ile konjunktivit gelişimi gözlemlenir (Lan vd., 2005). Kuru öksürük genellikle tonsillit, farenjit veya larenjit gibi üst solunum yolu iltihaplarından kaynaklanmaktadır (Deem vd., 2000; Carvalho vd., 2012). Enfeksiyonun pnömoniye ilerlemesiyle birlikte öksürük yaş ve balgamlı hale gelir. Enfekte hayvanlarda genellikle genel durum bozukluğu, halsizlik, iştahsızlık ve zaman zaman ateş yükselmesi gibi semptomlar ortaya çıkar (Kapil ve Yeary, 2011; Taylor, 2014).

Virüs kaynaklı solunum sistemine ait klinik bulgular genellikle intersitisyel pnömoni kaynaklıdır. Fakat sekonder bakterilerin enfeksiyona dahil olmasıyla mevcut intersitisyel pnömoni ilerleyerek suppuratif pnömoniye dönüşebilir (Decaro vd., 2004). *Bordetella bronchiseptica* CDV enfeksiyonlarında ko-patojen olarak gözlenebilir. Hatta CDV enfeksiyonunun ilk evrelerinde gözlenen solunum formu bordetellosis olarak değerlendirilip CDV enfeksiyonu gözden kaçabilmektedir (Sykes 2014).

*Canin Distemper Virus* enfeksiyonlu köpeklerde sekonder olarak gözlenen enfeksiyonlar; toksoplazmozis (Ehrensperger ve Pospischil

1989), salmonellozis, nokardiyozis (Ribeiro vd., 2008) ve demodikozis olarak değerlendirilmektedir (Değirmençay 2017). Hastalıkta gastrointestinal kanaldaki epitel hasarından dolayı meydana gelen kusma ve ishale bağlı olarak dehidrasyon gözlenebilmektedir (Sykes 2014). İshal sulu kıvamdan kanlı mukuslu kıvama kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Tenesmus ve bağırsak inavginasyonu da sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir (Greene ve Vandeveld 2012). Üriner sistemdeki epitel hasarına bağlı (Guilford vd., 1990) veya meydana gelen nörolojik hasarlar sonucunda enfekte konaklarda nadiren idrar kaçırma da gözlenebilmektedir (Hoskins 2010).

Bağışıklık yanıtı yeterince hızlı veya güçlü olmayan köpekler, akut CDV enfeksiyonunu atlatsalar bile, virüs vücuttan tamamen temizlenemeyebilir. Bu tür durumlarda, üvea, lenfoid organlar, ayak yastıkları ve merkezi sinir sisteminde kronik enfeksiyon belirtileri gelişebilir. Ayrıca, bu hastalarda fırsatçı mikroorganizmaların etkisiyle sekonder enfeksiyonların ortaya çıkması da mümkündür (Sykes, 2014). Sinirsel belirtilerin şiddeti, CDV'nin merkezi sinir sisteminde hangi bölgelere yerleştiğine ve lezyonların lokalizasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Koutinas vd., 2002). Bu belirtiler, sistemik hastalıkla eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, genel enfeksiyon semptomlarının görülmesinden 2-3 hafta sonra da gelişebilir (Williams, 2001). Sinirsel semptomlar, yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak her bireyde ortaya çıkabilir (Tipold vd., 1992). CDV'nin merkezi sinir sistemini etkilediği durumlarda, anormal hareketler, istemsiz kasılmalar, körlük, vestibüler bozukluklar, felç, kısmi felç, koordinasyon kaybı ve dönme hareketleri gibi belirtiler görülebilir. Omurilikte oluşan lezyonlar, arka bacaklarda felç ya da denge kaybına neden olabilir (Tipold vd., 1992). Temporal loblarda gelişen poliensefalomalazi, CDV enfeksiyonuna özgü olan "chewing-gum" nöbetleri olarak bilinen tipik nöbetlerin oluşumuna yol açabilir (Greene ve Vandeveld, 2012).

Retina, optik sinir, talamus veya oksipital bölgenin belirli alanlarının enfekte olması durumunda, tek taraflı ya da her iki gözde görme kaybı gelişebilir (Tipold vd., 1992). Myoklonus, ritmik ve sürekli kasılmalar şeklinde tanımlanan bir semptomdur ve omurilik ya da kranial sinir çekirdeklerinin alt motor nöronlarının lokal etkilenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Greene ve Vandeveld, 2012). Bu durumun geri dönüşü olmayan bir belirti olduğu belirtilmiştir (Vandeveld ve Cachin, 1992). CDV enfeksiyonlarında sıkça gözlemlenen myoklonus (Tipold, 1995), hem uyanırken hem de uyku sırasında daha yoğun şekilde görülebilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Kasılmalar en sık çığneme kasları ve bacak kaslarında ortaya çıkmakla birlikte, tüm kas gruplarında da görülebilir. Eğer bu semptom ekstremitte kaslarını etkilerse, yürüyüş bozukluklarına yol açabilir (Vandeveld ve Cachin, 1992).

Canine Distemper Virüsü enfeksiyonunu geçiren köpeklerde, zaman zaman yaşlı köpek ensefaliti (old dog encephalitis, ODE) olarak bilinen ve ilerleyici bir seyir izleyen bir tablo ortaya çıkabilir. Genellikle 6 yaş ve üzerindeki köpeklerde görülen bu durum (Murphy vd., 1999), ataksi, sürekli adım atma hareketi veya başını bir yere yaslama gibi belirtilerle kendini gösterebilir (Merckvetmanual, 2022). CDV enfeksiyonlarında bazen burunda hiperkeratozis, karın bölgesinde püstüler dermatit ve dış kulak iltihabı gözlemlenebilir (Taylor, 2014). Ayrıca, ayak tabanlarında gözlenen nazo-digital keratozis, "Hard pad disease" olarak adlandırılır ve CDV enfeksiyonlarının nadir bir formu olarak kabul edilir (Koutinas vd., 2004). Bu form, ayak tabanlarının kalınlaşması, çatlaması ve yan yüzeyine baskı yapıldığında sertlik hissedilmesiyle karakterizedir.

Subklinik enfeksiyon sonrası ya da sistemik enfeksiyonun ardından keratokonjunktivit görülebilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Bu semptomun ortaya çıkmasının, CDV'nin lakrimal bezlerde

oluşturduğu tahribattan kaynaklandığı düşünülmektedir (De Almeida vd., 2009). Semptomlar, geçici olabileceği gibi kalıcı da olabilmekte ve zaman zaman korneal ülser ya da keratit ile sonuçlanabilmektedir. Keratokonjunktivite ek olarak, gözde farklı klinik bulgular da ortaya çıkabilir (De Almeida vd., 2009). Virüs, doğrudan kornea epiteli veya stromal hücrelerde enfeksiyona neden olarak bu dokuları etkileyebilir (Sykes, 2014). Üveit, korioretinit, keratit ve optik nörit gibi komplikasyonlar gelişebilir ve bu durum, ileri aşamalarda görme kaybına yol açabilir (De Almeida vd., 2009).

Kalıcı dişler oluşmadan önce CDV enfeksiyonuna yakalanan yavru köpeklerde (Bittegeko vd., 1995), diş minesinde ve dentin tabakasında hipoplaziye bağlı bozukluklar gelişebilir (Sykes, 2014). Bu durum diş köklerinde çeşitli deformasyonlara yol açabilir (Bittegeko vd., 1995). Hastalığı atlatan köpeklerde, mine ve dentin yapılarında hasar, eksik diş oluşumu veya bazı dişlerin dökülmesi gibi kalıcı etkiler gözlenebilir (Boutoille ve Hennes, 2011). Ayrıca, gömülü dişler ve diş eksiklikleri (oligodonti) de bu süreçte rapor edilmiştir (Greene ve Vandeveld, 2012). Her ne kadar nadir görülse de, CDV enfeksiyonunun osteoklast, osteoblast ve osteosit hücrelerini etkileyerek kemik lezyonlarına neden olduğu belirtilmiştir (Baumgartner vd., 1995). Bunun yanı sıra, CDV'nin bazı köpeklerde hipertrofik osteodistrofiye sebep olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Mee vd., 1993).

Transplental olarak Canine Distemper Virüsü'ne maruz kalan genç köpeklerde zaman zaman sinirsel belirtiler görülebilir. Bu tür enfeksiyonlar sonucu yavruların lenfoid organlarında meydana gelen hasarlar, bağışıklık sistemlerinin yeterince gelişmemesine yol açabilir (Greene ve Vandeveld, 2012). Bunun yanı sıra, canlı aşı ile aşıl原因 köpeklerde de enfeksiyon vakalarına rastlanmıştır. Patogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da bu durumun nedenleri arasında yetersiz şekilde attenüe edilmiş aşıl原因, latent durumdaki inaktive virüsün tekrar

aktive olması veya bağışıklık sistemi baskılanmış köpeklerin aşılması sayılmaktadır (Appel ve Summers, 1999). Bu tür vakalarda, aşılama sonrasındaki 2-3 hafta içinde iştahsızlık, genel sağlık durumunda bozulma ve ateşle başlayan belirtiler, 1-3 gün içinde sinirsel semptomlarla devam edebilir (Çalışkan, 2007).

## 6. TEŞHİS

Son dönemlerde CDV enfeksiyonunun teşhisi için oldukça yaygın kullanılan yöntemlerden biri, immunokromatografik testlerdir. Bu testler, hızlı sonuç vermesi, ek cihaz gerektirmemesi ve kullanım kolaylığı gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır (Kim vd., 2006). Testin temel çalışma mekanizması, antijen-antikor kompleksinin oluşumuna dayanır. Test kasedine numune eklenmeden önce hiçbir renk veya işaret görünmez. Numune eklendikten bir süre sonra, testin pozitif ya da negatif olduğuna, kaset üzerinde genellikle kırmızı renkte beliren test ve kontrol çizgileri ile karar verilir. Bu yöntem, antijen veya antikörlerin kasetteki nitroselüloz membran ile kimyasal etkileşim göstermesi ilkesine dayanmaktadır. Numunedeki serbest antijenler, test kasetinde bulunan anti-CDV monoklonal antikörlerle birleşerek bir reaksiyon oluşturur. Bu reaksiyon, kaset üzerinde renk değişikliği yaratarak enfeksiyonun varlığını doğrular (Kaya, 2014).

Canine Distemper Virüsü'nün immunokromatografik testlerinde, genellikle şüpheli hayvanlardan alınan nasal akıntı, göz yaşı, dışkı, tam kan, plazma veya serum örnekleri kullanılmaktadır. Hızlı sonuç veren bu testlerde, genellikle 100 µl civarında bir numune yeterli olmaktadır ve test sonuçları 10 ila 20 dakika içinde elde edilebilmektedir. Monoklonal antikörler, CDV'nin tanısında kullanılan immünohistokimyasal yöntemlerde önemli bir yere sahiptir. Burun mukozasından, ayak tabanlarından, boyun bölgesinden alınan epitel dokuları, beyin omurilik sıvısı (Alleman vd., 1992) ve idrar örnekleri kullanılarak CDV antijeninin varlığı tespit edilebilir. Bu yöntemin, özellikle hastalığın

erken ve orta evrelerinde teşhis amacıyla kullanıldığı belirtilmektedir (Haines vd., 1999). Genelleşmiş enfeksiyon nedeniyle ölen hayvanlarda, dalak, bademcikler, lenf bezleri, mide, akciğer, duodenum, mesane ve beyin dokularında immünohistokimyasal tekniklerle CDV antijenleri ortaya çıkarılabilir (Greene ve Vandeveld, 2012).

Real time PCR tekniği bir çok karakterizasyonda kullanılabilir. (Kuru B.B vd., 2022). Akut CDV enfeksiyonu olan köpeklerden alınan buffy coat hücrelerinde, CDV RNA'sını tespit etmek için ters transkripsiyon yöntemi uygulanmıştır. Bu süreçte, ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak distemper hastası köpeklerden alınan serum, tam kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde CDV'nin nükleoprotein RNA'sı belirlenmiştir (Woma, 2008). Distemperin süresi ve şekli ne olursa olsun, test sonucu pozitif olduğunda tanıda yüksek spesifiklik sağlanır. Ayrıca, enfekte köpeklerden alınan ayak tabanı dokularında viral mRNA tespit edilmiştir (Grone vd., 2003). Virüsün varlığını ve yayılımını tespit etmek amacıyla doku kültürü ve histolojik kesitlerde tek sarmallı RNA problemleri kullanılarak PCR ve nükleik asit hibridizasyonu teknikleri uygulanmıştır. Ayrıca, CDV miktarını ve varlığını kesinleştirmek için gerçek zamanlı RT-PCR testleri geliştirilmiştir. Polonya'da yapılan araştırmalarda, köpeklerden ve kürklü hayvanlardan alınan periferik kan mononükleer hücreleri ve iç organ örneklerinde, CDV'nin fosfoprotein geninin varlığını tespit etmek için ters transkripsiyon-PCR ve Southern blot hibridizasyon yöntemleri kullanılmıştır (Rzezutka ve Mizak, 2002).

RT-PCR yöntemi, CDV'nin ölüm öncesi teşhisinde oldukça önemli bir araçtır. Ancak, bu yöntemle erişim her zaman mümkün olmayabilir. Testin pozitif bir sonucu enfeksiyonun varlığını doğrularken, negatif sonuçlar laboratuvar kaynaklı hatalar, nükleik asit ekstraksiyonunda problemler veya primer seçimiyle ilgili eksikliklerden kaynaklanabilir (Woma, 2008).

## 7. TEDAVİ

Canine Distemper Virüsü enfeksiyonuna yönelik spesifik bir antiviral tedavi bulunmadığından, hastalık semptomlarını hafifletmek ve hayvanın durumunu desteklemek amacıyla semptomatik tedavi uygulanmaktadır (Pardo, 2005; Yağcı, 2017). Solunum ya da sindirim sisteminin hafif düzeyde etkilendiği köpeklerde herhangi bir müdahale olmadan iyileşme sağlanabilmektedir (Sykes, 2014). Ancak daha ağır vakalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı nedeniyle antibiyotik tedavisi genellikle gereklidir (Woma, 2008; Yağcı, 2017).

Özellikle Bordetella bronchiseptica gibi bakterilerin neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonları olan köpeklerde antibiyotik kullanımının yanı sıra temiz bir bakım ortamı, oksijen tedavisi ve nebulizasyon önerilmektedir (Pardo, 2005; Sayın, 2019). Nazal ve göz akıntısı olan hastalarda bu akıntılar düzenli olarak temizlenmelidir. Bronkopnömonisi bulunan köpeklerde ise kloramfenikol, tetrasiklin veya ampisilin gibi antibiyotiklerin kullanımı tercih edilebilir; ancak, oksitetrasiklinin yavru köpeklerde diş lekelenmesine neden olabileceği için önerilmediği belirtilmiştir (Hoskins, 2010). Öksürük durumunda balgam söktürücü ilaçların kullanılması faydalı olabilir (Pardo, 2005; Sayın, 2019).

Hastalığın gastrointestinal formunda, enterit nedeniyle oluşan sıvı kaybını önlemek ve dehidrasyonu düzeltmek amacıyla sıvı ve elektrolit tedavisi uygulanabilir. Kusmanın kontrol altına alınabilmesi için antiemetik ilaçların enjeksiyon yoluyla verilmesi uygun bir yaklaşımdır. İştah kaybı olan hastalarda, kas içi ya da damar içi sıvılara eklenen B vitamini kompleksi, iştahın yeniden kazanılmasına yardımcı olabilir (Woma, 2008; Sayın, 2019). Merkezi sinir sistemi hasarına sahip köpeklerde distemper tedavisinin sonuçları genellikle olumsuzdur. Eğer multifokal ensefalit, tetrapleji ve yarı koma gibi ciddi durumlarla ilerliyorsa, ötenazi genellikle tercih edilen bir çözüm haline gelir. Ancak, nörolojik semptomlar ilerleyici değilse ve hayvanın genel durumu ciddi

şekilde etkilenmiyorsa, yalnızca semptomları kontrol etmeye yönelik bir tedavi uygulanabilir. Glukokortikoidler, antikonvülsanlar ve sedatif ilaçlar, nörolojik bulguların hafifletilmesinde etkili olabilir ancak kalıcı bir iyileşme sağlamazlar. Merkezi sinir sistemindeki ödemin azaltılması için intravenöz yolla verilen deksametazonun geçici bir iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Sinir sistemi semptomları ortaya çıkmadan önce antikonvülsan ilaçların kullanımı da önerilmektedir (Woma, 2008; Hoskins, 2010).

Araştırmalar, distemper nedeniyle sinirsel belirtiler gösteren köpeklerde A vitamini ve beta-karoten düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu vitaminlerin destek olarak verilmesinin, hastalığın klinik belirtilerini hafifletebileceği düşünülmektedir (Yarım ve Yağcı, 2006). Deneysel bir çalışmada, enfeksiyondan önce A vitamini verilen dağ gelinciklerinde hastalığın hareket kaybı ve ölüm oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (Rodeheffer vd., 2007). Ayrıca, askorbik asidin, sinirsel semptomları olmayan CDV enfeksiyonlu köpeklerde iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (Ghoke ve Thorat, 2020).

## **8. KORUMA KONTROL**

Distemper virüsü, diğer zarflı virüsler gibi çevre koşullarına karşı oldukça hassastır ve konak dışında kısa sürede etkisiz hale gelir (Samal, 2008). Hastalığın yüksek bulaşıcılık oranı ve ciddi ölüm riski, enfekte köpeklerin hızlıca izole edilmesini ve erken dönemde tedavi edilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu önlemler, enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için büyük önem taşır (Martella vd., 2008). Enfeksiyona karşı alınabilecek en etkili önlem ise aşı uygulamalarıdır ve bu yöntem koruma sağlamak için en güvenilir seçenek olarak kabul edilmektedir (Latha vd., 2007; Feliu-Pascual, 2009).

Distemper virüsünün yayılmasında, enfekte olmuş malzemeler, mama ve su kaplarının ortak kullanımı önemli bir risk faktörüdür (De Vries vd., 2015). Barınaklarda, solunum ya da sindirim sistemi



rahatsızlıkları olan hayvanlarla ilgilenilmeden önce, sağlıklı bireylerin bakımına öncelik verilmelidir (Sykes, 2014). Akut enfeksiyon geçiren hayvanlar, hastalık sonrası yaklaşık 1-2 hafta boyunca salgıları aracılığıyla virüsü çevreye yaymaya devam edebilir. Bununla birlikte, hastalığı tamamen atlatan veya sinirsel semptomlar geliştiren hayvanların virüsü bulaştırmadığı gözlemlenmiştir (Yağcı, 2017). Ayrıca, distemper virüsünün yüksek sıcaklık, deterjanlar, formaldehit ve lipid çözücüler gibi kimyasallara karşı duyarlı olduğu belirtilmiştir (Samal, 2008).

Anne köpeklerden yavrularına geçen bağışıklık maddeleri, özellikle hastalıklara karşı korunmada önemli bir role sahiptir. Bu antikolar büyük ölçüde kolostrum ve kısmen de plasenta yoluyla yavrulara aktarılır. Araştırmalara göre, anneden yavruya geçen antikoların %3'ü plasenta aracılığıyla, geri kalan %97'si ise kolostrumdan sağlanmaktadır (Pardo, 2006; Esin, 2013). Ayrıca, anne köpekte bulunan antikoların yaklaşık %77'si yavruya aktarılmaktadır (Rzezutka ve Mizak, 2003). Yavrular, kolostrum yoluyla alınan bu bağışıklık öğelerini bağırsaklarından emerek hastalıklara karşı savunma mekanizmalarını güçlendirmektedir. Bununla birlikte, aşılansmış annelerden doğan yavrular, kolostrum alamasa dahi kısa bir süre için bağışıklık sağlayan antikolara sahip olabilir ve bu durum 1-2 haftalık bir koruma sunar (Pardo vd., 2007).

1940'lı yıllarda kullanılan inaktif aşılar, enfeksiyon kontrolünde beklenen etkinliği sağlayamamıştır (Appel ve Summers, 1999; Esin, 2013). Ancak 1950'lerden sonra geliştirilen canlı aşılar sayesinde, hastalıkla mücadele daha etkili hale gelmiştir (Maclachlan ve Dubovi, 2011). Günümüzde ise aşılama, köpek gençlik hastalığına karşı en güvenilir ve etkili koruma yöntemi olarak kabul edilmektedir (Maclachlan ve Dubovi, 2011).

Yavru köpeklerin yaşamlarının 6 ila 16. haftaları arasında gerçekleştirilen aşı uygulamalarının standart bağışıklık programı olarak

kabul edildiği vurgulanmaktadır (Maclachlan vd., 2016). Etkili bir bağışıklık sağlanabilmesi için, ilk 6 ay içerisinde 21 günlük aralıklarla 2 veya 3 kez aşılama yapılması gerektiği bildirilmektedir. Sonraki süreçte, bir yaşında güçlendirici bir doz yapılması ve ardından üç yılda bir tekrar dozlarının uygulanması tavsiye edilmektedir (Appel ve Summers, 1999; Samal, 2011).

## 10. SONUÇ

Köpek gençlik hastalığı (Canine Distemper Virus - CDV), hem evcil köpekler hem de geniş bir yelpazedeki vahşi etobur türleri arasında ciddi bir tehdit oluşturan, multisistemik etkileri ve yüksek mortalite oranları ile dikkat çeken, kompleks bir viral enfeksiyondur. Tarihsel süreçten günümüze kadar yapılan araştırmalar, CDV'nin yalnızca bireysel hayvan sağlığını değil, aynı zamanda biyolojik çeşitlilik, vahşi yaşam ekolojisi ve hayvan refahı açısından da derin etkiler yarattığını göstermektedir. Solunum, sindirim ve sinir sistemleri gibi farklı organ sistemlerini etkileyen geniş kapsamlı klinik tablolarıyla, enfekte hayvanların yaşam kalitesini ciddi şekilde düşüren bu hastalık, aynı zamanda sekonder enfeksiyonlara zemin hazırlayarak prognozu daha da kötüleştirebilmektedir.

Bu viral enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesi için özellikle etkin aşılama stratejilerinin uygulanması, hijyen ve karantina önlemlerinin sıkı bir şekilde hayata geçirilmesi gerekmektedir. Özellikle aşı programlarının düzenlenmesi, yavru köpeklerin ve risk grubundaki bireylerin korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, enfeksiyonun tanısında kullanılan modern moleküler yöntemler, hastalığın erken evrede teşhis edilmesine olanak tanıyarak tedavi ve yönetim süreçlerini iyileştirmektedir. Ancak spesifik bir antiviral tedavinin bulunmaması, hastalıkla mücadelede halen büyük bir zorluk teşkil etmekte, bu durum da koruyucu hekimlik uygulamalarını öncelikli hale getirmektedir.

CDV enfeksiyonunun patogenezine ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine yönelik derinlemesine araştırmalar, yalnızca mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda gelecekteki aşı geliştirme çalışmaları ve enfeksiyonun kontrolüne yönelik yenilikçi yaklaşımlar için önemli bir temel oluşturmaktadır. Viral genomun yapısının ve varyasyonlarının daha iyi anlaşılması, virüsün evrimsel adaptasyon mekanizmalarının çözülmesi ve konak-virüs etkileşimlerinin detaylandırılması, hem epidemiyolojik kontrol hem de klinik müdahale stratejilerinin optimize edilmesine katkı sağlayacaktır.

Köpek gençlik hastalığı ile mücadelede entegre ve multidisipliner yaklaşımlar benimsenmeli, veteriner hekimlik uygulamaları, moleküler biyoloji çalışmaları ve ekosistem sağlığı perspektifleri bir araya getirilmelidir. Bu doğrultuda, CDV'nin yalnızca bireysel hayvanlarda değil, topluluk düzeyinde ve ekosistem genelinde oluşturduğu etkiler dikkate alınarak, hem koruma hem de tedavi stratejilerinin sürdürülebilir şekilde geliştirilmesi, hayvan sağlığı ve refahı açısından kritik bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Alleman, A. R., Christopher, M. M., Steiner, D. A., & Homer, B. L. (1992). Identification of intracytoplasmic inclusion bodies in mononuclear cells from the cerebrospinal fluid of a dog with canine distemper. *Veterinary Pathology*, 29(1), 84-85.
- Appel, M., & Summers, B. (1999). Canine distemper: Current status, recent advances in canine infectious diseases. *IVIS*, 68-72.
- Appel, M. J., Pearce-Kelling, S., & Summers, B. A. (1992). Dog lymphocyte cultures facilitate the isolation and growth of virulent canine distemper virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 4(3), 258-263.
- Appel, M. J., Summers, B. A., & Montali, R. J. (2001). Canine distemper virus infections in terrestrial carnivores. In *Emergence and control of zoonotic ortho-and paramyxovirus diseases* (pp. 149-159). Paris: John Libbey Eurotext.
- Appel, M. J. G., & Gillespie, J. H. (1972). Canine distemper virus. *Virology Monographs*, 11, 1-96.
- Appel, M. J. G. (1987). Canine distemper virus. In M. C. Horzinek (Ed.), *Virus Infections of Carnivores. Virus Infection of Vertebrates* (1st ed., pp. 133-159). Amsterdam: Elsevier.
- Appel, M. J. G. (1969). Pathogenesis of canine distemper. *American Journal of Veterinary Research*, 30(6), 1167-1182.
- Axthelm, M. K., & Krakowka, S. (1998). Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Veterinary Pathology*, 35(6), 527-534.
- Barrett, T. (1999). Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Veterinary Microbiology*, 69(1-2), 3-13.
- Baumgartner, W., Boyce, R. W., Alldinger, S., Axthelm, M. K., Weisbrode, S. E., Krakowka, S., & Gaedke, K. (1995). Metaphyseal bone lesions in young dogs with systemic canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, 44(2-4), 201-209.

- Beineke, A., Baumgartner, W., & Wohlsein, P. (2015). Cross-species transmission of canine distemper virus: An update. *One Health, 1*, 49-59.
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., & Baumgartner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 127*(1-2), 1-18.
- Bertus, K., & Duprex, P. (2006). Morbilliviruses and human diseases. *Journal of Pathology, 208*(2), 199-214.
- Bittegeko, S. B., Arnbjerg, J., Nkya, R., & Tevik, A. (1995). Multiple dental developmental abnormalities following canine distemper infection. *Journal of the American Animal Hospital Association, 31*(1), 42-45.
- Blancou, J. (2004). Dog distemper: Imported into Europe from South America. *History of Medicine and Veterinary Science, 29*, 35-41.
- Boutoille, F. F., & Hennes, P. R. (2011). Diagnostic imaging in veterinary dental practice: Enamel hypoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 238*(10), 1251-1253.
- Bussell, R. H., & Karzon, D. T. (1965). Canine distemper virus in primary and continuous cell lines of human and monkey origin. *Archiv für Virusforschung, 17*(2), 183-202.
- Calain, P., & Roux, L. (1993). The rule of six, a basic feature for efficient replication of Sendai virus defective interfering RNA. *Journal of Virology, 67*(8), 4822-4830.
- Carvalho, O. V., Botelho, C. V., Ferreira, C. G., Scherer, P. O., Soares-Martins, J. A., Almeida, M. R., & Silva Junior, A. S. (2012). Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus. *Advances in Virology, 4*(1), 1-10.
- Çalışkan, E. (2007). Köpek gençlik hastalığı virus izolasyonu, H proteini kodlayan gen bölgesinin karakterizasyonu ve seroepidemiolojisi. (Doktora tezi). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- De Almeida, D. E., Roveratti, C., Brito, F. L., Godoy, G. S., Duque, J. C., Bechara, G. H., & Laus, J. L. (2009). Conjunctival effects of

- canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Ophthalmology*, 12(4), 211-215.
- De Vries, R. D., Duprex, W. P., & de Swart, R. L. (2015). Morbillivirus infections: An introduction. *Viruses*, 7(3), 699-706.
- Deem, S. L., Spelman, L. H., Yates, R. A., & Montali, R. J. (2000). Canine distemper in terrestrial carnivores: A review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(4), 441-451.
- Değirmençay, Ş. (2017). Kanin distemperin tedavisinde antiviral kullanımının klinik bulgular, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ve viral saçılım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. (Doktora tezi). Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Dungworth, D. (1993). The respiratory system. In Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., & Palmer, N. (Eds.), *Pathology of Domestic Animals* (4th ed., pp. 617-624). San Diego: Academic Press.
- Esin, E. (2013). Köpeklerde canine distemper virus enfeksiyonunun araştırılması. (Doktora tezi). Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Feliu-Pascual, A. L. (2009). Canine distemper encephalitis: The many faces of a diagnostic challenge. In *The North American Veterinary Community Conference* (pp. 813-814).
- Gallina, L., Dal Pozzo, F., Galligioni, V., Bombardelli, E., & Scagliarini, A. (2011). Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Research*, 92(3), 447-453.
- Gençay, A. (2012). Deniz memelilerinde morbillivirus enfeksiyonları. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 33-41.
- Ghoke, S. S., & Thorat, K. S. (2020). Evaluating role of ascorbic acid in canine distemper management in infected dogs. *Intas Polivet*, 21(2), 488-490.
- Greene, C. E., & Vandeveld, M. (2012). Canine distemper. In C. E. Greene (Ed.), *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (4th ed., pp. 25-42). St. Louis: Elsevier Saunders.

- Gröne, A., Groeters, S., Koutinas, A., Saridomichelakis, M., & Baumgartner, W. (2003). Non-cytocidal infection of keratinocytes by canine distemper virus in the so-called hard pad disease of canine distemper. *Veterinary Microbiology*, 96(2), 157-163.
- Gröne, A., Engelhardt, P., & Zurbriggen, A. (2003). Canine distemper virus infection: Proliferation of canine footpad keratinocytes. *Veterinary Pathology*, 40(5), 574-578.
- Guilford, W. G., Shaw, D. P., O'Brien, D. P., & Maxwell, V. D. (1990). Fecal incontinence, urinary incontinence, and priapism associated with multifocal distemper encephalomyelitis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(1), 90-92.
- Haines, D. M., Martin, K. M., Chelack, B. J., Sargent, R. A., Outerbridge, C. A., & Clark, E. G. (1999). Immunohistochemical detection of canine distemper virus in haired skin, nasal mucosa, and footpad epithelium: A method for antemortem diagnosis of infection. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 11(4), 396-399.
- Headley, S. A., & Graca, D. L. (2000). Canine distemper: Epidemiological findings of 250 cases. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 37(1), 1-9.
- Hoskins, J. D. (2010). Canine viral disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat* (pp. 961-962). Canada: Elsevier.
- Jensen, W. A., Totten, J. S., Lappin, M. R., & Schultz, R. D. (2015). Use of serologic tests to predict resistance to canine distemper virus-induced disease in vaccinated dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27(5), 576-580.
- Kapil, S., & Yeary, T. J. (2011). Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(6), 1069-1086.
- Kaya, E. (2014). İmmünokromatografik kart testlerinin çalışma prensibi ve üretim teknikleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(3), 46-54.
- Kennedy, S., Kuiken, T., Jepson, P. D., Deaville, R., Forsyth, M., Barrett, T., Van de Bildt, M. W., Osterhaus, A. D., Eybatov, T., Duck, C., Kydyrmanov, A., Mitrofanov, I., & Wilson, S. (2000). Mass die-

- off of Caspian seals caused by canine distemper virus. *Emerging Infectious Diseases*, 6(6), 637-639.
- Kennedy, S. (1998). Morbillivirus infections in aquatic mammals. *Journal of Comparative Pathology*, 119(3), 201-225.
- Kim, D., Jeoung, S. Y., Ahn, S. J., Lee, J. H., Pak, S. I., & Kwon, H. M. (2006). Comparison of tissue and fluid samples for the early detection of canine distemper virus in experimentally infected dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68(8), 877-879.
- Koutinas, A., Polizopoulou, Z., Baumgaertner, W., Lekkas, S., & Kontos, V. (2002). Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *Journal of Comparative Pathology*, 126(1), 47-56.
- Koutinas, A. F., Baumgartner, W., Tontis, D., Polizopoulou, Z., Saridomichelakis, M. N., & Lekkas, S. (2004). Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Veterinary Pathology*, 41(1), 2-9.
- Krakowka, S., Confer, A., & Koestner, A. (1974). Evidence for transplacental transmission of canine distemper virus: Two case reports. *American Journal of Veterinary Research*, 35(9), 1251-1253.
- Krakowka, S., Higgins, R. J., & Koestner, A. (1980). Canine distemper virus: Review of structural and functional modulations in lymphoid tissue. *American Journal of Veterinary Research*, 41(2), 284-292.
- Kuru, B. B., Aypak, S., & Aysul, N. (2013). Prevalence of Echinococcus granulosus determined with polymerase chain reaction in dogs in Aydın district. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 37(5), 1-8.\*
- Kuru, B. B., Kırmızıbayrak, T., & Özşensoy, Y. (2022). Zavot cattle genetic characterization using microsatellites. *Tropical Animal Health and Production*, 54(6), 363. <https://doi.org/10.1007/s11250-022-03170-5>
- Lamb, R. A., & Kolakofsky, D. (1996). Paramyxoviridae: The viruses and their replication. In B. N. Fields, D. M. Knipe, & P. M. Howley



- (Eds.), *Fields Virology* (3rd ed., pp. 1177-1199). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Lan, N. T., Yamaguchi, R., Furuya, Y., Inomata, A., Ngamkala, S., Naganobu, K., Kai, K., Mochizuki, M., Kobayashi, Y., Uchida, K., & Tateyama, S. (2005). Pathogenesis and phylogenetic analyses of canine distemper virus strain 007Lm, a new isolate in dogs. *Veterinary Microbiology*, *110*(3-4), 197-207.
- Latha, D., Geetha, M., Ramadass, P., & Narayanan, R. B. (2007). Development of recombinant nucleocapsid protein-based IgM-ELISA for the early detection of distemper infection in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *119*(3-4), 278-286.
- Leisewitz, A. L., Carter, A., van Vuuren, M., & van Blerk, L. (2001). Canine distemper infections, with special reference to South Africa: A review of the literature. *Journal of the South African Veterinary Association*, *72*(3), 127-136.
- Maclachlan, N. J., & Dubovi, E. J. (2016). *Fenner's Veterinary Virology* (6th ed., p. 602). USA: Academic Press.
- Maclachlan, N. J., & Dubovi, E. J. (2011). *Fenner's Veterinary Virology* (4th ed., pp. 299-320). USA: Academic Press.
- Martella, V., Elia, G., & Buonavoglia, C. (2008). Canine distemper virus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *38*(4), 787-797.
- Mee, A. P., Gordon, M. T., May, C., Bennett, D., Anderson, D. C., & Sharpe, P. T. (1993). Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone*, *14*(1), 59-67.
- Merck Veterinary Manual. (2022). Generalized conditions: Canine distemper. Retrieved May 8, 2022, from <http://www.merckvetmanual.com/generalized-conditions/canine-distemper/overview-of-canine-distemper>
- Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). *Veterinary Virology* (3rd ed., pp. 411-425). USA: Academic Press.

- Nguyen, T. (2005). The growth profiles of three types of canine distemper virus on Vero cells. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(5), 491-495.
- Pardo, I. D. (2005). Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected North American dogs. (Master's thesis). University of Missouri-Columbia.
- Pardo, M. C., Tanner, P., Bauman, J., Silver, K., & Fischer, L. (2007). Immunization of puppies in the presence of maternally derived antibodies against canine distemper virus. *Journal of Comparative Pathology*, 137(2-3), 72-75.
- Ribeiro, M. G., Salerno, T., Mattos-Guaraldi, A. L., Camello, T. C., Langoni, H., Siqueira, A. K., Paes, A. C., Fernandes, M. C., & Lara, G. H. (2008). Nocardiosis: An overview and additional report of 28 cases in cattle and dogs. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50(3), 177-185.
- Richman, D. D., Whitley, R. J., & Hayden, F. G. (2009). *Clinical Virology* (4th ed., p. 1489). Washington: ASM Press.
- Rikula, U. K. (2008). *Canine distemper in Finland: Vaccination and epidemiology* (Doctoral dissertation). University of Helsinki, Finland.
- Rodeheffer, C., von Messling, V., Milot, S., Lepine, F., Manges, A. R., & Ward, B. J. (2007). Disease manifestations of canine distemper virus infection in ferrets are modulated by vitamin A status. *Journal of Nutrition*, 137(8), 1916-1922.
- Rzezutka, A., & Mizak, B. (2002). Application of N-PCR for diagnosis of distemper in dogs and fur animals. *Veterinary Microbiology*, 88(1), 95-103.
- Rzezutka, A., & Mizak, B. (2003). Sequence analysis of the fragment of the phosphoprotein gene of Polish distemper virus isolates. *Archives of Virology*, 148(8), 1623-1631.
- Saltık, H. S. (2018). Klinik semptomlu köpeklerin kan, idrar, rektal sürüntü, nasal ve oküler akıntı örneklerinde Canine Distemper Virus enfeksiyonunun Real Time RT-PCR ile tespit edilmesi. (Doktora tezi). Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur.

- Samal, S. K. (2008). Paramyxoviruses of animals. In *Encyclopedia of Virology* (pp. 40-47).
- Sayın, Y. (2019). Antalya'daki köpeklerde Canine Distemper Virus enfeksiyonunun araştırılması. (Yüksek lisans tezi). Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Schobesberger, M., Zurbriggen, A., Doherr, M. G., Weissenböck, H., Vandeveldel, M., Lassmann, H., & Griot, C. (2002). Demyelination precedes oligodendrocyte loss in canine distemper virus-induced encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 103(1), 11-19.
- Schobesberger, M., Zurbriggen, A., Summerfield, A., Vandeveldel, M., & Griot, C. (1999). Oligodendroglial degeneration in distemper: Apoptosis or necrosis? *Acta Neuropathologica*, 97(3), 279-287.
- Seki, F., Ono, N., Yamaguchi, R., & Yanagi, Y. (2003). Efficient isolation of wild strains of canine distemper virus in Vero cells expressing canine SLAM (CD150) and their adaptability to marmoset B95a cells. *Journal of Virology*, 77(18), 9943-9950.
- Sherding, R. (1994). Canine distemper. In *Saunders Manual of Small Animal Practice* (pp. 107-109). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Stein, V. M., Czub, M., Schreiner, N., Moore, P. F., Vandeveldel, M., Zurbriggen, A., & Tipold, A. (2004). Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. *Journal of Neuroimmunology*, 153(1-2), 122-131.
- Sykes, J. E. (2014). *Canine distemper virus infection* (1st ed., pp. 152-165). St. Louis: Saunders.
- Tan, B., Wen, Y. J., Wang, F. X., Zhang, S. Q., Wang, X. D., Hu, J. X., Shi, X. C., Yang, B. C., Chen, L. Z., & Cheng, S. P. (2011). Pathogenesis and phylogenetic analyses of canine distemper virus strain ZJ7 isolate from domestic dogs in China. *Virology Journal*, 8(1), 1-12.
- Tatsuo, H., Ono, N., & Yanagi, Y. (2001). Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. *Journal of Virology*, 75(13), 5842-5850.

- Taylor, S. (2014). Encephalitis, myelitis, and meningitis. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (5th ed., pp. 1036-1047). Elsevier Health Sciences.
- Terio, K. A., & Craft, M. E. (2013). Canine distemper virus (CDV) in another big cat: Should CDV be renamed carnivore distemper virus? *MBio*, 4(5), 702-713.
- Thulin, J. D., Granstrom, D. E., Gelberg, H. B., Morton, D. G., French, R. A., & Giles, R. C. (1992). Concurrent protozoal encephalitis and canine distemper virus infection in a raccoon (*Procyon lotor*). *Veterinary Record*, 130(8), 162-164.
- Tipold, A. (1995). Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: A retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), 304-314.
- Uhl, E. W., Kelderhouse, C., Buikstra, J., Blick, J. P., Bolon, B., & Hogan, R. J. (2019). New world origin of canine distemper: Interdisciplinary insights. *International Journal of Paleopathology*, 24, 266-278.
- Vandeveld, M., & Cachin, M. (1992). The neurologic form of canine distemper. In *WB Saunders Company* (pp. 1003-1007).
- Vandeveld, M., & Zurbriggen, A. (2005). Demyelination in canine distemper virus infection: A review. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 56-68.
- Von Messling, V., & Cattaneo, R. (2003). N-linked glycans with similar location in the fusion protein head modulate paramyxovirus fusion. *Journal of Virology*, 77(19), 10202-10212.
- Von Messling, V., Oezguen, N., Zheng, Q., Vongpunsawad, S., Braun, W., & Cattaneo, R. (2005). Nearby clusters of hemagglutinin residues sustain SLAM-dependent canine distemper virus entry in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Virology*, 79(9), 5857-5862.
- Waner, T., Mazar, S., Nachmias, E., Keren-Kornblatt, E., & Harrus, S. (2003). Evaluation of a dot ELISA kit for measuring immunoglobulin M antibodies to canine parvovirus and distemper virus. *Veterinary Record*, 152(19), 588-591.

- Williams, E. S. (2001). Canine distemper. In E. S. Williams & I. K. Barker (Eds.), *Infectious Diseases of Wild Mammals* (pp. 50-59). Iowa: Iowa State University Press.
- Wilson, S., Illambas, J., Siedek, E., Thomas, A., King, V., Stirling, C., Plevova, E., Salt, J., Stureb, G. (2014). The administration of a single dose of a multivalent (DHPPiL4R) vaccine prevents clinical signs and mortality following virulent challenge with canine distemper virus, canine adenovirus or canine parvovirus. *Trials in Vaccinology*, 3, 102-106.
- Woma, T. Y. (2008). The isolation and genetic characterization of canine distemper viruses from domestic dogs (*Canis familiaris*) in South Africa. (Master's thesis). University of Pretoria, Faculty of Veterinary Science, South Africa.
- Yağcı, A. A. (2017). Köpeklerde distemper hastalığının D-dimer düzeyleri ve koagülasyon profilleri üzerine etkileri. (Yüksek lisans tezi). Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Yarım, G. F., & Yağcı, B. B. (2006). Köpek gençlik hastalığının sinirsel formundaki köpeklerin plazmasında vitamin A ve beta-karotin düzeylerindeki değişiklikler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 53(2), 85-90.
- Zurbriggen, A., Schmid, I., Graber, H. U., & Vandeveld, M. (1998). Oligodendroglial pathology in canine distemper. *Acta Neuropathologica*, 95(1), 71-77.

## BÖLÜM 5

### KÖPEKLERDE ATOPIK DERMATİT

Prof. Dr. Kerem URAL<sup>1</sup>, Vet. Hek. Cansu BALIKÇI<sup>1</sup>  
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN<sup>1</sup>, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Serdar PAŞA<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580694>

---

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. keremural@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1867-7143

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. cansubalikcii@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6261-162X

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. songultp.09@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7833-5519

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. hasan.erdogan@adu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5141-5108

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. pasaserdar@yahoo.co.uk, ORCID: 0000-0003-4957-9263



## TANIM

Köpek atopik dermatit (KAD), genetik yatkınlık sonucu ortaya çıkan, deri bariyeri anormallikleri, alerjen duyarlılığı ve mikrobiyal disbiyoz arasındaki etkileşimlerle şekillenen, çevresel alerjenlere karşı immünoglobulin E (IgE) antikörlerinin ve T hücre kaynaklı inflamasyonun eşlik ettiği, kaşıntılı ve kronik olarak tekrarlayan bir cilt hastalığıdır (Halliwell, 2006).

## PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

KAD yaygınlığının %3 ile %15 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Zuraw, 1997). Fakat Amerikan Veteriner Dermatoloji Koleji'ne göre KAD'ın köpek popülasyonunda gerçek insidansı ve prevalansının iyi bilinmediği bildirilmiştir (Hillier & Griffin, 2001a). Dermatolojik sebeplerle üniversite hastanesine başvuran hastaların değerlendirildiği geçmiş çalışmalar incelendiğinde, köpek atopik dermatitis prevalansı %4,7 (Lund vd., 1999) ve %12,7 (Scott & Paradis, 1990) olarak bildirilmiştir. Güncel retrospektif bir çalışmada ise %25,65 oranında, artan eğilimde KAD prevalansı rapor edilmiştir (Couceiro vd., 2021). KAD ile ilgili yaygınlık verileri, coğrafi bölgeler, anket yöntemleri, popülasyon seçimi, veterinerlik uygulamaları ve tanı kriterlerindeki farklılıklar gibi birçok faktörden etkilenirken, multifaktöriyel yapısı nedeniyle çevresel faktörler de hastalığın gelişimi ve riskinde önemli rol oynar (Hillier & Griffin, 2001a).

KAD'ın genellikle 4 ay ile 3 yaş arasında başladığı, ancak başlangıç yaşının ırklar arasında farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (Wilhem vd., 2011a). KAD ile ilgili cinsiyete bağlı belirgin bir yatkınlık rapor edilmemiştir; ancak bazı çalışmalarda, kısırlaştırılmış erkek köpeklerin hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğu, diğerlerinde ise cinsiyet farkı gözlenmediği belirtilmiştir (Harvey vd., 2019). Ayrıca, emziren köpeklerin ev yapımı diyetle beslenmesinin



yavrularında KAD gelişme olasılığını azaltabileceği de kaydedilmiştir (Nødtvedt vd., 2007).

KAD yaygınlığı, coğrafi bölgelerdeki belirli ırkların temsili ve bölgesel popülerliklerine bağlıdır. Labrador Retriever, Golden Retriever, Alman Çoban Köpeği, West Highland Terrier ve Fransız Bulldog gibi ırkların KAD riskinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir (Outerbridge & Jordan, 2021). Avustralya'da yapılan bir araştırmada, Labrador Retriever, Bulldog, Boxer, Pug ve West Highland Terrier dahil 11 ırk, hastalığa yatkın olarak tanımlanmıştır. Brezilya'daki bir retrospektif çalışmada ise en yaygın etkilenen grup karışık ırk köpekler olarak belirlenmiş, ardından Shih Tzu ve Kaniş ırkları gelmiştir. Genetik yatkınlık, coğrafi faktörler ve ırkların bölgesel yoğunluğu bu dağılımı etkileyen temel unsurlardır (Couceiro vd., 2021).

İç mekânda yaşayan köpeklerin, köpek atopik dermatiti (KAD) geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (Favrot vd., 2010a; Tarpataki vd., 2006). Golden Retriever ve Labrador Retriever'lar üzerinde yapılan çalışmalarda, kırsal alanlarda yaşama, diğer hayvanlarla birlikte bulunma ve ormanlık alanlarda gezdirilme gibi çevresel faktörlerin KAD riskini azalttığı tespit edilmiştir. Buna karşılık, erken evlat edinme ve yavruluk döneminde barakada yaşama gibi durumların KAD riskini artırdığı belirtilmiştir (Meury vd., 2011). Ayrıca, kırsalda doğan, diğer köpeklerle birlikte yaşayan ve doğal ortamlarda yürüyüş yapan köpeklerin de KAD geliştirme riskinin daha düşük olduğu raporlanmıştır (Harvey vd., 2019). Benzer şekilde çevresel faktörlerle köpeklerde alerji benzeri dermatolojik bulgular veya veteriner teşhisiyle konulan KAD arasındaki ilişkilerin incelendiği kesitsel ve gözlemsel bir çalışmada, başka bir köpekle yaşamının, doğduğu evde bulunmanın ve müstakil evlerde yaşamının KAD riskini azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçların, daha düşük egzoz gazı maruziyeti, daha iyi iç mekân hava kalitesi, daha fazla mikrobiyal temas ve açık havada geçirilen sürenin fazla olmasıyla açıklanabileceği öne sürülmüştür. Buna

karşılık, aşırı temiz evlerde yaşayan köpeklerde KAD riskinin arttığı görülmüştür (Anturaniemi vd., 2017). Erken yaşta enfeksiyonlara, mikrobiyal ajanlara ve parazitlere maruz kalmanın bağışıklık sistemi üzerinde koruyucu etkiler oluşturabileceği, "hijyen hipotezi" ile açıklanmaktadır (Strachan, 1989).

## ETİYOPATOGENEZ

Çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra, epitel bariyerin bütünlüğündeki bozulmalar, anormal bağışıklık tepkisi, kutanöz disbiyozis, alerjen duyarlılığı ve 'kaşıntı-kaşıma döngüsünün' tetiklenmesi, KAD'ın ortaya çıkışı ve devamında etkili olan karmaşık bir etkileşim ağı oluşturur (Eisenschenk vd., 2024; Hensel vd., 2024; Santoro vd., 2024; Tamamoto-Mochizuki vd., 2024).

### 1. Genetik

AD'nin genetik temeli, alerjik hastalık geçmişi olan ebeveynlere sahip çocuklarda daha yüksek gelişim riski olduğu gözlemleriyle araştırılmaya başlanmıştır (Apfelbacher vd., 2011, 2011). Monozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, genetik yatkınlığın etkisini %72-%86 arasında bir riskle doğrulamıştır (Schultz Larsen, 1993). Ancak, KAD'ın kalıtımı karmaşık ve poligenik olup, yapılan araştırmalar farklı yöntemler ve zamanlama kullanarak sınırlı verilere ulaşmıştır. Labrador retriever'lar, golden retriever'lar ve bu ırkların melezlerinde kalıtım oranı %47 gibi yüksek bulunurken, West Highland white terrier'lerinde bu oran %31 olarak belirlenmiştir (Rostaher vd., 2020; Shaw vd., 2004). KAD'nin kalıtımının Mendelyan kalıtım modelinden farklı olduğu ve epigenetik faktörlerin henüz yeterince incelenmediği de bildirilmiştir (Banovic, 2024).

Genom çapında yapılan ilişki çalışmaları, insan AD'si ile ilgili olarak epidermal bariyerin bozulmasına yol açan yapısal ve işlevsel proteinler ile bağışıklık yanıtını düzenleyen birçok duyarlılık genini ortaya koymuştur (Schuler vd., 2024). Bu genler arasında, AD ile en

güçlü genetik bağlantı, epidermis yapısının önemli bir parçası olan filaggrin proteini ile ilgilidir. Filaggrin, keratinositlerde önemli işlevlere sahip bir yapısal proteindir; mekanik dayanıklılığı artırır, cilt pH'ını düzenler ve nemlendirici faktörler üretir (O'Regan vd., 2009; Schuler vd., 2024). Filaggrin genindeki mutasyonlar, insan AD'si ile ilişkilendirilse de, bu mutasyonu taşıyanların yaklaşık %40-50'ninin hiçbir zaman AD belirtileri göstermemiş olması; filaggrin mutasyonlarının yalnızca AD gelişimini açıklamak için yeterli olmadığını ve başka faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (Henderson vd., 2008; Thyssen vd., 2012). KAD ile ilişkili genetik faktörler, genom çapında ilişki çalışmaları ile yakın zamanda incelenmiştir (Hensel vd., 2024). Birleşik Krallık'taki Labrador retriever'lerinde filaggrin genindeki tek nükleotid polimorfizmi KAD ile güçlü bir ilişki gösterirken, bu ilişki diğer coğrafi bölgelerdeki Labrador retriever'lerinde gözlemlenmemiştir (Hensel vd., 2024; Wood vd., 2010). Ayrıca, filaggrin genindeki mutasyonlar, Golden retriever'lar, Alman çoban köpekleri ve West Highland white teriyerleri gibi bazı ırklarda da tespit edilmemiştir (Aglar vd., 2019; Hensel vd., 2024; Tengvall vd., 2013, 2020). Yapılan büyük ölçekli bir çalışmada ise KAD'li dört ırkta, bağışıklık ve epidermal farklılaşma ile ilişkili 15 AD lokusu tanımlanmıştır (Tengvall vd., 2022). Ancak, çoğu genom çapında ilişki çalışmasında, etkilenmiş ve etkilenmeyen köpeklerde aday genlerin işlevsel analizleri yapılmamıştır. Sonuç olarak, KAD'ın genetik ilişkilerinin, filaggrin mutasyonları gibi genetik değişikliklerle çelişkili veriler sunduğu ve hastalığın gelişiminde tek bir gen mutasyonunun güçlü bir rol oynamadığı için daha fazla araştırmaya, uygun sağlıklı kontroller ve geniş örneklerle ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Banovic, 2024).

## 2. Epitel Bariyer Disfonksiyonu

Son yıllarda AD'de deri bariyerinin önemi ve alerjenlere karşı epikutanöz duyarlılık eğilimi daha iyi anlaşılmıştır (Olivry vd., 2011).

Epidermal bariyer, su kaybını sınırlamak, antijenlerin derin katmanlara geçişini önlemek ve mikrobiyal enfeksiyonları engellemek gibi kritik işlevler üstlenir. Stratum corneum (SC), seramidler, kolesterol ve serbest yağ asitlerinden oluşan lipit lamelleriyle çevrili, çözünmeyen kornifiye bir zarfa sahip korneositlerden oluşur ve bu bariyerin temel yapı taşıdır (Harding, 2004). Stratum granulosum'da yer alan, kludinler ve okludinlerden oluşan sıkı bağlantılar ise tahriş edici maddeler ve patojenlere karşı ek bir koruma sağlar (Takahashi vd., 2019). AD araştırmalarında, sıkı bağlantı proteinleri (claudin, okludin ve Zonula Occludens 1 - ZO-1) cildin geçirgenliğini düzenlemedeki rolleri nedeniyle önemli bir odak noktasıdır. Çalışmalar, atopik köpeklerde lezyonsuz cilt bölgelerinde ve atopik yama testi alanlarında claudin 1 ekspresyonunun azaldığını ve ZO-1 boyama yoğunluğunun düşük olduğunu ortaya koymuştur (Kim vd., 2016; Olivry & Dunston, 2015; Roussel vd., 2015).

AD hastalarında epidermal bariyerin yapısal proteinleri, adezyon molekülleri ve lipit seviyelerindeki bozukluklar, artmış su kaybı ve dış uyaranlara karşı geçirgenlikle sonuçlanır. Bu durum, inflamatuvar yanıtları tetikleyen epitel alarminlerinin ve Th2 sitokinlerinin salınımına yol açar (Baurecht vd., 2018; Czarnowicki vd., 2019; Thyssen vd., 2020). Atopik köpeklerin derisinin daha alkali bir pH'a ve artmış su kaybına sahip olduğu bilinmekle birlikte, hidrasyonun azalmadığı veya mevcut metodolojilerin bunu doğru ölçemediği düşünülmektedir (Cobiella vd., 2019; Marsella, 2021). Ayrıca, AD hastalarında *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu sık görülür, bu da inflamasyonu artırarak epidermal bariyeri daha fazla bozabilir ve kaşıntıya neden olabilir (Baurecht vd., 2018; Czarnowicki vd., 2019; Thyssen vd., 2020). Erken çalışmalar, AD cildinde antimikrobiyal peptitlerin (AMP'ler) düşük seviyede olduğunu öne sürerken (De Benedetto vd., 2009), son raporlar AMP ekspresyonunun arttığını ancak işlevsel kusurların enfeksiyon riskini artırdığını göstermektedir (Szabó vd., 2023).

İnsanlarda filaggrin mutasyonları atopik dermatit için önemli bir risk faktörüken (Drislane & Irvine, 2020), köpeklerde filaggrin tipi proteinlerin işlevleri tam olarak aydınlatılamamıştır (Combarros vd., 2020). Bununla birlikte, atopik köpeklerde cilt bariyeri oluşumu ve bağışıklık fonksiyonuyla ilgili genlerde değişiklikler gözlenmiştir (Wood, Clements, vd., 2009). Bu durumun genetik çeşitliliği nedeniyle araştırmalarda sınırlamalar olduğu belirtilmiştir (Wood, Ke, vd., 2009). Atopik köpeklerde cilt bariyerindeki hasarı telafi etmek için filaggrin üretiminin ve ilgili enzimlerin ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Fantom vd., 2017). Artmış proteolitik aktivitenin, cilt pH'ındaki değişimle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Proksch, 2018).

AD'deki bağışıklık tepkileri, bariyer proteinlerini ve lipid metabolizmasını etkileyerek inflamasyon, bariyer disfonksiyonu ve mikrobiyal etkiler arasında döngüsel bir etkileşim oluşturur (Banovic, 2024).

### 3. Anormal Bağışıklık Tepkisi

KAD bağışıklık yanıtı, akut ve kronik evrelerde farklı hücre tiplerinin etkin rol oynadığı dinamik bir süreçtir. İnsanlarda, akut fazda Th2, Th22 ve Th17 hücreleri ön planda yer alırken, kronik fazda Th2, Th22 ve Th1 hücreleri baskındır (Auriemma vd., 2013; Gittler vd., 2012). Treg hücrelerinin sayısındaki artış, KAD şiddetiyle ilişkilidir (Hauck vd., 2016; Rostaher vd., 2018). Th2 hücrelerinin ürettiği IL-4 gibi sitokinler, KAD'lı köpeklerde yüksek seviyelerde bulunur, sağlıklı köpeklerde ise tolerans TGF-beta ile sağlanır (T. J. Nuttall vd., 2002). Kronik lezyonlarda Th2, Th1 ve Treg hücrelerinin bir arada bulunduğu görülür (Schlotter vd., 2011). Akut reaksiyonlarda ise Th2 ve Th22 yolları aktifleşir ve kaşıntı için önemli bir hedef olan IL-31'in seviyesi artar. KAD'lı köpeklerde IL-31 seviyeleri, dermatit şiddetiyle doğrudan ilişkilendirilmiştir (Chaudhary vd., 2019). IL-31, kaşıntıyı, bağışıklık yanıtlarını ve epidermal farklılaşmayı etkileyerek, keratinositlerin farklılaşmasını sağlayan belirteçlerin azalmasına yol açar ve atopik

köpeklerde IL-31 reseptörünün artmış ekspresyonuna neden olur (Bağcı & Ruzicka, 2018; Cornelissen vd., 2012). IL-17, keratinositlerin pro-inflamatuar sitokin üretimini artırarak Th2 yanıtlarının gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. KAD'da IL-17 seviyesi artar; bu sitokin, T hücreleri aktivasyonunu nötrofil aktivasyonuna bağlar, keratinositleri inflamasyon artırıcı sitokin üretmeye yönlendirir ve Th2 yanıtının gelişiminde önemli bir rol oynayarak tedavi için potansiyel bir hedef olabileceği öne sürülmüştür (Asahina vd., 2015; Nakamura vd., 2013; Zenobia & Hajishengallis, 2015). Özellikle, TSLP ve IL-33'ün artan ekspresyonu, deri bariyerinin bozulmasına ve inflamasyonun şiddetlenmesine atfedilmiştir (Klukowska-Rötzler vd., 2013; Ryu vd., 2018).

#### 4. Kutanöz Disbiyozis

Deri, bariyer fonksiyonunu koruyarak bütünlüğünü sağlamada önemli bir rol oynayan ve bağışıklık sistemiyle sürekli etkileşimde olan mikroorganizmalarla çevrilidir (Rodrigues Hoffmann vd., 2014). Birçok çalışma KAD'lı köpeklerde kutanöz disbiyozis mevcudiyetini ortaya koymuştur (Chermprapai vd., 2019; J.-Y. Park vd., 2021; Rodrigues Hoffmann vd., 2014; Santoro vd., 2015; Tang vd., 2020). Atopik alevlenmelerde, azalan kutanöz mikrobiyom biyoçeşitliliği ve *Staphylococcus* baskınlığı karakteristiktir (Meason-Smith vd., 2015; Pierezan vd., 2016). *Staphylococcus*'un hücre duvarı proteinleri ve toksinleri, KAD benzeri inflamasyonları başlatarak dermal bariyere doğrudan zarar verebildiği; özellikle, hücre duvarı bileşenlerinin, TLR2 aracılığıyla TSLP üretimini tetikleyerek Th2 bağışıklık yanıtlarını hızlandırabileceği belirlenmiştir (Blicharz vd., 2019; Nakamura vd., 2013; Sakamoto vd., 2016). *Staphylococcus* suşlarına göre meydana gelen inflamasyon tipinin ve Th2 ile Th17 hücre çoğalmalarının farklılık gösterebileceği bildirilmiştir (Byrd vd., 2017; Iwamoto vd., 2019). KAD ilişkili aktif bakteriyel folikülit, püstül ve epidermal plak mevcudiyeti olan köpeklerde yapılan mikrobiyom analizleri; *S. pseudintermedius*,

*Corynebacterium spp.* ve *Malassezia pachydermatis* bağıl bolluğunda artış ile bakteriyal ve fungal mikrobiyal çeşitlilikte azalma olduğunu göstermiştir (Bradley vd., 2016; S.-W. Kim & Kim, 2022; Meason-Smith vd., 2020; Older vd., 2020; Tang vd., 2020; Weese, 2013). KAD deneysel modeli kullanan yakın tarihli bir çalışmada, 6 köpek, *Dermatophagoides farinae*'ye duyarlı hale getirilmiş ve bu süreç sonunda mikrobiyomda *Firmicutes*'in ardından sırasıyla *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Tenericutes*'in göreceli bolluğu tespit edilmiştir (Kim & Kim, 2022).

## 5. Alerjenler

2001 yılında Uluslararası Köpek Atopik Dermatiti Görev Gücü tarafından yapılan bir incelemede, toz akarları, yabancı otlar, ağaçlar, çimenler, böcekler ve küf sporları gibi çeşitli çevresel alerjenler bir araya getirilmiştir (Hill & DeBoer, 2001).

Köpeklerde görülme sıklığı %60-90 arasında değişmekle birlikte en sık görülen alerjenler, *Dermatophagoides* cinsine ait ev tozu akarı türleridir (Chermprapai & Thengchaisri, 2020; Hill & DeBoer, 2001; Kang vd., 2014; Zur vd., 2002a). KAD'lı hastalarda, sıklıkla ev tozu ve depo akarlarına karşı eş duyarlılık şekillendiği belirlenmiştir. Bu durumun, farklı akar türlerine aynı anda maruz kalma ve duyarlılık ya da in vitro çapraz reaksiyonlar sonucu meydana gelebileceği bildirilmekle beraber; toz akarları, depo akarları ve sarkoptik akarlar gibi ektoparazitler arasında yüksek oranda çapraz reaksiyonların, alerjen testlerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği görülmüştür (Saridomichelakis vd., 2008; Schumann vd., 2001).

Bitki bazlı alerjenlerin yaygınlığı coğrafi konuma göre değişir; örneğin akasya, badem, zeytin ve Japon sediri gibi ağaçlar bölgesel olarak farklılık gösterir. Japonya'da yapılan bir araştırma, Japon sedirinin atopik köpeklerde ev tozu akarından sonra en yaygın ikinci alerjen olduğunu ortaya koymuştur (Masuda vd., 2000). Güney Kore'de yapılan

bir çalışmada, dişbudak, adaçayı, Johnson otu ve muz gibi bitkiler en yaygın alerjenler olarak belirlenirken (Kang vd., 2014), yine aynı ülkede başka bir çalışmada meşe, beyaz dişbudak, kuzukulağı, pelin otu ve Bermuda otu gibi bitkiler en sık reaksiyon gösteren alerjenler olmuştur (Adam vd., 2022). Söz konusu çalışmalarda aynı bölgede farklı alerjenlerin belirlenmesi, belirli mevsimlere bağlı test pozitifliğinin değişebileceği ile ilişkilendirilmiştir (Zur vd., 2002a).

Çeşitli çalışmalar, küf türlerinin ve *Malassezia pachydermatis*'in atopik köpeklerde alerjik duyarlılıkta önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (Farver vd., 2005; Zur vd., 2002). *Rhizopus*, *Pullularia*, *Alternaria* ve *Aspergillus fumigatus* gibi küflerin atopik köpeklerde sık görülen alerjenler arasında olduğu (Adam vd., 2022; Kang vd., 2014; H.-J. Kim vd., 2011), ancak yaygınlık oranlarının coğrafi ve iklimsel faktörlere bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir (Hill & DeBoer, 2001). *Malassezia pachydermatis* ise köpeklerin doğal deri mikrobiyotasının bir parçası olmasına rağmen, atopik köpeklerde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilmektedir (Farver vd., 2005). *Malassezia*'ya karşı pozitiflik oranları, kullanılan test yöntemine bağlı olarak %21,9 ile %73 arasında değişmektedir (Han vd., 2020; Ishimaru vd., 2020; Kang vd., 2014).

## KLİNİK BULGULAR

KAD, pruritus, eritem, alopesi ve ağırlıklı olarak *Malassezia spp.* ve *Staphylococcus pseudintermedius* bakterisi ile sekonder enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Köpeklerde pruritus, deriyi yalama, ovuşturma veya ısırma, anal bölgeyi sürüklenme, başı sallama, yerde yuvarlanma ve pençelerle deriyi tırmalama ile kendini gösterir. En sık etkilenen vücut bölgeleri ön ayaklar (%79), arka ayaklar (%75), abdominal (%66), aksiller (%62), kulaklar (%58), dudaklar (%42) ve perineal bölge (%43) olmak üzere (Favrot vd., 2010a), bazı durumlarda lezyonlar ağırlıklı olarak gövdededir ve lezyon dağılımı ırka göre değişmektedir (Favrot vd., 2010a; Graham vd., 2019; Wilhem vd.,



2011a). KAD'li köpeklerde kaşıntıya ek olarak birincil veya ikincil dermal lezyonlar sıklıkla görülmekle beraber; yaygın olarak eritem, eritematöz makül ya da papüler döküntüler, kendiliğinden oluşan alopesi, ekskoriasyonlar, hiperpigmentasyon ve likenifikasyon gibi lezyonlar tespit edilir (Griffin & DeBoer, 2001). Ürtiker (%2-3), lokal sıcaklık artışı (%1-11), hiperhidroz (%4-13), sebore oleosa (%8-14) ve interdigital fistüller (%13-22) gibi daha nadir görülen klinik özellikler son çalışmalarla incelenmiş; bazı lezyonların köpek ırklarına özgü farklılıklar şekillendiği gözlemlenmiştir (Favrot vd., 2010a; Picco vd., 2008; Tarpataki vd., 2006; Wilhem vd., 2011b). Ürtikerin Boxerlarda, interdigital fistüllerin Labrador retriever'larda, piyotraumatik dermatitin Alman çoban köpekleri, Labrador retriever ve Golden retrieverlarda, hiperhidroz ve sebore oleosanın ise Batı Highland beyaz terrier ve Alman çoban köpeklerinde daha sık ortaya çıktığı belirlenmiştir (Wilhem vd., 2011).

Köpeklerde atopik belirtiler sürekli devam edebilir veya günün saatine, mevsime, alerjenlere maruziyete ve çevresel koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Çoğu köpekte semptomlar, çevresel faktörlere bağlı olarak mevsimsel alevlenmeler ile kendini gösterir. Bazı durumlarda, köpeklerin semptomları oldukça seyrek ve alevlenmeler arasında yıllar süren aralar görülebilir (Eisenschenk, 2020).

## TANI

International Committee for Allergic Diseases in Animals (IKADA)'ın alt grubu American College of Veterinary Dermatology, KAD tanısına yardımcı olmak amacıyla uygulayıcılar ve araştırmacılar için kapsamlı birçok rehber (DeBoer & Hillier, 2001a, 2001b; Griffin & DeBoer, 2001; Hillier & DeBoer, 2001) geliştirmiştir. Bu rehberler, üç temel ve birbiriyle ilişkili yaklaşımı içermektedir:

- 1) Benzer klinik belirtileri olan diğer deri hastalıklarını dışlamak,

2) Hastalığın tarihsel ve klinik özelliklerini değerlendirmek ve "Favrot kriterleri" (Favrot vd., 2010a) olarak bilinen tanı araçlarını kullanmak,

3) İntradermal test (IDT) veya alerjen spesifik IgE serolojisi (ASIS) ile alerji testi yapmak.

Bu yaklaşımların birlikte kullanılması önerilmekte, çünkü tek bir yönetime dayanmanın yanlış tanılara yol açabileceği belirtilmektedir (Hensel vd., 2015).

### **1. Benzer klinik belirtileri olan diğer deri hastalıklarının eliminasyonu**

Prurituslu bir köpeğin değerlendirilmesi, pruritus nedenini belirlemek için sistematik bir yaklaşımı ve dikkatli bir planlamayı gerektirir. Veteriner hekimin, anamnez alma, fiziksel muayene, tanı testleri ve tedaviye verilen yanıt gibi bilgileri bir araya getirerek doğru bir tanıya ulaşması esastır. Pire taraması, deri kazıntısı, tüy yolma ve sitolojik inceleme gibi temel tanı yöntemleri, paraziter ve enfeksiyöz nedenleri ayırt etmekte önemli bir rol oynar. Bu süreç, mevcut ayırıcı tanımlar ve komplikasyonlar dikkate alınarak yürütülmelidir (Hensel vd., 2015).

Pire istilası ve pire alerji dermatiti (PAD), özellikle lumbosakral bölge, kuyruk tabanı ve kaudomedial uyluklarda deri lezyonları ve kaşıntı ile karakterizedir (Bruet vd., 2012). Ancak, PAD her zaman artan pire sayısı ile ilişkili olmayabilir ve atopik köpeklerde eş zamanlı PAD bulunması tanıyı zorlaştırabilir (Hensel vd., 2015). PAD tanısını doğrulamak veya dışlamak için anamnez doğrultusunda coğrafi bölge, mevsimsel etkiler ve seyahat geçmişi dikkate alınmalıdır (Jameson vd., 1995; Tavassoli vd., 2010). Pruritik bölgelerde tüylerin fırçalanarak, pire veya pire dışkısı mevcudiyetinin belirlenmesi ile pire taraması gerçekleştirilmelidir. PAD'ı pire istilasından ayırmak için köpekte ve

varsa evdeki diğer evcil hayvanlarda en az 3 ay pire ile mücadele uygulanması gerektiği bildirilmektedir (Dryden vd., 2013).

Pruritusun kaynağı pirelere ek olarak, sarkoptik uyuz, *Cheyletiellosis*, *pediculosis* (bit enfestasyonu), trombiculiasis, otoakaryazis ve demodikozis gibi diğer ektoparazitler de olabilir veya eş zamanlı bir hastalık olarak görülebilir. Bu parazitlerin her biri farklı vücut bölgelerini tercih etse de klinik olarak ayırt edilmeleri zordur. Örneğin, bitler genellikle hafif pullanma ve ekzoriyasyonlara neden olurken, *Cheyletiella* dorsal sebore ile karakterizedir. Sarkoptik uyuzda lezyonlar kulak kenarları, lumbosakral bölge, diz ve dirseklerde papüller döküntü, eritem ve ekzoriyasyonlarla ortaya çıkar. Trombiculiasis genellikle patiler ve lumbosakral bölgede döküntülere yol açarken, otoakaryazis kulaklarda eritem ve kahve telvesi benzeri akıntıyla kendini gösterir. Demodikozis ise ekstremiteler, sırt, boyun ve perioküler bölgelerde alopesi, eritem, komedonlar ve foliküler döküntülerle seyrederek (Hensel vd., 2024). Alerjik hastalıkların tanısına geçmeden önce, bu ektoparazitlerin dışlanması önemlidir. Bu amaçla deri kazıntısı, kıl tarama ve yolma, kulak sürüntüsü ve asetat bant izlenimleri gibi yöntemlerle örnek alınmalı ve mikroskopik incelenmesi gerçekleştirilmelidir. Bu sistematik yaklaşım, pruritusun temel nedenini belirlemede kritik bir rol oynar (Hensel vd., 2024).

Piyoderma genellikle KAD, diğer alerjiler veya endokrinopatiler gibi altta yatan hastalıklarla ilişkili bir ikincil sorun olarak ortaya çıkar. KAD ilişkili, *Staphylococcus pseudintermedius* enfeksiyonlarının neden olduğu piyoderma yaygın bir sorundur. Yüzeysel piyodermanın tipik lezyonları arasında papülopüstüller döküntüler ve epidermal plaklar bulunur. Bu lezyonlar genellikle klinik tanı için yeterince karakteristik olsa da kesin teşhis için deri sitolojisi örneklerinin incelenmesi gereklidir (Mendelsohn vd., 2006). Örnekler, deri üzerinden baskı yaymaları veya asetat bant baskıları kullanılarak alınabilir ve özellikle delinmiş püstüllerden alınan örnekler, daha yüksek tanısal doğruluk sağlayabilir.

Bununla birlikte, papüllerden veya epidermal plaklardan alınan örneklerin tanı değeri daha sınırlı olabilir. Aerobik bakteri kültürü ve antibiyotik duyarlılık testleri her vakada rutin olarak önerilmez. Ancak belirli durumlarda, özellikle metisiline dirençli *S. pseudointermedius* prevalansının yüksek olduğu bölgelerde veya önceki antibiyotik tedavilerinin başarısız olduğu vakalarda, bu testlerin yapılması önemlidir. Antibiyogramlı bir kültür testi, tedavi sürecini yönlendirmek için kritik bir araç olabilir (Okunaka vd., 2013).

Malassezia dermatiti, genellikle deri kıvrımları, patiler, kulaklar, boyun, perianal, perioral ve aksiller bölgelerde yerleşir. Bu lezyonlar arasında eritem, sarımsı veya kahverengi yağlı pullanma, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon gibi belirtiler öne çıkar. Etkilenen bölgelerdeki bu klinik bulgular, Malassezia'nın aşırı büyümesini ve kaşıntıya neden olan etkilerini yansıtabilir. Bu durumun teşhisi için en etkili yöntem, etkilenen bölgelerden alınan deri sitolojisidir (Mendelsohn vd., 2006). *Malassezia pachydermatis*, kolay tanımlanabilen oval, fıstık veya "Rus bebeği" şeklindeki tomurcuklanan maya yapıları (3-5 µm çapında) ile ayırt edilir. Bu organizmanın varlığı, genellikle maya aşırı büyümesini veya enfeksiyonunu düşündürür. Ancak, Malassezia'ya duyarlı köpeklerde düşük sayıdaki organizmalar bile belirgin kaşıntı ve deri lezyonlarına yol açabilir. Bu nedenle tanı hem klinik hem de sitolojik bulgulara dayanmalı ve antifungal tedaviye verilen yanıtla doğrulanmalıdır (Negre vd., 2009). Mantar kültürü tanıda yardımcı olbilse de yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir ve bu yöntem rutin olarak kullanılmamaktadır (Bensignor vd., 2002; Hensel vd., 2009). Düşük sayılarda Malassezia organizmalarının kaşıntıya katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için deneme tedavisi önerilebilir (Hensel vd., 2015).

Gıda kaynaklı pruritus, bağışıklık aracılı olmayan reaksiyonlar (gıda intoleransı) veya IgE aracılı aşırı duyarlılık (gıda alerjisi) mekanizmalarıyla ortaya çıkar (Hillier & Griffin, 2001b). Klinik olarak, bu durum KAD ile benzer kutanöz semptomlar göstermekle birlikte

ishal, kusma, yumuşak dışkı gibi gastrointestinal belirtilerle de kendini gösterebilir (Favrot vd., 2010; Picco vd., 2008). Kutanöz olumsuz gıda reaksiyonlarının elimine edilmesinde mevcut ticari testler yeterli görülmediği için tek geçerli yöntem olarak sıkı bir eleme diyeti önerilmektedir (Favrot vd., 2010). Eliminasyon diyeti, köpeğin daha önce maruz kalmadığı içeriklerle veya hidrolize proteinlerle hazırlanmalıdır. Ancak, birçok ticari diyetin içerik kalıntılarıyla kontamine olması veya tavuğa ya da soyaya alerjik köpeklerde hidrolize diyetlerin etkisiz kalması zorluk yaratır (Raditic vd., 2011; Ricci vd., 2013). Köpeklerde en sık görülen alerjenler arasında sığır eti, tavuk, süt ürünleri, buğday ve daha az sıklıkla soya ve balık bulunur (Roudebush, 2013). Diyet denemesi genellikle 8 hafta sürmeli ve iyileşme görülürse devam edilmelidir (Rosser, 1993). Süreçte, sahiplerin diyet uyumunu sağlaması kritik önem taşır; sofrta artıkları, aromalı ilaçlar veya diğer sapmalar tedavi başarısını etkileyebilir (Jackson & Hammerberg, 2002). Ticari diyetlerle yanıt alınamayan durumlarda, evde hazırlanan sınırlı bileşenli diyetler önerilir. Diyet, veteriner kontrolünde sürdürülmeli ve klinik remisyon doğrulandıktan sonra sonuçlar değerlendirilmelidir (Ricci vd., 2013).

## 2. Hastalığın tarihsel ve klinik özelliklerini değerlendirmek

KAD'da en belirgin ve ilk klinik belirtisi, şiddetli kaşıntıdır. Bu durum, kaşıma, ısırma, yalama, sürtünme veya baş sallama gibi davranışlarla kendini gösterebilir. Kaşıntı, maruz kalınan alerjenlere bağlı olarak mevsimsel (örneğin polen kaynaklı) ya da mevsimsel olmayan (örneğin toz akarları ya da gıda kaynaklı) bir özellik gösterebilir (Zur vd., 2002). Başlangıçta kaşıntı lezyonsuz bir şekilde ortaya çıkabilir ya da eritem ve papüller gibi birincil deri lezyonlarıyla ilişkilendirilebilir (Bensignor vd., 2013; Griffin & DeBoer, 2001). KAD'da en sık etkilenen bölgeler arasında yüz, kulak kepçesinin iç kısmı, ventral vücut yüzeyi, aksillalar, kasık bölgesi, perineal bölge ve distal ekstremiteler yer alır (Griffin & DeBoer, 2001). Bununla birlikte, etkilenmiş vücut bölgeleri,

bazı köpek ırklarına özgü farklılıklar gösterebilir (Wilhem vd., 2011). Hastalık ilerledikçe ve kronik hale geldikçe, kendi kendine travma, kronik inflamasyon ve sekonder enfeksiyonların bir sonucu olarak sekonder deri lezyonları gelişir. Bu lezyonlar ekskoriasyon, alopesi, likenifikasyon, hiperpigmentasyon, kabuklanma ve sebore gibi belirtilerle karakterizedir (Hensel vd., 2015).

Atopik dermatit tanısında, Favrot kriterleri adı verilen ve büyük bir vaka serisinden türetilmiş klinik kriterler önemli bir tanı aracıdır (Tablo 1) (Favrot vd., 2010). Bu kriterler, köpeklerde AD ile en yüksek düzeyde ilişkili klinik özelliklerin tanımlanmasını sağlamıştır. Favrot kriterleri, tanı hassasiyeti ve özgüllüğü açısından iki farklı set içerir. Klinisyenler, tanısal ihtiyaçlarına göre bu setlerden birini seçebilir. Örneğin, yüksek özgüllüğe sahip bir set, AD tanısının kesinliğini artırır ancak bazı gerçek AD vakalarını dışlayabilir. Yüksek duyarlılığa sahip bir set ise daha fazla AD vakasını kapsayabilir, ancak yanlış pozitif tanımlara yol açma riski taşır. Bu nedenle, klinik değerlendirme sırasında Favrot kriterlerinin dikkatlice uygulanması, tanı doğruluğunu artırmada büyük önem taşır (Hensel vd., 2015).

**Tablo 1.** Favrot kriterleri (Favrot vd., 2010).

Kullanım	Kriterler
<b>1. Kriter Seti</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik çalışmalarda kullanılır ve çalışmanın amacına göre gerekli kriterler uyarlanır.</li> <li>• Daha yüksek özgüllük gerekiyorsa, 6 kriterin karşılanması gerekir (örneğin, potansiyel yan etkileri olan ilaç denemeleri)</li> <li>• Daha yüksek duyarlılık gerekiyorsa, 5 kriterin karşılanması gerekir (örneğin, epidemiyolojik çalışmalar)</li> </ul>	Başlangıç yaşı <3
	Çoğunlukla kapalı alanda bulunma
	Kortikosteroide yanıt veren pruritus
	Kronik veya tekrarlayan maya enfeksiyonları
	Etkilenen ön ayaklar
	Etkilenen kulak kepçesi
	Etkilenmeyen kulak kenarları
Etkilenmeyen dorso-lomber bölge	
<b>2. Kriter Seti</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Köpek AD'sinin teşhis olasılığını değerlendirmek için kullanılır</li> </ul>	Başlangıç yaşı <3
	Çoğunlukla kapalı alanda bulunma

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 kriterin karşılanması gerekmektedir</li> <li>• Köpek AD'sinin tanısında tek başına kullanılmamalı ve benzer hastalıkları elimine edilmeli.</li> </ul>	Başlangıçta “alezyonel” pruritus
	Etkilenen ön ayaklar
	Etkilenen kulak kepçesi
	Etkilenmeyen kulak kenarları
	Etkilenmeyen dorso-lomber bölge

### 3. Alerji Testleri

KAD tanısı konulduğunda, alerji testlerinin gerekliliği klinik duruma ve yönetim zorluklarına bağlı olarak değişebilir. Şiddetli semptomlar, yılın üç aydan uzun süren klinik belirtiler ve kullanılan ilaçların yan etkileri veya hasta sahibinin tedaviye uyumsuzluğu nedeniyle semptomların yetersiz kontrol edilmesi, alerji testi yapılmasını gerektirebilir. Alerji testleri intradermal test (IDT) ve alerjen spesifik IgE serolojisi (ASIS) yöntemleriyle uygulanabilir. Ancak bu testler, tarama amaçlı kullanılmamalıdır; yalnızca KAD klinik tanısının doğrulanmasında ve alerjenlerin belirlenerek alerjene özgü immünoterapi (ASIT) planlamasında kullanılır. Dermatologlar genellikle IDT yöntemini tercih ederken, ASIS'in bazı pratik avantajları bulunmaktadır. ASIS, sedasyon gerektirmemesi, daha az invaziv olması, daha hızlı uygulanabilmesi ve eş zamanlı ilaç tedavilerinden daha az etkilenmesi gibi üstünlükler sunar (Olivry vd., 2013). Bununla birlikte, ASIS yalnızca dolaşımdaki alerjen spesifik IgE'yi ölçmekle sınırlıdır ve alerjik yolların tamamını kapsamamaktadır. Ayrıca, alerjik olmayan köpeklerde de yanlış pozitif sonuçlar verebilir (Hensel vd., 2015; Marsella, Sousa, vd., 2012). IDT ve ASIS testleri, halen standardizasyon eksikliği nedeniyle yanlış pozitif ve negatif sonuçlar üretebilir. Örneğin, klinik olarak doğrulanmış KAD vakalarının %10 ila %30'u IDT testinde negatif sonuç gösterebileceği rapor edilmiştir (Hensel vd., 2015; Hillier & DeBoer, 2001). Bu sonuçlar, hatalı teknik uygulamalar, düşük test konsantrasyonları, yanlış alerjen seçimi, ilaç etkileşimleri ve en yüksek alerji mevsiminde gerçekleştirilmesi gibi durumlar nedeniyle ortaya

çıkabilir (Bauer vd., 2010; Hensel vd., 2004; Hillier & DeBoer, 2001; Olivry vd., 2013). Testlerin standardizasyon eksikliği nedeniyle, IDT ve ASIS arasında korelasyon zayıftır (Foster vd., 2003). Ancak, her iki yöntemle uygulanan ASIT'nin tedavi başarı oranları birbirine benzerdir (Park vd., 2000). Ayrıca, ev tozu akarları ve depo akarları gibi alerjenler arasında çapraz reaksiyonların olabileceği belirtilmiştir (Buckley vd., 2013; Marsella & Saridomichelakis, 2010; Saridomichelakis vd., 2008). Bu nedenle, bir köpeğin gerçekten tepki gösterdiği alerjene maruz kalıp kalmadığını anlamak önemlidir. Test sonuçlarının yorumlanması, klinik bulgularla birleştirilerek dikkatlice yapılmalıdır (Hensel vd., 2015).

## TEDAVİ

KAD tedavisi, köpeklerdeki farklı klinik belirtiler ve tedavilere yanıtlar göz önünde bulundurularak bireysel olarak uyarlanmış çok yönlü bir yaklaşım gerektirir (Drechsler vd., 2024). Tedavi, lezyonların süresi, kaşıntının varlığı, inflamasyon seviyesi ve olası enfeksiyonlar gibi dört ana faktöre odaklanarak planlanır. Lezyonların süresi ve şiddeti, tedavi seçimini etkilerken, tedavi stratejisi akut veya kronik lezyonlara göre değişir. İlaçların etkinliği, yan etkileri ve maliyetleri de tedavi planını şekillendirir. Akut vakalarda kısa süreli tedaviler, kronik vakalarda ise uzun süreli tedaviler tercih edilir (Santoro, 2019).

KAD klinik yönetimi, iki aşamalı bir tedavi yaklaşımını takip eder. Aşama I, "reaktif tedavi" olarak bilinir ve mevcut deri lezyonları ve kaşıntısı (alevlenme) olan atopik köpekler, klinik remisyon sağlamak amacıyla glukokortikoidler veya oklacitinib gibi hızlı etkili, geniş hedefli ilaçlarla tedavi edilir. Aşama II, "proaktif tedavi" olarak adlandırılır ve yeni alevlenmeleri önlemeye veya en azından sıklıklarını ve şiddetlerini azaltmaya odaklanır. Bunu başarmak için alerjen immünoterapisi (AIT), siklosporin, enjekte edilebilir biyolojik ilaçlar (lokivetmab) veya topikal uygulamalar gibi daha hedeflenmiş tedaviler kullanılabilir (Olivry ve Banovic, 2019).



İkincil enfeksiyonlar olan bakteriyel ve maya kaynaklı piyodermalar, KAD'ı alevlendiren önemli faktörler olup özellikle pruritusun artması veya lokalize olması durumunda; semptomatik tedaviye geçmeden önce bu enfeksiyonların doğru şekilde tedavi edilmesi tedavi sürecinin başarısını artırır ve iyileşmeyi hızlandırır. Tedaviye sınırlı yanıt varsa, diyet denemeleri ve parazit kontrolü gibi diğer pruritus nedenlerinin araştırılması önemlidir (Drechsler vd., 2024; Santoro, 2019).

### **1. Akut Alevlenmeye Yaklaşım**

KAD olan birçok hasta, alerjenlerin tetiklediği alevlenmeler yaşar; bu alevlenmeler sadece alerjik olabilir veya sekonder enfeksiyonlar ile karmaşıklaşabilir. Akut alevlenmelerin yönetimi, tahriş etmeyen banyolar ve topikal glukokortikoidler kullanmayı, ayrıca tetikleyici faktörleri belirleyip düzeltmeyi içerir. Atopik köpeklerde genellikle gıda, çevresel faktörler ve böcekler gibi birden fazla alerjene duyarlılık bulunur, bu nedenle tedavi çok yönlü olmalı ve tüm potansiyel tetikleyiciler ele alınmalıdır. Gıda alerjilerinin KAD ile benzer şekilde sunulabileceği gerçeği, gıda tetikleyicilerinin özellikle mevsimsel olmayan vakalarda araştırılmasını önemli hale getirir (Marsella, 2012; Olivry vd., 2007; Olivry, DeBoer, vd., 2010)

KAD'de akut inflamasyon, topikal veya oral glukokortikoidlerle tedavi edilebilir, ancak adrenal baskılanmayı ve sistemik yan etkileri en aza indirmek için topikal tedavi tercih edilir. Bu nedenle enjeksiyon formülasyonlarından kaçınılmalıdır (Marsella, 2012). Topikal hidrokortizon asaponat, pruritusu kontrol etmede etkin olduğunu ve yan etkiler göstermediğini kanıtlamıştır (Nuttall vd., 2009). Ayrıca, tahriş etmeyen şampuanlarla banyo yapmak, pruritusu hafifletmeye yardımcı olur çünkü şampuanlar, tüylerdeki alerjenleri temizler.

Sekonder bir enfeksiyon varsa, uygun şekilde teşhis edilip tedavi edilmelidir. Hafif enfeksiyonlar topikal antimikrobiyallerle tedavi

edilebilirken, daha şiddetli vakalar sistemik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Antibiyotik seçimi ve tedavi süresinin dikkatli bir şekilde belirlenmesi, direnç gelişimini önlemek için önemlidir (Marsella, 2012).

## **2. Kronik KAD Yönetimi**

Kronik KAD vakalarında, hem sekonder enfeksiyonların hem de altta yatan hastalığın ele alınması gereken kapsamlı bir yaklaşım önemlidir. Tekrarlayan bakteriyel ve maya enfeksiyonları bu köpeklerde yaygın olduğundan, düzenli olarak topikal antimikrobiyal tedavi uygulanması önemlidir (Marsella, 2012). Kullanılan geleneksel bileşenlerin yanı sıra (örneğin, benzoil peroksit ve klorheksidin), oxychlorine içeren ürünlerin ek tedavi olarak etkinliği gösterilmiştir, fakat yeterince kontrollü çalışma mevcut değildir (Craig vd., 2010; Huang vd., 2011). Antibiyotik direncini azaltmak için dar spektrumlu antibiyotiklerin mümkün olduğunca kullanılması ve antibiyotik tedavisinin süresinin sınırlandırılması önemlidir (Marsella, 2012). Kronik vakalar genellikle uzun süreli yönetim stratejileri gerektirir, bunlardan biri de alerjen-spesifik immünoterapidir (alerji aşıları), bu tedavi, semptomlar birkaç ay süren vakalarda erken dönemde düşünülmelidir. Bu tedavi şekli, özellikle yüksek alerjen maruziyeti olan alanlarda yaşayan genç köpeklerde daha etkili olmaktadır. Alerjen-spesifik immünoterapinin başarı oranı %60-80 arasında değişmekte olup, nöksleri azaltmak ve kurtarma ilaçlarına olan ihtiyacı azaltmakta etkili olsa da hastalığı tedavi etmez (Colombo vd., 2007; Zur vd., 2002b). Ayrıca, alerjenlerin sublingual (dil altı) yolla uygulanmasının, enjeksiyonlu aşılar kadar etkili olduğu yönünde bazı kanıtlar bulunmaktadır (Marsella & Ahrens, 2012). Alerjen-spesifik immünoterapinin yanı sıra, antihistaminikler ve esansiyel yağ asitleri gibi yardımcı tedaviler de kullanılabilir. Antihistaminikler tek başına KAD yönetimi için etkili kabul edilmemekle birlikte, özellikle diğer tedavilerle kombine edildiğinde, hafif-orta vakalarda faydalı olabilirler (Dell vd., 2012; Marsella, 2012; Olivry vd., 2003). Benzer şekilde,

esansiyel yağ asitleri monoterapi olarak etkili olmasa da KAD'ın yönetiminde faydalı bir rol oynar, muhtemelen cilt bariyerini onarmaya ve inflamasyonu modüle etmeye yardımcı olurlar (Marsella, 2012; Olivry, Foster, vd., 2010; Popa vd., 2011). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, pentoksifilin ve esansiyel yağ asitlerinin kombinasyonunun, KAD'lı köpeklerde klinik ve pruritus skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir, bu da pentoksifilini değerli bir yardımcı tedavi yapmaktadır. Bu kombinasyon tedavisi ayrıca, KAD yönetiminde yaygın olarak kullanılan ancak sekonder enfeksiyonların gelişimine neden olabilen glukokortikoid kullanımını azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Marsella, 2012; Marsella & Nicklin, 2000; Singh vd., 2010).

### **3. Topikal Tedavi**

Son dönemde, KAD tedavisine yönelik güncel kılavuzlar, atopik köpeklerin tedavisinde cilt ve tüy hijyeni ile bakımının önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Bu kılavuzlarda, cilt bakımının, cildin nemlendirilmesi, inflamasyon ve kaşıntı gibi yanıtların azaltılması ve cilt bariyerinin onarılması için çeşitli ürünlerin kullanılarak yapılması gerektiği belirtilmektedir (Olivry, DeBoer, vd., 2010; Olivry vd., 2015).

#### **3.1. Yumuşatıcılar ve Nemlendiriciler**

KAD yönetiminde, etkilenen hayvanlarda deri bariyer bozuklukları nedeniyle cildin yağlarını yenilemek önemlidir (Drechsler vd., 2024). Nemlendiriciler, emoliyentler ve nem tutucular gibi, cilt nemini artırmada önemli bir rol oynar ve bu, transepidermal su kaybını (TEWL) azaltarak sağlanır. Bu, yağlar gibi blokaj ajanları veya higroskopik moleküller kullanılarak yapılır. Bu moleküller, çevreden veya cildin alt katmanlarından, örneğin dermis veya subkutanöz dokudan su çeker ve ciltte oklüzif ajan olarak görev yapar. Cilt nemliliğini artırmak, kaşıntıyı önemli ölçüde hafifletebilir, lezyon skorlarını azaltabilir ve antipruritik ilaçlara olan ihtiyacı azaltabilir. (Reme vd.,

2004; Santoro, 2019). Çalışmalar yağ asitlerinin TEWL ve kaşıntıyı azaltmada yan etki göstermeksizin etkili olduğunu göstermektedir (Blaskovic vd., 2014; Tretter & Mueller, 2011). Antibakteriyel özellikleri nedeniyle tercih edilen hindistancevizi yağı, düzenli olarak uygulandığında etkili olabilmektedir (Verallo-Rowell vd., 2008). Mineral yağ banyoları, cildin lipid matrisini geri kazandırarak TEWL'yi azaltmada faydalıdır, ancak erken tedavilerde alopesiye neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (Drechsler vd., 2024). Ayrıca ıslak sargı protokolü, sıvı parafin ve nemlendirici bir rutin kullanarak cildi yeniden nemlendirir ve yatıştırır (Andersen vd., 2015; Devillers & Oranje, 2006).

### **3.2. Topikal Antipruritik ve Antiinflamatuvar Tedavi**

KAD tedavisinde topikal anti-inflamatuvar ilaçlar temel bir role sahiptir ve en etkili seçenekler arasında glukokortikoidler (GC'ler) ve kalsinörin inhibitörleri (CI'ler) yer alır. Bununla birlikte, antihistaminler ve lokal anestezikler de incelenmiş ancak sınırlı başarı göstermiştir (Santoro, 2019). GC'ler, inflamasyon ve pruritus (kaşıntı) üzerinde güçlü etkileri olan bileşiklerdir. Mekanizmaları tam olarak anlaşılamasa da proinflamatuvar mediatörler, inflamatuvar hücre fonksiyonları ve inflamasyonla ilişkili sinir hassasiyeti üzerinde etkili oldukları bilinmektedir (Olivry & Bäumer, 2015). Sistemik yan etkiler (örneğin, poliüri, polidipsi ve kas kaybı) daha az olduğu için topikal GC'ler, sistemik olanlara göre tercih edilmektedir. Ancak uzun süreli topikal kullanım, ciltte atrofi, komedon oluşumu ve ciltte kalsifikasyona neden olabilir (Santoro, 2019). GC'ler, kimyasal yapılarına göre "eski" ve "yeni" nesil olarak sınıflandırılır. Eski nesil bileşikler arasında hidrokortizon, prednizolon ve deksametazon bulunurken, yeni nesil diester GC'ler (örneğin, hidrokortizon aseponat), inaktif moleküllere metabolize olarak sistemik yan etkileri önemli ölçüde azaltır. Çok sayıda klinik çalışma, bu ilaçların kaşıntı, klinik belirtiler ve transepidermal su kaybını (TEWL) azaltmada etkili olduğunu ve aynı zamanda cilt bariyer

fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar ayrıca, yeni nesil GC'lerin atopi hastası köpeklerde remisyon süresini uzatarak koruyucu bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Bizikova vd., 2010; Fujimura & Ishimaru, 2016; Lourenço vd., 2016; Nam vd., 2012; T. Nuttall vd., 2009; T. J. Nuttall vd., 2012).

Tacrolimus ve siklosporin gibi CI'ler, lokalize KAD lezyonları için etkili alternatiflerdir. Tacrolimus'un randomize kontrollü çalışmalarda çoğu köpekte 4–12 haftalık tedaviden sonra klinik belirtileri %50 oranında azalttığı gösterilmiştir; en yaygın yan etki hafif tahriştir. Tacrolimus'un kanda tespit edilebilir düzeyleri toksisite eşiklerinin altında kalmış ve %0,1'lik merhem formülasyonu, daha düşük sistemik emilim ve eşdeğer etkinliği nedeniyle tercih edilmektedir (Bensignor & Olivry, 2005; Marsella vd., 2004; Marsella & Nicklin, 2002). Nanoteknoloji kullanılarak formüle edilen topikal siklosporin, orta ve şiddetli lokalize AD lezyonlarında önemli bir klinik etkinlik göstermiştir. Plasebo kontrollü bir çalışmada, bu formülasyonun pruritus ve klinik skorları 21 gün içinde azalttığı ve yan etki bildirilmediği görülmüştür. Bununla birlikte, uzun vadeli etkinliğini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Puigdemont vd., 2013).

Topikal antihistaminler (örneğin, difenhidramin ve deneysel H4 reseptör antagonistleri), AD yönetiminde sınırlı etkinlik göstermiştir. Bu durum, histaminin atopik inflamasyonda minimal bir rol oynamasıyla ilişkilendirilmektedir. Son çalışmalar, bu tedavilerle yalnızca mütevazı semptom azalması (%20–38) rapor etmiştir (Bäumer vd., 2011; DeBoer & Griffin, 2001; Iwasaki & Hasegawa, 2006; Olivry, DeBoer, vd., 2010; Olivry vd., 2015).

Lokal anestezikler, özellikle pramoksin, kaşıntıyı hafifletmek için sıklıkla şampuan veya durulama formunda kullanılır. Klinik kanıtlar sınırlı olmasına rağmen, bir çalışmada pramoksinin bazı köpeklerde kaşıntıyı %51–75 oranında azalttığı ve etkilerinin 48 saate kadar sürdüğü bildirilmiştir (Scott vd., 2000).

İnsan tıbbında, topikal mikrobiyom nakli, AD şiddetini ve anti-inflamatuar tedaviye olan ihtiyacı azaltmak için ümit verici sonuçlar göstermiştir (Hendricks vd., 2019; Myles vd., 2018). Köpeklerde de yeni bir çalışma ile atopik dermatitli köpeğin sağlıklı deri bölgelerinden otolog olarak atopik bölgelere deri mikrobiyom nakli gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda köpeklerde KAD klinik skorlarında önemli derecede azalma belirlenmiştir (Ural vd., 2023).

### 3.3. Topikal Dermal Bariyer Onarımı

Deri bariyerini iyileştirmeye yönelik tedaviler arasında, topikal yağ asitleri (Blaskovic vd., 2014; Marsella vd., 2017; Tretter & Mueller, 2011) ve (pro)seramidler (Cerrato vd., 2016; Fujimura vd., 2011; Jung vd., 2013; Piekutowska vd., 2008; Pin vd., 2014; Popa vd., 2012) KAD tedavisinde destekleyici tedavisinde ön plana çıkmıştır.

Topikal deri bariyeri onarıcı ajanlar üzerine yapılan çalışmalar, epidermal lipid tabakalarını normalleştirme ve deri lipid profillerini iyileştirme kapasitelerini ortaya koymuştur. Ancak, klinik etkinlikleri genelde hafif ile orta derecede olmuştur. Omega-3 ve omega-6 gibi esansiyel yağ asitleri (EFA'lar), uzun zamandır alerjik ve kuru deri durumlarında diyet takviyesi veya EFA ile zenginleştirilmiş diyetler şeklinde kullanılmaktadır. Son dönemde, EFA içeren topikal formülasyonlar, özellikle esansiyel yağ içerikli spot-on ürünler, umut vaat etmiştir. Örneğin, 8 haftalık bir randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada (RDBPCT), esansiyel yağlar ve doymamış yağ asitleri içeren iki ürün, bir spot-on formülasyon ve bir sprey karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi de klinik belirtileri (%40 ve %79), kaşıntı skorlarını (%32 ve %43) ve transepidermal su kaybını (TEWL) anlamlı derecede azaltmıştır ve hiçbir yan etki bildirilmemiştir (Tretter & Mueller, 2011). Takip eden bir çalışma, spot-on formülasyonun klinik belirtiler ve kaşıntıyı iyileştirme etkinliğini desteklemiştir (Blaskovic vd., 2014). Ancak, seramidler, yağ asitleri ve glisiritinik asit içeren bir lipid emülsiyonunun kullanıldığı

başka bir çalışma, kaşıntı skorunda başlangıçta %50 azalma sağlamış, ancak bu etki üç ayın sonunda kaybolmuştur (Marsella vd., 2017).

Alternatif bir yaklaşım, deri doğal yapısını taklit eden 3:1:1 oranında seramidler, kolesteroller ve yağ asitleri içeren topikal ürünlerdir. Erken insan çalışmalarında, bu formülasyonların deri bariyer fonksiyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir. Veterinerlik alanında, Allerderm spot-on adlı ürün, altı uygulamadan sonra intracorneal lipidleri yeniden düzenleyerek lipid üretim ve salgısını artırma potansiyeline sahip olduğu görülmüştür (Piekutowska vd., 2008; Popa vd., 2012). Klinik çalışmalar, 4–12 hafta boyunca haftada iki kez uygulamanın klinik belirtileri anlamlı derecede azalttığını, ancak kaşıntı ve TEWL üzerinde bir iyileşme sağlamadığını göstermiştir (Fujimura vd., 2011). Bu bulgular, lipid biyosentezini ve stratum corneum'daki dağılımı iyileştirdiğini gösterse de klinik önemi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Santoro, 2019). Seramid bazlı nemlendiricilerin faydaları da başka çalışmalarla desteklenmiştir. Örneğin, seramid, kolesterol ve yağ asitleri içeren bir krem ile haftalık bir nemlendirici şampuanın 28 günlük kullanımını değerlendiren bir çalışma, klinik belirtilerde, kaşıntıda, TEWL'de anlamlı azalmalar ve deri hidrasyonunda artış bildirmiştir. Ultrastrüktürel analiz, lipid tabakasının daha kalın ve sürekli olduğunu, deri bariyeri fonksiyonunun iyileştiğini göstermiştir (Jung vd., 2013).

Bitki kaynaklı sfingozinler, özellikle fitosfingozinler, başka bir umut verici seçenektir. Anti-inflamatuar, antimikrobiyal ve bariyer onarıcı özellikleriyle bilinen bu bileşikler, köpek modellerinde test edilmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, fitosfingozin, ahududu yağı ve lipid içeren bir köpüğün bariyer onarıcı etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda TEWL ve pH değişiklikleri minimal olsa da, inflamasyon ve proliferasyon üzerinde anlamlı etkiler gözlemlenmiştir (Pin vd., 2014).

## 4. Sistemik Tedavi

Sistemik tedaviler, KAD yönetmek için sıklıkla kullanılmaktadır ve her bir tedavi seçeneği, özellikle maliyet, yan etkiler ve etki görülmeden önceki bekleme süresi açısından kendine özgü avantajlar ve dezavantajlar sunmaktadır. Glukokortikoidler (GC) ve oklacinib gibi bazı tedaviler, akut alevlenmelerin yönetimi için daha etkili iken, alerjen-spesifik immünoterapi ve siklosporin gibi diğer tedaviler, uzun süreli bakım ve alevlenmelerin önlenmesi için daha uygun olan tedavilerdir (Santoro, 2019).

### 4.1. Oklacinib

Oklacinib, köpeklerde alerjik pruritus (kaşıntı) tedavisinde popülerlik kazanan bir Janus kinazı (JAK) inhibitörüdür. Özellikle JAK1 ve JAK2'yi hedef alarak inflamatuvar yanıtta rol oynayan bu kinazları inhibe ederken, JAK3 ve TYK2 üzerinde daha az etki gösterir (Cinats vd., 2018). JAK/STAT sinyal yolu, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 ve IL-31 gibi inflamatuvar sitokinlerin etkilerini iletmekte önemli bir rol oynar, bunlar pruritus ve alerjik yanıtlarla ilişkilidir (Collard vd., 2014; O'Shea vd., 2013; Villarino vd., 2015). Oklacinib, bu sitokinlerin aktivasyonunu inhibe ederek pruritusun hızlı bir şekilde ortadan kalkmasına neden olur. Yüksek bir oral biyoyararlanıma (%89) sahip olan oklacinib, hızla emilir ve plazma zirve seviyesi bir saatten kısa bir sürede görülür, yarı ömrü ise 4–6 saattir, bu da zamanla birikim etkisi oluşumunu engeller (Collard vd., 2014).

Klinik olarak, oklacinib pruritusu hızlı bir şekilde azaltır, genellikle tedavinin 24 saat içinde görünür iyileşmeler sağladığı, 7 gün içinde ise önemli azalmalar görüldüğü bildirilmiştir (Cosgrove vd., 2013a, 2013b). Bir karşılaştırmalı çalışmada, oklacinib, prednizolon ve deksametazonla karşılaştırıldığında, pruritusu daha hızlı bir şekilde gidermiş ve etkisini, pruritusun başlatılmasından birkaç saat önce bile korumuştur (Cosgrove vd., 2013a). Uzun dönemli çalışmalar,



oklacinib'in pruritusu uzun süreler boyunca etkili bir şekilde azalttığını, tedavi edilen köpeklerde pruritus puanlarında %47,4'lük bir azalma gösterdiğini ve placebo tedavisi görenlerde sadece %10,4'lük bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (Cosgrove vd., 2013b). Ancak, oklacinib'in uzun süreli kullanımında idrar yolu enfeksiyonları, kusma, otitis ve pioderma gibi bazı yan etkiler görülebilir, ancak bunlar nispeten nadirdir. Bir uzun dönemli çalışmada, dört köpektten biri malignite nedeniyle eutanize edilmiş ve %19'u yeni deri altı veya derialtı kitleler geliştirmiştir, ancak hematolojik anormallikler rapor edilmemiştir (Cosgrove vd., 2015). Bu bulgulara rağmen, oklacinib, hızlı etkisi ve GC ile siklosporin gibi geleneksel tedavilere kıyasla daha az yan etkisi nedeniyle AD tedavisinde popüler bir seçenek olmaya devam etmektedir (Santoro, 2019). Oklacinib'in prednizolonla karşılaştırıldığı bir çalışmada, pruritus ve klinik belirtilerin yönetiminde, 4 saat, 6 gün ve 18. günlerde anlamlı bir fark bulunmamışken, başka bir çalışmada oklacinib, siklosporin'e kıyasla önemli ölçüde daha iyi performans göstermiştir (Gadeyne vd., 2014; Little vd., 2015). Ayrıca, oklacinib ile siklosporin kombinasyonunun güvenliği değerlendirilen son bir çalışmada, bazı köpeklerde hafif ishal dışında önemli bir yan etki gözlenmemiştir (Panteri vd., 2016). Özellikle 180–230 gün süren bir çalışmada, oklacinib ile tedavi edilen köpeklerde, siklosporin ve GC ile yaygın olarak görülen idrar yolu enfeksiyonları gibi komplikasyonlar gözlenmemiştir (Simpson vd., 2017). Bu bulgular, oklacinib'i veteriner dermatolojisinde daha eski immünomodülatör tedavilere güvenli ve etkili bir alternatif olarak göstermektedir (Santoro, 2019).

## 4.2. Lokivetmab

Lokivetmab, köpeklerde pruritus ve AD'de önemli bir rol oynayan interlökin-31 (IL-31) sitokini hedef alan bir monoklonal antikordur. IL-31'in, köpeklerde pruritusu tetiklediği anlaşılmış olmasına rağmen, AD'deki rolü hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar, IL-31'in birçok köpekte KAD ile ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak doğal KAD'li

hastaların tamamında tespit edilebilir seviyelerde bulunmamaktadır (Gonzales vd., 2013; Marsella vd., 2018). Lokivetmab, IL-31'e bağlanarak, IL-31'in reseptörüne bağlanmasını engeller ve böylece pruritus zincirini inhibe eder. Bu antikor "kaninize edilmiş" yani köpeklerin doğal olarak ürettikleri antikorlara çok benzeyen bir yapıya sahiptir, bu da bağışıklık reddi olasılığını azaltır ve ilacın etkinliğini daha uzun süre korumasını sağlar (Santoro, 2019).

Lokivetmab, köpeklerde alerjik durumları tedavi etmek için geliştirilen ilk biyolojik tedavi olarak tanıtılmıştır. Klinik çalışmalar, tek bir subkütan enjeksiyonun ardından pruritusun 1-3 gün içinde azaldığını ve klinik belirtilerin 7 gün içinde iyileştiğini göstermiştir. Tedavi edilen köpeklerin %21 ila %57'sinde, kullanılan dozajına bağlı olarak, tedavinin 28. gününde pruritusun başarıyla azaldığı görülmüştür. Ayrıca, ilaç yaklaşık 16 günlük bir yarı ömre sahiptir, bu da aylık dozlar arasında sürdürülen etkiler sağlar (Michels vd., 2016). 9 aylık bir sürede aylık enjeksiyonlar uygulanan uzun süreli bir çalışmada, tedavi edilen köpeklerin %76'sı "normal" olarak kabul edilmiş ve %59'u klinik remisyona girmiştir. Yan etkiler hafif olup, ilaca karşı bağışıklık yanıtları gözlenmemiştir (Van Brussel vd., 2021).

Lokivetmab ile siklosporin arasındaki bir çalışmada, her iki tedavi arasında pruritus ve klinik belirtilerin yönetiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır, bu da lokivetmab'ı siklosporine alternatif olarak KAD tedavisinde uygun bir seçenek haline getirmektedir (Moyaert vd., 2017). Lokivetmab'ın, siklosporin veya glukokortikoidlerin daha geniş immünosupresif etkilerinden bağımsız olarak doğrudan IL-31'i hedeflemesi, atopik köpeklerde pruritusu yönetmek için cazip bir seçenek olmasını sağlamaktadır (Santoro, 2019).

### **4.3. Siklosporin**

Siklosporin, 20 yılı aşkın bir süredir KAD tedavisinde temel tedavi olarak kullanılmaktadır ve etkili pruritus tedavisi sunarak minimum yan

etkilerle klinik faydalar sağlamaktadır. Genellikle bir GC-tasarruf ajanı olarak kullanılır ve klinik çalışmalar, KAD'li hastalarda klinik belirtilerin iyileşmesine yardımcı olduğunu desteklemektedir. Son çalışmalar, siklosporinin cilt bariyeri fonksiyonu, mikrobiota ve lenfosit alt popülasyonları üzerindeki etkisini araştırmıştır. Siklosporin, cilt bariyeri ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri daha ince olmasına rağmen açık klinik faydalar göstermiştir (Archer vd., 2014; DeBoer, 2014; Forsythe & Paterson, 2014; Kovalik vd., 2012; T. Nuttall vd., 2014; Palmeiro, 2013).

Örneğin, KAD'lı hastalarda TEWL üzerinde yapılan bir çalışmada, siklosporin tedavisinin KAD'nin klinik belirtilerini iyileştirdiği ancak TEWL'de azalmaya yol açtığı ve bu da daha iyi bir cilt bariyeri bütünlüğüne işaret ettiği bulunmuştur (Zajac vd., 2015). Ancak, cildin bağışıklık ortamı veya mikrobiotasını önemli ölçüde etkilemediği için, siklosporinin ana etkisi bağışıklık modülasyonu olup, cilt bariyerine doğrudan etkisi yoktur (White vd., 2018; Widmer vd., 2018). Ayrıca, siklosporinin lenfosit alt popülasyonları üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, klinik iyileşmeye rağmen tedavinin T hücresi oranlarını veya düzenleyici T hücresi sayılarını önemli ölçüde değiştirmedeği bulunmuştur (Beccati vd., 2016). Bu bulgular, siklosporinin AD yönetiminde değerli bir tedavi seçeneği olarak kalmasını sağlamaktadır, ancak daha yeni tedaviler, oklacitinib ve lokivetmab, farklı etki mekanizmalarıyla daha hedeflenmiş tedavi seçenekleri sunmaktadır (Santoro, 2019).

## 5. Alternatif Tedaviler

Son on yılda, KAD tedavisi için alternatif terapilerin araştırılmasında büyük bir artış gözlemlenmiştir. Özellikle, daha az yan etkiye sahip olan ve KAD tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların (örneğin GC, siklosporin, oklasitinib) gerekliliğini azaltabilen veya tamamen ortadan kaldıracı doğal bileşiklerin araştırılmasına büyük bir yatırım yapılmıştır. En erken ve en sık yapılan deneme,

probiyotiklerin, köpeklerde AD'nin klinik belirtilerini azaltmak veya önlemek için potansiyel bir araç olarak incelenmesidir (H. Kim vd., 2015; Marsella, 2009; Marsella vd., 2013; Marsella & Ahrens, 2012) Özellikle, *Lactobacillus rhamnosus*'un, bir köpek modelinde, gebeliğin üçüncü haftasından doğum sonrasına kadar uterusunda verildiğinde ve yavrulara üçüncü haftadan altıncı aya kadar verilmesine devam edildiğinde KAD'ın gelişimini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Marsella, 2009). Bu uygulamanın üzerinden üç yıl geçtikten sonra bile immünolojik ve yapısal (cilt bariyer fonksiyonu) faydalar hâlâ belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir (Marsella, Santoro, vd., 2012; Marsella vd., 2013). Daha yakın zamanda yapılan bir araştırmada, cetirizin ile *Lactobacillus paracasei* K71 karşılaştırılmış ve hafif KAD vakalarında 12 hafta süresince klinik belirtilerde (38.1% vs 45.8%) ve kaşıntı skorlarında (38.1% vs 26.8%) benzer bir azalma gözlemlenmiştir (Ohshima-Terada vd., 2015). Benzer sonuçlar, şiddetli AD'li köpeklerde 8 hafta süresince *Lactobacillus sakei probio-65* kullanılarak elde edilmiştir (Kim vd., 2015). Tüm bu çalışmalar, probiyotiklerin, KAD'ın klinik belirtilerini ve ilaç gereksinimlerini azaltmada veya önlemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Değişmeli takvim probiyotik sağaltımı (1. hafta *Lactobacillus rhamnosus GG*, 2. hafta *Enterococcus faecium*+*Lactobacillus acidophilus*+*Bacillus coagulans*, 3. hafta *Enterococcus faecium* ve 4. hafta vitamin D3+*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*) uygulanan kaşıntılı atopik köpeklerde, tedavi öncesi 5-10 aralığında olan kaşıntı skorlarının tedavi sonrasında 0-3 arasına düştüğü rapor edilmiştir (Ural vd., 2020). Şiddetli atopisi bulunan köpeklerde *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* içeren rektal enema probiyoterapisinin kaşıntı semptomlarını iyileştirmedeki etkinliği değerlendirilmesi ile probiyotik enema tedavisinin, kaşıntıyı belirgin şekilde azaltarak klinik iyileşme sağladığı belirlenmiştir (Ural vd., 2021a). Benzer bir çalışmada KAD'lı köpeklerde 10 günlük rektal enema ile probiyoterapi uygulamasının ardından klinik belirtilerde, pruritus'ta, serum zonulin seviyelerinde ve epidermal nem ve pH değerlerinde

önemli iyileşmeler bulunmuştur (Ural vd., 2021b). KAD hastalarında fekal mikrobiyota naklinin etkilerini inceleyen bir çalışma, mikrobiyal naklin KAD şiddetini, pruritus'u ve epidermal bariyer fonksiyonunu iyileştirdiğini, aynı zamanda bağırsak mikrobiyom çeşitliliğini artırarak *Firmicutes* ile *Bacteroidetes* oranını sağlıklı seviyelere kaydırıldığını rapor etmiştir (Ural, 2022). Bu çalışmalar, probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek, bağırsak-deri eksenini üzerinden deri bariyer fonksiyonunu restore etmeye ve KAD'lı hastalarda inflamasyonu azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Diğer tedavi yöntemleri de, klinik belirtileri azaltmak veya ilaç gereksinimlerini azaltmak için incelenmiştir. *Curcuma longa* (zerdeçal) ve *Silybum marianum* (slymarin) kombinasyonunu içeren Silifort macununun, KAD'da pruritus skorlarını önemli ölçüde azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Günde iki kez bir hafta boyunca uygulanan tedavi, tedavi grubu köpeklerinde pruritus ve veteriner dermatit VAS skorlarında anlamlı düşüşler sağlamış, plasebo kontrol grubuna kıyasla tedavi grubu daha belirgin iyileşme göstermiştir. Bu sonuçlar, Silifort macununun kısa süreli kullanımda etkili bir antipruritik ve antiinflamatuvar tedavi olabileceğini ve immünosüpresif tedavilere alternatif olabileceğini göstermektedir (Ural vd., 2021c). Fexofenadin ile birlikte kullanılan oral E vitamini, 8 hafta süresince orta dereceli KAD vakalarında klinik belirtileri önemli ölçüde azaltmada etkili olmuştur ve plasebo ile karşılaştırıldığında %96 oranında bir iyileşme sağlanmıştır (Plevnik Kapun vd., 2014). Benzer şekilde, oral D vitamini kullanımı, 8 hafta süresince hafif ve orta dereceli KAD vakalarında umut verici sonuçlar göstermiştir (Klinger vd., 2018) Her iki çalışmada da yan etki bildirilmemiştir. Ayrıca, KAD tedavisinde etkili olduğu gösterilen diğer alternatif tedaviler arasında prokain (sinir terapisi), ultra saf su, pentoksifilin ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAs) ve endokanabinoidler yer almaktadır. Öte yandan, soğuk lazer terapisi, homeopati, fluoksetin, CCR4 inhibitörleri ve aminopterin gibi bazı

tedavi seçeneklerinin köpeklerde AD üzerinde önemli bir iyileşme sağladığı veya orta ile şiddetli yan etkilere neden olduğu gözlemlenmiştir (Santoro, 2019). Özetle, prokainin intravenöz ve intradermal olarak (etkilenen bölgelere) uygulanması, klinik belirtilerde ve kaşıntı skorlarında sırasıyla %82.6 ve %77.4 oranında önemli bir azalma sağlamış, tedavi edilen köpeklerin %88'inin her iki skorda da %50 oranında bir azalma göstermesine neden olmuştur (Bravo-Monsalvo vd., 2008). Ayrıca, tedavi sonrası 19 hafta boyunca klinik belirtilerde iyileşmenin %55'inde sürdüğü gözlemlenmiştir. Son olarak, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, haftalık Allermyl şampuanının (seramidler ve EFA'lar içeren) ultra saf su ile tap suyu karşılaştırıldığında, orta dereceli KAD vakalarında 4 hafta süresince klinik belirtilerde ve kaşıntı skorlarında anlamlı bir azalma sağlanmıştır (Ohmori vd., 2010). Pentoksifilin, bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, klinik olarak kullanılsa da sadece bir plasebo kontrollü, randomize çalışma pentoksifilin KAD tedavisindeki etkinliğini değerlendirmiştir (Singh vd., 2010). Pentoksifilin, 60 gün boyunca 20 mg/kg her 8 saatte bir, yalnızca (grup I) veya oral PUFA'larla kombinasyon halinde (grup II) uygulanmıştır. Otuzuncu ve 60. günlerde, tedavi gruplarında, plasebo grubuna (grup III) ve başlangıç değerlerine göre hem klinik belirtilerde hem de kaşıntı skorlarında önemli bir azalma görülmüştür. Ancak, pentoksifilin ve PUFA kombinasyonu, yalnızca pentoksifilin tedavisinden daha etkili olmuştur.

Doğada bulunan biyolojik lipid endokanabinoid benzeri bileşiklerin, KAD'li köpeklerde oral olarak kullanımı araştırılmıştır. Özellikle, ultra mikronize palmitoylethanolamide'nin, 8 hafta boyunca günde 10.9 mg/kg dozunda uygulanması, klinik belirtilerde (28. gün: %31.6; 56. gün: %48.2) ve kaşıntıda (28. gün: %26; 56. gün: %36.8) önemli bir azalma sağladığı ve yaşam kalitesinde artış olduğu gözlemlenmiştir (Noli vd., 2015).

Homeopatik tedavilerle ilgili olarak ise, yalnızca çok küçük bir pilot çalışmada, KAD tedavisinde potansiyel bir fayda gözlemlenmiştir (Hill vd., 2009). Ancak, düşük sayıda köpek ve kontrollü, körlemeli, randomize klinik deneme eksikliği nedeniyle, homeopatik tedavilerin şu anda kullanılması uygun değildir. Soğuk lazer terapisi, bir plasebo kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir (Stich vd., 2014). Ancak, 5 hafta süresince yapılan tedaviden sonra, düşük seviyeli lazer terapisi (soğuk lazer) ile plasebo arasında klinik belirtiler ve kaşıntı açısından fark gözlemlenmemiştir. Son olarak, fluoksetin'in şiddetli KAD tedavisindeki etkinliği, plasebo kontrollü bir crossover klinik çalışmada değerlendirilmiş ve 2 ay sonunda fluoksetinin etkin olmadığı bulunmuştur (Fujimura vd., 2014).

## KAYNAKLAR

- Adam, G. O., Park, Y.-G., Cho, J.-H., Choi, J., & Oh, H.-G. (2022). Detecting common allergens in dogs with atopic dermatitis in South Korean Provinces using a serological immunoglobulin E-specific allergen test. *Veterinary World*, 15(8), 1996-2003. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.1996-2003>
- Agler, C. S., Friedenber, S., Olivry, T., Meurs, K. M., & Olby, N. J. (2019). Genome-wide association analysis in West Highland White Terriers with atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 209, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2019.01.004>
- Andersen, R. M., Thyssen, J. P., & Maibach, H. I. (2015). The role of wet wrap therapy in skin disorders – a literature review. *Acta Dermato-Venereologica*, 95(8), 933-939. <https://doi.org/10.2340/00015555-2134>
- Anturaniemi, J., Uusitalo, L., & Hielm-Björkman, A. (2017). Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population. *PloS One*, 12(6), e0178771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178771>
- Apfelbacher, C. J., Diepgen, T. L., & Schmitt, J. (2011). Determinants of eczema: Population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*, 66(2), 206-213. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x>
- Archer, T. m., Boothe, D. m., Langston, V. c., Fellman, C. l., Lunsford, K. v., & Mackin, A. j. (2014). Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 1-20. <https://doi.org/10.1111/jvim.12265>
- Asahina, R., Kamishina, H., Kamishina, H., & Maeda, S. (2015). Gene transcription of pro-inflammatory cytokines and chemokines induced by IL-17A in canine keratinocytes. *Veterinary*



- Dermatology, 26(6), 426-431, e100.  
<https://doi.org/10.1111/vde.12244>
- Auriemma, M., Vianale, G., Amerio, P., & Reale, M. (2013). Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *European Cytokine Network*, 24(1), 37-44. <https://doi.org/10.1684/ecn.2013.0333>
- Bağcı, I. S., & Ruzicka, T. (2018). IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(3), 858-866. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.045>
- Banovic, F. (2024). Updated insights into the molecular pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/vde.13300>
- Bauer, C. L., Hensel, P., Austel, M., & Keys, D. (2010). Determination of irritant threshold concentrations to weeds, trees and grasses through serial dilutions in intradermal testing on healthy clinically nonallergic dogs. *Veterinary Dermatology*, 21(2), 192-197. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00797.x>
- Bäumer, W., Stahl, J., Sander, K., Petersen, L. J., Paps, J., Stark, H., Kietzmann, M., & Olivry, T. (2011). Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H1 or H4 receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 20(7), 577-581. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01268.x>
- Baurecht, H., Rühlemann, M. C., Rodríguez, E., Thielking, F., Harder, I., Erkens, A.-S., Stölzl, D., Ellinghaus, E., Hotze, M., Lieb, W., Wang, S., Heinsen-Groth, F.-A., Franke, A., & Weidinger, S. (2018). Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(5), 1668-1676.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.019>
- Beccati, M., Martini, V., Comazzi, S., Fanton, N., & Cornegliani, L. (2016). Lymphocyte subpopulations and Treg cells in dogs with atopic dermatitis receiving ciclosporin therapy: A prospective

- study. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 17-e5. <https://doi.org/10.1111/vde.12277>
- Bensignor, E., Jankowski, F., Seewald, W., Touati, F., Deville, M., & Guillot, J. (2002). Comparison of two sampling techniques to assess quantity and distribution of *Malassezia* yeasts on the skin of Basset Hounds. *Veterinary Dermatology*, 13(5), 237-241. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00308.x>
- Bensignor, E., & Olivry, T. (2005). Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: A blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 16(1), 52-60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2005.00419.x>
- Bensignor E, Marignac G, Crosaz O, Cavana P. Pruritus in dogs. *Vet Dermatol*. 2013;24(2):292. doi:10.1111/vde.12005
- Bizikova, P., Linder, K. E., Paps, J., & Olivry, T. (2010). 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*, 21(1), 71-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00782.x>
- Blaskovic, M., Rosenkrantz, W., Neuber, A., Sauter-Louis, C., & Mueller, R. S. (2014). The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 199(1), 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.024>
- Blicharz, L., Rudnicka, L., & Samochocki, Z. (2019). *Staphylococcus aureus*: An underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatologii I Alergologii*, 36(1), 11-17. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82821>
- Bradley, C. W., Morris, D. O., Rankin, S. C., Cain, C. L., Misic, A. M., Houser, T., Mauldin, E. A., & Grice, E. A. (2016). Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(6), 1182-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.023>

- Bravo-Monsalvo, A., Vázquez-Chagoyán, J., Gutiérrez, L., & Sumano, H. (2008). Clinical efficacy of neural therapy for the treatment of atopic dermatitis in dogs. <https://doi.org/10.1556/avet.56.2008.4.4>
- Bruet, V., Bourdeau, P. J., Roussel, A., Imparato, L., & Desfontis, J.-C. (2012). Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 23(6), 487-e93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01092.x>
- Buckley, L., Schmidt, V., McEwan, N., & Nuttall, T. (2013). Cross-reaction and co-sensitization among related and unrelated allergens in canine intradermal tests. *Veterinary Dermatology*, 24(4), 422-427, e91-92. <https://doi.org/10.1111/vde.12044>
- Byrd, A. L., Deming, C., Cassidy, S. K. B., Harrison, O. J., Ng, W.-I., Conlan, S., NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid, Y., Segre, J. A., & Kong, H. H. (2017). Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*, 9(397), eaal4651. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>
- Cerrato, S., Ramió-Lluch, L., Brazís, P., Fondevila, D., Segarra, S., & Puigdemont, A. (2016). Effects of sphingolipid extracts on the morphological structure and lipid profile in an in vitro model of canine skin. *The Veterinary Journal*, 212, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.020>
- Chaudhary, S. K., Singh, S. K., Kumari, P., Kanwal, S., Soman, S. P., Choudhury, S., & Garg, S. K. (2019). Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 30(5), 383-e114. <https://doi.org/10.1111/vde.12762>
- Chermrapai, S., Ederveen, T. H. A., Broere, F., Broens, E. M., Schlotter, Y. M., van Schalkwijk, S., Boekhorst, J., van Hijum, S. A. F. T., & Rutten, V. P. M. G. (2019). The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an

- exploratory study. *Veterinary Microbiology*, 229, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.12.022>
- Chermprapai, S., & Thengchaisri, N. (2020). A descriptive study of allergen-specific IgE serological tests for canine atopic dermatitis in Thailand. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 475. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02684-x>
- Cinats, A., Heck, E., & Robertson, L. (2018). Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatolog. *Skin Therapy Letter*, 23(3), 5-9.
- Cobiella, D., Archer, L., Bohannon, M., & Santoro, D. (2019). Pilot study using five methods to evaluate skin barrier function in healthy dogs and in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 30(2), 121-e34. <https://doi.org/10.1111/vde.12723>
- Collard, W. T., Hummel, B. D., Fielder, A. F., King, V. L., Boucher, J. F., Mullins, M. A., Malpas, P. B., & Stegemann, M. R. (2014). The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(3), 279-285. <https://doi.org/10.1111/jvp.12087>
- Colombo, S., Hill, P. B., Shaw, D. J., & Thoday, K. L. (2007). Requirement for additional treatment for dogs with atopic dermatitis undergoing allergen-specific immunotherapy. *The Veterinary Record*, 160(25), 861-864. <https://doi.org/10.1136/vr.160.25.861>
- Combarros, D., KADiergues, M.-C., & Simon, M. (2020). Update on canine filaggrin: A review. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 162-168. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1758357>
- Cornelissen, C., Marquardt, Y., Czaja, K., Wenzel, J., Frank, J., Lüscher-Firzlaff, J., Lüscher, B., & Baron, J. M. (2012). IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(2), 426-433, 433.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042>
- Cosgrove, S. B., Cleaver, D. M., King, V. L., Gilmer, A. R., Daniels, A. E., Wren, J. A., & Stegemann, M. R. (2015). Long-term

- compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: Safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology*, 26(3), 171-e35. <https://doi.org/10.1111/vde.12194>
- Cosgrove vd. (2013b). 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*, 24(6), 587-e142. <https://doi.org/10.1111/vde.12088>
- Cosgrove vd. (2013a). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(5), 479-e114. <https://doi.org/10.1111/vde.12047>
- Couceiro, G. A., Ribeiro, S. M. M., Monteiro, M. M., Meneses, A. M. C., Sousa, S. K. S. A., & Coutinho, L. N. (2021). Prevalence of canine atopic dermatitis at the Veterinary Hospital of the “Universidade Federal Rural da Amazônia” in Belém/Pará, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 41, e06778. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6778>
- Craig, F. E., Smith, E. V., & Williams, H. C. (2010). Bleach baths to reduce severity of atopic dermatitis colonized by *Staphylococcus*. *Archives of Dermatology*, 146(5), 541-543. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.58>
- Czarnowicki, T., He, H., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2019). Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>
- De Benedetto, A., Agnihotri, R., McGirt, L. Y., Bankova, L. G., & Beck, L. A. (2009). Atopic dermatitis: A disease caused by innate immune defects? *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(1), 14-30. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.259>
- DeBoer, D. J. (2014). Ciclosporin in canine dermatology: A dekADe of comfort. *Veterinary Record*, 174(S2), 1-2. <https://doi.org/10.1136/vr.g2152>

- DeBoer, D. J., & Griffin, C. E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): Antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 323-329. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00306-3](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00306-3)
- DeBoer, D. J., & Hillier, A. (2001a). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): Fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 271-276. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00312-9](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00312-9)
- DeBoer, D. J., & Hillier, A. (2001b). 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*, 81(3), 277-287. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00304-X](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00304-X)
- Dell, D. L., Griffin, C. E., Thompson, L. A., & Griffies, J. D. (2012). Owner assessment of therapeutic interventions for canine atopic dermatitis: A long-term retrospective analysis. *Veterinary Dermatology*, 23(3), 228-e47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01054.x>
- Devillers, A. C. A., & Oranje, A. P. (2006). Efficacy and safety of “wet-wrap” dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: A critical review of the literature. *The British Journal of Dermatology*, 154(4), 579-585. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x>
- Drechsler, Y., Dong, C., Clark, D. E., & Kaur, G. (2024). Canine Atopic Dermatitis: Prevalence, Impact, and Management Strategies. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/VMRR.S412570>
- Drislane, C., & Irvine, A. D. (2020). The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 124(1), 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.008>
- Dryden, M. W., Ryan, W. G., Bell, M., Rumschlag, A. J., Young, L. M., & Snyder, D. E. (2013). Assessment of owner-administered

- monthly treatments with oral spinosad or topical spot-on fipronil/(S)-methoprene in controlling fleas and associated pruritus in dogs. *Veterinary Parasitology*, 191(3-4), 340-346. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.09.003>
- Eisenschenk, M. (2020). Phenotypes of Canine Atopic Dermatitis. *Current Dermatology Reports*, 9(2), 175-180. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00303-4>
- Eisenschenk, M. C., Hensel, P., Saridomichelakis, M. N., Tamamoto-Mochizuki, C., Pucheu-Haston, C. M., & Santoro, D. (2024). Introduction to the IKADA 2023 canine atopic dermatitis pathogenesis review articles and updated definition. *Veterinary Dermatology*, 35(1), 3-4. <https://doi.org/10.1111/vde.13183>
- Fanton, N., Santoro, D., Cornegliani, L., & Marsella, R. (2017). Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin: A pilot study using a canine model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 28(5), 479-e111. <https://doi.org/10.1111/vde.12443>
- Farver, K., Morris, D. O., Shofer, F., & Esch, B. (2005). Humoral measurement of type-1 hypersensitivity reactions to a commercial *Malassezia* allergen. *Veterinary Dermatology*, 16(4), 261-268. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2005.00463.x>
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., & Picco, F. (2010a). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x>
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., & Picco, F. (2010b). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x>
- Forsythe, P., & Paterson, S. (2014). Ciclosporin 10 years on: Indications and efficacy. *Veterinary Record*, 174(S2), 13-21. <https://doi.org/10.1136/vr.102484>
- Foster, A. P., Littlewood, J. D., Webb, P., Wood, J. L. N., Rogers, K., & Shaw, S. E. (2003). Comparison of intradermal and serum testing

- for allergen-specific IgE using a Fcepsilon RIalpha-based assay in atopic dogs in the UK. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 93(1-2), 51-60. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(03\)00052-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(03)00052-7)
- Fujimura, M., & Ishimaru, H. (2016). Corrigendum to “Influence of a Diester Glucocorticoid Spray on the Cortisol Level and the CCR4+ CD4+ Lymphocytes in Dogs with Atopic Dermatitis: Open Study”. *Journal of Veterinary Medicine*, 2016, 6510347. <https://doi.org/10.1155/2016/6510347>
- Fujimura, M., Ishimaru, H., & Nakatsuji, Y. (2014). Fluoxetine (SSRI) treatment of canine atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 17(2), 371-373. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0053>
- Fujimura, M., Nakatsuji, Y., Fujiwara, S., Rème, C., & Gatto, H. (2011). Spot-on skin lipid complex as an adjunct therapy in dogs with atopic dermatitis: An open pilot study. *Veterinary Medicine International*, 2011, 281846. <https://doi.org/10.4061/2011/281846>
- Gadeyne, C., Little, P., King, V. L., Edwards, N., Davis, K., & Stegemann, M. R. (2014). 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*, 25(6), 512-e86. <https://doi.org/10.1111/vde.12166>
- Gittler, J. K., Shemer, A., Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Gulewicz, K. J., Wang, C. Q. F., Mitsui, H., Cardinale, I., de Guzman Strong, C., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2012). Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(6), 1344-1354. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>
- Gonzales, A. J., Humphrey, W. R., Messamore, J. E., Fleck, T. J., Fici, G. J., Shelly, J. A., Teel, J. F., Bammert, G. F., Dunham, S. A., Fuller, T. E., & McCall, R. B. (2013). Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis.



- Veterinary Dermatology, 24(1), 48-e12.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x>
- Graham, M., Chan, W. Y., & Hill, P. (2019). Lesion distribution in cases of canine atopic dermatitis in South Australia. *Australian Veterinary Journal*, 97(8), 262-267.  
<https://doi.org/10.1111/avj.12828>
- Griffin, C. E., & DeBoer, D. J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): Clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 255-269. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(01\)00346-4](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(01)00346-4)
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3-4), 207-208. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.08.013>
- Han, C., Chan, W. Y., & Hill, P. B. (2020). Prevalence of positive reactions in intradermal and IgE serological allergy tests in dogs from South Australia, and the subsequent outcome of allergen-specific immunotherapy. *Australian Veterinary Journal*, 98(1-2), 17-25. <https://doi.org/10.1111/avj.12892>
- Harvey, N. D., Shaw, S. C., Craigon, P. J., Blott, S. C., & England, G. C. W. (2019). Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: A retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology*, 30(5), 396-e119. <https://doi.org/10.1111/vde.12782>
- Hauck, V., Hügli, P., Meli, M. L., Rostaher, A., Fischer, N., Hofmann-Lehmann, R., & Favrot, C. (2016). Increased numbers of FoxP3-expressing CD4+ CD25+ regulatory T cells in peripheral blood from dogs with atopic dermatitis and its correlation with disease severity. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 26-e9. <https://doi.org/10.1111/vde.12279>
- Henderson, J., Northstone, K., Lee, S. P., Liao, H., Zhao, Y., Pembrey, M., Mukhopadhyay, S., Smith, G. D., Palmer, C. N. A., McLean, W. H. I., & Irvine, A. D. (2008). The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth

- cohort study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(4), 872-877.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.026>
- Hendricks, A. J., Mills, B. W., & Shi, V. Y. (2019). Skin bacterial transplant in atopic dermatitis: Knowns, unknowns and emerging trends. *Journal of Dermatological Science*, 95(2), 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.07.001>
- Hensel, P., Austel, M., Medleau, L., Zhao, Y., & Vidyashankar, A. (2004). Determination of threshold concentrations of allergens and evaluation of two different histamine concentrations in canine intradermal testing. *Veterinary Dermatology*, 15(5), 304-308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00400.x>
- Hensel, P., Austel, M., Wooley, R. E., Keys, D., & Ritchie, B. W. (2009). In vitro and in vivo evaluation of a potentiated miconazole aural solution in chronic *Malassezia* otitis externa in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 429-434. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00787.x>
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: Detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>
- Hensel, P., Saridomichelakis, M., Eisenschenk, M., Tamamoto-Mochizuki, C., Pucheu-Haston, C., Santoro, D., & International Committee on Allergic Diseases of Animals (IKADA). (2024). Update on the role of genetic factors, environmental factors and allergens in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 35(1), 15-24. <https://doi.org/10.1111/vde.13210>
- Hill, P. B., & DeBoer, D. J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): Environmental allergens. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 169-186. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(01\)00298-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(01)00298-7)
- Hill, P. B., Hoare, J., Lau-Gillard, P., Rybnicek, J., & Mathie, R. T. (2009). Pilot study of the effect of individualised homeopathy on

- the pruritus associated with atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Record*, 164(12), 364-370. <https://doi.org/10.1136/vr.164.12.364>
- Hillier, A., & DeBoer, D. J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): Intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 289-304. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00313-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00313-0)
- Hillier, A., & Griffin, C. E. (2001a). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 147-151. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(01)00296-3)
- Hillier, A., & Griffin, C. E. (2001b). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): Is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 227-231. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(01\)00302-6](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(01)00302-6)
- Huang, J. T., Rademaker, A., & Paller, A. S. (2011). Dilute bleach baths for *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis to decrease disease severity. *Archives of Dermatology*, 147(2), 246-247. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.434>
- Ishimaru, H., Okamoto, N., Fujimura, M., Miyaji, K., Shimakura, H., Takase, Y., Mizukami, K., Uchiyama, J., DeBoer, D. J., & Sakaguchi, M. (2020). IgE sensitivity to *Malassezia pachydermatis* and mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 226, 110070. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110070>
- Iwamoto, K., Moriwaki, M., Miyake, R., & Hide, M. (2019). *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 68(3), 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.02.006>
- Iwasaki, T., & Hasegawa, A. (2006). A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon- $\gamma$  (KT-100) in atopic dogs

- using antihistamine as control. *Veterinary Dermatology*, 17(3), 195-200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00519.x>
- Jackson, H. A., & Hammerberg, B. (2002). The clinical and immunological reaction to a flavoured monthly oral heartworm prophylactic in 12 dogs with spontaneous food allergy. *Veterinary Dermatology*, 13(4), 211-229. [https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00298\\_5.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00298_5.x)
- Jameson, P., Greene, C., Regnery, R., Dryden, M., Marks, A., Brown, J., Cooper, J., Glaus, B., & Greene, R. (1995). Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *The Journal of Infectious Diseases*, 172(4), 1145-1149. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.4.1145>
- Jung, J., Nam, E., Park, S., Han, S., & Hwang, C. (2013). Clinical use of a ceramide-based moisturizer for treating dogs with atopic dermatitis. *Journal of Veterinary Science*, 14(2), 199-205. <https://doi.org/10.4142/jvs.2013.14.2.199>
- Kang, M.-H., Kim, H.-J., Jang, H.-J., & Park, H.-M. (2014). Sensitization rates of causative allergens for dogs with atopic dermatitis: Detection of canine allergen-specific IgE. *Journal of Veterinary Science*, 15(4), 545-550. <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.4.545>
- Kim, H., Rather, I. A., Kim, H., Kim, S., Kim, T., Jang, J., Seo, J., Lim, J., & Park, Y.-H. (2015). A Double-Blind, Placebo Controlled-Trial of a Probiotic Strain *Lactobacillus sakei* Probio-65 for the Prevention of Canine Atopic Dermatitis. 25(11), 1966-1969. <https://doi.org/10.4014/jmb.1506.06065>
- Kim, S.-W., & Kim, J.-H. (2022). Establishing an experimental model for canine atopic dermatitis through epicutaneous application of *Dermatophagoides farinae*. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1015915. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1015915>
- Klinger, C. J., Hobi, S., Johansen, C., Koch, H.-J., Weber, K., & Mueller, R. S. (2018). Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine

- atopic dermatitis. *Veterinary Record*, 182(14), 406-406.  
<https://doi.org/10.1136/vr.104492>
- Klukowska-Rötzler, J., Chervet, L., Müller, E. J., Roosje, P., Marti, E., & Janda, J. (2013). Expression of thymic stromal lymphopoietin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 54-59.e13-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01096.x>
- Kovalik, M., Thoday, K. L., & van den Broek, A. H. M. (2012). The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *The Veterinary Journal*, 193(2), 317-325.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.03.027>
- Little, P. R., King, V. L., Davis, K. R., Cosgrove, S. B., & Stegemann, M. R. (2015). A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology*, 26(1), 23-e8. <https://doi.org/10.1111/vde.12186>
- Lourenço, A. M., Schmidt, V., São Braz, B., Nóbrega, D., Nunes, T., Duarte-Correia, J. H., Matias, D., Maruhashi, E., Rème, C. A., & Nuttall, T. (2016). Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: A double-blind placebo controlled pilot study. *Veterinary Dermatology*, 27(2), 88-e25.  
<https://doi.org/10.1111/vde.12285>
- Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Kolar, L. M., & Klausner, J. S. (1999). 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*, 214(9), 1336-1341.
- Marsella, R. (2009). Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs.  
<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.6.735>
- Marsella, R. (2012). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 3, 85-91.  
<https://doi.org/10.2147/VMRR.S28488>

- Marsella, R. (2021). Atopic Dermatitis in Domestic Animals: What Our Current Understanding Is and How This Applies to Clinical Practice. *Veterinary Sciences*, 8(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/vetsci8070124>
- Marsella, R., & Ahrens, K. (2012). Investigations on the effects of sublingual immunotherapy on clinical signs and immunological parameters using a canine model of atopic dermatitis: A double blinded, randomized, controlled study. *Vet Dermatol*, 23(Suppl 1), 66.
- Marsella, R., Ahrens, K., & Sanford, R. (2018). Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Veterinary Dermatology*, 29(1), 69-e28. <https://doi.org/10.1111/vde.12500>
- Marsella, R., Corneigliani, L., Ozmen, I., Bohannon, M., Ahrens, K., & Santoro, D. (2017). Randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study on the effects of topical blackcurrant emulsion enriched in essential fatty acids, ceramides and 18-beta glycyrrhetic acid on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 28(6), 577-e140. <https://doi.org/10.1111/vde.12467>
- Marsella, R., & Nicklin, C. f. (2000). Double-blinded cross-over study on the efficacy of pentoxifylline for canine atopy. *Veterinary Dermatology*, 11(4), 255-260. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2000.00196.x>
- Marsella, R., & Nicklin, C. F. (2002). Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: A pilot study. *Veterinary Dermatology*, 13(4), 203-210. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00299.x>
- Marsella, R., Nicklin, C. F., Saglio, S., & Lopez, J. (2004). 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, 15(5), 294-303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00397.x>
- Marsella, R., Santoro, D., & Ahrens, K. (2012). Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 146(2), 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.02.013>
- Marsella, R., Santoro, D., Ahrens, K., & Thomas, A. L. (2013). Investigation of the effect of probiotic exposure on filaggrin expression in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(2), 260-e57. <https://doi.org/10.1111/vde.12006>
- Marsella, R., & Saridomichelakis, M. N. (2010). Environmental and oral challenge with storage mites in beagles experimentally sensitized to *Dermatophagoides farinae*. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 106-112. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00859.x>
- Marsella, R., Sousa, C. A., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2012). Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(2), 194-207. <https://doi.org/10.2460/javma.241.2.194>
- Masuda, K., Sakaguchi, M., Fujiwara, S., Kurata, K., Yamashita, K., Odagiri, T., Nakao, Y., Matsuki, N., Ono, K., Watari, T., Hasegawa, A., & Tsujimoto, H. (2000). Positive reactions to common allergens in 42 atopic dogs in Japan. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 73(2), 193-204. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(99\)00166-x](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(99)00166-x)
- Meason-Smith, C., Olivry, T., Lawhon, S. D., & Hoffmann, A. R. (2020). *Malassezia* species dysbiosis in natural and allergen-induced atopic dermatitis in dogs. *Medical Mycology*, 58(6), 756-765. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz118>
- Mendelsohn, C., Rosenkrantz, W., & Griffin, C. E. (2006). Practical cytology for inflammatory skin diseases. *Clinical Techniques in*

- Small Animal Practice, 21(3), 117-127.  
<https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2006.05.004>
- Meury, S., Molitor, V., Doherr, M. G., Roosje, P., Leeb, T., Hobi, S., Wilhelm, S., & Favrot, C. (2011). Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology*, 22(4), 327-334.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x>
- Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoevers, J. D., Walters, R. R., & Dunham, S. A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(6), 478-e129.  
<https://doi.org/10.1111/vde.12376>
- Moyaert, H., Van Brussel, L., Borowski, S., Escalada, M., Mahabir, S. P., Walters, R. R., & Stegemann, M. R. (2017). A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 28(6), 593-e145.  
<https://doi.org/10.1111/vde.12478>
- Myles, I. A., Earland, N. J., Anderson, E. D., Moore, I. N., Kieh, M. D., Williams, K. W., Saleem, A., Fontecilla, N. M., Welch, P. A., Darnell, D. A., Barnhart, L. A., Sun, A. A., Uzel, G., & Datta, S. K. (2018). First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*, 3(9), e120608, 120608. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120608>
- Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K. B., Chan, S. M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A. E., Cheung, G. Y. C., McGavin, M. J., Travers, J. B., Otto, M., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Staphylococcus  $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 503(7476), 397-401.  
<https://doi.org/10.1038/nature12655>
- Nam, E.-H., Park, S.-H., Jung, J.-Y., Han, S.-H., Youn, H.-Y., Chae, J.-S., & Hwang, C.-Y. (2012). Evaluation of the effect of a 0.0584%



- hydrocortisone aceponate spray on clinical signs and skin barrier function in dogs with atopic dermatitis. *Journal of Veterinary Science*, 13(2), 187-191. <https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.2.187>
- Negre, A., Bensignor, E., & Guillot, J. (2009). Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of interventions for *Malassezia* dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(1), 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00721.x>
- Nødtvedt, A., Bergvall, K., Sallander, M., Egenvall, A., Emanuelson, U., & Hedhammar, A. (2007). A case-control study of risk factors for canine atopic dermatitis among boxer, bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden. *Veterinary Dermatology*, 18(5), 309-315. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00617.x>
- Noli, C., della Valle, M. F., Miolo, A., Medori, C., Schievano, C., & Group, T. S. C. R. (2015). Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: An open-label multi-centre study. *Veterinary Dermatology*, 26(6), 432-e101. <https://doi.org/10.1111/vde.12250>
- Nuttall, T. J., Knight, P. A., McAleese, S. M., Lamb, J. R., & Hill, P. B. (2002). Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 32(5), 789-795. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01356.x>
- Nuttall, T. J., McEwan, N. A., Bensignor, E., Cornegliani, L., Löwenstein, C., & Rème, C. A. (2012). Comparable efficacy of a topical 0.0584% hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(1), 4-e2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00992.x>
- Nuttall, T., Mueller, R., Bensignor, E., Verde, M., Noli, C., Schmidt, V., & Rème, C. (2009). Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary*

- Dermatology, 20(3), 191-198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00756.x>
- Nuttall, T., Reece, D., & Roberts, E. (2014). Life-long diseases need life-long treatment: Long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Record*, 174(S2), 3-12. <https://doi.org/10.1136/vr.102471>
- Ohmori, K., Tanaka, A., Makita, Y., Takai, M., Yoshinari, Y., & Matsuda, H. (2010). Pilot evaluation of the efficacy of shampoo treatment with ultrapure soft water for canine pruritus. *Veterinary Dermatology*, 21(5), 477-483. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00900.x>
- Ohshima-Terada, Y., Higuchi, Y., Kumagai, T., Hagihara, A., & Nagata, M. (2015). Complementary effect of oral administration of actobacillus paracasei K71 on canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(5), 350-e75. <https://doi.org/10.1111/vde.12224>
- Okunaka vd. (2013). Retrospective assessment of previous antibiotictherapy in dogs diagnosed with meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* pyoderma. 24, 388.
- Older, C. E., Rodrigues Hoffmann, A., Hoover, K., & Banovic, F. (2020). Characterization of Cutaneous Bacterial Microbiota from Superficial Pyoderma Forms in Atopic Dogs. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(8), 638. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080638>
- Olivry, T., & Bäumer, W. (2015). Atopic Itch in Dogs: Pharmacology and Modeling. İçinde A. Cowan & G. Yosipovitch (Ed.), *Pharmacology of Itch* (ss. 357-369). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-44605-8\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44605-8_19)
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., Prélaud, P., & for the International Committee on Allergic Diseases of Animals. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (IKADA). *BMC*

- Veterinary Research, 11(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0514-6>
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., Prélaud, P., & International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 233-248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x>
- Olivry, T., Deboer, D. J., Prélaud, P., Bensignor, E., & International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. (2007). Food for thought: Pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology*, 18(6), 390-391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00625.x>
- Olivry, T., Foster, A. P., Mueller, R. S., McEwan, N. A., Chesney, C., & Williams, H. C. (2010). Interventions for atopic dermatitis in dogs: A systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 4-22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00784.x>
- Olivry, T., Mueller, R. S., & International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. (2003). Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 14(3), 121-146. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2003.00335.x>
- Olivry, T., Saridomichelakis, M., & International Committee on Atopic Diseases of Animals (IKADA). (2013). Evidence-based guidelines for anti-allergic drug withdrawal times before allergen-specific intradermal and IgE serological tests in dogs. *Veterinary Dermatology*, 24(2), 225-e49. <https://doi.org/10.1111/vde.12016>
- Olivry, T., Wofford, J., Paps, J. S., & Dunston, S. M. (2011). Stratum corneum removal facilitates experimental sensitization to mite allergens in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*, 22(2), 188-196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00938.x>

- Olivry ve Banovic. (2019). Treatment of canine atopic dermatitis: Time to revise our strategy? 30(2).
- O'Regan, G. M., Sandilands, A., McLean, W. H. I., & Irvine, A. D. (2009). Filaggrin in atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(3 Suppl 2), R2-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.013>
- O'Shea, J. J., Holland, S. M., & Staudt, L. M. (2013). JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 161-170. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202117>
- Outerbridge, C. A., & Jordan, T. J. M. (2021). Current Knowledge on Canine Atopic Dermatitis. *Advances in small animal care*, 2, 101-115. <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2021.07.004>
- Palmeiro, B. S. (2013). Cyclosporine in Veterinary Dermatology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(1), 153-171. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.09.007>
- Panteri, A., Strehlau, G., Helbig, R., Prost, C., & Doucette, K. (2016). Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 22-e7. <https://doi.org/10.1111/vde.12278>
- Park, J.-Y., Kim, S.-M., & Kim, J.-H. (2021). Efficacy of Phototherapy With 308-nm Excimer Light for Skin Microbiome Dysbiosis and Skin Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 762961. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.762961>
- Park, S., Ohya, F., Yamashita, K., Nishifuji, K., & Iwasaki, T. (2000). Comparison of response to immunotherapy by intradermal skin test and antigen-specific IgE in canine atopy. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 62(9), 983-988. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.983>
- Picco, F., Zini, E., Nett, C., Naegeli, C., Bigler, B., Rüfenacht, S., Roosje, P., Gutzwiller, M. E. R., Wilhelm, S., Pfister, J., Meng, E., & Favrot, C. (2008). A prospective study on canine atopic

- dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*, 19(3), 150-155. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x>
- Piekutowska, A., Pin, D., Rème, C. A., Gatto, H., & Haftek, M. (2008). Effects of a Topically Applied Preparation of Epidermal Lipids on the Stratum Corneum Barrier of Atopic Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 138(4), 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.006>
- Pin, D., Bekrich, M., Fantini, O., Noel, G., & Vidémont, E. (2014). An Emulsion Restores the Skin Barrier by Decreasing the Skin pH and Inflammation in a Canine Experimental Model. *Journal of Comparative Pathology*, 151(2), 244-254. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.04.009>
- Plevnik Kapun, A., Salobir, J., Levart, A., Tavčar Kalcher, G., Nemec Svete, A., & Kotnik, T. (2014). Vitamin E supplementation in canine atopic dermatitis: Improvement of clinical signs and effects on oxidative stress markers. *Veterinary Record*, 175(22), 560-560. <https://doi.org/10.1136/vr.102547>
- Popa, I., Pin, D., Remoué, N., Osta, B., Callejon, S., Videmont, E., Gatto, H., Portoukalian, J., & Haftek, M. (2011). 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*, 35(8), 501-509. <https://doi.org/10.1007/s11259-011-9493-7>
- Popa, I., Remoue, N., Osta, B., Pin, D., Gatto, H., Haftek, M., & Portoukalian, J. (2012). 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*, 37(6), 665-671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04313.x>
- Proksch, E. (2018). pH in nature, humans and skin. *The Journal of Dermatology*, 45(9), 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14489>

- Puigdemont, A., Brazís, P., Ordeix, L., Dalmau, A., Fuertes, E., Olivar, A., Pérez, C., & Ravera, I. (2013). Efficacy of a new topical cyclosporine A formulation in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *The Veterinary Journal*, 197(2), 280-285. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.02.018>
- Raditic, D. M., Remillard, R. L., & Tater, K. C. (2011). ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 95(1), 90-97. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2010.01016.x>
- Reme, C. A., Mondon, A., Calmon, J. P., Poisson, L., Jasmin, P., & Carlotti, D. N. (2004). FC-40 Efficacy of combined topical therapy with antiallergic shampoo and lotion for the control of signs associated with atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 15(s1), 33-33. [https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.411\\_40.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.411_40.x)
- Ricci, R., Granato, A., Vascellari, M., Boscarato, M., Palagiano, C., Andrighetto, I., Diez, M., & Mutinelli, F. (2013). Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97(s1), 32-38. <https://doi.org/10.1111/jpn.12045>
- Rodrigues Hoffmann, A., Patterson, A. P., Diesel, A., Lawhon, S. D., Ly, H. J., Elkins Stephenson, C., Mansell, J., Steiner, J. M., Dowd, S. E., Olivry, T., & Suchodolski, J. S. (2014). The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PloS One*, 9(1), e83197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083197>
- Rosser, E. J. (1993). Diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(2), 259-262.
- Rostaher, A., Dolf, G., Fischer, N. M., Silaghi, C., Akdis, C., Zwickl, L., Audergon, S., & Favrot, C. (2020). Atopic dermatitis in a cohort of West Highland white terriers in Switzerland. Part II: Estimates of early life factors and heritability. *Veterinary Dermatology*, 31(4), 276-e66. <https://doi.org/10.1111/vde.12843>

- Rostaher, A., Fischer, N. M., Urwyler, A., & Favrot, C. (2018). Circulating CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T regulatory cell levels in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 29(6), 511-e171. <https://doi.org/10.1111/vde.12693>
- Roudebush, P. (2013). Ingredients and foods associated with adverse reactions in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, 24(2), 293-294. <https://doi.org/10.1111/vde.12014>
- Ryu, W.-I., Lee, H., Bae, H. C., Jeon, J., Ryu, H. J., Kim, J., Kim, J. H., Son, J. W., Kim, J., Imai, Y., Yamanishi, K., Jeong, S. H., & Son, S. W. (2018). IL-33 down-regulates CLDN1 expression through the ERK/STAT3 pathway in keratinocytes. *Journal of Dermatological Science*, 90(3), 313-322. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.02.017>
- Sakamoto, M., Asahina, R., Kamishina, H., & Maeda, S. (2016). Transcription of thymic stromal lymphopoietin via Toll-like receptor 2 in canine keratinocytes: A possible association of *Staphylococcus* spp. in the deterioration of allergic inflammation in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(3), 184-e46. <https://doi.org/10.1111/vde.12301>
- Santoro, D. (2019). Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(1), 9-26. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.002>
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C. M., Eisenschenk, M. N. C., Nuttall, T., & Bizikova, P. (2015). Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 84-e25. <https://doi.org/10.1111/vde.12197>
- Santoro, D., Saridomichelakis, M., Eisenschenk, M., Tamamoto-Mochizuki, C., Hensel, P., Pucheu-Haston, C., & International Committee on Allergic Diseases of Animals (IKADA). (2024). Update on the skin barrier, cutaneous microbiome and host defence peptides in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 35(1), 5-14. <https://doi.org/10.1111/vde.13215>

- Saridomichelakis, M. N., Marsella, R., Lee, K. W., Esch, R. E., Farmaki, R., & Koutinas, A. F. (2008). Assessment of cross-reactivity among five species of house dust and storage mites. *Veterinary Dermatology*, 19(2), 67-76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00654.x>
- Schlotter, Y. M., Rutten, V. P. M. G., Riemers, F. M., Knol, E. F., & Willemse, T. (2011). Lesional skin in atopic dogs shows a mixed Type-1 and Type-2 immune responsiveness. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(1-2), 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.05.025>
- Schuler, C. F., Tsoi, L. C., Billi, A. C., Harms, P. W., Weidinger, S., & Gudjonsson, J. E. (2024). Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 144(5), 954-968. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.10.019>
- Schultz Larsen, F. (1993). Atopic dermatitis: A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *Journal of the American AkADemy of Dermatology*, 28(5 Pt 1), 719-723. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70099-f](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70099-f)
- Schumann, R. J., Morgan, M. S., Glass, R., & Arlian, L. G. (2001). Characterization of house dust mite and scabies mite allergens by use of canine serum antibodies. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9), 1344-1348. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1344>
- Scott, D. W., & Paradis, M. (1990). A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec (1987-1988). *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 31(12), 830-835.
- Scott vd. (2000). A clinical study on the efficacy of two commercial veterinary pramoxine cream rinses in the management of pruritus in atopic dogs. 25, 15-17.



- Shaw, S. C., Wood, J. L. N., Freeman, J., Littlewood, J. D., & Hannant, D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1014-1020. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1014>
- Simpson, A. C., Schissler, J. R., Rosychuk, R. A. W., & Moore, A. R. (2017). The frequency of urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs with allergic dermatitis treated with oclacitinib: A prospective study. *Veterinary Dermatology*, 28(5), 485-e113. <https://doi.org/10.1111/vde.12450>
- Singh, S. K., Dimri, U., Saxena, S. K., & Jadhav, R. K. (2010). Therapeutic management of canine atopic dermatitis by combination of pentoxifylline and PUFAs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(5), 495-498. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01146.x>
- Stich, A. N., Rosenkrantz, W. S., & Griffin, C. E. (2014). Clinical efficacy of low-level laser therapy on localized canine atopic dermatitis severity score and localized pruritic visual analog score in pedal pruritus due to canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 25(5), 464-e74. <https://doi.org/10.1111/vde.12144>
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 299(6710), 1259-1260. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
- Szabó, L., Kapitány, A., Somogyi, O., Alhafez, I., Gáspár, K., Palatka, R., Soltész, L., Töröcsik, D., Hendrik, Z., Dajnoki, Z., & Szegedi, A. (2023). Antimicrobial Peptide Loss, Except for LL-37, is not Characteristic of Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, 103, adv9413. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.9413>
- Takahashi, S., Ishida, A., Kubo, A., Kawasaki, H., Ochiai, S., Nakayama, M., Koseki, H., Amagai, M., & Okada, T. (2019). Homeostatic pruning and activity of epidermal nerves are dysregulated in barrier-impaired skin during chronic itch development. *Scientific Reports*, 9(1), 8625. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44866-0>

- Tamamoto-Mochizuki, C., Santoro, D., Saridomikelakis, M. N., Eisenschenk, M. N. C., Hensel, P., Pucheu-Haston, C., & International Committee on Allergic Diseases of Animals (IKADA). (2024). Update on the role of cytokines and chemokines in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 35(1), 25-39. <https://doi.org/10.1111/vde.13192>
- Tang, S., Prem, A., Tjokrosurjo, J., Sary, M., Van Bel, M. A., Rodrigues-Hoffmann, A., Kavanagh, M., Wu, G., Van Eden, M. E., & Krumbeck, J. A. (2020). The canine skin and ear microbiome: A comprehensive survey of pathogens implicated in canine skin and ear infections using a novel next-generation-sequencing-based assay. *Veterinary Microbiology*, 247, 108764. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108764>
- Tarpataki, N., Pápa, K., Reiczigel, J., Vajdovich, P., & Vörösi, K. (2006). Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(3), 353-366. <https://doi.org/10.1556/AVet.54.2006.3.6>
- Tavassoli, M., Ahmadi, A., Imani, A., Ahmadiara, E., Javadi, S., & Hadian, M. (2010). Survey of flea infestation in dogs in different geographical regions of Iran. *The Korean Journal of Parasitology*, 48(2), 145-149. <https://doi.org/10.3347/kjp.2010.48.2.145>
- Tengvall, K., Bergvall, K., Olsson, M., Ardesjö-Lundgren, B., Farias, F. H. G., Kierczak, M., Hedhammar, Å., Lindblad-Toh, K., & Andersson, G. (2020). Transcriptomes from German shepherd dogs reveal differences in immune activity between atopic dermatitis affected and control skin. *Immunogenetics*, 72(5), 315-323. <https://doi.org/10.1007/s00251-020-01169-3>
- Tengvall, K., Kierczak, M., Bergvall, K., Olsson, M., Frankowiack, M., Farias, F. H. G., Pielberg, G., Carlborg, Ö., Leeb, T., Andersson, G., Hammarström, L., Hedhammar, Å., & Lindblad-Toh, K. (2013). Genome-wide analysis in German shepherd dogs reveals association of a locus on CFA 27 with atopic dermatitis. *PLoS Genetics*, 9(5), e1003475. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003475>

- Tengvall, K., Sundström, E., Wang, C., Bergvall, K., Wallerman, O., Pederson, E., Karlsson, Å., Harvey, N. D., Blott, S. C., Olby, N., Olivry, T., Brander, G., Meadows, J. R. S., Roosje, P., Leeb, T., Hedhammar, Å., Andersson, G., & Lindblad-Toh, K. (2022). Bayesian model and selection signature analyses reveal risk factors for canine atopic dermatitis. *Communications Biology*, 5(1), 1348. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04279-8>
- Thyssen, J. P., Carlsen, B. C., Bisgaard, H., Giwercman, C., Johansen, J. D., Linneberg, A., Meldgaard, M., Szecsi, P. B., Stender, S., & Menné, T. (2012). Individuals who are homozygous for the 2282del4 and R501X filaggrin null mutations do not always develop dermatitis and complete long-term remission is possible. *Journal of the European AkADemy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 26(3), 386-389. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04073.x>
- Thyssen, J. P., Rinnov, M. R., & Vestergaard, C. (2020). Disease Mechanisms in Atopic Dermatitis: A Review of Aetiological Factors. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(12), adv00162. <https://doi.org/10.2340/00015555-3512>
- Tretter, S., & Mueller, R. S. (2011). The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on normal and atopic dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(4), 236-240. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5607>
- Ural, K. (2022). Fecal microbiota transplantation capsule therapy via oral route for combatting atopic dermatitis in dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 69(2), Article 2. <https://doi.org/10.33988/auvfd.822971>
- Ural, K., Erdoğan, H., & Erdoğan, S. (2023). Skin Microbiota Transplantation by Nivea Refining Clear-Up Strips Could Reverse Erythema Scores in Dogs with Atopic Dermatitis: Novel Strategy for Skin Microbiome Manipulation: Cohort Study. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 14(1), 11-17. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2022-93888>

- Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Camkerten, İ., & Şahin, N. (2021). Circulating Serum Zonulin Levels Before and After Probiotic Enema Treatment in Dogs with Atopic Dermatitis: Randomized Clinical Study. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(2), 70-78. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2021-85829>
- Ural, K., Erdoğan, S., Balıkçı, C., Erdoğan, H., & İçaçan, Ş. G. (2021). Inovatif Gastroentero-Dermatoloji Kapsamında Muhtelif Yöntem Geliştirme I: *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* ile Probiyotik Eneması Atopik Dermatitli Köpeklerde Anti-Pruritik Etkinlik Sağlar Mı? *Van Veterinary Journal*, 32(2), Article 2. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.941978>
- Ural, K., Gültekin, M., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Gül, G., & Türk, E. (2020). Kısa Dönem Değişmeli Takvim Probiyotik Sağaltımıyla Atopik Dermatitli Köpeklerde Kaşıntı Giderilebilir mi? *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, 11(1), 1-8. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2019-71390>
- Ural, K., Gültekin, M., Erdoğan, S., & Erdoğan, H. (2021). Antipruritic armamentarium with short term nutritional support solution involving slymarin and curcumin for atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.24880/maeuvsd.762776>
- Van Brussel, L., Moyaert, H., Escalada, M., Mahabir, S. P., & Stegemann, M. R. (2021). A masked, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to saline control in client-owned dogs with allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 32(5), 477-e131. <https://doi.org/10.1111/vde.12984>
- Verallo-Rowell, V. M., Dillague, K. M., & Syah-Tjundawan, B. S. (2008). Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug*, 19(6), 308-315.
- Villarino, A. V., Kanno, Y., Ferdinand, J. R., & O'Shea, J. J. (2015). Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. *The*

- Journal of Immunology, 194(1), 21-27.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401867>
- Weese, J. S. (2013). The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 137-145.e31.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01076.x>
- White, A. G., Santoro, D., Ahrens, K., & Marsella, R. (2018). Single blinded, randomized, placebo-controlled study on the effects of ciclosporin on cutaneous barrier function and immunological response in atopic beagles. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 197, 93-101.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.02.001>
- Widmer, G., Ferrer, L., Favrot, C., Paps, J., Huynh, K., & Olivry, T. (2018). Glucocorticosteroids and ciclosporin do not significantly impact canine cutaneous microbiota. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1370-y>
- Wilhem, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2011a). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(2), 143-149. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x>
- Wilhem, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2011b). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(2), 143-149. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00925.x>
- Wood, S. H., Clements, D. N., Ollier, W. E., Nuttall, T., McEwan, N. A., & Carter, S. D. (2009). Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *Journal of Dermatological Science*, 55(1), 27-33.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.03.005>
- Wood, S. H., Ke, X., Nuttall, T., McEwan, N., Ollier, W. E., & Carter, S. D. (2009). Genome-wide association analysis of canine atopic dermatitis and identification of disease related SNPs. *Immunogenetics*, 61(11), 765-772.  
<https://doi.org/10.1007/s00251-009-0402-y>
- Wood, S. H., Ollier, W. E., Nuttall, T., McEwan, N. A., & Carter, S. D. (2010). 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*, 138(3), 193-197. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.07.020>
- Zajac, M., Szczepanik, M., Wilkołek, P., Adamek, Ł., & Pomorski, Z. (2015). The influence of non-specific anti-pruritus treatment with cyclosporine A on transepidermal water loss (TEWL) in natural atopic dermatitis in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 18(2), 415-424. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2015-0053>
- Zenobia, C., & Hajishengallis, G. (2015). Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology* 2000, 69(1), 142-159. <https://doi.org/10.1111/prd.12083>
- Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D., & Kass, P. H. (2002a). Canine atopic dermatitis: A retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology*, 13(2), 89-102. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00285.x>
- Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D., & Kass, P. H. (2002b). Canine atopic dermatitis: A retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology*, 13(2), 89-102. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2002.00285.x>
- Zuraw, B. L. (1997). Urticaria, Angioedema, and Autoimmunity. *Clinics in Laboratory Medicine*, 17(3), 559-569. [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(18\)30210-5](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(18)30210-5)



## BÖLÜM 6

### KANIN VİSERAL LEİSHMANİASİS

Prof. Dr. Serdar PAŞA<sup>1</sup>, Öğr. Gör. Dr. Tahir ÖZALP<sup>1</sup>,  
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN<sup>1</sup>, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN<sup>1</sup>  
Prof. Dr. Kerem URAL<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580699>

---

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [serdarpasaserdar@yahoo.co.uk](mailto:serdarpasaserdar@yahoo.co.uk), ORCID: 0000-0002-9873-0364

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [tozalp@adu.edu.tr](mailto:tozalp@adu.edu.tr), ORCID: 0000-0002-9873-0364

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [songultp.09@hotmail.com](mailto:songultp.09@hotmail.com), ORCID: 0000-0002-7833-5519

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [hasan.erdogan@adu.edu.tr](mailto:hasan.erdogan@adu.edu.tr), ORCID: 0000-0001-5141-5108

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [keremural@gmail.com](mailto:keremural@gmail.com), ORCID: 0000-0003-1867-7143





## 1. Giriş

*Leishmania* spp., kum sineklerinin ısırığı yoluyla çeşitli konakları enfekte eden ve enfekte bireylerde "leishmaniasis" olarak bilinen bir hastalığa yol açan, geniş bir parazitik türler grubunu içeren bir cinstir. *Leishmania* cinsine ait protozoonlar, digenetik bir yaşam döngüsüne sahiptir ve bu döngüde amastigot ve promastigot formları içerir (Alves ve diğerleri, 2018). Parazitin bulaşması, Eski Dünya'da *Phlebotomus* ve Yeni Dünya'da *Lutzomyia* cinsine ait dişi kum sineklerinin kan emmesi sırasında gerçekleşir (Alves ve Diğerleri, 2018). Leishmaniasis, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ihmal edilmiş bir hastalık olarak sınıflandırılmakta olup, 98 ülkede geniş bir coğrafi dağılıma sahiptir. Küresel olarak yaklaşık 12 milyon bireyin enfekte olduğu ve her yıl 700,000 ila 1 milyon arasında yeni vaka bildirildiği tahmin edilmektedir (Alvar ve diğerleri, 2012; Alemayehu ve diğerleri, 2017; Rossi ve Fasel, 2018; WHO, 2024). Hastalık, parazit türüne ve konağın bağışıklık yanıtına bağlı olarak kutanöz, mukozal ve visseral formlarında farklı klinik belirtiler gösterebilir (McGwire ve Satoskar, 2014). İnsanlarda visseral form, hastalığın en ciddi formu olup, tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite oranına sahiptir. Her yıl dünya genelinde 50,000 ila 90,000 arasında yeni visseral leishmaniasis (VL) vakası görülmekte ve bu vakaların çoğunluğu Brezilya ile Doğu Afrika ülkelerinde tespit edilmiştir (WHO, 2024). Köpeklerde multisistemik bir hastalık olan Kanin visseral leishmaniasis (KVL) ve hastalığın rezervuarı başlıca köpeklerdir (Alvar ve diğerleri, 2004). Köpeklerde hastalıkla ilişkili olarak *Leishmania infantum*, Akdeniz havzası, Güney Amerika ve Orta ile Güneybatı Asya'da endemik olarak geniş coğrafi dağılımda seyretmektedir. Özellikle Amerika kıtasında, visseral leishmaniasis, Arjantin, Bolivya, Brezilya, Kolombiya, El Salvador, Guatemala, Honduras, Meksika, Paraguay, Uruguay ve Venezuela gibi birçok ülkede görüldüğü ve bununla birlikte 2020 yılında Brezilya, toplam vakaların %97'sini (1933 vaka) oluşturarak başı çekmektedir (Maurício ve

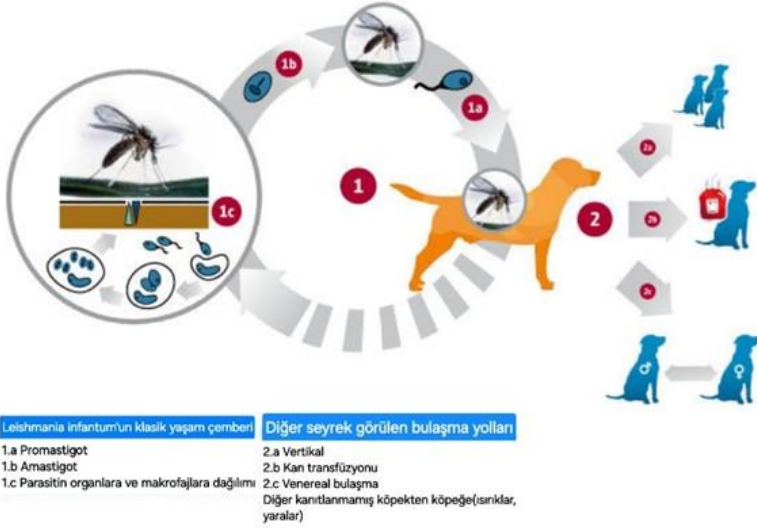
diğerleri, 2000). Afrika ve Asya'da VL'den sorumlu tür *Leishmania donovani* iken, Akdeniz bölgesi ve Amerika'da hastalık çoğunlukla *L. infantum* tarafından oluşmaktadır (McGwire ve Satoskar, 2014; Lukeš ve diğerleri, 2007). Armadillolar, çakallar, kemirgenler, yarasalar, kediler, köpekler ve firavun fareleri gibi birçok hayvan türleri, parazitin yaşam döngüsünde konak olarak önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, köpekler, Brezilya ve birçok diğer ülkede *L. infantum*'un ana kentsel rezervuarıdır (Roque ve Jansen, 2014; Alemayehu ve Alemayehu, 2017). Bazı bölgelerde, özellikle Güney Amerika'da, seroprevalans oranları Margarita adasında (Venezuela) %33'e, Jacobina (Brezilya)'da %36'ya ulaşabilmektedir (Moreno ve Alvar, 2002). Kanin visseral leishmaniasis (KVL), yaklaşık 50 ülkede görülmekte ve Antarktika ile Okyanusya hariç tüm kıtalarda endemik olarak seyretmektedir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2009; Dantas-Torres ve diğerleri, 2012). Hastalık köpeklerde klinik olardak genellikle asemptomatik ve semptomatik setreder. Semptomatik köpekler anemi, aşırı zayıflama, hepatosplenomegali, renal değişiklikler ve onikogripozis gibi geniş bir klinik yelpaze sergileyebilirler. Tedavi edilmeyen köpeklerde ölüm görülebilir (Ulchar ve diğerleri, 2015). Ancak, tedavi edilen köpekler vektörler için enfektif kalmaya devam ederek, hastalığın kentsel merkezlerde varlığını sürdürmesine katkıda bulunurlar (Gonçalves ve diğerleri, 2019). Bu durum, köpeklerin hastalıkla olan yakın ilişkisi ve insanlar ile güçlü etkileşimleri göz önüne alındığında, KVL epidemiyolojisindeki kritik rolünü ortaya koymaktadır.

## 2. Yaşam Siklusu

*Leishmania infantum*, memeli konaklar ve vektör olarak görev yapan kum sinekleri (Phlebotomidae ailesi) arasında yaşam döngüsünü tamamlayan bir parazittir. Kum sinekleri, sınırlı uçuş yeteneğine sahip, bitki öz sularıyla beslenen ve genellikle gece aktif olan küçük Diptera türleridir. Ilıman iklimlerde bu sinekler Nisan'dan Ekim'e kadar aktifken, tropikal ülkelerde yıl boyunca görülürler. Dişi sinekler, yumurtalarını

olgunlaştırabilmek için kanla beslenmek zorundadır ve bu süreçte omurgalılardan kan emerler. *L. infantum*'un vektörleri, Eski Dünya'da Phlebotomus (Avrupa, Afrika ve Asya) ve Yeni Dünya'da Lutzomyia (Amerika kıtası) cinsine aittir. Akdeniz alt bölgesinde *Phlebotomus perniciosus*, *P. ariasi*, *P. neglectus*, *P. kandelakii*, *P. perfiliewi*, *P. langeroni*, *P. tobbi* ve *P. balcanicus*; Amerika kıtasında ise *Lutzomyia longipalpis*, *L. cruzi*, *L. evansi*, *L. migonei*, *L. forattinii*, *L. almerioi*, *L. whitmani* ve *L. fischeri*, *L. infantum*'un bulaşmasında rol oynayan önemli vektörlerdir (Sáez ve diğerleri, 2018; WHO, 2024). Dişi kum sinekleri kan emerken, enfekte makrofajlar içerisindeki amastigot formdaki parazitleri yutarlar. Bu amastigotlar, kum sineğinin sindirim kanalında promastigotlara dönüşür. Promastigotlar hareketli bir flagelluma sahiptir ve metaziklik promastigot aşamasına ulaştıklarında enfektif hale gelirler. Bu aşamada kum sinekleri kan emme sırasında parazitleri memelilere bulaştırarak hastalığa neden olur. Köpekler, *L. infantum*'un ana rezervuar konaklarıdır (Şekil 1); ancak parazit kediler, tavşanlar, kemirgenler ve bazı vahşi hayvanlarda da tespit edilmiştir. Özellikle kurtlar, tilkiler ve çakallar gibi yaban hayvanlarının da parazit taşıyıcıları olduğu bilinmektedir (Martín-Sánchez ve diğerleri, 2007; Quinnell ve diğerleri, 2009; Carrillo ve diğerleri, 2013; Díaz-Sáez ve diğerleri, 2014). Visseral leishmaniasis (VL) olan köpekler, *Leishmania donovani* kompleksine ait protozoan parazitlerin kentsel alanlarda bulaşmasında kilit bir rol oynar. *L. infantum* epidemiyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar, köpeklerin evcil rezervuar, tilkilerin ise vahşi rezervuar olarak önemli roller üstlendiğini göstermiştir (Deane, 1956; Deane ve Deane, 1962). İnsan vakalarının görüldüğü bölgelerde yüksek köpek seroprevalansı, köpek ve insan enfeksiyonları arasındaki yakın ilişkiyi vurgulamaktadır (Fraga ve diğerleri, 2012; De Araújo ve diğerleri, 2013). Çoğu enfekte köpek asemptomatik olsa da derilerinde parazit barındırarak bulaşmayı kolaylaştırabilirler. Semptomatik köpeklerde ise parazit yükü daha yüksek olduğundan kum sineklerinin enfekte olma olasılığı artmaktadır. Courtenay ve diğerleri (2014), hasta köpeklerin derisindeki parazitlerin

özellikle kulak derisine yayıldığını ve bu bölgenin kum sinekleri için en bulaşıcı alan olduğunu belirtmiştir (Courtenay ve diğerleri, 2014). Michalsky ve diğerleri (2007), semptomatik köpeklerin kum sineklerini enfekte etme oranının %83.3 olduğunu ve bu vektörlerin %28.4'ünün enfekte olduğunu göstermiştir (Michalsky ve diğerleri, 2007). Buna karşın, oligosemptomatik ve asemptomatik hayvanlarda bu oranlar sırasıyla %16.7 ve %33.3, enfekte vektör yüzdeleri ise %5.1 ve %5.4'tür. Verçosa ve diğerleri (2008), semptomatik köpeklerin altıda üçünün paraziti vektörlere bulaştırabildiğini ancak asemptomatik hayvanların bulaşma oranının çok daha düşük olduğunu belirtmiştir (Verçosa ve diğerleri, 2008; Guarga ve diğerleri, 2000). Bazı çalışmalar semptomatik hayvanları ana rezervuar olarak görse de, Molina ve arkadaşları gibi araştırmalar asemptomatik köpeklerin de parazit bulaşmasındaki önemini vurgulamaktadır (Molina ve diğerleri, 1994). Sonuç olarak, parazit taşıyan köpekler, klinik belirtilerinden bağımsız olarak vektörler için bulaştırıcı kabul edilmelidir. Asemptomatik köpeklerin deri üzerindeki parazit yükü, kum sineklerini enfekte ederek hastalığın kentsel ve yarı kentsel alanlarda bulaşmasını sürdürmektedir. VL epidemiyolojisinde köpeklerin rolü bu nedenle büyük bir öneme sahiptir ve kontrol stratejilerinde dikkate alınmalıdır (Afshar ve diğerleri, 2018; Miguel ve diğerleri, 2019).



**Şekil 1:** *L. infantum*'un yaşam döngüsü ve köpeklere kum sineği dışındaki kanıtlanmış ve kanıtlanmamış bulaşma yolları.

**Kaynak:** (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011).

### 3. Epidemiyoloji

Çoğu epidemiyolojik çalışma, kullanım kolaylığı ve yüksek verimliliği nedeniyle serolojik teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ancak, bu yöntemlerin geçmiş ve mevcut enfeksiyonları ayırt edememe ve diğer enfeksiyon ajanlarıyla çapraz reaksiyon yapabilme olasılığı, önemli sınırlamalar arasında yer almaktadır. *Trypanosoma cruzi* ile enfekte bireylerde çapraz reaksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir (Sánchez ve diğerleri, 1996). İndirekt floresan antikör testi (IFAT), genellikle 1/80 veya 1/160 titre eşikleri kullanılarak yapılan en yaygın immünolojik yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, epidemiyolojik taramalarda "belirsiz titreler" ile birçok hayvanın tespit edildiği görülmektedir. Bu durum, patent öncesi enfeksiyonlar, remisyon dönemleri, özgül olmayan çapraz reaksiyonlar veya latent hastalık formlarından kaynaklanabilir. Asemptomatik köpeklerde belirsiz titrelerin semptomatik köpeklere göre daha yaygın olduğu belirtilmiştir.

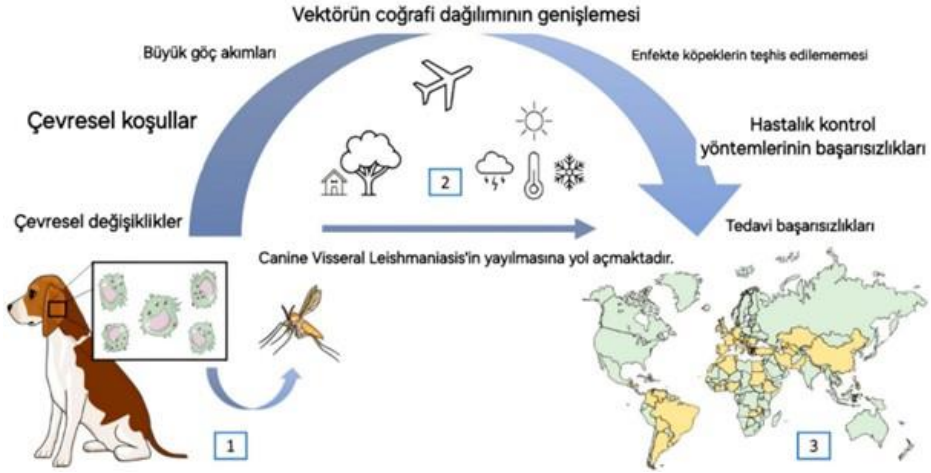
Endemik bölgelerde asemptomatik köpeklerin oranının yüksek olması, *L. infantum*'un köpek popülasyonu içinde fark edilmeden yayılmasına yol açmakta ve bu asemptomatik taşıyıcıların erken tespiti, prevalans oranlarının düşürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Morales-Yuste ve diğerleri, 2012). Örneğin, Fransa'nın Alpes-Maritimes bölgesinde yapılan çalışmalarda, seropozitif köpeklerin %50'sinin test sırasında klinik bulgular gösterdiği bildirilmiştir (Marty ve diğerleri, 2007). Epidemiyolojik çalışmalarda rastgele seçilen köpeklerin seropozitiflik oranları, kullanılan tanı tekniklerine göre önemli farklılıklar göstermektedir. En yüksek prevalans değerleri genellikle PCR yöntemleri ile elde edilmekte olup, bu yöntemler serolojik yöntemlerle düşük korelasyon göstermektedir. Örneğin, IFAT ile Q letitest, ELISA ve Kalaazar Detect™ gibi testler arasında düşük korelasyon bulunurken, ELISA ile K9-K39-K26 rekombinant şimerik antijen kullanıldığında IFAT ile yüksek bir uyum gözlemlenmiştir (Sánchez ve diğerleri, 1996). Akdeniz Havzası'nda KVL'in prevalansını tahmin etmek için sıklıkla referans test olarak IFAT kullanılmaktadır. Bununla birlikte, diğer araştırma grupları daha kolay uygulanabilir ve yorumlanabilir olduğu gerekçesiyle kendi geliştirdikleri ELISA tekniklerini tercih etmektedir. Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından her iki tekniğin kullanımı da KVL'in gözetim çalışmaları ve enfeksiyon prevalansının belirlenmesinde önerilmektedir (Sánchez ve diğerleri, 1996). Kanin Viseral Leishmaniasis, Akdeniz Havzası'nda endemiktir ve bu durum hem veterinerlik hem de halk sağlığı açısından önemli sorunlar yaratmaktadır. Güneydoğu İspanya'da seroprevalans oranı %23.7 olarak bildirilirken (Morales-Yuste ve diğerleri, 2012; Martín-Sánchez ve diğerleri, 2020), merkez ve kuzey bölgelerde bu oran çok daha düşük (%1–5) seviyelerdedir (Martín-Sánchez ve diğerleri, 2007). Pireneler bölgesinde, özellikle av köpekleri arasında seroprevalans oranı %19.5 olarak tespit edilmiştir (Martín-Sánchez ve diğerleri, 2020). Kanarya Adaları'nda prevalans oranları %0–2.5 arasında değişmekte olup, ithalat yoluyla gelen vakaların da

dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Martín-Sánchez ve diğerleri, 2007). Güney İtalya'nın Campania bölgesinde ise seroprevalans oranı %14'e ulaşmaktadır (Marty ve diğerleri, 2007). Küresel ısınmanın, kum sineklerinin dağılım alanını genişleterek hem enlem hem de yükseklik açısından KVL prevalansını artırabileceği öne sürülmektedir. Örneğin, İspanya'da daha önce rapor edilmeyen yüksek rakımlarda, Sierra Nevada bölgesinde kum sineklerinin varlığı tespit edilmiş ve bu bölgede köpeklerde seroprevalans oranı %23 olarak bildirilmiştir (Barón ve diğerleri, 2011). İtalya'da, hastalığın ve vektörlerinin kuzeye doğru yayılmakta olduğu ve daha önce hastalığın görülmediği bölgelerde yerleşik köpeklerde seroprevalans oranlarının %4–6 arasında değiştiği bildirilmiştir (Marty ve diğerleri, 2007). Afrika kıtasında, visseral leishmaniasis (VL) vakalarının çoğu Akdeniz Havzası ve Doğu Afrika'nın kuzey bölgelerinde görülmektedir. Başlıca etiyolojik ajanlar *L. infantum* ve *L. donovani*'dir (Ready, 2014). Kuzey Afrika ülkelerinden Cezayir'de, KVL vakalarının ülke genelinde mevcut olduğu ve prevalans oranlarının bölgesel farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (Kabbout ve diğerleri, 2016). Başkent Cezayir'de, 1990 ile 1997 yılları arasında 1800 köpek üzerinde yapılan serolojik bir çalışmada %37'sinin KVL için pozitif olduğu tespit edilmiştir (Harrat ve Belkaid, 2023). Güneyde ise, Tlemcen ve Jijel arasındaki kıyı bölgelerinde yağış miktarındaki artışın KVL prevalansını artırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir (Adel ve diğerleri, 2015). Kabilya bölgesinde seropozitiflik oranı %36 olarak bulunurken (Medkour ve diğerleri, 2020), Tiaret bölgesinde yapılan nested PCR çalışmasında köpeklerin %67.88'nin *L. infantum* ile enfekte olduğu saptanmıştır (Bia ve diğerleri, 2022). Fas'ta, KVL ilk kez 1932 yılında rapor edilmiştir (Jeaume, 1932). Rabat'ta seroprevalans oranı %72.4 iken, Benslimane ve Kazablanka'da bu oran %6.9 olarak belirlenmiştir (Idrissi ve diğerleri, 2021). Tunus'ta enfeksiyonun yaygın olduğu ve prevalansın %6 ile %58.3 arasında değiştiği belirtilmiştir (Nicolle ve diğerleri, 1908; Bouattour ve diğerleri, 2021). Güney



Tunus'ta yapılan çalışmalarda asemptomatik köpeklerin enfeksiyonu yaymada önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Chargui ve diğerleri, 2009; Zoghلامي ve diğerleri, 2014). Mısır'da, özellikle Giza ve Kahire bölgelerinde asemptomatik enfekte köpeklerin oranı %21.3 olarak tespit edilmiştir (Selim ve diğerleri, 2021). Doğu Afrika'da, VL ile ilişkili başlıca tür *L. donovani*'dir. İletimin çoğunlukla insanlar arasında gerçekleştiği belirtilse de, köpeklerin önemli bir rezervuar olabileceği öne sürülmektedir (Dereure ve diğerleri, 2000; Leta ve diğerleri, 2014). Etiyopya'da köpeklerde enfeksiyon birçok çalışmada doğrulanmıştır (Dereure ve diğerleri, 2003). Sudan'da Dereure ve arkadaşlarının çalışmasında, kötü vücut kondisyonuna sahip köpeklerde seroprevalans oranlarının %42.9 ile %72.5 arasında değişmekte olduğu bildirilmektedir (Dereure ve diğerleri, 2000; Dereure ve diğerleri, 2003). Rahad Nehri boyunca yapılan bir başka çalışmada, köpeklerin %6.9'unun *L. donovani* için seropozitif olduğu tespit edilmiştir (Hassan ve diğerleri, 2009). Amerika kıtasında, KVL'nin başlıca etiyolojik ajanı *L. infantum* 'dur. (Kuhls ve diğerleri, 2011). Arjantin'de, Posadas şehrinde köpeklerin %57.3'ü enfekte bulunmuş, serolojik ve moleküler yöntemlerle doğrulanmıştır (Salomon ve diğerleri, 2008; Acardi ve diğerleri, 2010). Uruguay'da, Salto bölgesinde yapılan bir salgın sırasında hayvanların %22'sinin enfekte olduğu bildirilmiştir (Satragno ve diğerleri, 2017). Kolombiya'da, Tolima eyaletinde köpekler arasında %12 seroprevalans oranı tespit edilmiştir (Picón ve diğerleri, 2020). Venezuela'da, Lara eyaletindeki köpeklerde seroprevalans oranı %5.2 olarak bulunurken, Yaracuy eyaletinde yalnızca bir qPCR pozitif vaka belirlenmiştir (Pérez-Ramírez ve diğerleri, 2023). Asya kıtasında, VL hem *L. infantum* hem de *L. donovani* tarafından oluşturulmaktadır (Sharifi ve diğerleri, 2017). İran'da, VL, kuzeybatı ve güney bölgelerinde yaygın olarak görülmekte olup enfekte köpeklerin prevalansı %14.2 ile %17.4 arasında değişmektedir (Sharifi ve diğerleri, 2017). İsrail'de, yapılan çalışmalarda KVL vakalarının ülke genelinde görülmeye başladığı bildirilmiştir (Baneth ve diğerleri, 1998; Nasareddin ve diğerleri, 2005). Türkiye'de,

KVL ilk olarak 1951 yılında İstanbul ve Bursa’da rapor edilmiştir (Ozbel ve diğerleri, 2000). Günümüzde, *L. infantum* kaynaklı vakaların Türkiye’de endemik bölgelerde yaygın olduğu belirtilmektedir (Ozbel ve diğerleri, 2000). Çin’de, zoonotik VL önemli bir halk sağlığı sorunu olup, Xinjiang, Sichuan ve İç Moğolistan gibi bölgelerde endemik bir hastalık olarak görülmektedir (Shang ve diğerleri, 2011; Wang ve diğerleri, 2011). Avrupa’da, KVL özellikle Akdeniz Havzası’nda endemiktir. Güneydoğu Fransa’nın bazı bölgelerinde vaka sıklığı 20 vaka/1000 köpek/yıl’a kadar ulaşmıştır (Aoun ve diğerleri, 2009; Le Rutte ve diğerleri, 2021). İtalya’da, KVL başlıca merkezi ve güney bölgelerde görülmekte olup, seroprevalans %15 ile %31 arasında değişmektedir (Tamponi ve diğerleri, 2021; Mendoza-Roldan ve diğerleri, 2020). İspanya’da, KVL başlangıçta Akdeniz bölgesiyle sınırlı olmasına rağmen, günümüzde ülkenin büyük bir kısmında vakalar rapor edildiği ve seroprevalans oranları %2 ile %57.1 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Gálvez ve diğerleri, 2020; Díaz-Regañón ve diğerleri, 2020). Kuzey İspanya, hastalığın endemik olmadığı kabul edilen bir bölge olup, düşük prevalans oranlarına sahiptir (Díaz-Regañón ve diğerleri, 2020). Ayrıca, Yunanistan’da yapılan çalışmalarda seropozitif köpeklerin oranının %22.09 olduğu ve bu oranın coğrafi ve sosyoekonomik koşullara göre değişmektedir (Şekil 2) (Symeonidou ve diğerleri, 2021).



**Şekil 2:** Köpekler *Leishmania infantum*'un ana rezervuarı olarak kabul edilir, çünkü derisinde parazitin amastigotlarının bulunması tatarcık sineği vektörlerinin enfeksiyonunu kolaylaştırır ve dolayısıyla hastalığın devam etmesini sağlamaktadır (1). Çeşitli çevresel (küresel ısınma, ormansızlaşma), sosyal (göç) ve ekonomik faktörler (yoksulluk, temel sanitasyon eksikliği) CVL'nin endemik bölgelerde kalıcı olmasının (2), yanı sıra daha önce var olmadığı bölgelere yayılmasıyla ilişkilidir. Haritada sarı renkle gösterilen ülkeler, bu incelemede veri bulunan ülkelerdir (3).

**Kaynak:** (Vilas-Boas ve diğerleri, 2024).

#### 4. Patogenezis

*Leishmania infantum*, enfekte kum sineklerinin kan emme sırasında saldıgı metasiklik promastigotlar aracılığıyla konağa bulaşır. Bu promastigotlar, köpek makrofajları tarafından fagosite edilir ve fagolizozomal boşlukta amastigot formuna dönüşerek çoğalmaya başlar. Amastigotlar, makrofajların içinde parazitofor vakuelleri yeniden şekillendirerek konağın doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarından kaçır ve bağışıklık sistemini baskılamaya başlar (Koutinas ve Koutinas, 2014). Parazitik yük arttıkça, enfekte makrofajlar parçalanır ve amastigotlar, kan dolaşımı ve lenfoid organlar aracılığıyla diğer dokulara, özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğine yayılır (Koutinas ve Koutinas, 2014). *Leishmania spp.* enfeksiyonu sırasında, konağın bağışıklık sistemi Th1 (hüresel bağışıklık) ve Th2 (humoral bağışıklık) yanıtları arasında bir denge kurmaya çalışır. Th1 bağışıklık yanıtı, makrofajları aktive eden interferon gama (IFN- $\gamma$ ), tümör nekroz faktörü

alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-2 (IL-2) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterizedir. Bu yanıt, makrofajların nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türleri üretmesini sağlayarak paraziti öldürmeye yönelik koruyucu bir mekanizma sunar. Ancak, Th2 bağışıklık yanıtı, IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinlerin üretimiyle baskın hale geldiğinde, makrofajların aktivasyonu engellenir ve parazitlerin hayatta kalmasına olanak tanınır (Carrillo ve diğerleri, 2009; Day ve diğerleri, 2011; Toepp ve diğerleri, 2020). Semptomatik köpeklerde genellikle Th2 yanıtının baskın olduğu görülür. Bu köpeklerde IgG1 seviyesi yükselirken, dirençli köpeklerde IgG2 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. IgG1 ve IgG2 alt sınıflarının varlığı, Th2 ve Th1 yanıtlarının bir göstergesi olarak kabul edilir (Deplazes ve diğerleri, 1995; Iniesta ve diğerleri, 2005). Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu bağışıklık yanıt farklılıklarını doğrulayamamıştır (Day, 2007). Bu durum, bireysel bağışıklık yanıtlarının enfeksiyonun kontrolü veya ilerlemesi üzerindeki etkisini daha karmaşık bir hale getirmektedir. Son yıllarda, Toll-like reseptörler (TLR'ler), Leishmania enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. TLR'ler, bağışıklık hücrelerinde bulunan ve mikroorganizmaları tanıyan patern tanıma reseptörleridir. Çalışmalar, enfekte köpeklerde TLR2 seviyelerinin yükseldiğini ve bu durumun özellikle deri lezyonlarının şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Ordeix ve diğerleri, 2019). Buna karşılık, aynı araştırmacılar tarafından sağlıklı deri dokusunda TLR7 ve IFN- $\gamma$  seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. TLR'ler, yalnızca enfekte bölgelerde değil, aynı zamanda karaciğer, bağırsak, lenf düğümleri ve beyin gibi diğer organlarda da yukarı yönlü regüle olabilir, bu da enfeksiyonun sistemik etkisini açıklamaktadır (Ordeix ve diğerleri, 2019). KVL enfeksiyonunun gelişiminde, konakçının bağışıklık yanıtı önemli bir rol oynamaktadır. Dirençli köpeklerde Th1 yanıtı baskındır ve bu, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak enfeksiyonun kontrolünü sağlar ve inflamasyonu sınırlar (Day ve diğerleri, 2011; Toepp ve diğerleri, 2020). Ancak duyarlı köpeklerde Th2 hücreleri ve düzenleyici

T hücreleri (Tregs) dominant bir yanıt oluşturur. Bu durum, Th1 yanıtını baskılayarak "uygunsuz" bir humoral bağışıklık yanıtını uyarır ve bu durum *Leishmania spp.* enfeksiyonunun kontrolünü engeller (Guarga ve diğerleri, 2000; Alvar ve diğerleri, 2004; Abbehusen ve diğerleri, 2017). Th2 hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler ile Tregs'in IL-10 aracılığıyla aktivasyonu, koruyucu Th1 yanıtını inhibe eder ve antikor birikimine yol açar (Pinelli ve diğerleri, 1994; Quinnell ve diğerleri, 2001). Bunun sonucu olarak, *Leishmania* antijenleri ve antikorlar arasında oluşan immün kompleksler (CIC), makrofajları aktive eder ve IL-12 üretimini engeller, bu da hücre aracılı bağışıklığı zayıflatır (Parody ve diğerleri, 2019; Gizzarelli ve diğerleri, 2020). CIC'lerin birikmesi, özellikle böbreklerde doku hasarına neden olabilir ve glomerülonefrit gibi ciddi komplikasyonlara yol açar (Wang ve diğerleri, 2019; Gizzarelli ve diğerleri, 2020). KVL'nin klinik belirtileri, CIC birikimiyle ilişkilidir ve bu durum, hastalığın en ciddi etkileri olan böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir (Gizzarelli ve diğerleri, 2020; Roura ve diğerleri, 2020). Bu birikimler vaskülit, poliartrit, üveit ve menenjit gibi durumlara yol açarak proteinüri ve böbrek yetmezliğine de neden olabilir (Brachelente ve diğerleri, 2005; Nydegger, 2007). Bu durum, hastalığın klinik spektrumunu açıklar ve köpeklerin bireysel bağışıklık yanıtına bağlı olarak enfeksiyonun kontrol durumu gösterir. CIC'lerin, yalnızca leishmaniasis değil, aynı zamanda diğer enfeksiyöz hastalıkların patogeneğinde de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Senbagavalli ve diğerleri, 2012; Rossi ve Fasel, 2018). Leishmaniasiste CIC'lerin rolü, paraziter yıkım sonucu serbest kalan antijenlerle ilgilidir. Bu CIC'ler, membranı kolayca geçerek subepitelyal birikimlere yol açar ve enfeksiyonun şiddetini artırır (De Brito ve diğerleri, 1975; Soares ve diğerleri, 2009). KVL dışında, CIC'lerin *Ehrlichia canis* ve *Dirofilaria immitis* gibi köpek vektör kaynaklı hastalıklarla da ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Matsumura ve diğerleri, 1986; Harrus ve diğerleri, 2001). Sonuç olarak, CIC'ler, glomerüler duvarlarda birikerek glomerüler

hasara yol açar ve bu durum hastalığın prognozunda kritik olarak kabul edilir (Grauer, 1992).

## 5. Klinik Bulgular

*Leishmania infantum* ile enfekte makrofajlar, enfekte dokularda granülomatöz enflamatuar reaksiyonlara yol açarak semptomların büyük bir kısmını oluşturur. Enfekte köpeklerde kötü vücut kondisyonu, kaşeksi, zayıflık ve anoreksi yaygın bulgulardır. Dermatolojik semptomlar arasında deri soyulması, nodüler, ülseratif ve püstüler lezyonlar ile ekzfoliyatif dermatit yer alır. Ayrıca alopesi, solgun mukozalar, eritematöz reaksiyonlar ve onikogripoz gibi bulgular sıklıkla görülür. Onikogripoz, parazit varlığıyla ilişkilendirilemese de likenoid ve interfaz mononükleer dermatit ile bağlantılıdır (Koutinas ve Koutinas, 2014). Göz bulguları arasında ise blefarit, üveit ve konjonktivit gibi durumlar bulunur (Resim 1).



**Resim 1:** KVL' li köpeklerde yaygın görülen klinik bulgular.

**Kaynak:** (Prof. Dr. Serdar Paşa' nın kişisel arşivi).

Lenf düğümlerinin hipertrofisi nedeniyle oluşan adenopati, semptomatik köpeklerde yaygın bir bulgu olup dokudaki parazit yükü

veya hayvanın klinik durumu ile doğrudan ilişkili değildir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2009). Böbrek tutulumları, özellikle glomerülonefrit ve immün kompleks birikimi sonucu böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlara ilerleyebilir. Böbrek hasarı, enfeksiyonun erken aşamalarında başlayabilir, ancak proteinüri ve yüksek kreatinin seviyeleri gibi klinik belirtiler genellikle ileri evrelerde ortaya çıkar. Böbrek yetmezliği, KVL nedeniyle ölümlerin başlıca nedenidir (Roura ve diğerleri, 2013). Köpeklerde VL hastalarında genellikle epistaksis, hematüri ve kanamalı ishal gibi koagülasyon bozukluklarına bağlı semptomlar gözlenir. Parazitin dalağa yayılması, makrofaj infiltrasyonu ve doku mikro yapısındaki değişiklikler splenomegaliye yol açar. Karaciğerde ise benzer değişiklikler gözlenebilir ve bazı durumlarda hepatitis gelişebilir (Rallis ve diğerleri, 2005). Köpeklerde VL enfeksiyonları sırasında dalak, deri ve kemik iliği en çok etkilenen organlar arasında yer alır. Yüksek parazit yükü, dalakta kırmızı pulpa hipertrofisi ve hiperplazisine yol açarken, beyaz pulpada ise lenfositlerle yer değiştiren makrofajlar sonucu yapısal değişiklikler şekillenir (Reis ve diğerleri, 2009). Dalak, enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtının şekillendiği temel bir organdır ve burada TLR-5 ve TLR-9 gibi doğuştan bağışıklık sensörleri, enfeksiyona verilen bağışıklık yanıtında rol oynar (Grano ve diğerleri, 2018; Fontes ve diğerleri, 2021). Kanin VL'nin pankreas üzerindeki etkileri nadiren tespit edilmekle birlikte, *L. infantum*'un köpeklerde kronik pankreatitisin etiyolojik ajanlarından biri olabileceği gösterilmiştir. Bu durumun, pankreas, dalak ve/veya kemik iliği enfeksiyonlarının kötü vücut durumu ve kaşeksi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, hastalığın ileri evrelerine işaret eder (Kost ve diğerleri, 2021). Köpeklerde *L. infantum*, çoğu dokuyu istila ederek enfekte kemik iliği yoluyla hastalığın kalıcılığına ve nüksetmesine neden olur. Kemik iliği tutulumu, hematopoezde değişikliklere yol açarak pansitopeni, rejeneratif olmayan anemi, histiositik hiperplazi ve eritrositik hipoplazi gibi bozukluklara neden olur. İleri aşamalarda medullar aplazi gelişebilir ve hematolojik bozukluklar, dalak hasarına

bağlı hemoliz ile kötüleşir (Foglia Manzillo ve diğerleri, 2006). Deri, KVL'nin önemli bir hedef organıdır, çünkü parazitlerin varlığı vektör bulaşması için gereklidir. Ciltteki parazit yükü hastalığın şiddetine paralel olarak artış gösterir ve vektör enfektivitesi ile güçlü bir ilişki sergiler (Courtenay ve diğerleri, 2014). Karaciğer, enfekte makrofajlar ve Kupffer hücreleri aracılığıyla parazitin hedef organlarından biridir. Enfeksiyon, karaciğerde granülom oluşumu, inflamatuvar değişiklikler ve bağışıklık fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Hepatositlerin KVL sırasında inflamatuvar mekanizmaları aktive ederek bağışıklık yanıtını koordine ettiği bildirilmiştir (Kaye ve Beattie, 2016; Rodrigues ve diğerleri, 2019). Kanin VL hastalarında atriyal aritmiler ve ilgili kardiyak durumların izlenmesinde invaziv olmayan bir EKG göstergesi olan P-dalgası dispersiyonu ilişkili yapılan bir çalışmada, P-dalgası dispersiyonu ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki, KVL'nin III. ve IV. evresindeki köpeklerde incelenmiş ve anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Erdoğan ve diğerleri, 2020). Çalışma, küçük örneklem büyüklüğünün bir sınırlama oluşturduğunu belirtmekte ve daha büyük gruplar ile kardiyak ve renal göstergelerin kapsamlı şekilde değerlendirileceği ileri çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Klinik bulguların şiddeti ve ortaya çıkma süresi, parazitin suşu, konağın genetik yapısı ve bağışıklık durumu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bazı köpekler, enfeksiyonu yıllarca klinik bulgu göstermeden kontrol edebilirken, diğerlerinde şiddetli ve hızlı ilerleyen bir hastalık tablosu görülebilir. Kanin VL'nin klinik tanısı zordur, bu zorluğun nedeni köpeklerin yaklaşık %50'si asemptomatik olması ve klinik bulguların farklı hastalıklar ile ayırımında güçlük çekilmesinin yanında inkübasyon süresindeki değişimlere bağlıdır (Mancianti ve diğerleri, 1988; Koutinas ve Koutinas, 2014). Lenfadenopati en erken ve yaygın bulgulardan biridir. Popliteal, preskapular ve submaksiller lenf düğümlerinin sıklıkla etkilendiği tespit edilmiştir (Lima ve diğerleri, 2004). Dermatolojik bulgular daha geç görülmekle birlikte, köpeklerin



yaklaşık %90'ında çeşitli deri lezyonları gözlenir (Ferrer, 1988). Klasik dermatolojik bulgular arasında eksfoliyatif dermatit, nazal hiperkeratoz, nazal depigmentasyon ve onikogripoz bulunur (Roura ve diğerleri, 2013; Koutinas ve Koutinas, 2014; Ordeix ve diğerleri, 2017). Kanin VL'nin en önemli komplikasyonlarından biri olan böbrek hastalığı, proteinüriden kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Glomerülonefrit, genellikle böbreklerde immün kompleks birikimiyle ilişkilendirilir ve azotemi, hiperproteinemi ve hipoalbüminemi gibi biyokimyasal anormalliklere neden olur (Solano-Gallego ve diğerleri, 2009; Roura ve diğerleri, 2013). Kanin VL'deki hematolojik bozukluklar arasında anemi önemli bir yer tutar. Anemi, normositik/normokromik ve nonregeneratif karakterde olup, genellikle kronik inflamasyon, eritropoezdeki bozulmalar veya kemik iliği disfonksiyonuna bağlıdır (Ribeiro ve diğerleri, 2013). Anemi etiyolojisinde kanama, hemoliz, kronik böbrek yetmezliği, kemik iliği hipoplazisi veya aplazisi gibi faktörler rol oynayabilir. Özellikle, kronik böbrek yetmezliği, hastalığın ilerlemesinde ciddi bir komplikasyon olup mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir (Roura ve diğerleri, 2013). Köpeklerde hastalığa ilişkili olarak hipoalbünnemi şekillenebilir. Albümin seviyelerindeki azalma, glomerüler hasar veya karaciğer fonksiyon bozukluklarından kaynaklanabilir (Burillo ve diğerleri, 1994; Ribeiro ve diğerleri, 2013; Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Kanin Viseral Leishmaniasis'te kullanılan klinik evreleme sistemleri, hastalığın tanı ve tedavisini yönlendirmede önemli bir role sahiptir. LeishVet Sistemi, hastalığı fiziksel muayene bulgularına dayanarak dört evreye ayırır: Evre I (hafif), Evre II (orta; alt evre A ve B), Evre III (şiddetli) ve Evre IV (çok şiddetli). Bu sistem biyokimyasal, hematolojik ve bağışıklık parametreleriyle ilişkilidir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Kanin Leishmaniasis Çalışma Grubu (CLWG) Sistemi ise köpekleri maruz kalmış (Evre A), enfekte (Evre B), klinik olarak belirgin hasta (Evre C), şiddetli hasta (Evre D) ve tedaviye dirençli ya da nüks gösteren (Evre E) olarak sınıflandırır (Paltrinieri ve diğerleri, 2010; Roura ve diğerleri, 2013). Bağışıklık

yanıtı, enfeksiyonun seyri ve klinik bulgular üzerinde kritik bir rol oynar. *Leishmania* enfeksiyonuna karşı hücresel bağışıklık, T hücreleri aracılığıyla sağlanır ve IFN- $\gamma$  ile TNF- $\alpha$  üretimi koruyucu bağışıklıkta etkilidir. Buna karşın, Th2 sitokinlerinin aşırı üretimi ve IL-4 ile IL-10 gibi immünosupresif sitokinlerin varlığı, hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (Solano-Gallego, 2009; Koutinas ve Koutinas, 2014; Hosein ve diğerleri, 2017). Hastalığa karşı bazı köpek ırklarının duyarlılığı, genetik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Özellikle Slc11a1 geni ve MHC sınıf II polimorfizmleri, duyarlılığı etkileyen önemli faktörlerdir (Quinnell ve diğerleri, 2003; de Vasconcelos ve diğerleri, 2017). Bunun aksine, İbiza Tazısı gibi bazı ırklar daha dirençli olup bu durum hücresel bağışıklık yanıtlarının baskın olmasına bağlanmıştır (Vasconcelos ve diğerleri, 2017). Klinik yönetimde laboratuvar analizleri, tanı ve izlemde tamamlayıcı bir araç olarak kullanılmalıdır. Serum elektroferez profilindeki değişiklikler, plazma globulinlerinde artış ve albümin seviyelerindeki düşüş gibi parametreler, hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir (Ribeiro ve diğerleri, 2013; Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Ayrıca, enfeksiyona bağlı olarak oluşan immün kompleks birikimi, glomerüler hasar ve karaciğer disfonksiyonu gibi sistemik etkilerde, biyokimyasal anormalliklere neden olur (Ribeiro ve diğerleri, 2013). Kanin VL'de bulaşma döngüsünde asemptomatik köpeklerin rolü önemli bir tartışma konusudur. Bazı kanıtlar, yüksek cilt parazit yükü taşıyan az sayıda enfektif köpeğin bulaşmanın büyük kısmından sorumlu olabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, asemptomatik köpeklerin de enfektiviteye katkıda bulunabileceği, bu nedenle kontrol önlemlerinin hem semptomatik hem de asemptomatik köpekleri kapsamayı gerektiği düşünülmektedir (Laurenti ve diğerleri, 2013; Courtenay ve diğerleri, 2014).

## 6. Tanı

*Leishmania infantum* enfeksiyonunun kesin tanısı, genellikle laboratuvar yöntemlerine dayanır. Klinik bulgular ve klinik-patolojik anormallikler, KVL şüphesini doğururken, enfeksiyonun doğrulanması parazitolojik, moleküler ve serolojik yöntemlerle sağlanabilir. Parazitolojik yöntemler arasında mikroskopik inceleme ve kültür yer alır. Kemik iliği veya lenf bezi örneklerinde amastigotların boyalı preparatlar ile mikroskop altında gözlemi kesin tanı sağlar; ancak, bu yöntem hem deneyim hem de zaman gerektirir. Kemik iliği örneklerinde duyarlılık %52–85, lenf bezi aspiratlarında ise %52–58 arasında değişir (Pox ve Pox, 2018). Amastigotların dil, testis ve burun kitlelerinde ince iğne aspirasyonu ile gözlemlendiği bildirilmiştir (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler, formalinle sabitlenmiş parafinle gömülü dokularda kullanılabilir; ancak, bu yöntemler hem uzmanlık gerektirir hem de duyarlılık bakımından sınırlıdır (Maia ve Campino, 2008). Ayrıca, artefaktların amastigot olarak yanlış yorumlanma riski nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar oluşturabilir. Moleküler yöntemler, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), KVL tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar. PZR'nin avantajları arasında farklı biyolojik örneklerin analiz edilebilmesi (kemik iliği, lenf düğümleri, kan, deri biyopsisi, nazal ve konjunktival swap vb.) yer alır (Lombardo ve diğerleri, 2012; Corpas-López ve diğerleri, 2016). Real-time PZR (rtPZR), amplifikasyonun gerçek zamanlı olarak görselleştirilmesini sağlayarak kontaminasyon riskini azaltır ve kantitatif analiz imkânı sunar. Ancak rtPZR'nin tüm varyantlardan daha hassas olduğu söylenemez. Hastalığın tanısı için PZR'de kullanılan hedef DNA dizisi, tanı ve *Leishmania* türünün belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Minikirkül kinetoplast DNA (kDNA) ve ITS-1 ribozomal DNA hedefleri, yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayan yaygın kullanılan yöntemlerdir (Merino-Espinosa ve diğerleri, 2018). Nested PZR-RFLP gibi yöntemlerle *Leishmania*

türlerinin ayırt edilmesi mümkündür; ancak bu tekniklerin uygulanması zaman alıcıdır ve özel enzimler gerektirir (Merino-Espinosa ve diğerleri, 2018). Serolojik testler, KVL tanısında sıklıkla kullanılan dolaylı tanı yöntemleridir. İmmünofloresan antikor testi (IFAT), genellikle altın standart olarak kabul edilir ve yüksek duyarlılık (%90) ve özgüllük (%98) sağlar (Adel, 2016). IFAT dışında ELISA gibi enzim bağlantılı immünoassay teknikleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, serolojik testler *Trypanosoma spp.* gibi diğer parazitlerle çapraz reaksiyon riski taşır ve yanlış negatif sonuçlar verebilir (Ferreirave diğerleri, 2007; Lopes ve diğerleri, 2017). Son yıllarda immünokromatografik testler, hızlı ve pratik bir çözüm olarak klinik tanıda yer bulmuştur. Özellikle rK39 gibi rekombinant proteinlerin kullanıldığı testler, hem güvenilir sonuçlar sağlar hem de saha koşullarında uygulanabilir (Fraga ve diğerleri, 2016). Leishmaniasis tanısında entegre bir yaklaşım önemlidir. Klinik bulgular, geçmiş bilgiler ve laboratuvar analizlerinin bir arada değerlendirilmesi gereklidir. En sık görülen klinik bulgular arasında lenf nodu büyümesi, deri lezyonları, kilo kaybı, poliüri-polidipsi ve epistaksis yer alır. Fiziksel muayene ve tanısal görüntüleme, hepatosplenomegali gibi organ büyümelerinin saptanmasında yardımcı olur. Temel laboratuvar testleri (Tam kan sayımı, biyokimya, serum protein elektroforezi ve idrar tahlili), tanıyı destekleyen bilgiler sunar. İleri değerlendirme için moleküler ve serolojik yöntemlerin bir kombinasyonu önerilir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011). Leishmaniasis her yaştaki köpeği etkileyebilir; ancak, enfeksiyon prevalansı 3 yaş altı ve 8-10 yaş arası köpeklerde daha yüksektir (Alvar ve diğerleri, 2004). Bazı ırklar, örneğin Alman Çoban Köpeği ve Boxer, daha yüksek hastalık geliştirme riskine sahiptir (Abranches ve diğerleri, 1991; Sanchez-Robert ve diğerleri, 2005). Erkek köpeklerin dişilere göre daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiş olup, bu durum diğer türlerde de (örneğin Suriye hamsteri) gözlemlenmiştir (Travi ve diğerleri, 2002; Brandonisio ve diğerleri, 2016). Bir köpeğin endemik bir bölgede yaşayıp yaşamadığı veya bu bölgelere seyahat

öyküsü, vektörlere maruz kalma riskini değerlendirmede önemlidir. Ayrıca, kum sineği vektörlerine karşı önleyici uygulamaların gerçekleşme durumu ve köpeğin bağışıklık sistemini etkileyebilecek herhangi bir tedavi alıp almadığı araştırılmalıdır. Köpeğin geçmiş öyküsü kaydedilirken kilo kaybı, deri değişiklikleri, poliüri-polidipsi ve epistaksis gibi leishmaniasis ile uyumlu bulguların varlığı sorgulanmalıdır. Fiziksel muayene sırasında geniş bir klinik belirti yelpazesi tespit edilebilir ve hepatosplenomegali gibi bazı durumlar tanısal görüntüleme yöntemleriyle daha etkin bir şekilde saptanabilir (Slappendel, 1988; Ciaramella ve diğerleri, 1997; Koutinas ve diğerleri, 1999; Solano-Gallego ve diğerleri, 2001). Leishmaniasis şüphesi bulunan köpeklerde, uygun laboratuvar testleri mutlaka uygulanmalıdır. Tanıda temel testler tam kan sayımı, serum biyokimyasal analiz, serum protein elektroforezi ve idrar tahlilidir. Bu testler, hastalığa bağlı hematolojik ve biyokimyasal değişikliklerin saptanmasına olanak tanır (Slappendel, 1988; Ciaramella ve diğerleri, 1997; Koutinas ve diğerleri, 1999; Solano-Gallego ve diğerleri, 2001). Anemi, hiperproteinemia, hiperglobulinemi ve hipoalbüminemi gibi değişiklikler, leishmaniasis tanısında yönlendirici olabilir. Eğer bu temel testler hastalığı destekliyorsa, ileri testler (moleküler ve serolojik yöntemler gibi) uygulanabilir (Martinez-Subiela ve diğerleri, 2002; Bonfanti ve diğerleri, 2004; Rosypal ve diğerleri, 2005). Leishmaniasis tanısında hızlı ve doğru bir yaklaşım, prognozu iyileştirmek ve gereksiz ötenazi gibi yanlış uygulamalardan kaçınmak için kritik öneme sahiptir. Halk sağlığı açısından, özellikle Brezilya gibi endemik bölgelerde, serolojik pozitiflik köpeklerde eliminasyon programlarının uygulanması için bir kriter olarak kabul edilmektedir (Fraga ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, klinik tanının sadece laboratuvar testlerine değil, aynı zamanda klinik bulgulara, geçmişe ve epidemiyolojik risk faktörlerine dayanması gereklidir. Köpeklerde leishmaniasis tanısında, parazitolojik, moleküler ve serolojik yöntemlerin avantaj ve sınırlamalarına göre birleştirilerek kullanılması gereklidir. Parazitolojik tanı, amastigotların lenf düğümü,

kemik iliği veya dalak gibi organlarda doğrudan gözlenmesine dayanır ve genellikle altın standart olarak kabul edilir. Lenf düğümleri ve kemik iliği aspiratlarının sitolojik değerlendirilmesi, Giemsa veya Panoptik yöntemlerle boyanarak kolayca yapılabilir; ancak duyarlılık organ ve örnek tipine göre değişiklik gösterir (Sundar ve Rai, 2002; Barrouin-Melo ve diğerleri, 2004). Histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler ise sitolojik mimari hakkında detaylı bilgiler sunarken, moleküler analizler için biyopsilerde örnekler kullanılabilir (Paltrinieri ve diğerleri, 2016). Moleküler teknikler, özellikle PZR ve rtPZR, tanıda yüksek duyarlılık sağlarken, farklı biyolojik örneklerden parazit yükünün kantitatif olarak belirlenmesine olanak tanır (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011; Corpas-Lopez ve diğerleri, 2016; Silva ve diğerleri, 2017). Bu yöntemler, serolojik testlerle birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırır. Hastalığın tanısı, semptomların hafif olduğu erken dönemlerde yapılmalıdır. Bu durum hem prognozu iyileştirmek hem de zoonotik bulaşı önlemek için önemlidir. Entegre bir tanısal yaklaşım, köpeğin klinik bulgusu, geçmiş öyküsü, fiziksel muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarına dayanarak oluşturulmalıdır. Klinik bulguların geniş ve heterojen yapısı göz önüne alındığında, lenfadenomegali ve deri lezyonları gibi yaygın bulgular, tanıda ilk ipuçlarını sağlayabilir. Kanın Viseral Leishmaniasis, karmaşık bir tanısal süreç gerektiren, zoonotik riski yüksek ve multisistemik bir hastalıktır. Parazitolojik, moleküler ve serolojik yöntemlerin bir arada değerlendirilmesi, doğru tanı koymanın temel taşı oluşturur. Moleküler yöntemler, özellikle PZR tabanlı teknikler, tanı hassasiyetini artırırken, hızlı immünokromatografik testler pratik saha uygulamaları için uygundur. Ancak, klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik verilerin bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi, yanlış tanılardan kaçınılması ve prognozun iyileştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

## 7. Sağaltım

Köpek VL'in sağaltımında en temel amaç, köpeklerin yaşam kalitesini artırmak ve yaşam süresini uzatmak, klinik semptomları hafifletmek, köpeğin bağışıklık sistemini destekleyerek nüksleri önlemek ve parazit yükünü azaltarak hastalığın yayılmasını engellemektir (Noli ve diğerleri, 2014). Kanin VL'in zoonotik boyutu, sağaltım sürecinde ayrı bir önem taşır; çünkü sağaltımı yapılmayan köpekler vektör sinekler aracılığıyla parazitin insanlar dahil diğer türlere bulaşmasına neden olabilir. Sağaltım, genellikle köpeğin bağışıklık durumuna ve hastalığın evresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ancak, steril bir sağaltımın sağlanması son derece zordur. Köpeklerde VL'nin sağaltımı, insanlardaki VL'ye yönelik sağaltımına benzediği, ancak bu hayvanlarda kullanılan ilaçların ve protokollerin farklılık gösterdiği bilinmektedir. Latin Amerika'da KVL sağaltımı yaygın olarak uygulanmamaktadır ancak bu bölgelerde tanı konulan köpeklerin itlaf edilmesi önerilir (Marcondes ve Day, 2019). Brezilya gibi bazı ülkelerde ise, 2017 yılına kadar sağaltım yasağı uygulanmışken, miltefosinin onaylanmasıyla köpeklerin sağaltımına yönelik politikalar değişmiştir. Kanin VL'nin klinik seyri, hastalığın şiddetine bağlı olarak farklı evrelere ayrılabilir. Solano-Gallego ve arkadaşlarının (2011) önerdiği sınıflandırmaya göre hastalık dört evrede değerlendirilir:

- Evre I (asemptomatik veya hafif hastalık): Bu evrede köpeklerde genellikle belirgin klinik semptomlar görülmez. Sağaltıma gerek duyulmayabilir ya da yalnızca allopurinol gibi düşük toksisiteli bir ilaç kullanılabilir.
- Evre II (orta şiddette hastalık): Orta derecede klinik belirtileri olan köpeklerde allopurinol, antimon bileşikleri veya miltefosin kombinasyonu önerilmektedir. Bu kombinasyonlar klinik bulguları azaltmada oldukça etkilidir.

- Evre III (kronik böbrek hastalığı ile ilişkili şiddetli hastalık): Bu evrede, böbrek yetmezliği gelişmiş olabileceğinden sağaltım daha karmaşık hale gelebilir. Antimon bileşikleri veya miltefosin, böbrek fonksiyonlarını daha fazla bozmamak adına dikkatle kullanılmalıdır.
- Evre IV (nefrotik sendrom ve çok şiddetli hastalık): Bu evre, genellikle en şiddetli klinik durumları içerir. Böbrek yetmezliği riski yüksek olduğu için allopurinol gibi daha düşük toksisiteye sahip ilaçlar tercih edilir (Solano-Gallego ve diğerleri, 2011).

Sağaltım sırasında hastalığın evresine uygun protokol belirlenmesi önemlidir. Özellikle Evre III ve IV'deki köpeklerde böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmeli ve klinik müdahaleler hastanın durumuna göre adapte edilmelidir. Allopurinol, KVL sağıltımında en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir ve leishmaniostatik özellikleri sayesinde hem semptomatik hem de asemptomatik köpeklerde etkili bir şekilde uygulanabilir. Bu ilaç, hipoksantin analogu olarak pürin metabolizmasını bozarak ksantin oksidazı inhibe eder. Genellikle düşük toksisiteye sahip olduğu için kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde de güvenle kullanılabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kullanımı ksantinüri ve ürolitiazis gibi yan etkilere neden olabilir; bu durum düzenli takip gerektirir (Torres ve diğerleri, 2011). Ayrıca, son çalışmalar allopurinol direncinin, S-adenozilmetiyonin sentetaz enziminde meydana gelen genetik değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermiştir (Yasur-Landau ve diğerleri, 2017). Bu durum, gelecekte tedavi protokollerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir. Antimon bileşikleri (meglumin antimoniyat ve sodyum stiboglukonat), Akdeniz ülkelerinde birinci basamak sağaltım olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, Leishmania parazitlerinin metabolik süreçlerini bozarak etkili olur. Ancak, hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri nedeniyle kullanımları dikkat gerektirir. Antimon bileşiklerinin allopurinol ile kombinasyonu, sağaltım etkinliğinin artırılmasına ve toksik etkilerin azaltılmasına



yardımcı olur (Miret ve diğerleri, 2021). Ayrıca, allopurinolün toksik etkilerinin azaltılmasında nanoenkapsülasyon teknikleriyle ilaçların hedef dokuya daha etkili bir şekilde ulaşması sağlanabilir (Dos Santos ve diğerleri, 2020; Ortega ve diğerleri, 2022). Miltefosin, KVL sağaltımında kullanılan ilk oral antileishmanial ilaçtır. Bu ilaç, lipid bağlanması ve apoptozu tetikleyerek parazit üzerinde etkili olur. Allopurinol ile kombinasyon halinde kullanıldığında klinik semptomların düzelmesinde ve parazit yükünün azaltılmasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Dos Santos ve diğerleri, 2019, Pasa ve diğerleri, 2005). Paromomisin ise mitokondriyi hedef alarak etki gösteren bir aminoglikozit antibiyotiktir. Bu ilaç genellikle antimony bileşikleri ve allopurinol ile kombinasyon halinde kullanılır, ancak etkinlik düzeyi diğer sağaltımlara kıyasla daha düşüktür (Hirokawa ve diğerleri, 2007). Domperidon, KVL tedavisinde hem koruyucu hem de sağaltım amaçlı bir ajan olarak kullanılabilir. Prolaktin seviyelerini artırarak Th1 ağırlıklı bağışıklık yanıtını destekler. Bu ilacın, enfeksiyonu kontrol altına almak için bağışıklık sistemini güçlendirdiği gösterilmiştir (Gómez-Ochoa ve diğerleri, 2009; Atasoy, 2011). Ayrıca, D vitamini takviyesi ve anti-IL10 gibi immünoterapiler bağışıklık sistemini modüle etmek için umut verici seçeneklerdir (Rodriguez-Cortes ve diğerleri, 2017; de Oliveira Cardoso ve diğerleri, 2022). Erdoğan ve diğerlerinin (2019) yaptığı çalışmada Kanin viseral leishmaniasisli hastalarda D vitamini eksikliği ve buna bağlı olarak gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyon ve koagülasyon bozuklukları, hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını bildirmektedirler (Erdoğan ve diğerleri, 2019). Kanin VL sağaltımında başarı sağlamak için düzenli takip kritik öneme sahiptir. İlk bir ay boyunca tam kan sayımı, biyokimyasal analiz ve idrar tahlili yapılmalı, ardından sağaltım süresine göre 3-4 ayda bir kontroller devam etmelidir. Klinik iyileşme sonrası köpeğin durumu 6-12 ayda bir izlenmelidir. Antikor titreleri ve parazit yükü ölçümleri, nükslerin önlenmesi ve sağaltımın etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanışlıdır (Roura ve diğerleri, 2013). Kanin VL sağaltımında mevcut protokoller, yaşam

kalitesini artırma ve parazit yükünü azaltma konusunda etkili olmakla birlikte, tamamen sterilize edici sağaltım başarısını sağlamak zordur. Araştırmalar, nanoenkapsülasyon teknikleri, immünoterapiler ve yeni ilaç kombinasyonlarının geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu yenilikler, gelecekte daha güvenli ve etkili tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasını sağlayabilir.

## 8. Koruma ve Kontrol

*Leishmania infantum*'un bilinen tek vektörleri, *Phlebotomus* cinsine ait tatarcık sinekleridir. Bu nedenle, vektör yoğunluğunu ve vektöryel fonksiyonu azaltmaya odaklanan stratejiler, KVL enfeksiyonunu önlemede temel bir rol oynar (Apostolopoulos ve diğerleri, 2018). Akdeniz Avrupa'sında yapılan çalışmalar, deltametrim, flumetrim, fipronil ve permetrim içeren repellentlerin yaygın olarak kullanıldığını ve bu ürünlerin genellikle spot-on pipet uygulamalarıyla tasmalar şeklinde birleştirildiğini göstermektedir. Özellikle deltametrim ve permetrimin *P. perniciosus*'a karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, bu ajanların tüm leishmaniasis vektörlerine duyarlılığını değerlendirmek için daha fazla çalışma ve standart prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır (de Almeida Rocha ve diğerleri, 2021; Molina ve Jiménez, 2022).

- Kimyasal Repellentler: Repellentler, KVL kontrolünde en yaygın kullanılan koruyucu yöntemlerden biridir. Deltametrim, flumetrim ve permetrim gibi piretroidler, insektisit/repellent etkileri sayesinde hem tatarcık yoğunluğunu azaltır hem de köpekleri korur. Yunanistan'da yapılan bir çalışma, deltametrim bazlı ürünlerin *P. perfiliewi*'ye karşı etkili olduğunu ve ultra düşük hacimli püskürtme yöntemi ile uzun vadeli avantajlar sağladığını göstermiştir (Chaskopoulou ve diğerleri, 2018). Ancak piretroidlere uzun süreli maruz kalma, *P. papatasi* ve *P. tobbi* gibi türlerde direnç gelişimine neden olmuştur (Karakus ve diğerleri, 2017).

- Doğal Repellentler: Böcek ilaçlarının çevresel toksik etkileri, doğal kökenli repellentlerin bir alternatif olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Ancak bu bileşiklerin çoğu yalnızca *in vitro* ortamda test edilmiş ve etkileri genellikle kısa süreli olmuştur (Pugliese ve diğerleri, 2021). Bu nedenle, repellentlerin etkinliğini artırmak için sürdürülebilir formülasyonların geliştirilmesi gerekmektedir (Pugliese ve diğerleri, 2021).
  - Aşılama ve İmmünolojik Koruma: Aşılamanın, vektör kontrolüne ek olarak uygulanması, enfeksiyonu önlemede ikinci basamak bir strateji olarak değerlendirilir. Ancak, mevcut aşuların yalnızca kısmi koruma sağladığı ve enfekte köpeklerin tanısını karmaşık hale getirdiği bilinmektedir. Örneğin, Canileish® aşısı sonrası üretilen antikolar, serolojik testlerin sonuçlarını etkileyerek doğal enfekte köpeklerin tespit edilmesini zorlaştırabilir (Montoya ve diğerleri, 2021). Grimaldi ve ark. (2017), KVL'li aşılanmış köpeklerde farklı bir izotip bağışıklık yanıtı tespit etmiş ve bunun enfekte köpekleri aşıli köpeklerden ayırt etmede kullanılabileceğini önermiştir (Grimaldi ve diğerleri, 2017).
  - Hücresel Bağışıklık Yanıtı: Hücresel bağışıklık yanıtı (Th1 tipi), IFN- $\gamma$ , IL-12 ve TNF- $\alpha$  üretimini tetikleyerek hastalığın ilerlemesini kontrol etmeye yardımcı olur. Buna karşın, Th2 tipi yanıt IL-4 ve IL-5 üretimiyle ilişkilidir ve hastalığın ilerlemesine neden olur (Palatnik-de-Sousa ve diğerleri, 2012; Moreno, 2019). Bu bağışıklık yanıtları arasındaki denge, hem hastalığın seyrini hem de aşuların etkinliğini doğrudan etkiler.
- Ticari Aşular: Günümüzde KVL'ye karşı kullanılan dört ticari aşı bulunmaktadır:
- Leishmune®: *L. donovani* fukoz-mannoz ligandı (FML) bazlı bir aşıdır. Ancak, düşük etkinlik nedeniyle Brezilya'da geri çekilmiştir.

- Leish-Tec®: *L. donovani* amastigot A2 rekombinant antijeninden oluşur ve Brezilya'da yetkilendirilmiştir. IFN- $\gamma$  seviyelerini artırdığı ve IL-10'u baskıladığı rapor edilmiştir (Velez ve Gallego, 2020).
- CaniLeish®: Avrupa'da lisanslanan ilk aşıdır ve *L. infantum* ekstre-sekresyon proteinlerini (LiESP) içerir. Etkinliği sınırlı olup, koruma oranı yaklaşık %25-68 arasında değişmektedir (Calzetta ve diğerleri, 2020)
- Letifend®: *L. infantum* proteininin şimerik formülasyonuna dayalı bir aşıdır ve Avrupa'da kullanılmaktadır. Etkinlik oranı %72 olarak bildirilmiştir, ancak bu sonuçlar tartışmalıdır (Reguera ve diğerleri, 2016).

Profilaktik Stratejiler ve Davranışsal Önlemler: Köpek VL'nin önlenmesinde vektör-köpek etkileşimini sınırlandırmak ve kum sineklerinin yaşam alanlarını azaltmak hayati öneme sahiptir. Bu stratejiler arasında:

- Köpeklerin kum sineği yoğunluğunun yüksek olduğu saatlerde kapalı alanlarda tutulması,
- Barınaklarda ince ağılı perdelerin kullanılması,
- Organik peridomik materyalin ortadan kaldırılması yer alır.

Ayrıca, spot-on formülasyonlar veya yakalıklar(tasma) gibi ürünlerin düzenli kullanımı, köpekleri hem enfeksiyon riskinden hem de vektörlerle temastan korur (Otranto ve diğerleri, 2010; Davoust ve diğerleri, 2013; Brianti ve diğerleri, 2014). Köpek VL'nin önlenmesi ve kontrolü için en etkili yöntem, insektisit/repellent kullanımının aşılamayla birleştirilmesidir. Mevcut aşılardan etkinliği sınırlı olsa da hücresel bağışıklık yanıtını destekleyen yeni nesil aşılardan geliştirilmesi bu alanda önemli bir ilerleme sağlayabilir. Ek olarak, doğal kökenli repellentlerin geliştirilmesi ve kum sinekleri beslenme davranışlarını hedef alan yenilikçi yaklaşımlar, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için umut vadetmektedir.

## KAYNAKÇA

- Abbehusen M.M.C., Almeida V.D.A., Solca M.D.S., Pereira L.D.S., Costa D.J., Gil-Santana L., Bozza P.T., Fraga D.B.M., Veras P.S.T., Dos-Santos W.L.C., et al. Clinical and immunopathological findings during long term follow-up in *Leishmania infantum* experimentally infected dogs. *Sci. Rep.* 2017;7:15914.
- Abranches P, Silva-Pereira MCD, Conceição-Silva F, et al. Canine leishmaniasis: pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *J Parasitol* 1991;77:557–561.
- Acardi, S.A.; Liotta, D.J.; Santini, M.S.; Romagosa, C.M.; Salomón, O.D. Detection of *Leishmania infantum* in Naturally Infected *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and *Canis Familiaris* in Misiones, Argentina: The First Report of a PCR-RFLP and Sequencing-Based Confirmation Assay. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2010, 105, 796–799.
- Adel, A.; Abatih, E.; Speybroeck, N.; Soukehal, A.; Bouguedour, R.; Boughalem, K.; Bouhbal, A.; Djerbal, M.; Saegerman, C.; Berkvens, D. Estimation of Canine *Leishmania* Infection Prevalence in Six Cities of the Algerian Littoral Zone Using a Bayesian Approach. *PLoS ONE* 2015, 10, e0117313.
- Adel, A.; Berkvens, D.; Abatih, E.; Soukehal, A.; Bianchini, J.; Saegerman, C. Evaluation of Immunofluorescence Antibody Test Used for the Diagnosis of Canine Leishmaniasis in the Mediterranean Basin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016, 11, e0161051.
- Afshar, M.J.A.; Sharifi, I.; Bamorovat, M.; Mohebbali, M.; Bahreini, M.S.; Naderi, A. Canine Visceral Leishmaniasis; A Seroepidemiological Survey in Jiroft District, Southern Kerman Province, Southeastern Iran in 2015. *Iran. J. Parasitol.* 2018, 13, 67–71.
- Alemayehu, B.; Alemayehu, M. Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host. *Health Sci. J.* 2017, 11, 1.
- Alvar J., Canavate C., Molina R., Moreno J., Nieto J. Canine leishmaniasis. *Adv. Parasitol.* 2004;57:1–88.

- Alvar, J.; Vélez, I.D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; den Boer, M. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE* 2012, 7, e35671.
- Alves, F.; Bilbe, G.; Blesson, S.; Goyal, V.; Monnerat, S.; Mowbray, C.; Muthoni Ouattara, G.; Pécou, B.; Rijal, S.; Rode, J.; et al. Recent Development of Visceral Leishmaniasis Treatments: Successes, Pitfalls, and Perspectives. *Clin. Microbiol. Rev.* 2018,31, e00048-18.
- Aoun, O.; Mary, C.; Roqueplo, C.; Marié, J.-L.; Terrier, O.; Leveuge, A.; Davoust, B. Canine Leishmaniasis in South-East of France: Screening of *Leishmania infantum* Antibodies (Western Blotting, ELISA) and Parasitaemia Levels by PCR Quantification. *Vet. Parasitol.* 2009, 166, 27–31.
- Apostolopoulos, N.; Mitropoulou, A.; Thom, N.; Moritz, A. Update on Therapy and Prevention of Canine Leishmaniasis. *Tierarztl. Praxis. Ausg. K Kleintiere/Heimtiere* 2018, 46, 315–322.
- Atasoy, A. (2011). Köpek visceral leishmaniasisin sağaltımında Allopurinol ve Domperidon'un kombine kullanımının etkinliği (Doktora Tezi). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.
- Baneth, G.; Dank, G.; Keren-Kornblatt, E.; Sekeles, E.; Adini, I.; Eisenberger, C.L.; Schnur, L.F.; King, R.; Jaffe, C.L. Emergence of Visceral Leishmaniasis in Central Israel. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998, 59, 722–725.
- Barón, S.D.; Morillas-Márquez, F.; Morales-Yuste, M.; Díaz-Sáez, V.; Irigaray, C.; Martín-Sánchez, J. Risk Maps for the Presence and Absence of *Phlebotomus Perniciosus* in an Endemic Area of Leishmaniasis in Southern Spain: Implications for the Control of the Disease. *Parasitology* 2011, 138, 1234–1244.
- Barrouin-Melo S. M., Larangeira D. F., Trigo J., Aguiar P. H. P., Dos-Santos W. L. C., and Pontes-De-Carvalho L., Comparison between splenic and lymph node aspirations as sampling methods for the parasitological detection of *Leishmania chagasi* infection in dogs, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* (2004) 99, no. 2, 195–197.

- Bia, T.; Sanchez, C.; Zait, H.; Kouidri, M.; Mabrouk, S.K.; Nieto, J.; Ammar, S.S.M.; Moreno, J.; Ahlem, B.N. Diagnosis and Prevalence of Canine Leishmaniasis in the Atlas Shepherd Dog. *Vet. Parasitol. Reg. Stud. Rep.* 2022, 36, 100787.
- Bonfanti U, Zini E, Minetti E, et al. A. Free light-chain proteinuria and normal renal histopathology and function in 11 dogs exposed to *Leishmania infantum*, *Ehrlichia canis*, and *Babesia canis*. *J Vet Intern Med* 2004;18:618–624.
- Bouattour, A.; Amri, A.; Belkhiria, J.A.; Rhim, A.; Fezaa, O.; Gantier, J.-C.; M'ghirbi, Y. Canine Leishmaniosis in Tunisia: Growing Prevalence, Larger Zones of Infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021, 15, e0009990.
- Brachelente C., Muller N., Doherr M.G., Sattler U., Welle M. Cutaneous leishmaniasis in naturally infected dogs is associated with a T helper-2-biased immune response. *Vet. Pathol.* 2005;42:166–175.
- Brandonisio O, Carelli G, Ceci L, et al. Canine leishmaniasis in the Gargano promontory (Apulia, South Italy). *Eur J Epidemiol* 1992;8:273–276.
- Brianti E., Gaglio G., and Napoli E., Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%)/flumethrin (4.5%) collar for the prevention of canine leishmaniasis, *Parasites & Vectors.* (2014) 7, no. 327.
- Burillo F. L., Pérez F. M. G., Lieza J. P., Fabián M. C. A., and Pérez F. M. G., Iron status and anemia in canine leishmaniasis, *Revue Médecine Vétérinaire.* (1994) 145, no. 3, 171–176.
- Burza, S.; Croft, S.L.; Boelaert, M. Leishmaniasis. *Lancet* 2018, 392, 951–970.
- Calzetta, L.; Pistocchini, E.; Ritondo, B.L.; Roncada, P.; Palma, E.; di Cave, D.; Mattei, M.; Britti, D. Immunoprophylaxis Pharmacotherapy against Canine Leishmaniosis: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Vaccines Approved in European Union. *Vaccine* 2020, 38, 6695–6703.
- Carrillo, E.; Moreno, J. Cytokine Profiles in Canine Visceral Leishmaniasis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2009, 128, 67–70.

- Carrillo, E.; Moreno, J.; Cruz, I. What Is Responsible for a Large and Unusual Outbreak of Leishmaniasis in Madrid? *Trends Parasitol.* 2013, 29, 579–580.
- Chargui, N.; Haouas, N.; Gorcii, M.; Lahmar, S.; Guesmi, M.; Ben Abdelhafidh, A.; Mezhoud, H.; Babba, H. Use of PCR, IFAT and in Vitro Culture in the Detection of *Leishmania infantum* Infection in Dogs and Evaluation of the Prevalence of Canine Leishmaniasis in a Low Endemic Area in Tunisia. *Parasite* 2009, 16, 65–69.
- Chaskopoulou, A.; Miaoulis, M.; Kashefi, J. Ground Ultra Low Volume (ULV) Space Spray Applications for the Control of Wild Sand Fly Populations (Psychodidae: Phlebotominae) in Europe. *Acta Trop.* 2018, 182, 54–59.
- Ciaramella P, Oliva G, Luna RD, et al. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Rec* 1997;141:539-543.
- Corpas-López, V.; Merino-Espinosa, G.; Acedo-Sánchez, C.; Díaz-Sáez, V.; Morillas-Márquez, F.; Martín-Sánchez, J. Hair Parasite Load as a New Biomarker for Monitoring Treatment Response in Canine Leishmaniasis. *Vet. Parasitol.* 2016, 223, 20–25.
- Corpas-López, V.; Merino-Espinosa, G.; Acedo-Sánchez, C.; Díaz-Sáez, V.; Morillas-Márquez, F.; Martín-Sánchez, J. Hair Parasite Load as a New Biomarker for Monitoring Treatment Response in Canine Leishmaniasis. *Vet. Parasitol.* 2016, 223, 20–25.
- Costa F.A., Goto H., Saldanha L.C., Silva S.M., Sinhorini I.L., Silva T.C., Guerra J.L. Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. *Vet. Pathol.* 2003;40:677–684.
- Courtenay O., Carson C., Calvo-Bado L., Garcez L. M., and Quinnell R. J., Heterogeneities in *Leishmania infantum* infection: using skin parasite burdens to identify highly infectious dogs, *PLOS Neglected Tropical Diseases.* (2014) 8, no. 1
- Dantas-Torres, F.; Solano-Gallego, L.; Baneth, G.; Ribeiro, V.M.; de Paiva-Cavalcanti, M.; Otranto, D. Canine Leishmaniosis in the Old and New Worlds: Unveiled Similarities and Differences. *Trends Parasitol.* 2012, 28, 531–538.



- Davoust B., Roqueplo C., Parzy D., Watier-Grillot S., and Marié J.-L., A twenty-year follow-up of canine leishmaniosis in three military kennels in southeastern France, *Parasites & Vectors*. (2013) 6, no. 1, article 323, <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-323>, 2-s2.0-84887383168.
- Day, M.J. Immunoglobulin G Subclass Distribution in Canine Leishmaniosis: A Review and Analysis of Pitfalls in Interpretation. *Vet. Parasitol.* 2007, 147, 2–8.
- Day, M.J. The immunopathology of canine vector-borne diseases. *Parasit Vectors* 2011, 4, 48.
- de Almeida Rocha, D.; da Costa, L.M.; Pessoa, G.D.Á.C.; Obara, M.T. Methods for Detecting Insecticide Resistance in Sand Flies: A Systematic Review. *Acta Trop.* 2021, 213, 105747.
- De Araújo, V.E.M.; Pinheiro, L.C.; Almeida, M.C.D.M.; Menezes, F.C.D.; Morais, M.H.F.; Reis, I.A.; Assunção, R.M.; Carneiro, M. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013, 7, e2540.
- DE Brito T., Hoshino-Shimizu S., Neto V.A., Duarte I.S., Penna D.O. Glomerular involvement in human kala-azar. A light, immunofluorescent, and electron microscopic study based on kidney biopsies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1975;24:9–18.
- de Oliveira Cardoso, J.M.; de Brito, R.C.F.; Mathias, F.A.S.; Reis, L.E.S.; Vieira, J.F.P.; Ostolin, T.L.V.D.P.; de Andrade, H.M.; Ramos, G.S.; Frézard, F.; de Oliveira Aguiar-Soares, R.D.; et al. Comparative Evaluation of Meglumine Antimoniate Encapsulated in a Mixture of Conventional and PEGylated Liposomes and Immunotherapy Using an Anti-Canine IL-10 Receptor-Blocking Monoclonal Antibody on Canine Visceral Leishmaniasis. *Mol. Immunol.* 2022, 141, 70–78.
- de Vasconcelos T. C. B., Furtado M. C., Belo V. S., Morgado F. N., and Figueiredo F. B., Canine susceptibility to visceral leishmaniasis: A systematic review upon genetic aspects, considering breed factors and immunological concepts, *Infection, Genetics and Evolution*. (2017) 2-s2.0-85030848398

- Deane, L.M. Leishmaniose Visceral No Brasil. Estudos Sobre Reservatórios e Transmissores Realizados No Estado do Ceará. Ph.D. Thesis, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, 1956.
- Deane, L.M.; Deane, M.P. Visceral Leishmaniosis in Brazil. Geographical Distribution and Transmission. *Rev. Inst. Med. Trop.* 1962, 4, 198–212.
- Deplazes, P.; Smith, N.C.; Arnold, P.; Lutz, H.; Eckert, J. Specific IgG1 and IgG2 Antibody Responses of Dogs to *Leishmania infantum* and Other Parasites. *Parasite Immunol.* 1995, 17, 451–458.
- Dereure, J.; Boni, M.; Pratlong, F.; el Hadi Osman, M.; Bucheton, B.; el-Safi, S.; Feugier, E.; Musa, M.K.; Davoust, B.; Dessein, A.; et al. Visceral Leishmaniasis in Sudan: First Identifications of *Leishmania* from Dogs. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2000, 94, 154–155.
- Dereure, J.; El-Safi, S.H.; Bucheton, B.; Boni, M.; Kheir, M.M.; Davoust, B.; Pratlong, F.; Feugier, E.; Lambert, M.; Dessein, A.; et al. Visceral Leishmaniasis in Eastern Sudan: Parasite Identification in Humans and Dogs; Host-Parasite Relationships. *Microbes Infect.* 2003, 5, 1103–1108.
- Díaz-Regañón, D.; Roura, X.; Suárez, M.L.; León, M.; Sainz, Á. Serological Evaluation of Selected Vector-Borne Pathogens in Owned Dogs from Northern Spain Based on a Multicenter Study Using a Commercial Test. *Parasit. Vectors* 2020, 13, 301.
- Díaz-Sáez, V.; Merino-Espinosa, G.; Morales-Yuste, M.; Corpas-López, V.; Pratlong, F.; Morillas-Márquez, F.; Martín-Sánchez, J. High Rates of *Leishmania infantum* and *Trypanosoma Nabiasi* Infection in Wild Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*) in Sympatric and Syntrophic Conditions in an Endemic Canine Leishmaniasis Area: Epidemiological Consequences. *Vet. Parasitol.* 2014, 202, 119–127.
- Dos Santos Nogueira, F.; Avino, V.C.; Galvis-Ovallos, F.; Pereira-Chioccola, V.L.; Moreira, M.A.B.; Romariz, A.P.P.L.; Molla, L.M.; Menz, I. Use of Miltefosine to Treat Canine Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum* in Brazil. *Parasites Vectors* 2019, 12, 79.

- Dos Santos, C.C.P.; Ramos, G.S.; De Paula, R.C.; Faria, K.F.; Moreira, P.O.L.; Pereira, R.A.; Melo, M.N.; Tafuri, W.L.; Demicheli, C.; Ribeiro, R.R.; et al. Therapeutic Efficacy of a Mixed Formulation of Conventional and PEGylated Liposomes Containing Meglumine Antimoniate, Combined with Allopurinol, in Dogs Naturally Infected with *Leishmania infantum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 64, e00234-20.
- Erdogan, Hasan, Kerem Ural, and Serdar Pasa. "Relationship between mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and vitamin D deficiency in canine visceral leishmaniasis." (2019): 493-496.
- Erdogan, S., Erdogan, H., Pasa, S., & Ural, K. P-wave dispersion and renal biomarkers in canine visceral leishmaniasis stage III and IV infected dogs." (2020): 111-115.
- Ferreira E. D. C., de Lana M., Carneiro M., Reis A. B., Paes D. V., Silva E. S. D., Schallig H., and Gontijo C. M. F., Comparison of serological assays for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in animals presenting different clinical manifestations, *Veterinary Parasitology.* (2007) 146, no. 3-4, 235–241, 2-s2.0-34247548321
- Foglia Manzillo, V.; Restucci, B.; Pagano, A.; Gradoni, L.; Oliva, G. Pathological Changes in the Bone Marrow of Dogs with Leishmaniosis. *Vet. Rec.* 2006, 158, 690–694.
- Fontes, J.L.M.; Mesquita, B.R.; Brito, R.; Gomes, J.C.S.; de Melo, C.V.B.; Dos Santos, W.L.C. Anti-*Leishmania infantum* Antibody-Producing Plasma Cells in the Spleen in Canine Visceral Leishmaniasis. *Pathogens* 2021, 10, 1635.
- Fraga D. B. M., Pacheco L. V., Borja L. S., Tuy P. G. D. S. E., Bastos L. A., Solcà M. D. S., Amorim L. D. A. F., and Veras P. S. T., The rapid test based on *Leishmania infantum* chimeric rK28 protein improves the diagnosis of canine visceral leishmaniasis by reducing the detection of false-positive dogs, *PLOS Neglected Tropical Diseases.* (2016) 10, no. 1, e0004333.
- Fraga, D.B.M.; Solcà, M.S.; Silva, V.M.G.; Borja, L.S.; Nascimento, E.G.; Oliveira, G.G.S.; Pontes-de-Carvalho, L.C.; Veras, P.S.T.; dos-Santos, W.L.C. Temporal Distribution of Positive Results of Tests for Detecting *Leishmania* Infection in Stray Dogs of an

- Endemic Area of Visceral Leishmaniasis in the Brazilian Tropics: A 13 Years Survey and Association with Human Disease. *Vet.Parasitol.* 2012, 190, 591–594.
- Gálvez, R.; Montoya, A.; Cruz, I.; Fernández, C.; Martín, O.; Checa, R.; Chicharro, C.; Migueláñez, S.; Marino, V.; Miró, G. Latest Trends in *Leishmania infantum* Infection in Dogs in Spain, Part I: Mapped Seroprevalence and Sand Fly Distributions. *Parasit. Vectors* 2020, 13, 204.
- Gizzarelli M., Fiorentino E., Ben Fayala N.E.H., Montagnaro S., Torras R., Gradoni L., Oliva G., Foglia Manzillo V. Assessment of circulating immune complexes during natural and experimental canine leishmaniasis. *Front. Vet. Sci.* 2020;7:273. doi: 10.3389/fvets.2020.00273.
- Gómez-Ochoa, P.; Castillo, J.A.; Gascón, M.; Zarate, J.J.; Alvarez, F.; Couto, C.G. Use of Domperidone in the Treatment of Canine Visceral Leishmaniasis: A Clinical Trial. *Vet. J.* 2009, 179, 259–263.
- Gonçalves, A.A.M.; Leite, J.C.; Resende, L.A.; Mariano, R.M.D.S.; Silveira, P.; Melo-Júnior, O.A.D.O.; Ribeiro, H.S.; de Oliveira, D.S.; Soares, D.F.; Santos, T.A.P.; et al. An Overview of Immunotherapeutic Approaches against Canine Visceral Leishmaniasis: What Has Been Tested on Dogs and a New Perspective on Improving Treatment Efficacy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019, 9, 427.
- Grano, F.G.; José, J.E.; Melo, G.D.; de Souza, M.S.; Lima, V.M.F.; Machado, G.F. Toll-like Receptors and Cytokines in the Brain and in Spleen of Dogs with Visceral Leishmaniosis. *Vet. Parasitol.* 2018, 253, 30–38.
- Grauer G.F. Glomerulonephritis. *Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim.* 1992;7:187–197.
- Grimaldi, G.; Teva, A.; Dos-Santos, C.B.; Santos, F.N.; Pinto, I.D.S.; Fux, B.; Leite, G.R.; Falqueto, A. Field Trial of Efficacy of the Leish-Tec® Vaccine against Canine Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum* in an Endemic Area with High Transmission Rates. *PLoS ONE* 2017, 12, e0185438.

- Guarga J.L., Moreno J., Lucientes J., Gracia M.J., Peribanez M.A., Alvar J., Castillo J.A. Canine leishmaniasis transmission: Higher infectivity amongst naturally infected dogs to sand flies is associated with lower proportions of T helper cells. *Res. Vet. Sci.* 2000;69:249–253.
- Guarga, J.L.; Lucientes, J.; Peribáñez, M.A.; Molina, R.; Gracia, M.J.; Castillo, J.A. Experimental Infection of *Phlebotomus perniciosus* and Determination of the Natural Infection Rates of *Leishmania infantum* in Dogs. *Acta Trop.* 2000, 77, 203–207.
- Harrat, Z.; Belkaid, M. Les Leishmanioses Dans l’Algérois. Données Épidémiologiques. In Proceedings of the 6ème Congrès International Francophone de Médecine Tropicale “Santé et Urbanisation en Afrique; Available online <https://pathexo.societemtsi.fr/documents/articles-bull/T96-3-DK42.pdf> (accessed on 10 July 2023).
- Harrus S., Day M.J., Waner T., Bark H. Presence of immune-complexes, and absence of antinuclear antibodies, in sera of dogs naturally and experimentally infected with *Ehrlichia canis*. *Vet. Microbiol.* 2001;83:343–349.
- Hassan, M.M.; Osman, O.F.; El-Raba’a, F.M.; Schallig, H.D.; Elnaiem, D.-E.A. Role of the Domestic Dog as a Reservoir Host of *Leishmania donovani* in Eastern Sudan. *Parasit. Vectors* 2009, 2, 26.
- Hirokawa, G.; Kaji, H.; Kaji, A. Inhibition of Antiassociation Activity of Translation Initiation Factor 3 by Paromomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 175–180.
- Hosein S., Blake D. P., and Solano-Gallego L., Insights on adaptive and innate immunity in canine leishmaniasis, *Parasitology.* (2017) 144, no. 1, 95–115.
- Idrissi, H.; Hakkour, M.; Duchateau, L.; Zanatta, R.; Kachani, M.; Azrib, R.; Daminet, S.; Kichou, F.; El Asatey, S.; Tazi, N.; et al. Canine Leishmaniasis in Morocco: A Descriptive Prospective Clinical Study. *Vet. Med. Int.* 2021, 2021, 6304127.

- Iniesta, L.; Gállego, M.; Portús, M. Immunoglobulin G and E Responses in Various Stages of Canine Leishmaniosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2005, 103, 77–81.
- Jeume, G. Un Cas de Leishmaniose Naturelle Généralisée Chez Le Chien Au Maroc. *Bulletin Société Pathol. Exot.* 1932, 25, 225–227.
- Kabbout, N.; Merzoug, D.; Chenchouni, H. Ecological Status of Phlebotomine Sandflies (Diptera: Psychodidae) in Rural Communities of Northeastern Algeria. *J. Arthropod Borne Dis.* 2016, 10, 24–38.
- Karakus, M.; Gocmen, B.; özbel, Y. Insecticide Susceptibility Status of Wild-Caught Sand Fly Populations Collected from Two Leishmaniasis Endemic Areas in Western Turkey. *J. Arthropod. Borne. Dis.* 2017, 11, 86.
- Kaye, P.M.; Beattie, L. Lessons from Other Diseases: Granulomatous Inflammation in Leishmaniasis. *Semin. Immunopathol.* 2016, 38, 249–260.
- Kost, W.D.O.; Pereira, S.A.; Figueiredo, F.B.; Mendes Junior, A.A.V.; Madeira, M.D.F.; Miranda, L.D.F.C.; de Oliveira, R.D.V.C.; Ferreira, L.C.; Morgado, F.N.; Menezes, R.C. Frequency of Detection and Load of Amastigotes in the Pancreas of Leishmania infantum-Seropositive Dogs: Clinical Signs and Histological Changes. *Parasites Vectors* 2021, 14, 321.
- Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Saridomichelakis MN, et al. Clinical consideration on canine leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989–1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35:376–383.
- Koutinas, A.F.; Koutinas, C.K. Pathologic Mechanisms Underlying the Clinical Findings in Canine Leishmaniasis Due to Leishmania infantum/Chagasi. *Vet. Pathol.* 2014, 51, 527–538.
- Kuhls, K.; Alam, M.Z.; Cupolillo, E.; Ferreira, G.E.M.; Mauricio, I.L.; Oddone, R.; Feliciangeli, M.D.; Wirth, T.; Miles, M.A.; Schönian, G. Comparative Microsatellite Typing of New World Leishmania infantum Reveals Low Heterogeneity among Populations and Its Recent Old World Origin. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011, 5, e1155.

- Laurenti M. D., Rossi C. N., Matta V. L. R. D., Tomokane T. Y., Corbett C. E. P., Secundino N. F. C., Pimenta P. F. P., and Marcondes M., Asymptomatic dogs are highly competent to transmit *Leishmania (Leishmania) infantum* chagasi to the natural vector, *Veterinary Parasitology*. (2013) 196, no. 3-4, 296–300.
- Le Rutte, E.A.; van der Wilt, L.S.; Bulstra, C.A.; Nieboer, D.; Kontoroupis, P.; de Vlas, S.J.; Richardus, J.H. Incidence and Geographical Distribution of Canine Leishmaniasis in 2016–2017 in Spain and France. *Vet. Parasitol. Reg. Stud. Rep.* 2021, 25,100613.
- Leta, S.; Dao, T.H.T.; Mesele, F.; Alemayehu, G. Visceral Leishmaniasis in Ethiopia: An Evolving Disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014, 8, e3131.
- Lima W. G., Michalick M. S. M., Melo M. N. D., Tafuri W. L., and Tafuri W. L., Canine visceral leishmaniasis: A histopathological study of lymph nodes, *Acta Tropica*. (2004) 92, no. 1, 43–53.
- Lombardo, G.; Pennisi, M.G.; Lupo, T.; Migliazzo, A.; Capri, A.; Solano-Gallego, L. Detection of *Leishmania infantum* DNA by Real-Time PCR in Canine Oral and Conjunctival Swabs and Comparison with Other Diagnostic Techniques. *Vet. Parasitol.* 2012, 184, 10–17.
- Lopes E. G., Sevá A. P., Ferreira F., Nunes C. M., Keid L. B., Hiramoto R. M., Ferreira H. L., Oliveira T. M. F. S., BIGotto M. F. D., Galvis-Ovallos F., Galati E. A. B., and Soares R. M., Serological and molecular diagnostic tests for canine visceral leishmaniasis in Brazilian endemic area: one out of five seronegative dogs are infected, *Epidemiology and Infection*. (2017) 1–9.
- Lukeš, J.; Mauricio, I.L.; Sch.nian, G.; Dujardin, J.-C.; Soteriadou, K.; Dedet, J.-P.; Kuhls, K.; Tintaya, K.W.Q.; Jirk ° u, M.;Chocholová, E.; et al. Evolutionary and Geographical History of the *Leishmania donovani* Complex with a Revision of Current Taxonomy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 9375–9380.
- Maia, C.; Campino, L. Methods for Diagnosis of Canine Leishmaniasis and Immune Response to Infection. *Vet. Parasitol.* 2008, 158, 274–287.

- Mancianti F., Gramiccia M., Gradoni L., and Pieri S., Studies on canine leishmaniasis control. 1. Evolution of infection of different clinical forms of canine leishmaniasis following antimonial treatment, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. (1988) 82, no. 4, 566–567, 2-s2.0-0023729736,
- Marcondes, M.; Day, M.J. Current Status and Management of Canine Leishmaniasis in Latin America. Res. Vet. Sci. 2019, 123, 261–272.
- Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, et al. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. Vet Rec 2002;150:241–244.
- Martín-Sánchez, J.; Acedo, C.; Muñoz-Pérez, M.; Pesson, B.; Marchal, O.; Morillas-Márquez, F. Infection by *Leishmania infantum* in Cats: Epidemiological Study in Spain. Vet. Parasitol. 2007, 145, 267–27.
- Martín-Sánchez, J.; Rodríguez-Granger, J.; Morillas-Márquez, F.; Merino-Espinosa, G.; Sampedro, A.; Aliaga, L.; Corpas-López, V.; Tercedor-Sánchez, J.; Aneiros-Fernández, J.; Acedo-Sánchez, C.; et al. Leishmaniasis Due to *Leishmania infantum*: Integration of Human, Animal and Environmental Data through a One Health Approach. Transbound. Emerg. Dis. 2020, 67, 2423–2434.
- Marty, P.; Izri, A.; Ozon, C.; Haas, P.; Rosenthal, E.; Del Giudice, P.; Godenir, J.; Coulibaly, E.; Gari-Toussaint, M.; Delaunay, P.; et al. A Century of Leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. Ann. Trop. Med. Parasitol. 2007, 101, 563–574.
- Matsumura K., Kazuta Y., Endo R., Tanaka K., Inoue T. Detection of circulating immune complexes in the sera of dogs infected with *Dirofilaria immitis*, by Clq-binding enzyme-linked immunosorbent assay. J. Helminthol. 1986;60:239–243.
- Maurício, I.L.; Stothard, J.R.; Miles, M.A. The Strange Case of *Leishmania chagasi*. Parasitol. Today 2000, 16, 188–189.
- McGwire, B.S.; Satoskar, A.R. Leishmaniasis: Clinical Syndromes and Treatment. QJM 2014, 107, 7–14.
- Medkour, H.; Laidoudi, Y.; Lafri, I.; Davoust, B.; Mekroud, A.; Bitam, I.; Mediannikov, O. Canine Vector-Borne Protozoa: Molecular and



- Serological Investigation for *Leishmania* spp., *Trypanosoma* spp., *Babesia* spp., and *Hepatozoon* spp. in Dogs from Northern Algeria. *Vet. Parasitol. Reg. Stud. Rep.* 2020, 19, 100353.
- Mendoza-Roldan, J.; Benelli, G.; Panarese, R.; Iatta, R.; Furlanello, T.; Beugnet, F.; Zatelli, A.; Otranto, D. *Leishmania infantum* and *Dirofilaria Immitis* Infections in Italy, 2009–2019: Changing Distribution Patterns. *Parasit Vectors* 2020, 13, 193.
- Merino-Espinosa, G.; Corpas-López, V.; Díaz-Sáez, V.; Morillas-Márquez, F.; Tercedor-Sánchez, J.; Azaña-Defez, J.M.; López-Hidalgo, J.; Aneiros-Fernández, J.; Martín-Sánchez, J. Cutaneous Leishmaniasis by *Leishmania Infantum*: Behind Granulomatous Lesions of Unknown Aetiology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018, 32, 117–124.
- Michalsky, É.M.; Rocha, M.F.; da Rocha Lima, A.C.V.M.; Fran.a-Silva, J.C.; Pires, M.Q.; Oliveira, F.S.; Pacheco, R.S.; dos Santos, S.L.; Barata, R.A.; Romanha, Á.J.; et al. Infectivity of Seropositive Dogs, Showing Different Clinical Forms of Leishmaniasis, to *Lutzomyia Longipalpis* Phlebotomine Sand Flies. *Vet. Parasitol.* 2007, 147, 67–76.
- Miguel, D.C.; Guarnier, D.C. Canine and Human Leishmaniasis: Disease Progression to Brazilian Urbanized Areas. *Int. J. Trop.Dis.* 2019, 2, 23.
- Miret, J.A.; Moreno, J.; Nieto, J.; Carter, K.C.; Mullen, A.B.; Ambros, L.; Rodríguez, C.; San Andrés, M.I.; González, F. Antileishmanial Efficacy and Tolerability of Combined Treatment with Non-Ionic Surfactant Vesicle Formulations of Sodium Stibogluconate and Paromomycin in Dogs. *Exp. Parasitol.* 2021, 220, 108033.
- Molina, R.; Amela, C.; Nieto, J.; San-Andrés, M.; González, F.; Castillo, J.A.; Lucientes, J.; Alvar, J. Infectivity of Dogs Naturally Infected with *Leishmania infantum* to Colonized *Phlebotomus perniciosus*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994, 88, 491–493.
- Molina, R.; Jiménez, M. Assessing the Susceptibility to Permethrin and Deltamethrin of Two Laboratory Strains of *Phlebotomus Perniciosus* from Madrid Region, Spain. *Acta Trop.* 2022, 231, 106453.

- Montoya, A.; Checa, R.; Marino, V.; Gálvez, R.; Portero, M.; De Mari, K.; Navarro, C.; Miró, G. Antibodies Elicited by the CaniLeish® Vaccine: Long-Term Clinical Follow-up Study of Dogs in Spain. *Parasitol. Res.* 2021, 120, 1471–1479.
- Morales-Yuste, M.; Morillas-Márquez, F.; Díaz-Sáez, V.; Barón-López, S.; Acedo-Sánchez, C.; Martín-Sánchez, J. Epidemiological Implications of the Use of Various Methods for the Diagnosis of Canine Leishmaniasis in Dogs with Different Characteristics and in Differing Prevalence Scenarios. *Parasitol. Res.* 2012, 111, 155–164.
- Moreno, J. Assessment of Vaccine-Induced Immunity Against Canine Visceral Leishmaniasis. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 168.
- Moreno, J.; Alvar, J. Canine Leishmaniasis: Epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol.* 2002, 18, 399–405.
- Nasereddin, A.; Baneth, G.; Schönian, G.; Kanaan, M.; Jaffe, C.L. Molecular Fingerprinting of *Leishmania infantum* Strains Following an Outbreak of Visceral Leishmaniasis in Central Israel. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 6054–6059.
- Nicolle, C.; Comte, C. Origine Canine Du Kala-Azar. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1908, 1, 299-301.
- Noli, C.; Saridomichelakis, M.N. An Update on the Diagnosis and Treatment of Canine Leishmaniosis Caused by *Leishmania infantum* (Syn. *L. Chagasi*). *Vet. J.* 2014, 202, 425–435.
- Nydegger U.E. Immune complex pathophysiology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1109:66–83.
- Ordeix L., Dalmau A., Osso M., Llull J., Montserrat-Sangrà S., and Solano-Gallego L., Histological and parasitological distinctive findings in clinically-lesioned and normal-looking skin of dogs with different clinical stages of leishmaniosis, *Parasites & Vectors.* (2017) 10, no. 1, article no. 121.
- Ordeix, L.; Montserrat-Sangrà, S.; Martínez-Orellana, P.; Baxarias, M.; Solano-Gallego, L. Toll-like Receptors 2, 4 and 7, Interferon-Gamma and Interleukin 10, and Programmed Death Ligand 1 Transcripts in Skin from Dogs of Different Clinical Stages of Leishmaniosis. *Parasites Vectors* 2019, 12, 575.

- Ortega, V.; Radaic, A.; de Jesus, M.B.; de Paula, E.; Giorgio, S. Improved Efficacy of Meglumine Antimoniate Incorporated in Anionic Liposomes against *Leishmania infantum* Infecting Canine Macrophages. *J. Pharm. Pharmacol.* 2022, 74, 896–904.
- Otranto D., de Caprariis D., Lia R. P., Tarallo V., Lorusso V., Testini G., Dantas-Torres F., Latrofa S., Diniz P. P. V. P., Mencke N., Maggi R. G., Breitschwerdt E., Capelli G., and Stanneck D., Prevention of endemic canine vector-borne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: A longitudinal field study, *Veterinary Parasitology.* (2010) 172, no. 3-4, 323–332.
- Ozbel, Y.; Oskam, L.; Ozensoy, S.; Turgay, N.; Alkan, M.Z.; Jaffe, C.L.; Ozcel, M.A. A Survey on Canine Leishmaniasis in Western Turkey by Parasite, DNA and Antibody Detection Assays. *Acta Trop.* 2000, 74, 1–6.
- Palatnik-de-Sousa, C.B. Vaccines for Canine Leishmaniasis. *Front. Immunol.* 2012, 3, 69.
- Paltrinieri S., Gradoni L., Roura X., Zatelli A., and Zini E., Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine leishmaniasis, *Veterinary Clinical Pathology.* (2016) 45, no. 4, 552–578.
- Paltrinieri S., Solano-Gallego L., Fondati A., Lubas G., Gradoni L., Castagnaro M., Crotti A., Maroli M., Oliva G., Roura X., Zatelli A., and Zini E., Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association.* (2010) 236, no. 11, 1184–1191.
- Parody N., Cacheiro-Llaguno C., Osuna C., Renshaw-Calderon A., Alonso C., Carnes J. Circulating immune complexes levels correlate with the progression of canine leishmaniosis in naturally infected dogs. *Vet. Parasitol.* 2019;274:108921.
- Pasa, S., Toz, S. O., Voyvoda, H., & Ozbel, Y. (2005). Clinical and serological follow-up in dogs with visceral leishmaniosis treated with allopurinol and sodium stibogluconate. *Veterinary parasitology*, 128(3-4), 243-249.
- Pérez-Ramírez, R.D.; Lugo-Vargas, R.; Petano-Duque, J.M.; Cruz-Méndez, J.S.; Rondón-Barragán, I.S. First Study on Microscopic and Molecular Detection of *Acanthocheilonema Reconditum* and

- Leishmania infantum* Coinfection in Dogs in Southwest Colombia. *Vet. World* 2023, 16, 94–103.
- Picón, Y.; Almario, G.; Rodríguez, V.; Garcia, N.V. Seroprevalence, Clinical, and Pathological Characteristics of Canine Leishmaniasis in a Central Region of Colombia. *J. Vet. Res.* 2020, 64, 85–94.
- Pinelli E., Killick-Kendrick R., Wagenaar J., Bernadina W., del Real G., Ruitenbergh J. Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. *Infect. Immun.* 1994;62:229–235.
- Poli A., Abramo F., Mancianti F., Nigro M., Pieri S., Bionda A. Renal involvement in canine leishmaniasis. A light-microscopic, immunohistochemical and electron-microscopic study. *Nephron.* 1991;57:444–452.
- Pox, O. S., & Pox, G. (2018). *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. Chapter, 3, 12.
- Pugliese, M.; Gaglio, G.; Passantino, A.; Brianti, E.; Napoli, E. Natural Products against Sand Fly Vectors of Leishmaniasis: A Systematic Review. *Vet. Sci.* 2021, 8, 150.
- Quinnell R. J., Kennedy L. J., Barnes A. et al., Susceptibility to visceral leishmaniasis in the domestic dog is associated with MHC class II polymorphism, *Immunogenetics.* (2003) 55, no. 1, 23–28, 2-s2.0-0141666454.
- Quinnell R.J., Courtenay O., Shaw M.A., Day M.J., Garcez L.M., Dye C., Kaye P.M. Tissue cytokine responses in canine visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* 2001;183:1421–1424.
- Quinnell, R.J.; Courtenay, O. Transmission, Reservoir Hosts and Control of Zoonotic Visceral Leishmaniasis. *Parasitology* 2009, 136, 1915–1934.
- Rallis, T.; Day, M.J.; Saridomichelakis, M.N.; Adamama-Moraitou, K.K.; Papazoglou, L.; Fytianou, A.; Koutinas, A.F. Chronic Hepatitis Associated with Canine Leishmaniasis (*Leishmania infantum*): A Clinicopathological Study of 26 Cases. *J. Comp. Pathol.* 2005, 132, 145–152.

- Ready, P. Epidemiology of Visceral Leishmaniasis. *Clin. Epidemiol.* 2014, 6, 147.
- Reguera, R.M.; Morán, M.; Pérez-Pertejo, Y.; García-Estrada, C.; Balaña-Fouce, R. Current Status on Prevention and Treatment of Canine Leishmaniasis. *Vet. Parasitol.* 2016, 227, 98–114.
- Reis, A.B.; Martins-Filho, O.A.; Teixeira-Carvalho, A.; Giunchetti, R.C.; Carneiro, C.M.; Mayrink, W.; Tafuri, W.L.; Corrêa-Oliveira, R. Systemic and Compartmentalized Immune Response in Canine Visceral Leishmaniasis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2009, 128, 87–95.
- Ribeiro R. R., Silva S. M., Fulgêncio G. d., Michalick M. S., and Frézard F. J., Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis, *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária.* (2013) 22, no. 3, 373–378.
- Roatt, B.M.; Aguiar-Soares, R.D.D.O.; Coura-Vital, W.; Ker, H.G.; Moreira, N.D.D.; Vitoriano-Souza, J.; Giunchetti, R.C.; Carneiro, C.M.; Reis, A.B. Immunotherapy and Immunochemotherapy in Visceral Leishmaniasis: Promising Treatments for This Neglected Disease. *Front. Immunol.* 2014, 5, 272.
- Rodrigues, A.; Alexandre-Pires, G.; Valério-Bolas, A.; Santos-Mateus, D.; Rafael-Fernandes, M.; Pereira, M.A.; Ligeiro, D.; Nunes, T.; Alves-Azevedo, R.; Lopes-Ventura, S.; et al. Dog Hepatocytes Are Key Effector Cells in the Liver Innate Immune Response to *Leishmania infantum*. *Parasitology* 2019, 146, 753–764.
- Rodriguez-Cortes, A.; Martori, C.; Martinez-Florez, A.; Clop, A.; Amills, M.; Kubejko, J.; Llull, J.; Nadal, J.M.; Alberola, J. Canine Leishmaniasis Progression Is Associated with Vitamin D Deficiency. *Sci. Rep.* 2017, 7, 3346.
- Roque, A.L.R.; Jansen, A.M. Wild and Synanthropic Reservoirs of *Leishmania* Species in the Americas. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* 2014, 3, 251–262.
- Rossi M., Fasel N. How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions! *Int. Immunol.* 2018;30:103–111.
- Rosypal AC, Gogal RM Jr, Zajac AM, et al. Flow cytometric analysis of cellular immune responses in dogs experimentally infected with a

- North American isolate of *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol* 2005;131:45–51.
- Roura X., Cortadellas O., Day M.J., Benali S.L., Zatelli A. Canine Leishmaniosis Working Group. Canine leishmaniosis and kidney disease: Q&A for an overall management in clinical practice. *J. Small Anim. Pract.* 2020 doi: 10.1111/jsap.13249.
- Roura X., Fondati A., Lubas G., Gradoni L., Maroli M., Oliva G., Paltrinieri S., Zatelli A., Zini E. *Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: A working group report. Vet. J.* 2013;198:43–47.
- Sáez, V.D.; Morillas-Márquez, F.; Merino-Espinosa, G.; Corpas-López, V.; Morales-Yuste, M.; Pesson, B.; Barón-López, S.; Lucientes-Curdi, J.; Martín-Sánchez, J. *Phlebotomus Langeroni Nitzulescu (Diptera, Psychodidae) a New Vector for Leishmania infantum in Europe. Parasitol. Res.* 2018, 117, 1105–1113.
- Salomon, O.; Sinagra, A.; Nevot, M.; Barberian, G.; Paulin, P.; Estevez, J.; Riarte, A.; Estevez, J. First Visceral Leishmaniasis Focus in Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2008, 103, 109–111.
- Sánchez, C.A.; Sánchez, J.M.; Bernal, I.D.V.; Marín, M.C.S.; Louassini, M.; Maldonado, J.A.; Márquez, F.M. Leishmaniasis Eco-Epidemiology in the Alpujarra Region (Granada Province, Southern Spain). *Int. J. Parasitol.* 1996, 26, 303–310.
- Sanchez-Robert E, Altet L, Sanchez A, et al. Polymorphism of *SLC11 a1* (*Nramp1*) gene and canine leishmaniasis in a case-control study. *J Hered* 2005;96:755–758.
- Satragno, D.; Faral-Tello, P.; Canneva, B.; Verger, L.; Lozano, A.; Vitale, E.; Greif, G.; Soto, C.; Robello, C.; Basmadjian, Y. Autochthonous Outbreak and Expansion of Canine Visceral Leishmaniasis, Uruguay. *Emerg. Infect. Dis.* 2017, 23, 536–538.
- Selim, A.; Shoulah, S.; Abdelhady, A.; Alouffi, A.; Alraey, Y.; Al-Salem, W. Seroprevalence and Risk Factors Associated with Canine Leishmaniasis in Egypt. *Vet. Sci.* 2021, 8, 236.
- Senbagavalli P., Hilda J.N., Ramanathan V.D., Kumaraswami V., Nutman T.B., Babu S. Immune complexes isolated from patients with pulmonary tuberculosis modulate the activation and function

- of normal granulocytes. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012;19:1965–1971.
- Shang, L.; Peng, W.; Jin, H.; Xu, D.; Zhong, N.; Wang, W.; Wu, Y.; Liu, Q. The Prevalence of Canine *Leishmania infantum* Infection in Sichuan Province, Southwestern China Detected by Real Time PCR. *Parasit. Vectors* 2011, 4, 173.
- Sharifi, I.; Aflatoonian, M.R.; Daei Parizi, M.H.; Hosseinasab, A.; Mostafavi, M.; Bamorovat, M.; Aghaei Afshar, A.; Mohebbali, M.; Keshavarz, H.; Daneshvar, H.; et al. Visceral Leishmaniasis in Southeastern Iran: A Narrative Review. *Iran. J. Parasitol.* 2017, 12,1–11.
- Silva R. C., Richini-Pereira V. B., Kikuti M., Marson P. M., and Langoni H., Detection of *Leishmania (L.) infantum* in stray dogs by molecular techniques with sensitive species-specific primers, *Veterinary Quarterly.* (2017) 37, no. 1, 23–30.
- Slappendel RJ. Canine leishmaniasis. A review based on 95 cases in The Netherlands. *Vet Q* 1988;10:1–16.
- Soares M.J.V., Moraes J.R.E., Moraes F.R. Renal involvement in canine leishmaniasis: A morphological and immunohistochemical study. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2009;61:785–790.
- Solano-Gallego L, Riera C, Roura X, et al. *Leishmania infantum* specific IgG, IgG1 and IgG2 antibody responses in healthy and ill dogs from endemic areas. Evolution in the course of infection and after treatment. *Vet Parasitol* 2001;96:265–276.
- Solano-Gallego L, Miro G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi M.G., Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. Parasit Vectors. 2011;4:86.*
- Solano-Gallego, L.; Koutinas, A.; Miró, G.; Cardoso, L.; Pennisi, M.G.; Ferrer, L.; Bourdeau, P.; Oliva, G.; Baneth, G. Directions for the Diagnosis, Clinical Staging, Treatment and Prevention of Canine Leishmaniosis. *Vet. Parasitol.* 2009, 165, 1–18.
- Sundar S. and Rai M., Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis, *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* (2002) 9, no. 5, 951–958.

- Symeonidou, I.; Angelou, A.; Theodoridis, A.; Sioutas, G.; Papadopoulos, E. Canine Leishmaniosis in Greece: An Updated Countrywide Serological Study and Associated Risk Factors. *Pathogens* 2021, 10, 1129.
- Tamponi, C.; Scarpa, F.; Carta, S.; Knoll, S.; Sanna, D.; Gai, C.; Pipia, A.P.; Dessì, G.; Casu, M.; Varcasia, A.; et al. Seroprevalence and Risk Factors Associated with *Leishmania infantum* in Dogs in Sardinia (Italy), an Endemic Island for Leishmaniasis. *Parasitol. Res.* 2021, 120, 289–300.
- Toepp, A.J.; Petersen, C.A. The balancing act: Immunology of leishmaniosis. *Res. Vet. Sci.* 2020, 130, 19–25.
- Torres, M.; Bardagí, M.; Roura, X.; Zanna, G.; Ravera, I.; Ferrer, L. Long Term Follow-up of Dogs Diagnosed with Leishmaniosis (Clinical Stage II) and Treated with Meglumine Antimoniate and Allopurinol. *Vet. J.* 2011, 188, 346–351.
- Travi BL, Osorio Y, Melby PC, et al. Gender is a major determinant of the clinical evolution and immune response in hamsters infected with *Leishmania* spp. *Infect Immun* 2002;70:2288–2296.
- Ulchar, I.; Celeska, I.; Stefanovska, J.; Jakimovska, A. Hematological and Biochemical Parameters in Symptomatic and Asymptomatic *Leishmania*-Seropositive Dogs. *Maced. Vet. Rev.* 2015, 38, 175–182.
- Velez, R.; Gállego, M. Commercially Approved Vaccines for Canine Leishmaniosis: A Review of Available Data on Their Safety and Efficacy. *Trop. Med. Int. Health* 2020, 25, 540–557.
- Verçosa, B.; Lemos, C.; Mendonça, I.; Silva, S.; de Carvalho, S.; Goto, H.; Costa, F. Transmission Potential, Skin Inflammatory Response, and Parasitism of Symptomatic and Asymptomatic Dogs with Visceral Leishmaniasis. *BMC Vet. Res.* 2008, 4, 45.
- Vilas-Boas, D. F., Nakasone, E. K. N., Gonçalves, A. A. M., Lair, D. F., Oliveira, D. S. D., Pereira, D. F. S., ... & Giunchetti, R. C. (2024). Global Distribution of Canine Visceral Leishmaniasis and the Role of the Dog in the Epidemiology of the Disease. *Pathogens*, 13(6), 455.



- Wang X.Y., Wang B., Wen Y.M. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines. *NPJ. Vaccines*. 2019;4:2.
- Wang, J.-Y.; Ha, Y.; Gao, C.-H.; Wang, Y.; Yang, Y.-T.; Chen, H.-T. The Prevalence of Canine *Leishmania infantum* Infection in Western China Detected by PCR and Serological Tests. *Parasit. Vectors* 2011, 4, 69.
- World Health Organization. Leishmaniasis. Available online <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Leishmaniasis> (accessed on 25 March 2024).
- Yasur-Landau, D.; Jaffe, C.L.; Doron-Faigenboim, A.; David, L.; Baneth, G. Induction of Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* Isolated from Dogs. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017, 11, e0005910.
- Zoghlami, Z.; Chouih, E.; Barhoumi, W.; Dachraoui, K.; Massoudi, N.; Helel, K.B.; Habboul, Z.; Hadhri, M.H.; Limam, S.; Mhadhbi, M.; et al. Interaction between Canine and Human Visceral Leishmaniasis in a Holoendemic Focus of Central Tunisia. *Acta Trop.* 2014, 139, 32–38.

**BÖLÜM 7**  
**KEDİLERDE FELİNE İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİS**  
**HASTALIĞI**

Dr. Öğr. Üyesi Mert SEZER<sup>1</sup>, Veteriner Hekim Nazlıcan YERLİ<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580701>

---

<sup>1</sup> Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları, Kars, Türkiye.  
sezermert100@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1691-7764

<sup>2</sup> Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları, Kars, Türkiye.  
yerlinazlican34@gmail.com, Orcid ID: 0009-0004-4122-6273



## 1. GİRİŞ

Hastalığın etkeni Felin coronavirus (FCOV)'dür. Dünyada ırk ayrımı olmaksızın kedilerde yaygın olarak görülen viral bir hastalıktır. Genellikle subklinik seyrederek ve primer olarak gastrointestinal sistemi etkiler. Etken mutasyona uğradıktan sonra feline infeksiyöz peritonitis virüsü (FİPV) adını almaktadır. Oldukça virulent olan bu etken evcil ve yabani tüm kediler arasında morbidite ve mortalite oranı yüksek seyreden feline infeksiyöz peritonitis diğer adıyla FİP denilen hastalığa yol açmaktadır. FİP hastalığının yaş ve kuru olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Yaş formunda pleural, perikardiyal ve abdominal boşluklarda proteince zengin seröz karakterde bir sıvı birikimi görülür. Kuru formunda ise iç organlarda piyogranülomatöz karakterde lezyonlar ortaya çıkar (Gökçe ve Karaman, 2020; Takano vd., 2021).

## 2. ETİYOLOJİ

Etken Nidoviridae takımının Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt familyasına aittir. Alphacoronavirüs cinsi içerisinde Alphacoronavirus 1 türüne dahil edilmiş bir RNA virusudur (Gao vd., 2023). FCOV zarflı ve tek iplikçikli yapıdadır. FCOV spike (S), nükleokapsid (N), zarf (E) ve matris (M) olmak üzere dört yapısal proteine sahiptir (Barua vd., 2022). Bu proteinlerden S adı verilen proteinin aminoasit dizilimine bağlı olarak Serotip I ve Serotip II olarak ikiye ayrılıp incelenmektedir. Serotip I dünya çapında oldukça yaygın görülmektedir (Takano vd., 2021). Spike protein viral füzyon proteini olarak da adlandırılmakta olup temel görevi konakçı hücreye girişi sağlamaktır. S proteini kendine ait iki alana sahiptir. Bu alanlardan S1 reseptör bağlantısını sağlar. S2 ise viral ve hücre zarlarının birleşiminde görev alır (Kıpar ve Meli, 2014; Barua vd., 2022).

Serotip II ise metalloproteinaz aktivitede olup konağın hücre yüzeyine bağlanmaktadır (İleri, 2013). M ve E adı verilen proteinler ise birer yüzey glikoproteinleridir. Bunların temel görevleri etkenin

olgunlaşmasını sağlamak ve konakçıya tutunmasına yardımcı olmak. Bununla birlikte konakçıda replikasyonunu gerçekleştirmektir. N proteini ise etkenin kapsitlenmesinden sorumludur. Hastalığa yönelik yapılan aşı çalışmaları N proteinine dayalı olarak yapılmaktadır (Kıpar ve Meli, 2014). Literatürlerde feline coronavirus serotip II'nin; canine coronavirus serotip II ve feline coronavirus serotip I arasındaki rekombinasyon sonucunda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Zehr vd., 2023). Etkenin patojenitesi farklılık gösteren 2 tipi bulunmaktadır. Bunlar feline infeksiyöz peritonitis virus (FIPV) ve feline enterik coronavirus (FECV)'tür (Gao vd., 2023). Feline enterik coronavirus primer olarak bağırsak mukozasına ait epitel hücreler ve mezenterik lenf yumrularına affinite gösterir. Yaşlı kedilerde asemptomatik olarak seyrederek. Fakat genç kedilerde enteritise neden olur (İleri, 2013; Gao vd., 2023). Etkene ait Serotip I ile enfekte olan kedilerde enfeksiyon genellikle kalıcı olup virus daima fekal yolla dışarı saçılmaktadır (Addie vd., 2023). Bu kedilerin %5'inde FECV mutasyona uğrar ve infeksiyöz peritonitis virusa dönüşür (Barua vd., 2022).

### 3. EPİDEMİYOLOJİ

Kedilerde feline coronavirus hastalığı dünya çapında yaygın olarak görülmektedir. Özellikle barınak ve sokakta toplu halde yaşayan kedilerde hastalığın görülme oranı %90 iken; bu oran bireysel olarak evde bakılan kedilerde %25'dir. FCOV hastalığı asemptomatik seyredebileceği gibi %10 oranında mutasyona uğrayarak FIP'e çevirmektedir. Dünya çapında ortalama yıllık kedilerin %1,5'inin FIP nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (Jones vd., 2021; Healey vd., 2022). Hastalığa neden olan serotip I Avrupa'da %80, Asya'da %30 oranında görülmektedir. Bazı kaynaklarda serotip II'nin serotip I'e göre daha tehlikeli olduğu, morbidite ve mortalite oranının ise daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Pedersen, 2022). Hastalık yaşı genç olanlarda, immunsupresiflerde, çevresel veya sekonder hastalıklara bağlı stresin arttığı durumlarda, etkenin virülansı ve konakçıdaki replikasyon

yeteneğinin fazla olduğu durumlarda sıklıkla ortaya çıkmaktadır (Healey vd., 2022). FİP hastalığının yaş ile olan bağlantısına bakıldığında; 3 yaşın altındaki kedilerde %85, 7 yaş üzerindeki kedilerde %5, 10 yaşın üzerindeki kedilerde %3, 12 yaşın üzerindeki kedilerde %1,5 oranında olduğu görülmektedir (Pedersen, 2022; Gao vd., 2023). Primer olarak fekal oral yolla bulaşmaktadır. Özellikle kedi popülasyonunun yoğun olduğu ortamlarda ortak olarak kullanılan kum kapları vb. kontamine materyaller büyük risk taşımaktadır (Addie vd., 2020). Etken salyada çok nadir bulunduğu için su ve yem kaplarının bulaşmada önemli rol oynamadığı bildirilmiştir (Li vd., 2023; Tasker vd., 2023).

Hastalık erkek kedilerde daha yaygın olarak görülmektedir (Pedersen, 2022). Himalayan, Bengal, Birman, British shorthair gibi ırkların FİP hastalığına daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Tasker vd., 2023). Hastalığın ortaya çıkışında FCOV ile enfekte kedilerin ortam ve sahip değişikliği ile birlikte gerektiğinde yapılan enjeksiyon ve cerrahi müdahaleler vb. stres faktörleri oldukça önemli rol oynamaktadır (Addie vd., 2009; Barker ve Tasker, 2020). Feline lösemi virüsü (FeLV) ve Feline immun yetmezlik virüsü (FİV) gibi hastalıklar T lenfositleri baskılayarak immunsupresyona dolayısıyla FİP hastalığına neden olabilirler (Pedersen, 2022). 1 yaşın altındaki kedilerde *Toxocara spp.*, *Giardia spp.* ve *Trichostrongylus axei* gibi enterik paraziter patojen ajanlarında FİP hastalığına zemin hazırladığı ifade edilmektedir (Kıpar ve Meli, 2014). Doğum sonrası anneden alınan kolostrum yavruları coronavirus enfeksiyonuna karşı 35 gün kadar korumaktadır. 35 günlükten sonra yavrular hastalığa duyarlı hale gelmektedir. 2-6 aylık yaştaki kedilerde coronavirus kaynaklı enteritis görülürken; yetişkin kediler ise genellikle semptom göstermezler (Gao vd., 2023). Literatürlerde hastalığın plasental yolla ve çiftleşme yoluyla yavruya bulaşabileceği fakat bunun nadiren görülebileceği ifade edilmiştir. Bunun yanında kedilerin kan grubu ile FCOV antikor varlığı arasında bir ilişki olmadığı için kan naklinin hastalığın bulaşmasında öneminin

olmadığı belirtilmiştir (Li vd., 2023). Coronaviruslar kedilerin normal bağırsak florasında bulunduğu için dışkı yoluyla günler, haftalar, aylar hatta yaşam boyu saçılmaktadır (Tasker vd., 2023).

#### 4. PATOGENEZ

Feline infeksiyöz peritonitis virus ve felin enterik coronavirus'un antijen yapıları ve genom dizileri birbirinin aynısıdır. Bu etkenlerin sadece patojeniteleri farklılık göstermektedir (Myrrha vd., 2011). Etken oral yolla alındıktan sonra bağırsak epiteline yerleşerek enteritis ve anoreksiye neden olur (İleri, 2013; Barua vd., 2022). İnce ve kalın bağırsaklarda persiste kalarak 1-2yıl kadar saçılmaya devam eder (Berliner, 2021). Etken daha sonra monositleri enfekte ederek viremi evresiyle tüm vücuda yayılır (Pedersen vd., 2015). Hastalığın kronik ve persiste seyrettiği kediler yıllarca etkeni saçarak bir rezervuar görev görürler. Bu özellikle toplu yaşam alanı paylaşan kedilerde bir risk oluşturur (Berliner, 2021). Felin enterik coronavirus monosit ve makrofajlarda hızlı bir şekilde üreme ile yüksek titrelere ulaşmakta sonrasında ise mutasyona uğrayarak FİP'e dönüşmektedir (Addie vd., 2009). Etkene ait viral yük ve konağın bağışıklık sistemi FİP hastalığının ortaya çıkıp çıkmayacağı, çıkarsa bile hangi formun gelişeceğini belirleyen temel faktörlerdir. Kuru form genellikle hücresel bağışıklığın zayıf olduğu durumlarda, yaş form ise humoral bağışıklığın güçlü olduğu durumlarda görülmektedir (Pedersen, 2022). Enfeksiyonun şiddetli olduğu kedilerde hastalığa ait klinik bulgular daha kısa sürede açığa çıkmakta ve ölüm daha erken şekillenmektedir.

Feline infeksiyöz peritonitis virus damar endotellerinde immun kompleks birikimine neden olarak vaskülitise yol açar. Vazoaktif aminlerin salınımı ile kan damarlarında permeabilite artışı olur ve bu artışa bağlı plazma proteinleri damar dışına çıkar (Hartmann, 2005). Vakaların %80'inde yaş form, %20'sinde ise kuru form görülmektedir. Yaş formda özellikle pleural ve peritoneal boşlukta sıvı birikimi meydana gelmektedir (Pedersen, 2022). Kuru formda zayıf hücresel

immün yanıt gelişir. Viral replikasyon daha yavaş seyredir. Bunun sonucunda iç organlarda granülomlar meydana gelir (Hartmann, 2005). FİP tanısı konmuş kedilerde virus monositlere yüksek oranda replike olur. Bu monositler mezenteriyum, omentum, üvea, meninks, koroid pleksus ve beyin ile omurilikteki ependimal hücrelere yerleşim gösterir (Pedersen, 2022). Özellikle böbrekler, akciğerler, mezenterik lenf yumruları, karaciğer, dalak, omentum ve beyinde diffuz piyogranülatöz karakterde lezyonlar ile birlikte vaskülitis ve perivaskülitler gelişmektedir (Addie vd., 2009).

## 5. KLİNİK BULGULAR

Hastalığın başlangıcında gastroenteritis, kusma, gelişme geriliği ve üst solunum yolu hastalık bulguları görülmektedir (Hartmann vd., 2003). Daha sonra halsizlik, anoreksi, lenfadenopati, kilo kaybı, hipertermi ve tüy yapısında bozukluklar ortaya çıkar. Yaş form kuru forma göre daha hızlı seyir göstermektedir (Spencer vd., 2017). Göğüs ve abdominal boşluktaki dokulara ait damarlarda, buralardaki organların yüzeyinde, mezenteriyum, omentum ve mediastinumda diffuz vaskülitis görülür (Moyadee vd., 2019). Vaskülitis özellikle abdominal ve pleural boşlukta, perikardiyal kese ile skrotumda efüzyona neden olur. Yangının meydana geldiği bölgelerdeki lenf yumrularında hiperplazi ortaya çıkar. Göğüs boşluğunda meydana gelen efüzyona bağlı öksürük, taşipne, dispne, mukozalarda siyanoz tablosu karşımıza çıkar (Hartmann vd., 2003).

Feline infeksiyöz peritonitis hastalığının kuru formu paraneoplastik form olarak da adlandırılır. Bu formda granülatöz karakterde lezyonlar ortaya çıkar (Addie vd., 2009). Hipertermi, kilo kaybı, halsizlik, anoreksi ve ikterus gibi atipik semptomlar kendini gösterir. Akciğerlerin etkilendiği durumlarda solunum sistemi semptomları görülür (Hartmann vd., 2003). Sinirsel bulgular ve göz lezyonları kuru formda sıklıkla şekillenmektedir (Hartmann vd., 2003; Gökce ve Kahraman, 2020). Ultrasonografik muayenede mezenteriyal lenf yumrularında meydana gelen büyümeler ve iç organlarda gelişen nodüller



yapılar tespit edilebilmektedir (Hartmann vd., 2003; Pedersen, 2022). Perikard, scrotum, beyin, karaciğer ve böbreklerde piyogranülomatoz karakterde lezyonlar gelişmektedir. Piyogranülomatoz karakterde nefritis tablosu histopatolojik olarak FİP tanısı konulan 1 yaşın altındaki tüm kedilerde ortaya çıkmaktadır (Drechsler vd., 2011; De Oliveira vd., 2017). FİP'li kedilerin yaklaşık olarak %15'inde nörolojik bulgular görülmektedir. Bunun temel nedeni ise MSS'de yerleşim göstermiş multifokal lezyonlardır (Hartmann vd., 2003). Özellikle arka bacaklardaki kaslarda güçsüzlük ve ataksiler, inkoordinasyon, sinirsel nöbetler, depresyon, gözlerde nistagmus, istem dışı idrar ve dışkı yapma, pika sıklıkla karşılaşılan bulgular arasındadır (Foley ve Leutenegger, 2001; Gökce ve Kahraman, 2020). Periferik sinirler ve omurga sütununda meydana gelen lezyonlar ise topallık ve bacaklarda perezilere neden olmaktadır (Hartmann vd., 2003). FİP hastalığına bağlı gözlerde görülen bulgular ise ön kamarada fibrinöz karakterde eksudatif bir piyogranülomatöz panüveit, retinada yer alan damarlarda perivasküler hücre infiltrasyonu, optik nöritis'tir (Bauer vd., 2013). Hastalıkta gözlerde fark edilen ilk bulgu iriste meydana gelen renk değişimi, tek taraflı üveitis ve buna bağlı göz içi basınçta düşüştür (Pedersen, 2022).

## 6. KLİNİK PATOLOJİ

Hastalıkta karşılaşılan hematolojik bulgular spesifik değildir (Ermakov vd., 2021). Genellikle FİP tanısı konmuş kedilerin yapılan hematolojik muayenesinde anemi, lenfopeni, trombositopeni, nötrofil ile dikkat çekmektedir. Bunun yanında yapılan biyokimyasal analizlerde ise hiperglobulinemi, hypoalbuminemi, albümin/globülin oranında azalma, hiperbilirubinemi,  $\beta$  ve  $\gamma$ -globulin konsantrasyonlarında artış, hiperproteinemi, azotemi ile karşılaşılmaktadır. Peritonitise bağlı karaciğer ve safra kanalının yangılanması sonucunda aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, alkalen fosfataz ile gamma glutamil transferaz enzim aktivitesinde artışlar olur. Hastalıkta görülen hypoalbuminemisinin nedenleri arasında hem vaskülit kaynaklı proteince

zengin efüzyonlar hem de karaciğerde meydana gelen hasar sonrası albümin sentezinin azalmasıdır (Nururrozi vd., 2021). Hiperglobulinemi ise FCOV'e karşı gelişen immün yanıt sonucunda ortaya çıkmaktadır. Vakaların %90'ında hipoalbuminemi ile beraber hiperglobulinemi görülmektedir (Riemer vd., 2016). Literatürlerde bildirildiği üzere albümin/globülin oranının  $< 0,4$  olması FİP olasılığını güçlendirmekte; bu oranın  $> 0,8$  olması ise FİP olasılığının düşük olduğunu ifade etmektedir (Nururrozi vd., 2021). Bunun yanında spesifik olmamakla beraber hasta kedilerde alfa-asit-glikoprotein, serum amiloid A, haptoglobulin ve C-reaktif protein gibi bazı akut faz protein seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Felten ve Hartmann, 2019). Bu artışın temel nedeni hastalıkta meydana gelen doku ve organ hasarı ile ilişkilidir (Gökce ve Kahraman, 2020).

## 7. TANI

Feline infeksiyöz peritonitis hastalığının tanısının konulmasında anamnez, klinik bulgular, yaş, muayene ve laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır (Felten ve Hartmann, 2019). Hasta kediden alınan efüzyon örneğinin analizi teşhis için oldukça önemlidir. Yaş formun geliştiği hasta kedilerde abdominal boşluktan alınan efüzyon örneği incelendiğinde hücre yoğunluğunun düşük, protein seviyesinin yüksek, saman sarısı renkte ve oldukça visköz olduğu görülmüştür. İçerisindeki lökosit sayısı oldukça fazladır (Barua vd., 2022). Efüzyonların analizinde rivalta testinden faydalanılmaktadır. Bu test uygulanması pratik ve hızlı sonuç veren basit bir testtir. Fakat FİP hastalığı için spesifik değildir. Farklı nedenlerden ileri gelen peritonitis ve lenfoma gibi hastalıklarda da pozitif sonuç vermektedir (Thayer vd., 2022). Abdomende efüzyonun meydana geldiği hastalarda karında gerginlik ve şişkinlik; pleural boşlukta efüzyonun meydana geldiği hastalarda dispne gibi klinik bulgular görülür. Belirtilen klinik bulguların görüldüğü hastalarda efüzyonun varlığını saptamak için mutlaka radyolojik ve ultrasonografik muayeneler yapılması gerekmektedir (Pedersen, 2014).

FCOV'lerin serolojik tanısında sıklıkla ELISA kitlerinden yararlanılmaktadır. Fakat ELISA kitleri FCOV ve FİPV ayırımında yetersizdir (İleri, 2013). Literatürlerde hastalığın tanısında immunohistokimyasal yöntemlerin daha spesifik olduğu bildirilmiştir. FİP hastalığından ölen bir kedinin teşhisinin konulmasında eğer hastalık kuru formda ise iç organlardan ince iğne aspirasyonu ile alınan örneklerin immunohistokimyasal yöntemlerle boyanması ile; eğer hastalık yaş formda ise alınan efüzyon sıvısındaki makrofajların aynı yöntemlerle boyanması sonucunda %100 teşhis konulmaktadır (Hartmann vd., 2003). Son yıllarda dışkı, kan ve efüzyon örneklerinin Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile incelenmesiyle de hastalığa yol açan etkenin genomik yapısı ve RNA yükü tespit edilerek teşhis konulmaktadır (Kipar ve Meli, 2014; Li vd., 2023).

## 8. TEDAVİ

Feline infeksiyöz peritonitis hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Sadece destekleyici ve semptomatik sağaltım uygulamaları yapılmaktadır. Fakat güncel olarak yapılan araştırmalar sonucunda tedavi konusunda tespit edilen iki molekülün oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Hsieh vd., 2010). Bunlar GS-441524 ve GC-376 adı verilen moleküllerdir (Delaplace vd., 2021). Bunlarla ilgili yapılan çalışmalarda güvenli oldukları, hastalığın ilerlemesini engelledikleri, hastalığa özgü lezyonları geriletirerek iyileşmeye katkıda buldukları bildirilmiştir (Kim vd., 2016; Pedersen vd., 2018; Pedersen vd., 2019). Sunulan bir çalışmada FİP tanısı konulan kedilere 12 mg/kg dozunda 84 gün boyunca oral yolla GS-441524 uygulanmış ve hayatta kalma oranının yaklaşık olarak %94 oranında olduğu bildirilmiştir. Bu moleküllerin dışında antiviral ilaçlara da yönelilmiştir. FİP tanısı konulan kedilere 10 mg/kg dozunda 84 gün boyunca remdesivir uygulanmış ve hayatta kalma oranının %70 civarında olduğu tespit edilmiştir (Taylor vd., 2023). Bununla birlikte nirmatrelvir ve molnupiravirin gibi antiviral ilaçların da FİP hastalığının tedavisinde

etkili bir şekilde kullanılacağı ifade edilmiştir. Ritonavir isimli antiviral etken maddenin sitotoksik etkili olduğu belirtilmiştir (Barua vd., 2022). Molnupiravir, coronavirusun mutasyon hızını normale göre daha da arttırarak virüsü etkisiz hale getirmektedir (Malik, 2022). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda 2 tip FİP formunda da günde 2 kere 15 mg/kg dozda 3 ay boyunca kullanımı ile hastaların iyileştiği saptanmıştır (Roy vd., 2022).

## **9. KORUMA-KONTROL**

Feline infeksiyöz peritonitis hastalığının ortaya çıkmasının engellenmesinde maalesef etkili bir şekilde kullanılan aşı yoktur (Hsieh vd., 2010). Bunun temel nedeni FCOV'un yüksek mutasyon yeteneğidir. Etkenin bu mutasyonel özelliği nedeniyle hastalığı atlatan hayvanların tekrar enfekte olabileceğinden bahsedilmiştir (Addie vd., 2004). Bu nedenle hastalıkla mücadelede hijyen tedbirlerine gereken önemin verilmesi, doğum sonrası yavrulara yeterince kolostrum verilmesi, bakım ve besleme şartlarına dikkat edilerek FCOV taşıyıcısı kedilere ara sıra 1 hafta boyunca oral yolla GS441524 uygulamasının dışkı ile etkenin saçılımını engelleyeceği belirtilmiştir (Addie vd., 2023).

## **10. SONUÇ**

Son yıllarda evlerde beslenen kedi gibi evcil hayvanların sayısında ciddi bir artış şekillenmiştir. Her kedi sahibinin karşılaşacağı en önemli problemlerden biri ise FİP hastalığıdır. FİP kedilerde coronavirus tarafından oluşturulan, etiyojisinde birçok faktörün rol oynadığı, ırk ayrımı olmaksızın bütün saf ve melez kedi ırklarında görülen, yüksek oranda morbidite ve mortalite oranına sahip bir enfeksiyondur. Etken yüksek oranda mutasyon yeteneğine sahip olduğu için bu hastalığa karşı geliştirilen bir aşı bulunmamaktadır. Hastalığa yakalanan hayvanlarda sadece destekleyici ve semptomatik sağaltım uygulamaları yapılmaktadır. Fakat ölüm kaçınılmaz olduğu için bu durum insan psikolojisini de oldukça olumsuz etkilemektedir. Tedavi konusunda son

yıllarda yurtdışında kullanılan fakat ülkemizde ruhsatsız olduğu için etkin bir şekilde kullanılmayan ve hastalığın iyileşmesine katkıda bulunan bazı moleküllerden bahsedilmiştir. Henüz tam olarak aydınlatılmamış olan bu hastalık ile ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Addie, D., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Horzinek, M. C. (2009). Feline Infectious Peritonitis. ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *11*, 594-604. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.008
- Addie, D. D., Bellini, F., Covell-Ritchie, J., Crowe, B., Curran, S., Fosbery, M., Hills, S., Johnson, E., Johnson, C., Lloyd, S., & Jarrett, O. (2023). Stopping Feline Coronavirus Shedding Prevented Feline Infectious Peritonitis. *Viruses*, *15*, 818. doi: 10.3390/v15040818
- Addie, D. D., Curran, S., Bellini, F., Crowe, B., Sheehan, E., Ukrainchuk, L., & Decaro, N. (2020). Oral Mutian®X Stopped Faecal Feline Coronavirus Shedding by Naturally Infected Cats. *Research in Veterinary Science*, *130*, 222-229. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.02.012
- Addie, D. D., Paltrinieri, S., & Pedersen, N. C. (2004). Recommendations From Workshops of The Second International Felin Coronavirus Felin Infectious Peritonitis Symposium. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *6*, 125-130. doi: 10.1016/j.jfms.2003.12.009
- Barker, E., & Tasker, S. (2020). Update on Felin Infectious Peritonitis. *In Practice*, *42*, 372-383. doi: 10.1136/inp.m3187
- Barua, S., Lockyear, O., Delmain, D., & Wang, C. (2022). Felin Coronavirus: Insights into the Pathogenesis and Diagnosis. L Wang (Ed.), *Animal Coronaviruses* In (pp. 21-53). Springer protocols Handbooks Almanya: Humana press.
- Bauer, B. S., Kerr, M. E., Sandmeyer, L. S., & Grahn, B. H. (2013). Positive Immunostaining for Felin Infectious Peritonitis (FIP) in a Sphinx Cat with Cutaneous Lesions and Bilateral Panuveitis. *Veterinary Ophthalmology*, *16*, 160-163. doi: 10.1111/vop.12044
- Berliner, E. A. (2021). *Infectious Disease Management in Animal Shelters* (2<sup>nd</sup>). New York USA: John Wiley & Sons.

- De Oliveira, T. E. S., Di Santis, G. W., & Headley, S. A. (2017). Epidemiological Data and a Score-Based Study of Renal, Hepatic and Cerebral Lesions in Felin Infectious Peritonitis. *Semina: Ciencias Agrarias*, 38, 3133-3143.
- Delaplace, M., Huet, H., Gambino, A., & Le Poder, S. (2021). Felin Coronavirus Antivirals: A Review. *Pathogens*, 10, 1150. doi: 10.3390/pathogens10091150
- Drechsler, Y., Alcaraz, A., Bossong, F. J., Collisson, E. W., & Diniz, P. P. V. P. (2011). Felin Coronavirus in Multicat Environments. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 41, 1133-1169. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.08.004
- Ermakov, A., Lipilkina, T., Lipilkin, P., & Popov, I. (2021). Felin Coronavirus Infection. *E3S Web of Conferences*, 273.
- Felten, S., & Hartmann, K. (2019). Diagnosis of Felin Infectious Peritonitis: A Review of The Current Literature. *Viruses*, 11, 1068. doi: 10.3390/v11111068
- Foley, J. E., & Leutenegger, C. (2001). A Review of Coronavirus Infection in The Central Nervous System of Cats and Mice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 438-444. doi: 10.1892/0891-6640(2001)015<0438:arocii>2.3.co;2
- Gao, Y. Y., Wang, Q., Liang, X. Y., Zhang, S., Bao, D., Zhao, H., Li, S. B., Wang, K., Hu, G. X., & Gao, F. S. (2023). An Updated Review of Feline Coronavirus: Mind The Two Biotypes. *Virus Research*, 326, 199059. doi: 10.1016/j.virusres.2023.199059
- Gökce, H. İ., & Kahraman, M. A. (2020). Investigations of Adenosine Deaminase and C-reactive Protein in Cats with Felin Infectious Peritonitis. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 8, 98-107. doi: 10.24998/maeusabed.815307
- Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S., Frost, J., Egberink, H., Lutz, H., & Hermanns, W. (2003). Comparison of Different Tests to Diagnose Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 781-90. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x
- Hartmann, K., Binder, C., Hirschberger, J., Cole, D., Reinacher, M., Schroo, S., Frost, J., Egberink, H., Lutz, H., & Hermanns, W.

- (2003). Comparison of Different Tests to Diagnose Felin Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 781-790. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x
- Hartmann, K. (2005). Felin Infectious Peritonitis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 35, 39-79. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.10.011
- Healey, E. A., Andre, N. M., Miller, A. D., Whittaker, G. R., & Berliner, E. A. (2022). Outbreak of Felin Infectious Peritonitis (FIP) in Shelter-Housed Cats: Molecular Analysis of The Felin Coronavirus S1/S2 Cleavage Site Consistent with a ‘Circulating Virulent–Avirulent Theory’ of FIP Pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 8, 1-8. doi: 10.1177/20551169221074226
- Hsieh, L. E., Lin, C. N., Su, B. L., Jan, T. R., Chen, C. M., Wang, C. H., Lin, D. S., Lin, C. T., & Chueh, L. L. (2010). Synergistic Antiviral Effect of Galanthus Nivalis Agglutinin and Nelfinavir Against Feline Coronavirus. *Antiviral Research*, 88, 25-30. doi: 10.1016/j.antiviral.2010.06.010.
- İleri, H. A. (2013). *Türkiye’de Evcil Kedilerde Felin Coronavirus Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Moleküler Karakterizasyonu*. (Doktora Tezi). Ankara Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Jones, S., Novicoff, W., Nadeau, J., & Evans, S. (2021). Unlicensed Gs-441524- Like Antiviral Therapy can be Effective for at Home Treatment of Felin Infectious Peritonitis. *Animals*, 11, 2257. doi: 10.3390/ani11082257
- Kim, Y., Liu, H., Galasiti Kankanamalage, A. C., Weerasekara, S., Hua, D. H., Groutas, W. C., Chang, K. O., & Pedersen, N. C. (2016). Reversal of The Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLOS Pathogens*, 12, e1005531. doi: 10.1371/journal.ppat.1005531.
- Kipar, A., & Meli, M. L. (2014). Felin Infectious Peritonitis: Still an Enigma? *Veterinary Pathology*, 51, 505-526. doi: 10.1177/0300985814522077
- Li, S., Cui, Y., Zhou, J., Hou, L., Feng, X., & Liu, J. (2023).



- Understanding Felin Infectious Peritonitis: Serotypes, Pathogenicity, and Diagnostic Challenges. *Journal of Scientific Exploration*, 8, 1-15. doi: 10.20944/preprints202305.0519.v1
- Malik, R. (2022). A Key Role for Molnupiravir in The Management of Cats with FIP in Australia. *Clinical Review*, 1-4.
- Moyadee, W., Jaroensong, T., Roytrakul, S., Boonkaewwan, C., & Rattanasrisomporn, J. (2019). Characteristic Clinical Signs and Blood Parameters in Cats with Felin Infectious Peritonitis. *Agriculture and Natural Resources*, 53, 433-438.
- Myrrha, L. W., Silva, F. M. F., Peternelli, E. F. D. O., Junior, A. S., Resende, M., Almeida, & M. R. D. (2011). The Paradox of Felin Coronavirus Pathogenesis: A Review. *Advances in Virology*, 1, 1-8. doi: 10.1155/2011/109849
- Nururrozi, A., Ramandani, D., Wasissa, M., & Yanuartono Indarjulianto, S. (2021). Serum Biochemistry Profiles in Confirmed Effusive Felin Infectious Peritonitis Cats. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 10, 126-130. doi: 10.17582/journal.aavs/2022/10.1.126.130
- Pedersen, N. C., Eckstrand, C., Liu, H., Leutenegger, C., & Murphy, B. (2015). Levels of Felin Infectious Peritonitis Virus in Blood, Effusions, and Various Tissues and The Role of Lymphopenia in Disease Outcome Following Experimental Infection. *Veterinary Microbiology*, 175, 157-166. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.10.025
- Pedersen, N. C., Kim, Y., Liu, H., Galasiti Kankanamalage, A. C., Eckstrand, C., Groutas, W. C., Bannasch, M., Meadows, J. M., & Chang, K. O. (2018). Efficacy of a 3C-Like Protease Inhibitor in Treating Various Forms of Acquired Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20, 378-392. doi: 10.1177/1098612X17729626.
- Pedersen, N. C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., & Liu, H. (2019). Efficacy and Safety of The Nucleoside Analog GS-441524 for Treatment of Cats with Naturally Occurring Felin Infectious Peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21, 271-281. doi: 10.1177/1098612X19825701

- Pedersen, N. C. (2014). An Update on Feline Infectious Peritonitis: Diagnostics and Therapeutics. *The Veterinary Journal*, *201*, 133-141. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.04.016
- Pedersen, N. C. (2022). History of Feline infectious Peritonitis 1963-2022-First Description to Successful Treatment. Erişim Tarihi 23 Kasım 2024, <https://ccah.vetmed.ucdavis.edu> 2022; 1-42
- Riemer, F., Kuehner, K. A., Ritz, S., Sauter Louis, C., & Hartmann, K. (2016). Clinical and Laboratory Features of Cats with Feline Infectious Peritonitis a Retrospective Study of 231 Confirmed Cases (2000-2010). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *18*, 348-356. doi: 10.1177/1098612X15586209
- Roy, M., Jacque, N., Novicoff, W., Li, E., Negash, R., & Evans, S. J. M. (2022). Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-Like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens*, *11*, 1209. doi: 10.3390/pathogens11101209
- Spencer, S. E., Knowles, T., Ramsey, I. K., & Tasker, S. (2017). Pyrexia in Cats: Retrospective Analysis of Signalment, Clinical Investigations, Diagnosis and Influence of Prior Treatment in 106 Referred Cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *19*, 1123-1130. doi: 10.1177/1098612X17733624
- Takano, T., Satoh, K., & Doki, T. (2021). Possible Antiviral Activity of 5-Aminolevulinic Acid in Feline Infectious Peritonitis Virus (Feline Coronavirus) Infection. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*, 647159. doi: 10.3389/fvets.2021.647189
- Tasker, S., Addie, D. D., Egberink, H., Hofmann-Lehmann, R., Hosie, M. J., Truyen, U., Belak, S., Boucraut-Baralon, C., Frymus, T., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Thiry, E., Möstl, K., & Hartmann, K. (2023). Feline Infectious Peritonitis: European Advisory Board on Cat Diseases Guidelines. *Viruses*, *15*, 1847. doi: 10.3390/v15091847
- Taylor, S. S., Coggins, S., Barker, E. N., Gunn-Moore, D., Jeevaratnam, K., Norris, J. M., Hughes, D., Stacey, E., MacFarlane, L., O'Brien, C., Korman, R., McLauchlan, G., Salord Torres, X., Taylor, A., Bongers, J., Espada Castro, L., Foreman, M., McMurrough, J., Thomas, B., Royaux, E., Calvo Saiz, I., Bertoldi, G., Harlos, C.,

- Work, M., Prior, C., Sorrell, S., Malik, R., & Tasker, S. (2023). Retrospective Study and Outcome of 307 Cats with Feline Infectious Peritonitis Treated with Legally Sourced Veterinary Compounded Preparations of Remdesivir and GS-441524 (2020-2022). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25, 1098612X231194460. doi: 10.1177/1098612X231194460
- Thayer, V., Gogolski, S., Felten, S., Hartmann, K., Kennedy, M., & Olah, G. A. (2022). 2022 AAEP/Every Cat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24, 905-933. doi: 10.1177/1098612X221118761
- Zehr, J. D., Kosakovsky Pond, S. L., Millet, J. K., Olarte-Castillo, X. A., Lucaci, A. G., Shank, S. D., Ceres, K. M., Choi, A., Whittaker, G. R., Goodman, L. B., & Stanhope, M. J. (2023). Natural Selection Differences Detected in Key Protein Domains Between Non-Pathogenic and Pathogenic Feline Coronavirus Phenotypes. *Viral Evolution*, 9, vead019. doi: 10.1093/ve/vead019

## BÖLÜM 8

### KEDİLERİN ENFEKSİYÖZ ANEMİSİ

Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN<sup>1</sup>, Doç. Dr. Songül ERDOĞAN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Serdar PAŞA<sup>1</sup>, Prof. Dr. Kerem URAL<sup>1</sup>, Vet. Hek. İlayda TENDAR<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580790>

---

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [hasan.erdogan@adu.edu.tr](mailto:hasan.erdogan@adu.edu.tr), ORCID: 0000-0001-5141-5108

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [songultp.09@hotmail.com](mailto:songultp.09@hotmail.com), ORCID: 0000-0002-7833-5519

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [pasaserdar@yahoo.co.uk](mailto:pasaserdar@yahoo.co.uk), ORCID: 0000-0003-4957-9263

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [keremural@gmail.com](mailto:keremural@gmail.com), ORCID: 0000-0003-1867-7143

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [ilayd.tend@gmail.com](mailto:ilayd.tend@gmail.com), ORCID: 0009-0005-9303-1336



## GİRİŞ

Kedilerin enfeksiyöz anemisi, eritrositlere tutunarak hücre geçirgenliğini artıran ve enfeksiyöz hemolitik anemiye yol açan *Mycoplasma* türleri tarafından oluşturulan bir hastalıktır. Mikoplazmalar, hücre duvarı içermeyen ve anaerobik özellik gösteren mikroorganizmalardır. Bu özellikleri, mikoplazmaların belirli antibiyotiklere karşı direnç göstermelerini ve tespit edilmelerini zorlaştırmaktadır (Hoelzle, 2008; Groebel ve ark., 2009). Hemotropik Mikoplazma türleri, 16S rRNA gen dizilimine dayanarak *Haemobartonella* ve *Eperythrozoon* cinslerinden *Mycoplasma* cinsine yeniden sınıflandırılmıştır. Bu mikroorganizmalar, çeşitli memeli türlerini enfekte etme kapasitesine sahiptir. Kedilerde, *Candidatus Mycoplasma haemominutum*, *Candidatus Mycoplasma haemofelis* ve *Mycoplasma turicensis* olmak üzere üç farklı tür tanımlanmıştır. Köpeklerde ise *Mycoplasma haemocanis* ve *Candidatus Mycoplasma haematoparvum* türleri bildirilmiş, ayrıca domuzlarda *M. (Eperythrozoon) suis*, koyun ve keçilerde *M. (Eperythrozoon) ovis*, ve sığırlarda *M. (Eperythrozoon) wenyonii* gibi türler de tespit edilmiştir (Messick, 2004).

Bu bakteriler, eritrositlere tutunarak hücre geçirgenliklerini artırır ve bu mekanizma sonucunda enfeksiyöz hemolitik anemiye yol açar (Heinritzi ve Plank, 1992). Kedilerde akut klinik bulgular arasında ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, sarılık, lenfadenopati ve splenomegali yer alırken, kronik enfeksiyonlar anemi, kilo kaybı, arka bacak felci, dehidrasyon ve depresyon gibi belirtilerle kendini gösterebilir (Ural ve ark., 2009; Akkan ve ark., 2005). Bazı durumlarda ise enfeksiyonlar asemptomatik seyredebilir ve etkilenen hayvanlar, enfeksiyonun taşıyıcıları olarak kalabilir (Messick, 2004).

Mevcut tanı yöntemlerinden sitoloji güvenilir sonuçlar vermediği için, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi bu tür enfeksiyonların tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (Tasker ve ark., 2001).

Mikoplazma enfeksiyonları, genellikle kene gibi vektörlerle bulaşmakta olup, doğrudan temas ve dikey bulaşma da mümkündür (Berent ve ark., 1998). Etkili tedaviler, çeşitli antibiyotikleri içermekte, ancak azitromisine karşı direnç gelişimi kaydedilmiştir (Baneth ve ark., 1998).

### **Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Kedilerin enfeksiyöz anemisi, Mycoplasma türlerinin neden olduğu bir hastalıktır. Bu hastalık, zaman içinde farklı bakteriyel türlerin keşfiyle evrimleşmiştir. İlk olarak, 1920'lerde fareler ve köpeklerde eritrositlerle benzer organizmalar gözlemlenmiş ve bunlar "Bartonella" olarak adlandırılmıştır (Kikuth, 1928; Kikuth, 1934). Ancak, bu organizmaların *Bartonella bacilliformis*'ten farklı olduğu, kültürlenemedikleri ve genellikle dalakları alınmış hayvanlarda hastalığa yol açtıkları fark edilmesiyle, bu organizmalar "*Haemobartonella*" veya "*Eperythrozoon*" olarak adlandırılmaya başlandı (Peters ve Wigand, 1955).

1942'de, Güney Afrika'da anemik bir kedide bu organizmaların tespiti yapılmış (Clark, 1942), 1953'te ise ABD'nin Colorado eyaletinde benzer organizmalar keşfedilerek bunların anemiye yol açtığı gösterilmiştir (Flint ve Moss, 1953). 1955 yılında, plazma içinde nadiren serbest görülen ve halkasal formda gözlemlenen organizmalar için "*Haemobartonella felis*" adı önerilmiştir (Flint ve McKelvie, 1955; Flint ve ark., 1959). Bu enfeksiyon kısa süre içinde dünya genelinde yaygınlaşmıştır (Seamer ve Douglas, 1959; Bedford, 1970; Manus, 1961; Taylor ve ark., 1967; Prieur, 1960; Flagstad ve Larsen, 1969).

1990'larda PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemlerinin gelişmesiyle, *Eperythrozoon* ve *Haemobartonella* türlerine ait DNA'lar amplifiye edilebilmiş ve yapılan analizler bu organizmaların Mycoplasma türlerine benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bunun üzerine, *Haemobartonella felis* (*H. Felis*), *Mycoplasma haemofelis* (Mhf) olarak yeniden adlandırılmıştır (Neimark ve ark., 2001). Aynı

dönemde, Feline Leukemia Virus (FeLV) ile koenfekte olmuş bir kedi örneğinde yeni bir organizma tespit edilmiştir ve bu organizma "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" (Mhm) olarak tanımlanmıştır. Mhm, Mhf'den daha küçük ve daha az patojenik olarak değerlendirilmiştir (Foley ve ark., 1998). Üç yıl sonra ise başka bir hemoplazma türü, "*Candidatus Mycoplasma turicensis*" (Mtc) keşfedilmiştir. Bu organizma, Mhf ve Mhm'den daha az patojenik olup, genellikle düşük organizma yükü ile ilişkilidir (Willi ve ark., 2005).

Mhfnin patogenezi, kan sayımlarında ciddi düşüslere yol açabilecek ve bazen organizma yüklerinin dramatik dalgalanmasıyla ilişkilendirilen bir anemiye yol açmaktadır. Mhf enfeksiyonu, veteriner hastanelerine başvuran kedilerde %0.5–5 oranında görülmektedir (Willi ve ark., 2006a; Willi ve ark., 2006b; Fujihara ve ark., 2007; Sykes ve ark., 2008; Peters ve ark., 2008; Kamrani ve ark., 2008; Gentilini ve ark., 2009). Aynı şekilde ülkemizde gerçekleştirilmiş bir çalışmada, Kırıkkale'de, çeşitli klinik şikayetlerle başvuran 100 kediden alınan kan örneklerinin PCR analizi sonucunda *Mycoplasma haemofelis* insidansı %13 olarak belirlenmiştir (Pekel ve Yasa Duru, 2022). Kolombiya'da gerçekleştirilmiş bir diğer prevalans çalışmasına göre, kedilerde mikrobiyal patojen prevalansı incelendiğinde, Mhf %20 ile en sık görülen etken olup, bunu %17 oranında *Mycoplasma spp.* takip etmektedir; özellikle melez ırkların daha yüksek risk taşıdığı belirlenmiştir (Hinojosa ve ark., 2021).

Genç kediler bu enfeksiyona karşı daha duyarlı olabilmektedir (Sykes ve ark., 2008). Bu enfeksiyon genellikle daha hafif seyretse de Mhm ile koenfekte olmuş kedilerde FeLV enfeksiyonu nedeniyle anemi daha ciddi boyutlara ulaşabilir (George ve ark., 2002).

Mtc ise, Mhf ile benzer bir prevalansa sahip olup, %0.5–10 arasında değişen oranlarla kedilerde görülmektedir (Willi ve ark., 2006a; Willi ve ark., 2006b; Fujihara ve ark., 2007; Sykes ve ark., 2008; Peters ve ark., 2008; Kamrani ve ark., 2008; Gentilini ve ark., 2009). Mhf'ye



göre daha az patojenik olan bu organizma, bağışıklık baskılanması veya koenfeksiyonlar gibi ek faktörlerle anemiye yol açabilir (Sykes ve ark., 2008). Kedilerde hemoplazma enfeksiyonları genellikle erkek kedilerde, safkan olmayanlarda ve sokak teması olan kedilerde daha sık görülmektedir (Grindem ve ark., 1990; Luria ve ark., 2004). Ayrıca, retrovirüs enfeksiyonlarının da hemoplazmozis ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Grindem ve ark., 1990; Nash ve Bobade, 1986; Harrus ve ark., 2002).

Bazı çalışmalarda, enfeksiyonun coğrafi olarak kümelenmiş dağılımı, hemoplazma enfeksiyonlarının yayılmasında bir eklem bacaklı vektörünün rolünü desteklemektedir (Sykes ve ark., 2007). *Ctenocephalides felis*'in, kedilerde hemoplazma enfeksiyonlarının yayılmasında rol oynayabileceği öne sürülse de yapılan bazı deneysel çalışmalarda bu pireler aracılığıyla sadece geçici *M. haemofelis* enfeksiyonu gözlemlenmiş ve klinik ya da hematolojik bulgular görülmemiştir (Woods ve ark., 2005). Ayrıca, bir başka çalışmada, birlikte tutulan kedi gruplarına pire eklenerek yapılan deneyde, pirelerin hemoplazma bulaştırdığına dair bir bulguya rastlanmamıştır (Lappin, 2014).

Bazı gözlemler, kedi dövüşlerinin bakteri yayılmasına yol açabileceğini göstermektedir. *Candidatus M. turicensis* içeren kan ile yapılan subkutan enjeksiyonlar bulaşıcı olurken, aynı organizmayı içeren tükürükle yapılan enjeksiyonlar bulaşıcı olmamıştır (Museux ve ark., 2009). Bu durum, sosyal etkileşim (örneğin, karşılıklı yalama gibi) yoluyla hemoplazma bulaşmasının, agresif etkileşim (kedi ısırığı sırasında kan yoluyla) kadar olası olmadığına işaret etmektedir (Museux ve ark., 2009). Ancak, bir başka çalışmada, *Candidatus M. haemominutum*'un kediler arasında doğrudan temas yoluyla bulaştığı, ancak *M. haemofelis* için böyle bir bulguya rastlanmadığı bildirilmiştir (Lappin, 2014).

Kan transfüzyonları da potansiyel bir bulaşma yolu olarak kabul edilmektedir, bu yüzden potansiyel donörlerin hemoplazma enfeksiyonu açısından taranması önerilmektedir (Pennisi ve ark., 2015).

### **Patogenez**

Klinik belirtiler 2 ila 34 gün arasında değişen bir süreyle akut olarak başlar. Akut faz, tedavi edilmezse 3–4 hafta sürer ve bu dönemde ciddi anemi ve bakteremi gelişir; bu genellikle kedilerin veterinerlere başvurduğu döneme denk gelir. Bu aşamada, hematokrit (HCT) seviyelerinde ani bir düşüş, kan örneklerinde çok sayıda organizmanın görülmesiyle ilişkilidir (Foley ve ark., 1998; Harvey ve Gaskin, 1977). Anemi, başlıca ekstrasvasküler hemolizden kaynaklanmaktadır, ancak bazı vakalarda intravasküler hemoliz de gözlemlenmiştir. İmmün mediatör mekanizmaların, enfekte kedilerde soğuk aglütinlerin tespitiyle desteklendiği düşünülmektedir (Willi ve ark., 2005; Hornok ve ark., 2008). Direkt Coombs testi pozitifliği, artmış ozmotik hassasiyet ve eritrosit ömründe azalma da gözlenen diğer bulgulardır (Zulty ve Kociba, 1990; Maede ve Hata, 1975; Maede, 1975). Enfekte eritrositlerin sayısı, 3 saat içinde %90'dan %1'in altına düşebilir.

Araştırmalar, *Mycoplasma suis*'in eritrosit sitoplazmasına invazyonunun bu fazda organizmanın kaybolmasını açıklayabileceğini öne sürmüştür (Alleman ve ark., 1999). Organizmaların dalak veya akciğer makrofajlarında toplanması da başka bir olasılıktır. Hayatta kalan kedilerde bağışıklık sistemi devreye girer, bu da hematokritte bir artışa ve kan örneklerinden organizmaların kaybolmasına yol açar. Ancak PCR sonuçları pozitif kalmaya devam eder (Berent ve ark., 1998). Bu, iyileşen kedilerin yıllarca taşıyıcı olabileceğini ve organizmanın bağışıklık sisteminden kaçabileceğini, stres, gebelik, ara enfeksiyonlar veya kanser gibi durumlarla hastalığın yeniden aktive olabileceğini düşündürmektedir (Berent ve ark., 1998; Harvey ve ark., 1978). Bir çalışmada, tedavi sonlandırıldıktan sonra akut enfeksiyondan iyileşen kedilerde 6 ay boyunca PCR pozitifliğinin devam ettiği gösterilmiştir;

ayrıca metilprednizolon tedavisi, kan örneklerinde organizmaların yeniden görülmesine yol açmıştır (Berent ve ark., 1998). Diğer türlerdeki hemoplazma enfeksiyonlarının aksine, dalak alınmasının kedilerde hemoplazma enfeksiyonunun seyrine etkisi değişkenlik göstermektedir. Bazı kronik enfekte kedilerde anemi ve bakteriyeminin yeniden ortaya çıkması kaydedilmiştir, ancak diğer çalışmalarda dalak alınması, kan örneklerinde görülen organizma sayısını arttırmış, ancak anlamlı anemiye yol açmamıştır (Alleman ve ark., 1999; Harvey ve ark., 1978). Dalaksız kedilerin *Mhf* ile enfekte edilmesi, bu organizmanın patojenitesini arttırmaz (Sykes ve ark., 2007).

### **Klinik Bulgular**

*Mhf* enfeksiyonunun yaygın klinik belirtileri arasında depresyon, iştah azalması ve dehidrasyon yer alır ve bazı kedilerde kilo kaybı da görülür. Anemiye bağlı semptomlar arasında halsizlik, soluk mukoza zarları, hızlı nefes alma ve kalp atış hızı ve şiddetli akut vakalarda senkop veya nörolojik belirtiler yer alabilir (Şekil 1). Sahipleri, pika gibi olağandışı davranışlar bildirebilir. Fiziksel muayenede kardiyak üfürümler, splenomegali veya sarılık görülebilir. Ateş görülebilir, ancak ağır hasta kedilerde hipotermi ortaya çıkabilir (VanSteenhouse ve ark., 1995).



**Şekil 1:** FeLV ve *Mycoplasma haemofelis* ile enfekte olmuş bir kedide çok soluk konjonktival mukoz membranlar (Tasker ve ark., 2018).

Klinik bulgular, *H. felis*'in enfeksiyonunun birincil mi yoksa ikincil mi olduğuna göre farklılık gösterir.

Birincil enfeksiyon durumunda:

- **Genç yavru ve yetişkin kedilerde:** Ani kas güçsüzlüğü, düşük vücut sıcaklığı ve perakut anemi gözlenir.
- **Bazı yavrularda ve çoğu yetişkinde:** Ani ateş yükselmesi, akut anemi, kas güçsüzlüğü, kardiyak üfürüm, splenomegali, taşipne ve taşikardi gibi bulgular öne çıkar. Ayrıca kilo kaybı ve hastaların bazılarında hafif nöbet öyküsü mevcuttur.
- **Bazı yetişkin kedilerde:** Klinik bulgular hafif olabilir veya hiç gözlenmeyebilir. Hafif ateş artışı, letarji, kilo kaybı ve anemi gibi belirtiler dikkat çeker. Bu hastalarda genellikle sistemik enfeksiyon, kavga kaynaklı yaralanma, gebelik, neoplazi, operasyon veya seyahat anamnezine rastlanır (Ural ve ark.,2009)

Sekonder enfeksiyon durumunda, depresyon, kilo kaybı, iştahsızlık, aralıklı ateş yükselmesi ve splenomegali öne çıkan bulgulardır (Ural ve ark., 2009).

Şiddetli anemi durumunda yorgunluk, depresyon, solunum zorluğu, hipoksi, kardiyak ritim bozukluğu ve anormal kalp sesleri görülebilir. Ateş artışı, immün aracılı hemolizde makrofajlardan salınan pirojenlerin etkisiyle ortaya çıkar. Karın bölgesindeki sertlik, karaciğer ve dalak genişlemesinden kaynaklanır (Carney ve England, 1993).

Aynı zamanda 2022 yılında gerçekleştirilmiş bir çalışmaya göre, Mhf ile enfekte kedilerde trombosit sayısı (PLT) ve trombositokritin (PCT) sağlıklı kedilere göre düşük, trombosit hacminin (MPV) ise yüksek olduğunu görülmüştür (Alan ve ark., 2022). Mhf ile enfekte kedilerde elektrokardiyografik incelemelerin karşılaştırıldığı bir

çalışmaya göre de artmış QRS amplitüdü, T dalgası süresi ve QT intervalı kaydedilmiştir (Sivajothi ve ark., 2023).

Kan yaymalarında bazı vakalarda otoaglutinasyon görülebilir. En tipik hemogram bulgusu, genellikle anizositoz, retikülositoz, polikromazi, Howell-Jolly cisimcikleri ve bazen önemli normoblastemi ile birlikte rejeneratif anemidir (Ettinger, 2024). Rejenerasyonun gelişmesi için zaman olmadığından veya eş zamanlı FeLV enfeksiyonu nedeniyle rejeneratif olmayan anemi de ortaya çıkabilir. Retikülositoz olmasa bile makrositozu olan FeLV-pozitif kedilerde eş zamanlı hemoplazma enfeksiyonları düşünülmelidir. Beyaz kan hücresi sayıları normalden yüksek veya düşük değerlere kadar değişebilir. Serum biyokimyası sıklıkla artmış ALT, hiperbilirubinemi ve prerenal azotemi gösterir (Bobade ve ark., 1988).

## **Tanı**

Son yıllarda, moleküler tespit yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte hemoplazmozis olgularına ilişkin raporların sayısında önemli bir artış görülmüştür. Hemoplazmaların tespiti için spesifik antikorların saptanması, mikroskopik inceleme ve moleküler tabanlı yöntemler kullanılmaktadır. Giemsa boyama ve akridin oranj, hemoplazmaların mikroskopik görüntülenmesi için en yaygın kullanılan tekniklerdir, ancak bu yöntemler yalnızca patojenin varlığı hakkında bilgi sağlar ve kimlik tespiti için yeterli değildir (Jasper, 1966).

Elektron mikroskopisi, enfekte dokularda *Mycoplasma suis*'in gözlemlenmesinde kullanılan spesifik bir tekniktir (Schreiner ve ark., 2012). Ayrıca taramalı elektron mikroskopisi, hemoplazmaların eritrositlere tutunmasını ve çoğalmasını, konak dokularına verdikleri hasarı incelemek için kullanılmaktadır. Sabitlenmiş doku kesitlerinde yapılan in situ hibridizasyon yöntemleri, *M. haemofelis*'in karaciğer, böbrek hücreleri ve eritrositlere bağlanma bölgelerini tespit etmek için

kullanılmış ve aynı zamanda etkenin tür düzeyinde tanımlanmasını sağlamıştır (Berent ve ark., 2000).

Hemoplazma türlerinin tespitinde en yaygın kullanılan yöntem, 16S rRNA genine dayalı PCR testleri ve sonrasında yapılan sekans analizleridir. Ayrıca, 16S rRNA PCR ile birlikte restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) analizi, kedilerde *M. haemofelis* ve *M. haemominutum* tanısında başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Gerçek zamanlı TaqMan veya SYBR green PCR yöntemleri, kantitatif analiz imkânı sağlaması, düşük çapraz kontaminasyon riski ve yüksek spesiflik gibi avantajlar sunar; ancak bu yöntemler, yeni hemoplazma türlerini tespit etmede sınırlı olabilir (Criado-Fornelio ve ark., 2003).

SYBR green bazlı Real Time PCR (RT-PCR) ürünlerinin erime eğrisinin analizi, sınırlı sayıda hemoplazmanın şüphe edildiği durumlarda hızlı bir ayırım yapılmasını mümkün kılar. Örneğin, Miyagi bölgesindeki sığır hemoplazmozis prevalansını belirlemek için bu yöntemle enfekte bireyler başarılı bir şekilde tespit edilmiştir. Benzer yöntemler kedi hemoplazmozis araştırmalarında da kullanılmış ve yedi farklı hemoplazma türü ayırt edilmiştir (Hoelzle ve ark., 2007).



**Şekil 2:** *Mycoplasma haemocanis* içeren kan yayması. Hem tek başına hem de zincirler halinde (oklar) refraktil olmayan daha koyu boyanan organizmalara dikkat edin (100× büyütme). (Weese ve Evason, 2020)

Farklı tespit yöntemlerinin birleştirilmesi, hemoplazmaların varlığının doğrulanma olasılığını artırır. Örneğin, propidyum iyodid boyama ile kan yaymalarının incelenmesi ve son noktada PCR kullanılarak Meksika'daki sığırlarda *Ca. M. haemobos* ve *M. wenyonii* varlığı doğrulanmıştır. Tanı sürecini hızlandıran yöntemler, özellikle sınırlı sayıda türün varlığının incelendiği durumlarda büyük önem taşır (Quiroz Castañeda ve ark., 2020).

### Sağaltım

Hemoplazmozis tanısı konulan ve enfeksiyonla uyumlu klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları sergileyen hayvanlarda tedavi gereklidir. Ancak, tüm hemoplazma türlerini kalıcı olarak ortadan kaldıran bir tedavi protokolü henüz tanımlanmamıştır. Çoğu tedavi protokolünün temel amacı, enfeksiyonla ilişkili klinik belirtilerin iyileştirilmesidir (Bruyette, 2020).

Primer immün-hemolitik anemi ile ayrımı zor olduğundan, şiddetli rejeneratif hemolitik anemili kedilerde antibiyotiklere ek olarak glukokortikoid tedavisi önerilir (Lappin, 2004). Tedavide en sık kullanılan ilaçlar tetrasiklinler ve türevleridir. Doksisisiklin, minimum yan etkisi nedeniyle kedilerde en çok önerilen ilaçtır ve çeşitli doz rejimlerinde kullanılır (McGrotty ve Knottenbelt, 2002). Doksisisiklin tabletlerin 21 gün süresince 1-3 mg/kg (Carney ve England, 1993) veya 14 gün süresince 24 saatte bir 10 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir (Melendez ve ark., 2000, Leib ve ark., 2001, McGrotty ve Knottenbelt, 2002, Lappin, 2004, German ve ark., 2005).

Kedilerde *Mycoplasma haemofelis* tedavisinde florokinolonlar, enfeksiyonun temizlenmesinde daha etkili olabilmektedir. Uygun tedavi ile genellikle 48–72 saat içinde klinik iyileşme gözlenir. Köpekler için tedavi seçenekleri de benzer şekilde düzenlenmiştir (Bruyette, 2020). Doksisisikline toleransı olmayan kedilerde enrofloksasin alternatif olarak tercih edilebilir ve etkili bulunmuştur (Sykes, 2003, Lappin, 2004).

Marbofloksasin, kronik FIV enfeksiyonlu kedilerde kısmen etkili olabilir (Tasker ve ark., 2006). Şiddetli vakalarda hematokrit ve hemoglobin düzeyine göre kan transfüzyonu düşünülebilir. Glukokortikoidlerin kullanımı her zaman gerekli olmayabilir ve antibiyotiklerle birlikte erken kullanımı tartışmalıdır.

Bakteriyeminin tamamen ortadan kalkmasını sağlamak amacıyla önerilen bir diğer sağıaltım protokolü şöyledir: Enfeksiyonun başlangıcında doksisisiklin (10 mg/kg) oral yolla 28 gün süreyle uygulanmalı ve kan bakteri yükü real-time PCR ile izlenmelidir. Eğer bakteriyemi devam ederse veya nüks durumu varsa, tedavi marbofloksasin (2 mg/kg) günde bir doz olmak üzere 14 gün süreyle çevrilmelidir. Bu tedavi protokolü, enfekte kedilerde bakteriyemi temizliğinde yüksek başarı oranı göstermiştir (Novacco ve ark., 2018).

Bağışıklık baskılayıcı steroid tedavisi (2 mg/kg/gün), uygun tedaviye rağmen yanıt alınamayan, klinik olarak kötüleşen, Coombs testi veya lam aglutinasyon testi pozitif olan ve diğer olası tanılar ekarte edilmiş hastalarda değerlendirilebilir. Ağır vakalarda kan transfüzyonu desteğı ve yoğun izlem gerekebilir (Bruyette, 2020).

Koruma için artropod vektörlerin kontrolü, düzenli aşılamalar, organ hastalıklarının etkin tedavisi ve kedilerin dış ortamla temasının sınırlandırılması önemlidir. Ayrıca, donör kediler *Mycoplasma spp.* enfeksiyonları açısından değerlendirilmelidir (Lappin, 2004).



**Tablo 1:** Mhf sağaltımında önerilen ilaçların özet tablosu

İlaç Türü	İsim	Doz	Kullanım Süresi	Notlar
<b>Antimikrobiyal Ajanlar</b>	Doksisiklin**	1-3 mg/kg, 12 saatte bir / 10 mg/kg, 24 saatte bir	14-21 gün	En çok önerilen ilaç, minimum yan etki.
	Oksitetrasiklin	25 mg/kg, 8 saatte bir	21 gün	Vücut sıcaklığında artışa neden olabilir.
	Tetrasiklin	22 mg/kg, 8 saatte bir	21 gün	Vücut sıcaklığında artışa neden olabilir.
	Enrofloksasin	5-10 mg/kg, 24 saatte bir	14-21 gün	Alternatif; etkili ve toleransı iyi.
	Marbofloksasin	2 mg/kg, 24 saatte bir	14 gün	Kronik FIV ile koenfekte olanlarda kısmen etkili.
<b>Kortikosteroidler</b>	Prednizolon	2 mg/kg, 12 saatte bir → Azalan dozlarla devam	2-3 hafta	Otoaglutinasyon durumunda kullanılır.
	Deksametazon	0.3 mg/kg, 24 saatte bir → Azalan dozlarla devam	1 hafta	

## KAYNAKÇA

- Alan, E. M., Bilgin, Z., & Koenhems, L. (2022). Mycoplasma spp. ile Enfekte Kedilerde Trombosit Sayısı ve Trombosit İndekslerinin İncelenmesi. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(1), 43-48. <https://doi.org/10.32707/ercivet.1085257>
- Alleman AR, Pate MG, Harvey JW, et al. Western immunoblotanalysis of the antigens of Haemobartonella felis with sera from experimentally infected cats. J Clin Microbiol 1999; 37(5):1474–1479.
- Altan Akkan H, Karaca M, Tutuncu M (2005). Haemobartonellosis in Van Cats. Turk. J. Vet. Anim. Sci. 29:709 –712.
- Bedford PG. Feline infectious anaemia in the London area. Vet Rec 1970; 87(11):305–310.31.
- Berent LM, Messick JB, Cooper SK (1998), Detection of Haemobartonella felis in cats with experimentally induced acute and chronic infections, using a polymerase chain reaction assay. AJVR. 59:1215 –1220.
- Berent LM, Messick JB, Cooper SK, Cusick PK. Specific in situ hybridization of Haemobartonella felis with a DNA probe and tyramide signal amplification. Vet Pathol. 2000;37(1):47-53.
- Berent LM, Messick JB, Cooper SK. Detection of Haemobartonella felis in cats with experimentally induced acute and chronic infections, using a polymerase chain reaction assay. Am J Vet Res 1998;59(10):1215–1220.
- Bobade PA, Nash AS, Rogerson P. Feline haemobartonellosis: clinical, haematological and pathological studies in natural infections and the relationship to infection with feline leukaemia virus. Vet Rec 1988; 122(2):32–36
- Bruyette, D. (2020). Clinical small animal Internal medicine. John Wiley & Sons.
- Carney, H.C., England, J.J. (1993) Feline hemobartonellosis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 23:79-90

- Clark R. Eperythrozoon felis (sp. nov.) in a cat. J South Afr Vet MedAssoc 1942; 13(1):15–16
- Criado-Fornelio A, Martinez-Marcos A, Buling-Sarana A, Barba-Carretero JC. Presence of Mycoplasma haemofelis, Mycoplasma haemominutum and piroplasmids in cats from southern Europe: a molecular study. Vet Microbiol. 2003;93(4):307-17.
- Flagstad A, Larsen SA. The occurrence of feline infectious anemia in Denmark. Nord Vet Med 1969; 21:129–141
- Flint JC, McKelvie DH. Feline infectious anemia – diagnosis and treatment, In: Proceedings of the American Veterinary Medical Association. Minneapolis, MN; 1955, pp. 240–242.26.
- Flint JC, Moss LC. Infectious anemia in cats. J Am Vet Med Assoc 1953; 122(910):45–48.
- Flint JC, Roepke MH, Jensen R. Feline infectious anemia. II. Experimental cases. Am J Vet Res 1959; 20:33–40.
- Foley JE, Harrus S, Poland A, et al. Molecular, clinical, and pathologic comparison of two distinct strains of Haemobartonella felis in domestic cats. Am J Vet Res 1998; 59(12):1581–1588.
- Fujihara M, Watanabe M, Yamada T, et al. Occurrence of ‘Candidatus Mycoplasma turicensis’ infection in domestic cats in Japan. J Vet Med Sci 2007; 69(10):1061–1063.43.
- Gentilini F, Novacco M, Turba ME, et al. Use of combined conventional and real-time PCR to determine the epidemiology of feline haemoplasma infections in northern Italy. J Feline Med Surg 2009; 11(4):277–285.
- George JW, Rideout BA, Griffey SM, et al. Effect of preexisting FeLV infection or FeLV and feline immunodeficiency virus coinfection on pathogenicity of the small variant of Haemobartonella felis in cats. Am J Vet Res 2002; 63(8):1172–1178.
- German, A.J, Cannon, M.J., Dye, C., Booth, M.J., Pearson, G.R., Reay, C.A, Gruffyddjones, T.J. (2005). Oesophageal strictures in cats associated with doxycycline therapy. J Feline Med and Surg. 7(1):33-41.

- Grindem CB, Corbett WT, Tomkins MT. Risk factors for Haemobartonella felis infection in cats. J Am Vet Med Assoc 1990;196(1):96–99.
- Groebel K, Hoelzle K, Wittenbrink MM, Ziegler U, Hoelzle LE (2009). Mycoplasma suis invades porcine erythrocytes. Infect. Immun. 77:576–584.
- Harrus S, Klement E, Aroch I, et al. Retrospective study of 46 cases of feline haemobartonellosis in Israel and their relationships with FeLV and FIV infections. Vet Rec 2002; 151(3):82–85.
- Harvey JW, Gaskin JM. Experimental feline haemobartonellosis. J Am Anim Hosp Assoc 1977; 13:28–38.
- Heinritzi K, Plank G (1992). The effect of Eperythrozoon suis infection on the osmotic fragility of erythrocytes. Berliner und Munchener Tierärztliche Wochenschrift. 105(11):380–383.
- Hinojosa, M.C., et al. "Microorganismos causantes de patologías clínicas en caninos y felinos domésticos en Valledupar, Colombia." Revista Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, vol. 68, no. 3, Sept.-Dec. 2021, pp. 200+. Gale OneFile: Informe Académico, [link.gale.com/apps/doc/A689992984/IFME?u=anon~1fb4b8f9&sid=googleScholar&xid=552b525b](http://link.gale.com/apps/doc/A689992984/IFME?u=anon~1fb4b8f9&sid=googleScholar&xid=552b525b).
- Hoelzle LE (2008). Hemotrophic mycoplasmas: recent advances in Mycoplasma suis. Vet. Microbiol. 130:215–226.
- Hoelzle LE, Helbling M, Hoelzle K, Ritzmann M, Heinritzi K, Wittenbrink MM. First LightCycler real-time PCR assay for the quantitative detection of Mycoplasma suis in clinical samples. J Microbiol Methods. 2007;70(2):346-354.
- Hornok S, Meli ML, Goñczy E, et al. First molecular identification of 'Candidatus Mycoplasma haemominutum' from a cat with fatal haemolytic anaemia in Hungary. Acta Vet Hung 2008; 56(4):441–450.
- Jasper DE, Jain NC. Histochemical observations on Mycoplasma after staining with acridine orange. Appl Microbiol. 1966;14(5):720-723.

- Kamrani A, Parreira VR, Greenwood J, et al. The prevalence of Bartonella, hemoplasma, and Rickettsia felis infections in domestic cats and cat fleas in Ontario. *Can J Vet Res* 2008; 72(5):411–419.46.
- Kikuth W. The Bartonella and related parasites in man and animals (Oroya fever and verruga peruviana). *Proc R Soc Med* 1934;27(9):1241–1250.
- Kikuth W. Über einen neuen Anämieerreger, Bartonella canis, nov.sp. *Klin Wochenschr* 1928; 7:1729–1730.21.
- Lappin MR. Feline haemoplasmas are not transmitted by Ctenocephalides felis. 9th Symposium of the CVBD World Forum. Lisbon, Portugal, 2014, pp 44-46.
- Leib, M.S., Dinnel, H., Ward, D.L., Reimer, M.E., Towell, T.L, Monroe, W.E. (2001). Endoscopic balloon dilation of esophageal strictures in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 15:547- 552.
- Luria BJ, Levy JK, Lappin MR, et al. Prevalence of infectious diseases in feral cats in northern Florida. *J Feline Med Surg* 2004;6(5):287–296.
- Maede Y, Hata R. Studies on feline haemobartonellosis. II. The mechanism of anemia produced by infection with Haemobartonella felis. *Nippon Juigaku Zasshi* 1975; 37(1):49–54.71.
- Maede Y. Studies on feline haemobartonellosis. IV. Lifespan of erythrocytes of cats infected with Haemobartonella felis. *Nippon Juigaku Zasshi* 1975; 37(5):269–272.
- Manusu HP. Infectious feline anaemia in Australia. *Aust Vet J* 1961; 37:405.32.
- Mcgrotty, Y.L., Knottenbelt, C.M. (2002). Oesophageal stricture in a cat due to oral administration of tetracyclines. *J Small Anim Pract.* 43:221-223
- Melendez, L.D., Twedt, D.C., WRIGHT, M. (2000). Suspected doxycycline-induced esophagitis with esophageal stricture formation in three cats. *Feline Pract.* 28:10-12. 56

- Messick JB (2004). Hemotrophic mycoplasmas (hemoplasmas): A review and new insights into pathogenic potential. *Vet. Clin. Pathol.* 33:2–13.
- Museux K, Boretti FS, Willi B, et al. In vivo transmission studies of ‘Candidatus *Mycoplasma turicensis*’ in the domestic cat. *Vet Res* 2009; 40: 45.
- Nash AS, Bobade PA. Haemobartonella felis infection in cats from the Glasgow area. *Vet Rec* 1986; 119(15):373–375.57.
- Neimark H, Johansson KE, Rikihisa Y, et al. Proposal to transfer some members of the genera Haemobartonella and Eperythrozoon to the genus Mycoplasma with descriptions of ‘Candidatus Mycoplasma haemofelis’, ‘Candidatus Mycoplasma haemomuris’, ‘Candidatus Mycoplasma haemosuis’ and ‘Candidatus Mycoplasma wenyonii’. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51(Part 3):891–899.
- Novacco, M., Sugiarto, S., Willi, B., Baumann, J., Spiri, A. M., Oestmann, A., ... Hofmann-Lehmann, R. (2018). Consecutive antibiotic treatment with doxycycline and marbofloxacin clears bacteremia in Mycoplasma haemofelis -infected cats. *Veterinary Microbiology*, 217, 112–120. doi:10.1016/j.vetmic.2018.03.006
- Pekel, O., & Yasa Duru, S. (2022). Determination of Mycoplasma haemofelis incidence in cats visiting veterinary clinics in Kırıkkale. Kırıkkale University, Faculty of Veterinary Medicine.
- Pennisi MG, Hartmann K, Addie DD, et al. Blood transfusion in cats. ABCD guidelines for minimising risks of infectious iatrogenic complications. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 588-593.
- Peters D, Wigand R. Bartonellaceae. *Bacteriol Rev* 1955; 19(3):150–159.
- Peters IR, Helps CR, Willi B, et al. The prevalences of three species of feline hemoplasmas in samples submitted to a diagnostics service as determined by three novel real-time duplex PCR assays. *Vet Microbiol* 2008; 126(1–3):142–150.45.
- Prieur WD. Beitrag zur infectiosen Anami der Katze. *Kleint Prax* 1960; 5:87–89.34.

- Quiroz Castañeda, R., Amaro Estrada, I., Rodríguez, S., & Aguilar-Díaz, H. (2020). Hemotrophic mycoplasmas, occurrence and detection methods in animals of veterinary importance *Mycoplasmas hemotrópicos, presencia y métodos de detección en animales con importancia veterinaria*. *Revista Salud Animal*.
- Schreiner SA, Hoelzle K, Hofmann-Lehmann R, Hamburger A, Wittenbrink MM, Kramer MM, et al. Nanotransformation of the haemotrophic *Mycoplasma suis* during in vitro cultivation attempts using modified cell free *Mycoplasma media*. *Vet Microbiol*. 2012;160(1-2):227-232.
- Seamer J, Douglas SW. A new blood parasite of British cats. *VetRec* 1959; 71(20):405–408.30.
- Sivajothi, S., Sudhakara Reddy, B., & Swetha, K. (2023). Clinical, haemato-biochemical and electrocardiographic studies in persian breed cats with haemobartonellosis. *Explor. Anim. Med. Res*, 13, 131-135.
- Sykes JE, Drazenovich NL, Ball LM, et al. Use of conventional and real-time polymerase chain reaction to determine the epidemiology of hemoplasma infections in anemic and non-anemic cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21. 685-693.
- Sykes JE, Terry JC, Lindsay LL, et al. Prevalences of various hemoplasma species among cats in the United States with possible hemoplasmosis. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232(3):372–379.44.
- Tasker S, Helps, CR, Belford CJ, Birtles RJ, Day MJ, Sparkes AH, Gruffy -Jones TJ, Harbour DA (2001). 16 S rDNA comparison demonstrates near identity between an United Kingdom *Haemobartonella felis* strain and the American California strain. *Vet. Microbiol*. 81(1)73 –78.
- Tasker, S., Hofmann-Lehmann, R., Belák, S., Frymus, T., Addie, D. D., Pennisi, M. G., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Marsilio, F., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Möstl, K. (2018). Haemoplasmosis in cats: European guidelines from the ABCD on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(3), 256–261. <https://doi.org/10.1177/1098612X18758594>

- Taylor D, Sandholm M, Valtonen M, et al. Feline infectious anemia recognized in Finland. *Nord Vet Med* 1967; 19:277–281.33.
- Ural K, Kurtdedec A, Ulutas B (2009). Prevalence of haemoplasma infection in pet cats from 4 different provinces in Turkey. *Revue Med. Vet.* 5:226–230.
- VanSteenhouse JL, Taboada J, Dorfman MI. Hemobartonella felis infection with atypical hematological abnormalities. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31(2):165–169.
- Weese, J. S., & Evason, M. (Eds.). (2020). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, LLC. CRC Press.
- Willi B, Boretti FS, Baumgartner C, et al. Prevalence, risk factor analysis, and follow-up of infections caused by three feline hemoplasma species in Switzerland. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3):961–969.41.
- Willi B, Boretti FS, Cattori V, et al. Identification, molecular characterization, and experimental transmission of a new hemoplasma isolate from a cat with hemolytic anemia in Switzerland. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6):2581–2585.
- Willi B, Tasker S, Boretti FS, et al. Phylogenetic analysis of ‘Candidatus Mycoplasma turicensis’ isolates from pet cats in the United Kingdom, Australia, and South Africa, with analysis of risk factors for infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44(12):4430–4435.42.
- Woods JE, Brewer MM, Hawley JR, et al. Evaluation of experimental transmission of ‘Candidatus Mycoplasma haemominutum’ and *Mycoplasma haemofelis* by *Ctenocephalides felis* to cats. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1008-1012.
- Zulty JC, Kociba GJ. Cold agglutinins in cats with haemobartonellosis. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196(6):907–910.70.
- Quiroz Castañeda, R., Amaro Estrada, I., Rodríguez, S., & Aguilar-Díaz, H. (2020). Hemotrophic mycoplasmas, occurrence and detection methods in animals of veterinary importance. *Mycoplasmas hemotrópicos, presencia y métodos de detección en animales con importancia veterinaria*. *Revista Salud Animal*.



- Bruyette, D. (2020). *Clinical small animal Internal medicine*. John Wiley & Sons.
- Mcgrotty, Y.L., Knottenbelt, C.M. (2002). Oesophageal stricture in a cat due to oral administration of tetracyclines. *J Small Anim Pract.* 43:221-223
- Melendez, L.D., Twedt, D.C., WRIGHT, M. (2000). Suspected doxycycline-induced esophagitis with esophageal stricture formation in three cats. *Feline Pract.* 28:10-12. 56
- LEIB, M.S., DINNEL, H., WARD, D.L., REIMER, M.E., TOWELL, T.L, MONROE, W.E. (2001). Endoscopic balloon dilation of esophageal strictures in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 15:547-552.
- German, A.J, Cannon, M.J., Dye, C., Booth, M.J., Pearson, G.R., Reay, C.A, Gruffyddjones, T.J. (2005). Oesophageal strictures in cats associated with doxycycline therapy. *J Feline Med and Surg.* 7(1):33-41.
- Alan, E. M., Bilgin, Z., & Koenhems, L. (2022). Mycoplasma spp. ile Enfekte Kedilerde Trombosit Sayısı ve Trombosit İndekslerinin İncelenmesi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 43-48. <https://doi.org/10.32707/ercivet.1085257>
- Sivajothi, S., Sudhakara Reddy, B., & Swetha, K. (2023). Clinical, haemato-biochemical and electrocardiographic studies in persian breed cats with haemobartonellosis. *Explor. Anim. Med. Res*, 13, 131-135.
- Hinojosa, M.C., et al. "Microorganismos causantes de patologías clínicas en caninos y felinos domésticos en Valledupar, Colombia." *Revista Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, vol. 68, no. 3, Sept.-Dec. 2021, pp. 200+. Gale OneFile: Informe Académico, [link.gale.com/apps/doc/A689992984/IFME?u=anon~1fb4b8f9&sid=googleScholar&xid=552b525b](https://link.gale.com/apps/doc/A689992984/IFME?u=anon~1fb4b8f9&sid=googleScholar&xid=552b525b).
- Novacco, M., Sugiarto, S., Willi, B., Baumann, J., Spiri, A. M., Oestmann, A., ... Hofmann-Lehmann, R. (2018). Consecutive antibiotic treatment with doxycycline and marbofloxacin clears

bacteremia in *Mycoplasma haemofelis* -infected cats. *Veterinary Microbiology*, 217, 112–120. doi:10.1016/j.vetmic.2018.03.006



## BÖLÜM 9

### FELİN ATOPIK DERMATİTİS SENDROMU

Doç. Dr. Canberk BALIKÇI<sup>1</sup>, Dr. İsmail GÜNAL<sup>1</sup>  
Doç. Dr. Songül ERDOĞAN<sup>2</sup>, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN<sup>2</sup>  
Prof. Dr. Serdar PAŞA<sup>2</sup>, Prof. Dr. Kerem URAL<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580793>

---

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye. canberkbalikci@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7473-5163

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye. i.gunal147@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3679-4132

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. songultp.09@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7833-5519

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. hasan.erdogan@adu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5141-5108

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. pasaserdar@yahoo.co.uk, ORCID: 0000-0003-4957-9263

<sup>2</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. keremural@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1867-7143



## GİRİŞ

Felin Atopik Sendromu (FAS), deri, gastrointestinal sistem ve solunum yollarını etkileyen çeşitli klinik belirtilerle seyreden aşırı duyarlılık bozukluklarını kapsar. Bu sendromun önemli bir alt başlığı olan Felin Atopik Deri Sendromu (FADS), genellikle çevresel alerjenlere bağlı hipersensitivite ile ilişkilidir, ancak gıda alerjileri de birlikte görülebilir. Solunum sistemi gibi diğer organ sistemleri de (örneğin astım) etkilenebilir. Klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle FADS tanısı koymak oldukça zordur.

FAS terimi, kedilerde çeşitli alerjik hastalıkları kapsar. Bu hastalıklar, çevresel alerjenlere ve gıdalara karşı duyarlılıkla ilişkili olabilen ve pire alerjisi dermatiti ile görülebilen alerjik dermatitis, astım/solunum yolu hastalıkları ve gastrointestinal hastalıkları içerir. Köpeklerden farklı olarak, kediler bu maddelere duyarlılık geliştirdiğinde pleomorfik bir klinik yanıt gösterebilir (Hobi ve ark., 2011; Favrot ve ark., 2014).

Çevresel alerjenlere karşı duyarlılık (eski adıyla atopik dermatit) gelişiminde immünoglobulin (Ig) E'nin rolü konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Oysa IgE'nin rolü diğer türlerde (örneğin köpekler ve insanlar) daha belirgindir (Favrot ve ark., 2014; Hensel ve ark., 2015). Bu zorluklar nedeniyle, çevresel alerjenlere karşı duyarlılık gösteren kedileri tanımlarken "atopik dermatit" teriminin kullanılması konusunda bazı çekinceler ortaya çıkmıştır. Alternatif terminolojiler önerilmiş, bunlar arasında "pire kaynaklı olmayan, gıda kaynaklı olmayan kedilerde görülen hipersensitivite dermatiti" gibi ifadeler yer almıştır (Hobi ve ark., 2011; Favrot ve ark., 2014). Son yıllarda ise "FADS" ifadesi daha çok kabul görmektedir.

### Genetik Etki

Alerjik kedilerin değerlendirildiği geniş bir çalışmada, FADS'si olan safkan kediler, melez kedilere göre fazla görülmektedir. Ancak

çalışmada alerjik olmayan bir kontrol grubu yer almamaktadır (Hobi ve ark., 2011). Bu çalışmada, Abyssinian cinsi kediler yalnızca FADS'den etkilenmiş ve pire alerjisinden etkilenmemiştir. Devon rex, Abyssinian ve kısa tüylü ev kedileri için yatkınlık, başka bir çalışmada da bildirilmiştir (Ravens ve ark., 2014). Klinik belirtileri ve anamnezi FADS'yi işaret eden üç kardeş kediyi içeren bir olgu raporu, kalıtsal bir faktöre işaret etmektedir (Moriello, 2001), ancak daha ayrıntılı genetik çalışmalar eksiktir (Favrot ve ark., 2014).

Köpeklerin aksine, farklı derecelerde ırksal yatkınlık, kalıtsallık ve/veya genetik polimorfizm gibi önceden belirlenmiş faktörlerin gösterilmiş olduğu durumlarda, kedi alerjik hastalıklarının kalıtsallığa olan katkısı hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Bunun olası nedenlerinden biri, safkan kedilerin, evcil karışık ırklı kedilere (evcil kısa tüylü ve evcil uzun tüylü kediler) göre nispeten daha az sayıda olmasıdır. Ayrıca, birçok bölgede büyük sokak kedisi popülasyonlarının varlığı, belirli soy ağaçlarını belirlemeye yönelik herhangi bir çabayı son derece zorlaştırmaktadır. Son olarak, birçok köpek ırkının genellikle çok belirgin görünüşleri olmasına karşın, birçok kedi ırkı (ve bunların melezleri) eğitimsiz bir gözle ayırt edilmesi zor olabilir.

Bununla birlikte, kedilerde alerjik dermatit gelişiminde kalıtsal bir bileşenin olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Alerjik kediler üzerine yapılan iki büyük retrospektif değerlendirmede Abyssinian ırkının FADS ile ciddi bir şekilde etkilendiği bildirilmiştir (Ravens ve ark., 2014; Scott ve Miller, 2013). Abyssinian, Somali ve Ocicat kedileri, 8.000'den fazla Fin kedisini içeren büyük bir retrospektif çalışmada "deri alerjisi" gösteren kediler arasında daha fazla etkilenmiş ve bu üç ırk için olasılık oranı (odds ratio) 2,1 olarak hesaplanmıştır (Vapalahti ve ark., 2016).

Bir başka retrospektif çalışmada, alerjik ve alerjik olmayan dermatitli 502 kedi incelenmiş ve Abyssinian kediler yalnızca "pire kaynaklı olmayan aşırı duyarlılık dermatiti" grubunda bulunmuştur

(Hobi ve ark., 2011). Ancak, bu bulgunun klinik önemi belirlemek zordur, çünkü bu ırk, incelenen kedilerin yalnızca küçük bir bölümünü temsil etmektedir (toplamda 10 kedi). Abyssinian ve Abyssinian melezleri, daha küçük ölçekli çalışmalarda da sıklıkla yer almakta, ancak çoğu çalışmada bu kedilerin prevalansı genel hastane popülasyonu ile karşılaştırılmamıştır (Reedy, 1982; Schleifer ve Willemse, 2003; Foster ve O'Dair, 1994; O'Dair ve ark., 1996).

Allerjik kökenli ailesel dermatiti tanımlayan az sayıda olgu raporu bulunmaktadır. Bir olgu raporu, yaklaşık altı aylıkken baş, boyun bölgesinde farklı derecelerde kaşıntı ve kendinden kaynaklanan alopesi gelişen üç kardeşi tanımlamaktadır (Moriello, 2001). Bir yaşına geldiklerinde belirtiler, ekstremitelerini ısırma ve abdominal bölgeyi şiddetli şekilde yalamayı da içerecek şekilde genişlemiştir. Deri kazıntısı, dışkı flotasyonu, otoskopik muayene, kulak sitolojisi değerlendirilmesi ve yüzeysel döküntülerin incelenmesi, kaşıntının paraziter ya da enfeksiyöz nedenlerini ortaya koyamamıştır. Kedilerde kaşıntı, pire sağaltımı denemesi, ivermektin tedavisi veya eliminasyon diyeti denemesine de yanıt vermemiştir. İntradermal test yapılmış ve sonuçlara dayanarak kedilere immünoterapi uygulanmaya başlanmıştır. Kedilerin ikisi, yılın büyük bir bölümünde asemptomatik hale gelecek şekilde mükemmel bir yanıt vermiş, üçüncü kedinin belirtileri ise önemli ölçüde iyileşmiştir. İlginç bir şekilde, bu yavruların annesinin sonbahar aylarında baş ve boyunda kabuklanma ve ventral abdomen bölgesinde alopesi geliştirdiği not edilmiştir. Ne yazık ki, bu kedide daha fazla bir inceleme yapılmasına izin verilmemiştir (Moriello, 2001).

Başka bir raporda ise atopik dermatiti olan 16 kediden beşinin, birinci derece akrabalarının (kardeşler veya ebeveynler) benzer şekilde etkilendiği belirtilmiş, ancak daha fazla ayrıntı verilmemiştir (Scott, 1987).

Yapılan farklı iki çalışmada, spesifik tanımlanmayan ancak allerjik dermatit ile uyumlu lezyonları ve/veya klinik belirtileri olan



kediler tanımlanmıştır. Bunlardan biri, şiddetli kaşıntılı, kabuklanma gösteren dermatit, rinit, konjunktivit, periferik eozinofili ve yükselmiş toplam serum IgE düzeyleri geliştiren üç yakın akraba Abyssinian kediyi bildirmiştir (Cieslicki ve Cieslicki, 1989). Ancak, hastalık gelişimi sırasında (12 ila 18 aylık yaş aralığında) bu kedilerin aynı evde yaşayıp yaşamadığı net değildir. Ayrıca pire alerjisi, gıda alerjisi veya alerjik olmayan dermatit nedenlerini dışlamak için kullanılan yöntemlerden bahsedilmemiştir.

İkinci araştırmada ise, indolent ülserler ve/veya lineer granülomlar şekillenen yedi Norveç orman kedisini tanımlamaktadır (Leistra ve Willemse, 2002). Bu kedilerin hiçbiri kaşıntılı olmadığı bildirilmektedir. Kedilerin tamamı aynı babadan gelmiş olup ya aynı kediden ya da onun kızından doğmuşlardı. Tüm kediler için ayrıntılı bilgiler sağlanmamış, başlangıç yaşı beş ila 15 ay arasında bildirilmiş, bazı lezyonların ise bir haftalık kadar erken bir yaşta mevcut olabileceği belirtilmiştir. Bu kedilerin hiçbiri aynı evde yaşamamıştır. Ne yazık ki, ilişkili alerjik veya alerjik olmayan hastalıkları belirleme girişiminde bulunulmadığından, bu lezyonların kesin olarak FADS'ye (ya da herhangi bir başka alerjik hastalığa) atfedilmesi mümkün değildir.

### **Cinsiyet Eğilimi**

Genel olarak FADS, dişi kedilerde erkek kedilere kıyasla daha sık bildirilmektedir. Genel literatür bilgisinde, FADS tanısı doğrulanmış 226 kediden %58,4'ü (226 kediden 132'si) dişi, %41,6'sı (226 kediden 94'ü) erkek olarak bildirilmektedir (Hobi ve ark., 2011; Reedy, 1982; Carlotti ve Prost, 1988; Saridomichelakis ve Koutinas, 1999; Moriello, 2001; Diesel ve DeBoer, 2011; Schleifer ve Willemse, 2003). Ancak bu rakamlara biraz şüpheyle yaklaşılmalıdır; çünkü bu makalelerin çoğu nispeten küçük vaka raporlarından oluşmaktadır ve tüm klinik popülasyonla karşılaştırılmamıştır.

FADS tanısı almış kedilere ilişkin cinsiyet oranlarının belirtildiği yalnızca iki büyük araştırma bulunmaktadır (Hobi ve ark., 2011; Ravens ve ark., 2014). Bu araştırmalarda bildirilen cinsiyet oranları yukarıda belirtilenlere benzerlik göstermektedir (%59,7 dişi: %40,3 erkek).

Yapılan üç araştırmada, pire ve/veya gıda alerjisi sorununun bazı kedilerde eşzamanlı bir sorun olarak bulunduğu ya da tüm olgularda bu durumun hayvan sahiplerinin uyum sorunları nedeniyle ekarte edilemediği FADS tanısı konmuş kedilerin cinsiyet oranlarını değerlendirmiştir (Ravens ve ark., 2014; Scott ve Miller, 2013; Taglinger ve ark., 2005). Bu 267 kedinin %58,4'ü (267 kediden 156'sı) dişi, %41,6'sı (267 kediden 111'i) erkek olarak bildirilmiştir.

### **Mevsimsellik**

Bir hastanın mevsimsel ya da mevsimsel olmayan bir hastalık gösterip göstermediğinin belirlenmesinde bir belirsizlik söz konusu olabilir. Çünkü bu değerlendirme genellikle sahiplerin gözlemlerine dayanır (anamnez verisi). Dikkatli hayvan sahipleri tam iyileşme ile kısmi iyileşmeyi ya da kısmi iyileşme ile hiçbir düzelme olmaması arasındaki farkı ayırt edebilirken, tüm hayvan sahipleri bu tür gözlemleri yapamayabilir.

FADS tanısı konulmuş 141 kedinin mevsimsel olup olmadığını bildirilen araştırmalarda bunların %75,2'si (141 kediden 106'sı) mevsimsel olmayan bir hastalık sergilediği bildirilmektedir (Hobi ve ark., 2011; McDougal, 1986; Carlotti ve Prost, 1988; Saridomichelakis ve Koutinas, 1999; Moriello, 2001; Scott, 1987). Mevsimsel hastalık sergileyen 35 kediden yedi tanesi için daha ayrıntılı bilgi sağlanmıştır. Bu yedi kediden biri ilkbaharda, biri ilkbahar ve yaz aylarında, ikisi yaz sonundan sonbahar başına kadar, biri ilkbahar ve sonbaharda, biri kış aylarında belirtiler gösterirken, biri östrus döngüsüne bağlı belirtiler göstermiştir (Saridomichelakis ve Koutinas, 1999; Moriello, 2001).

Ek olarak, pire ve/veya gıda alerjisi eşzamanlı bulunan FADS tanımlı kedileri de içeren iki çalışma mevcuttur (Ravens ve ark., 2014; Scott ve Miller, 2013). Bu 238 kedinin %70,2'si (238 kediden 167'si) mevsimsel olmayan belirtiler, %29,8'i (238 kediden 71'i) ise mevsimsel belirtiler göstermiştir. Mevsimsel olmayan kedilerin %9,6'sı (167 kediden 16'si) her zaman mevsimsel olmayan belirtiler sergilemiştir. %72,5'i (167 kediden 121'i) mevsimsel alevlenmelerle birlikte mevsimsel olmayan belirtiler göstermiştir. %6'sı (167 kediden 10'u) mevsimsel belirtilerden mevsimsel olmayan belirtilere geçmiştir ve %12'si (167 kediden 20'si) düzensiz ya da dalgalı alevlenmeler yaşamıştır.

Mevsimsel hastalık sergileyen kedilerin %25,4'ü (71 kediden 18'i) ilkbaharda, %39,4'ü (71 kediden 28'i) yaz aylarında, %33,8'i (71 kediden 24'ü) sonbaharda ve %46,5'i (71 kediden 33'ü) kış aylarında belirtiler göstermiştir (Scott ve Miller, 2013). Bu kedilerin birçoğu, özellikle yaz ve sonbahar olmak üzere iki ya da üç mevsimde klinik belirtiler sergilemiştir.

### **Başlangıç Yaşı**

FADS'ın ortalama başlangıç yaşını belirlemek, birçok çalışmanın yalnızca başvuru yaşını veya yaş aralığını bildirmesi nedeniyle biraz karmaşıktır. Pek çok olguda kediler yetişkin olarak sahiplenildiği için bu bilgi bilinmeyebilir. Ayrıca, başlangıç yaşı yaklaşık olarak "geriye doğru hesaplanmış" olabilir, yani tahmini hastalık süresi mevcut yaştan çıkarılmış olabileceği bildirilmektedir (Santoro ve ark., 2021).

Bununla birlikte, kedilerin FADS belirtilerini ilk gösterdiği yaş, altı ayağa kadar genç kedilerden 15 yaşındaki kedilere kadar geniş bir yelpazede değiştiği bildirilmektedir (Hobi ve ark., 2011; McDougal, 1986; Carlotti ve Prost, 1988; Saridomichelakis ve Koutinas, 1999; Moriello, 2001; Diesel ve DeBoer, 2011; Ravens ve ark., 2014; Scott ve Miller, 2013). Ancak çoğu rapor, olguların büyük bir kısmının nispeten

genç bir başlangıç yaşına sahip olduğunu öne sürmektedir. Bildirilen ortalama başlangıç yaşları 0,5 ile 4,8 yıl arasında değişmektedir (Hobi ve ark., 2011; McDougal, 1986; Saridomichelakis ve Koutinas, 1999; Moriello, 2001; Diesel ve DeBoer, 2011; Ravens ve ark., 2014).

Bu durum, iki büyük retrospektif çalışmada bildirilen aralığa benzerdir. Bu çalışmalardan birinde, başlangıç için medyan yaş iki yıl olarak saptanmış ve hastaların %62'sinin belirtileri üç yaşından önce, yalnızca %22'sinin yedi yaşından sonra geliştirdiği belirtilmiştir (Ravens ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada ise başlangıç yaşı ortalama üç yıl olarak bildirilmiş, kedilerin %72'sinin belirtileri üç yaşından önce ve sadece %12'sinin altı yaşından sonra geliştirdiği belirtilmiştir (Hobi ve ark., 2011).

Bu sonuçlar, daha eski bir araştırmada bildirilen verilerle çelişmektedir; bu raporda, 10 kediden beşinin yedi yaş ve üstünde belirtiler geliştirdiği kaydedilmiştir (Carlotti ve Prost, 1988).

### **Patogenez**

Kedilerde FADS üzerine yapılan araştırmalar, köpekler üzerine yapılan araştırmalara kıyasla geri kalmıştır. Son dönemlerde yapılan araştırmalar, kediler ve atopik sendrom üzerine odaklanmış, kedilerle ilgili mevcut kanıtları özetlemiştir. Bu makalelerde, kedilerin alerjik hastalıklarının insan veya köpek hastalıklarıyla tam olarak eşleşmeyen kendine özgü belirtileri olduğu gerçeğini ele almak için yeni bir terminoloji önerilmiştir (Halliwell ve ark., 2021). Literatür bilgisine göre, kedilerde atopik bir hastalığın bulunduğunu ve bu hastalığın IgE'nin rol oynadığı (Halliwell ve ark., 2021; Seals ve ark., 2014; Van Eeden ve ark., 2020) ve alerjene özgü immünoterapiye yanıt verebileceği yönünde yeterli kanıt bulunduğu düşünülmektedir (Marsella, 2021). Kedilerde atopik hastalığın belirtileri, insanlarda olduğu gibi deri, solunum ve gastrointestinal hastalıkları içerebilir.

FADS'li kedilerde deri bariyer fonksiyon bozukluğu hakkında şu anda çok az bilgi bulunmaktadır. Deri hastalığı olan atopik sendromlu kedilerde yapılan ön çalışmalar, transepidermal su kaybının artabileceğini ve bazı bölgelerde hidrasyonun azalabileceğini göstermektedir (Szczezanik ve ark., 2019). Klinik skor sistemleri ile hidrasyon ölçümleri arasında faydalı bir korelasyon olduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır (Szczezanik ve ark., 2017). Atopik kedilerde deri bariyer fonksiyonunun değerlendirilmesi ve bu durumun hastalığın patogenezindeki olası rolünün araştırılması için daha fazla çalışma gereklidir. Kedilerin düzenli kıl bakımı nedeniyle alerjenlerin perioral ve oral mukozayla uzun süre temas edebileceği ve bu durumun oral kavitede indolent ülserler ve eozinofilik granülomların gelişimine neden olabileceği öne sürülebilir. Ancak, alerjen zorlama modelinde bu tür lezyonların gelişimini belgeleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Ayrıca, alerjik kedilerin derisinde filaggrin ve lipid anormalliklerini bildiren bir çalışma mevcut değildir.

Atopik sendromlu kedilerin derisindeki lenfosit popülasyonları üzerine yapılan az sayıda araştırmada (Roosje ve ark., 1998), artmış CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları tanımlanmıştır. IL-4'ün alerjik kedilerde bir rol oynadığı bilinmektedir (Roosje ve ark., 2002) ve IL-31'in kedilerde, tıpkı insanlarda ve köpeklerde olduğu gibi, ilgili olabileceğine dair ön kanıtlar bulunmaktadır. Daha spesifik olarak, alerjik dermatit ön tanısı alan kedilerde dolaşımdaki IL-31 seviyelerinin normal kedilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Dunham ve ark., 2018). Alerjik dermatiti olan kedilerde ortalama dolaşımdaki IL-31 seviyesinin 8798 fg/mL olduğunu, yaş eşleştirilmiş kontrollerde ise bu seviyenin 205 fg/mL olduğunu belirtmişlerdir (Marsella, 2021). Eozinofiller IL-31'in etkilerine duyarlı olduğundan (Cheung ve ark., 2010), IL-31, kedilerde eozinofilik hastalıkların tedavisi için önemli bir hedef olarak değerlendirilebilir.

Histopatolojik çalışmalar, atopik dermatitin diğer türlerdeki patogenezini ve benzerliklerini anlamamıza yardımcı olmuştur. Bu çalışmalar arasında, atopik bireylerin derisinde aktive olmuş antijen sunan hücrelerin ve T-lenfositlerin infiltrasyonu gibi bulgular yer almaktadır. Alerjik dermatitli kedilerin lezyonlu derisinde artmış dermal mast hücreleri ve CD4+ T-hücrelerinin baskınlığı ile lezyon bulunmayan derilerinde de sağlıklı kedilere kıyasla artmış CD4+ T-hücreleri, insan atopik hastalarının derisindeki bulgularla karşılaştırılabilir niteliktedir (Taglinger ve ark., 2007).

Özetle, FADS patogenezini daha iyi anlamak için önümüzde yapılması gereken çok sayıda çalışma olsa da kediler ve köpekler arasındaki immun disfonksiyonunda benzerlikler olabileceğine dair bazı ön kanıtlar mevcuttur ve IL-31'in kediler için de iyi bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Kedilerin yaşam kalitesini artırmak için tedavilere büyük ölçüde ihtiyaç duyulmaktadır ve anahtar sitokinlerin tanımlanması, bu konuda büyük fayda sağlayabilir.

### **Klinik Görünüm**

FADS belirtileri, insanlarda ve köpeklerde görülen atopik dermatitle aynı değildir. Bazı kediler, atopik insanlar ve köpeklerde olduğu gibi yüz dermatiti ve kaşıntı geliştirebilir, ancak çevresel alerjilerin diğer kedilere özgü tezahürleri (örneğin; ülser, eozinofilik plak) de görülebilir. Önemli bir nokta, klinik belirtilerin belirli bir tetikleyici için patognomik olmadığıdır (Hobi ve ark., 2011; Favrot, 2013). Bu nedenle, klinisyenler yalnızca hastanın klinik görünümüne bakarak tetikleyici hakkında bir sonuca varamazlar.

Alerjik bir hastada görülen primer semptom kaşıntıdır (aşırı kıl temizleme dahil). Ancak, bazı kediler bu tür belirtileri yalnızca özel olarak sergileyebilir; bu durum "sessiz kıl temizleme" olarak adlandırılır ve bu nedenle geçmişlerinde kaşıntı öyküsü bulunmayabilir. FADS'ye bağlı kaşıntı ve/veya deri lezyonları, etken alerjenlere bağlı olarak

mevsimsel ya da mevsimsel olmayan şekilde görülebilir. Tipik bir atopik sendromlu kedi hastasının belirgin bir klinik tablosunun olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır.

Bazı kediler, kendilerine zarar verme sonucu bilateral simetrik alopesi ile başvururken, diğerleri ekskoriyasyon sergileyebilir. Tekrarlayan otitis eksterna, milier dermatitis, baş ve boyun kaşıma ve eozinofilik granülom kompleksi lezyonları da felin atopik sendroma bağlı ortaya çıkan diğer klinik tablolar arasındadır. Bu çeşitli klinik şikayetler, FADS için ayırıcı tanı listesini oldukça uzun hale getirmektedir.

Milier dermatitis ve eozinofilik granülom kompleksi, FADS ilişkili, köpeklerde ve insanlarda bildirilmemiş ayırt edici klinik paternlerdir (Miller ve ark., 2013). Ancak, pire alerjisi olan ya da gıda alerjisi olan kediler de bu lezyon paternlerini geliştirebileceği için, bu paternler atopi için özgün olarak kabul edilmemekte, kedilerde genel bir alerji belirtisi olarak değerlendirilmektedir.

Eozinofilik granülom kompleksi lezyonları, indolent ülser, eozinofilik granülom ve eozinofilik plak lezyonlarını içerir. Tarihsel olarak, alerjik kedilerin nadiren sekonder deri enfeksiyonu geliştirdiğine inanılmaktaydı. Ancak, sekonder deri enfeksiyonlarının, pyoderma ve Malassezia dermatitisi dahil olmak üzere, felin atopik sendromlu hastalarda giderek daha belirgin hale geldiği görülmektedir (Ravens ve ark., 2014; Ordeix ve ark., 2007). Eozinofilik plaklar ve ülserler de pyoderma ile ilişkili olabilir (Wildermuth ve ark., 2012). Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonları, genel olarak deri hastalıklarından etkilenen kedilerde, alerjik deri hastalıklarından etkilenenler dahil, gözlenmiştir.

İnsanlar ve köpekler gibi türlerde atopik dermatitis genellikle sınırlı bir klinik belirti yelpazesi ve dağılımı ile ilişkilendirilirken, FADS'nin deri lezyonları görünüm açısından çok daha değişkendir ve

dağılım açısından daha az öngörülebilir. Kedilerdeki diğer deri hastalıklarında görüldüğü gibi, FADS'li kedilerin çoğu tipik olarak bir veya daha fazla “deri reaksiyon paternleri” ile başvurur. Bu paternler arasında milier dermatitis, kedi tarafından oluşturulan alopesi/hipotrikozis, baş ve boyun kaşıntısı ve eozinofilik granülom kompleksi bulunur. Bu paternler, tek başına veya kombinasyon halinde ve diğer olası nedenler dışlandıktan sonra FADS tanısıyla uyumludur.

En basit formunda milier dermatitis, çoğunlukla ~1-2 mm çapında olan, genellikle kabuklarla çevrili birkaç küçük papül şeklinde kendini göstermektedir (Hobi ve ark., 2011). Bu lezyonlar vücudun nispeten küçük bölgelerinde yayılabilir veya daha yaygın bir şekilde mevcut olabilir. Bu durum genellikle kaşıntılıdır ve bunun bir sonucu olarak, milier dermatitisin üzerine ekskoriyasyon, erozyon ve çeşitli derecelerde kıl kaybı eklenir. Bazı olgularda milier dermatitis, kaşıntı öyküsü olmadan da mevcut olabilir. Bu kediler gerçekten kaşıntısız olabilir, ancak birçoğunun sahipleri tarafından kaşıntılı olduklarının fark edilmemesi de muhtemeldir. Kaşıntısız milier dermatitise sahip olgular inspeksiyon muayenesinde klinik olarak normal görünebilir, ancak kediye tutup deriyi yakından incelemekle lezyonların varlığı açıkça fark edilebilir (Buckley, 2017).

Kedi tarafından oluşturulan alopesi/hipotrikozis, kaşıntılı kedi sürekli/tekrarlayan şekilde kıllarını yalayarak, ısırarak veya çekerek koparır ve bazen bu davranışa tırmalama da eşlik eder (Waisglass ve ark., 2006). Bu davranış, sıklıkla aşırı kıl yutulmasına ve buna bağlı olarak kıl yumağı oluşumuna neden olur, bu da kusmaya yol açabilir. Etkilenen kedilerin sahiplerine, kedinin kusup kusmadığını ya da dışkısında aşırı miktarda kıl fark edip etmediklerini sormak faydalı olabilir. Bu aktiviteler, sahipler tarafından normal temizlik olarak yanlış yorumlanabilir ve bu nedenle bildirilmez. Alternatif olarak, kedi bu aktiviteleri تنها bir yerde gerçekleştirebilir. Bu durumlarda, sahip kedi tüylerini kendiliğinden döküyor sanabilir. Diğer durumlarda ise, aşırı



temizlik fark edilebilir, ancak bu durum sahip veya veteriner hekimi tarafından bir stres durumuna anormal bir yanıt olarak yanlış yorumlanabilir. Gerçek veya algılanan stresli durumlarda kendi tüylerini yolan kediler (“psikojenik alopesi”) bulunabilse de temel olarak davranış temelli aşırı temizlik kedilerde nadiren görülür (Waisglass ve ark., 2006).

FADS’li kedilerde lezyonların dağılımıyla ilgili spesifik bilgiler sağlayan çok az makale mevcuttur. Sıklıkla etkilenen alanlar arasında yüz, baş, boyun, kulak kepçesi, ventral abdomen, arka ekstremiteler (özellikle medial kısımlar) ve sırt bulunur (Hobi ve ark., 2011; Carlotti ve Prost, 1988; Moriello, 2001; Ravens ve ark., 2014; Scott ve Miller, 2013). Daha az sıklıkla etkilenen alanlar arasında lateral toraks, perineum, aksillar ve lumbosakral alan bulunur (Hobi ve ark., 2011; Carlotti ve Prost, 1988; Scott ve Miller, 2013). Bazen “lezyonsuz” alopesi ve generalize veya multifokal tutulumlar bildirilmiştir (Carlotti ve Prost, 1988; Saridomichelakis ve Koutinas, 1999; Moriello, 2001; Scott ve Miller, 2013). Köpeklerin aksine, FADS'de pençe tutulumunun nadiren görüldüğü bildirilmiştir (Hobi ve ark., 2011; Carlotti ve Prost, 1988; Ravens ve ark., 2014; Scott ve Miller, 2013).

Son olarak, FADS ile (geçici veya kesin olarak) ilişkilendirilmiş “atipik” klinik belirtiler de vardır. Bunlar arasında pododermatitis (plazma hücre tutulumlu ya da tutulumsuz) ve lezyonsuz kaşıntı bulunur (Gruffydd-Jones ve ark., 1980; Drolet ve Bernard, 1984; Foster, 2004). Bazı durumlarda, bu belirtiler FADS’nin tek belirtisi olarak rapor edilmiştir; diğer durumlarda ise daha “tipik” FADS belirtileriyle birlikte görülmüştür.

## **Tanı**

Mevsimsellik ve hastanın geçmişi temelinde insektler ve gıdasal gibi tetikleyicileri ekarte etmeleri ve kedilerde atopik deri sendromu (çevresel tetikleyicilere bağlı dermatit olarak da bilinir) tanısını ekarte

etme yöntemiyle değerlendirmeleri gerekir; tıpkı köpeklerde olduğu gibi.

Felin atopiyi güvenilir bir şekilde teşhis edebilecek tek bir tanı testi bulunmamaktadır. Tanı, hastalığın öyküsüne, klinik belirtilere ve ayırıcı tanılarının dışlanmasına dayanmaktadır. Hastalığın çeşitli klinik görünüşleri nedeniyle, genellikle kapsamlı bir tanısal değerlendirme gereklidir. Bu süreç şunları içerir:

- 8 ila 12 haftalık diyet eliminasyon denemesi (bazı hastalar birden fazla diyet denemesi ve yalnızca iç mekan ortamına sınırlama gerektirebilir),
- En az 8 hafta boyunca pire önleme tedavisi (evdeki diğer tüm evcil hayvanlar dahil),
- Sekonder enfeksiyonların tedavisi,
- Dermatofit kültürü,
- Hastanın konfor durumunun veya eksikliğinin izlenmesi.

Deri biyopsisi genellikle faydalı bir test değildir, çünkü alerjik dermatitin nedeni hakkında (örneğin, gıda veya çevresel alerjenler) ek bilgi sağlamaz. Ancak, bazı ayırıcı tanıları dışlamaya yardımcı olabilir. Bölgesel yaygın alerjenlere yönelik alerjen spesifik IgE'yi tespit etmeye yardımcı olan ticari serolojik alerji testleri mevcuttur. Ancak, serolojinin normal ve atopik sendromlu kediler arasında ayırım yapmadığı unutulmamalıdır. Doğuştan atopik sendromlu olgular düşük seviyelerde alerjen spesifik IgE üretir, bu da bu olgularda IgE antikorlarının tanıdaki rolünü azaltır.

İntradermal alerji testi, genellikle veteriner dermatologlar tarafından uygulanmakta ve erişime sunulmaktadır. Bu testte intradermal alerji testinde kediye özgü alerjen konsantrasyonlarının artırılması gibi iyileştirmeler nedeniyle tanısal doğruluk artmıştır. Bu nedenle, atopik sendromlu bir kediye sahip olan evcil hayvan sahiplerine yerel bir dermatoloğa yönlendirme yapılması önerilmelidir.

Seruma dayalı testler ve intradermal alerji testleri ile yanlış negatif sonuçlar görülebileceğinden, her iki yöntemin bir arada kullanıldığı kombinasyon testleri genellikle en yararlı seçenek olarak kabul edilir. Alerji testi, tam bir tanısal değerlendirme ve FADS için klinik tanının konulmasını takiben yapılmalıdır. Alerji testinin amacı, spesifik hasta için uygulanacak alerjen spesifik immünoterapiyi seçmek ve alerjenlerden kaçınma önlemleri hakkında bilgi sağlamaktır.

Alerji testleri (seroloji testi veya intradermal deri testi kullanılarak), alerjene özgü immünoterapiye dahil edilecek çevresel alerjenleri seçmek için kullanılabilir, ancak kedi atopik deri sendromu tanısı koymak amacıyla kullanılmaz (Belova ve ark., 2012; Taglinger ve ark., 2005; Schleifer ve Willemse, 2003). Kedilerde intradermal deri testi teknik olarak zorlayıcı olabilir (Roosje ve ark., 1998), bu nedenle genellikle yerine seroloji tercih edilir. Kediler, insanlara benzer şekilde, seroloji testlerinde yanlış pozitif sonuçlardan sorumlu olabilecek çapraz reaktif karbonhidrat determinantlarına özgü IgE'lere sahiptir. Bu IgE'lerin bloke edilmesinin, seroloji testlerinin doğruluğunu artırdığı bildirilmiştir (Lee ve ark., 2020).

FADS'nin klinik görünümündeki çok çeşitli değişkenlik nedeniyle, potansiyel FADS olan bir kediye yaklaşırken birçok ayırıcı tanı göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 1). Birçok başka deri ve deri dışı hastalık da kabuklanmış papüller, alopesi, baş/boyun kaşıntısı ve deri üzerinde erozyona uğramış plaklarla kendini gösterebilir.

Ayırıcı tanı yapılırken, yalnızca FADS'ye özgü olmayan bu belirtilerin nedenlerini belirlemek ve dışlamak için dikkatli bir inceleme yapılması önemlidir. Bu süreç, doğru bir tanıya ulaşmak ve uygun tedaviye başlamadan önce yanlış teşhis ve gereksiz tedavilerin önlenmesine yardımcı olur.

**Tablo 1.** Feline Atopik Deri Sendromu'nda Temel Ayırıcı Tanılar (Santoro ve ark., 2021)

<b>Tepki biçimi</b>	<b>Temel Farklar</b>
Milier Dermatit	Pire Alerjik Dermatit Gıda Alerjisi Dermatofitozis Bakteriyel Folikülit <i>Otodectes Cynotis</i> <i>Cheyletiella</i> spp. <i>Pemphigus foliaceus</i> İlaç Kaynaklı Deri Reaksiyonu
Kendinden Kaynaklanan Alopesi	Pire Pire Alerjisi Gıda Alerjisi <i>Demodex gatoi</i> Dermatofitozis Malassezia Dermatit Piskojenik Alopesi Kedi Alt Üriner Sistem Hastalıklar
Baş-Boyun Kaşıntısı	Pire Pire Alerjik Dermatit Gıda Alerjisi <i>Demodex gatoi</i> <i>Notoedres cati</i> <i>Otodectes cynotis</i> Dermatofitozis Yüzlek ya da Derin Pyoderma Malassezis Dermatit Viral Enfeksiyonlar (Felin Herpesvirus, <i>Papillomavirus</i> , <i>Calicivirus</i> , <i>Poxvirus</i> , Feline Lökemi Virüs) Deri Neoplazileri (Kutanöz Lenfoma, Mast Hücre Tümörü, Skuamöz Hücre Karsinomu) Ensedamlaşı Uygulamalarının Yan Etkileri İlaç Etkileşimleri (Metimazol vb.) <i>Pemphigus foliaceus</i> Primer Hipoparatiroidizm
Eozinofilik Granuloma Kompleks (İndolent)	Pire Pire Alerjik Dermatit

Ülser, Eozinofilik Plak, Lineer Granuloma Ve Oral Granuloma)	Mycobacteriozis Nocardiozis Fungal Dermatitisi (Sporothricosis) Viral Hastalıklar Deri Neoplazileri (Kutanöz Lenfoma, Mast Hücre Tümörü, Skuamöz Hücre Karsinomu) Derin Bakteriyel Enfeksiyonlar Steril Granulamatöz Deri Hastalıkları (Örn. Ksanthomatozis)
--	--

### FADS'nin Yönetimi

Felin atopik sendromun yönetimi yaşam boyu süren bir süreçtir ve genellikle hasta ile evcil hayvan sahipleri için çeşitli tedaviler ile yaşam tarzı değişikliklerini veya düzenlemelerini içerir. Hastalığın şiddetine, hasta ve sahip uyumuna, ayrıca genel hasta sağlığına bağlı olarak genellikle bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulur. İlaç tabanlı tedavi denemeleri, uygun bir tanı sürecinin yerini almamalıdır. Bununla birlikte, kaşıntının semptomatik tedavisi için glukokortikoidler veya siklosporin genellikle hastanın konforunu sağlamada faydalıdır.

Kediler genellikle glukokortikoid tedavisinin olumsuz etkilerine karşı daha dirençli olduğundan, bu tedavi köpeklere göre daha sık kullanılmaktadır. Ancak, uzun süreli kortikosteroid tedavisi, başlangıç testlerini, sürekli izlemeyi ve yan etkiler potansiyeli hakkında sahiplerin eğitilmesini gerektirir. Eğer kortikosteroid tedavisi, tanı sürecinin ötesinde sürdürülüyorsa, kullanımın mümkün olan en düşük sıklığa indirilmesi önerilir. Bazı klinisyenler tarafından oldukça sık kullanılmasına rağmen, uzun etkili enjekte edilebilir steroidler yalnızca son çare olarak kullanılmalıdır, çünkü kedilerin %11'e varan bir kısmında yaşamı tehdit eden kardiyak etkiler tanımlanmıştır (Hnilca, 2011). Diğer sistemik yan etkiler arasında diyabetes mellitus ve üriner sistem enfeksiyonları bulunur.

Glukokortikoidler ve siklosporin, etkinlikleri konusunda en fazla kanıt bulunan tedavi yöntemleridir (Mueller ve ark., 2021). Multimodal yaklaşımın bir parçası olarak, antihistaminikler ve esansiyel yağ asitleri tedavi rejimine eklenebilir. Bu tedavi rejimi, daha hafif hastalığı olan kedilerde rahatlama sağlayabilir ve daha geniş spektrumlu anti-enflamatuar tedavilere olan ihtiyacı azaltabilir (Scott ve Miller, 1995).

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörüdür ve kedilerde glukokortikoidlere benzer sonuçlarla birlikte yüksek etkinlik göstermektedir (Steffan ve ark., 2005; Nuttall ve ark., 2014; Roberts ve ark., 2016). Başlangıçta günlük olarak uygulanan dozaj, çoğu hayvanda gün aşırı veya haftada iki kez olacak şekilde azaltılabilir (Steffan ve ark., 2005; Nuttall ve ark., 2014). Tedavinin başlangıcında hafif gastrointestinal semptomlar (örn. ishal ve kusma) sık görülmekte, ancak genellikle tedavi devam ettikçe düzelmektedir (Kovalik ve ark., 2012). Hipertrikozis, gingival hiperplazi ve hiperplastik dermatit gibi advers etkiler bildirilmiştir ve bu etkiler genellikle doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile düzelmektedir (Nuttall ve ark., 2014). Bununla birlikte, immünolojik olarak naif kedilerde *Toxoplasma gondii* ile yeni enfeksiyonların ortaya çıktığı, sistemik ve hatta ölümcül klinik bulgular geliştirdiği nadir olgu raporları mevcuttur (Last ve ark., 2004; Lappin ve Roycroft, 2015). Bu nedenle, siklosporin tedavisine başlamadan önce dışarı çıkan kedilerde ve çiğ etle beslenen kedilerde anti-toksoplazma antikorlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Siklosporin (Atopica), kedilerde 7 mg/kg dozunda günlük kullanım için ruhsatlıdır ve glukokortikoidleri tolere edemeyen veya diyabet tanısı konmuş kediler için özellikle yararlı olabilir (Vercelli ve ark., 2006; Noli ve Scarampella, 2006). Kedilerde oldukça iyi tolere edilir, az sayıda yan etkisi vardır ve alerjik deri hastalığı olan kedilerde etkilidir. Pek çok kedi, semptomları uzun vadede kontrol altında tutmak için aralıklı tedavi ile yönetilebilir.

Oklasitinib, janus kinaz 1'in seçici bir inhibitörüdür. Janus kinaz 1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 ve IL-31 reseptörlerinin sinyal iletim yollarında rol oynar (Gonzales ve ark., 2014) ve böylece Th2 yolunu bloke etmeyi hedefler. Oklasitinib, atopik dermatit sendromu lezyonları olan az sayıda kediye 4 haftalık bir süre boyunca verilmiş ve etkili bulunmuştur (Ortalda ve ark., 2015). Ancak, kedilerde gerekli dozun köpeklerinkinden daha yüksek olduğu, izleme süresinin kısa olduğu ve bu tedavinin standart bir tedavi olarak önerilebilmesi için daha fazla ve daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Oklasitinib, kediler için patentli olmamakla birlikte, alerjik deri hastalığı olan kedilerde kullanımını rapor eden bazı çalışmalar bulunmaktadır. Oklasitinib'in kedilerde farmakokinetiğini inceleyen bir araştırma (Ferrer ve ark., 2019), emilimin bireyler arasında değişken olduğunu ve kedilerde, köpeklerle karşılaştırıldığında, muhtemelen daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabileceğini göstermiştir. Çalışmanın yazarları ayrıca, kedilerde köpeklerdeki kan konsantrasyonlarına benzer seviyelere ulaşmak için daha kısa dozlama aralıklarının önerileceğini belirtmiştir. Oklasitinib'e verilen klinik yanıt değişkenlik göstermekte (Ortalda ve ark., 2015) ve genel olarak metilprednizolon kadar etkili olmadığı rapor edilmektedir (Noli ve ark., 2019).

Alerjen immünoterapisi, potansiyel olarak iyileştirici olan tek tedavi seçeneğidir (Saridomichelakis ve Olivry, 2016). Atopik hayvanların yaklaşık %50–75'inde duyarsızlaştırma etkilidir (Willemse ve ark., 1984; Schnabl ve ark., 2006; Hobi ve Mueller, 2014). Bu hayvanlarda genellikle tedavinin ömür boyu devam etmesi önerilmektedir (Griffin ve Hillier, 2001).

İnsanlarda intralifatik duyarsızlaştırma (ILIT), terapötik süreyi 3 yıldan 8 haftaya indirmiş ve daha az ciddi advers etkiler göstermiştir (Senti ve ark., 2009). ILIT veteriner hekimlikte de kullanılmakla birlikte, insanlar kadar öngörülebilir bir başarıya sahip değildir ve yakın tarihli bir rapor, düzenli aralıklarla devam eden immünoterapinin gerekli

olduğunu göstermiştir (Timm ve ark., 2018). Sublingual immünoterapi (SLIT), birkaç yıl önce veteriner hekimlik dahiline girmiştir, ancak şu ana kadar sınırlı yayınlanmış veri bulunmaktadır (DeBoer ve ark., 2016).

Uzun alerji sezonlarına sahip genç atopik kedilerde, alerjene özgü immünoterapinin denenmesi her zaman faydalıdır. Bu nedenle, belirli bir hastada rol oynayabilecek çevresel alerjenlerin tanımlanması önemlidir ve bu, alerji test sonuçlarının mevsimsellik ve çevresel maruziyetle ilişkilendirilmesiyle yapılır. Özel olarak hazırlanmış bir aşının formülasyonu, kurtarıcı ilaçlara olan bağımlılığı azaltmayı amaçlar. İlginç bir şekilde, kedi astımı için alerjene özgü immünoterapi üzerine yapılan çalışmalar, kedi atopik deri sendromu üzerine yapılan çalışmalardan daha fazladır. Subkutan uygulamanın, kedi astımında en güvenilir uygulama yolu olduğu bulunmuştur (Lee-Fowler ve ark., 2009a). Hem seroloji hem de deri testi, solunum hastalığı olan kedilerde immünoterapide kullanılacak alerjenlerin seçimi için faydalı bulunmuştur (Lee-Fowler ve ark., 2009b).

Dermatolojik hastalığı olan kedilerde alerjene özgü immünoterapi üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışma, toz ve depolama akarı duyarlılığı olan atopik kedilerde sublingual immünoterapinin etkinliğini rapor etmiştir (Foj ve ark., 2021). Bu prospektif açık etiketli çalışmada, immünoterapi 12 ay boyunca uygulanmış ve çeşitli aralıklarla IgE ve IgG düzeyleri izlenmiştir. Yazarlar, çalışmanın sonunda dermatit ve kaşıntı şiddetinde anlamlı bir azalma gözlendiğini ve 9 ay sonra IgE düzeyinde düşüş olduğunu, ancak IgG seviyesinin çalışma boyunca değişmediğini belirtmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş ve enjeksiyonlarla iyi sonuç alınamayan kediler için bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Felin IL-31'e karşı, bu sitokinin reseptörüne bağlanmasını engelleyebilen bir monoklonal antikor tanımlanmıştır (Medina-Cucurella ve ark., 2020), bu da kediler için gelecek vaat eden bir biyolojik tedavi seçeneğini işaret etmektedir.



Monoklonal antikorlar, insan hekimliğinde araştırmaların odak noktasıdır. Bu antikorlar, belirli reseptörleri veya sitokinleri hedef alır ve hedef molekülleri etkili bir şekilde bloke eder. Lokivetmab, atopik köpeklerde kullanım için yakın zamanda onaylanan, kaninize edilmiş bir anti-IL-31 monoklonal antikorudur. Bu ilaç, kaşıntıyı en az 4 hafta boyunca önemli ölçüde azaltmıştır (Michels ve ark., 2016). Şu anda veteriner hekimlikte başka bir terapötik monoklonal antikor mevcut değildir.

Farklı antihistaminlerin bireysel yanıtlara neden olduğu anekdotlarla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle 7-14 günlük çeşitli antihistaminlerle deneme terapisi önerilmektedir (DeBoer ve Hillier, 2001; Olivry ve ark., 2015). Histamin, farklı dokularda ifade edilen dört reseptör alt türüne (H1-H4) bağlanır (Bizikova ve ark., 2008). Yüksek afiniteli H1 reseptörü ile etkileşimi, kutanöz vazodilatasyon, ödem ve kabarcık oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Histamin ayrıca inflamasyon bölgesine eozinofiller gibi efektör hücreleri çekebilir (Bizikova ve ark., 2008).

Kutanöz H1 reseptörlerini hedefleyen antihistaminler, histamin bağlanmasını engelleyerek genellikle atopik köpeklerde pruritusu azaltmak için kullanılır (Eichenseer, 2013). Farelerde H4 reseptörüne bağlanan antihistaminler antiinflamatuvar ve antipruritik etkiler göstermiştir (Rossbach ve ark., 2009; Thurmond ve ark., 2004). Ancak, köpeklerde atopik dermatit modeli üzerinde yapılan bir çalışmada bu ilaçlar akut deri lezyonlarının gelişimini önleyememiştir (Baumer ve ark., 2011).

Dimetinden ve hidrosizin-klorfeniramin kombinasyonunun 19 atopik köpekte etkinliğini değerlendiren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, her iki grupta da pruritus üzerinde sınırlı fakat anlamlı bir iyileşme sağlandığı, ancak diğer ilaçların da gerekebileceği belirtilmiştir (Eichenseer ve ark., 2013). Bir çalışmada, antihistaminlerin, özellikle loratadin ve setirizinin, atopik kedilerin %67'sinde olumlu bir etki

gösterdiği belirtilmiştir (Ravens ve ark., 2014). Ancak, bir diğer çalışmada setirizin hidroklorür ile tedavi edilen alerjik dermatitli kedilerde lezyon ve pruritus skorlarında plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı bir fark bulunamamıştır (Wildermuth ve ark., 2013).

Diyet takviyeleri, atopik hayvanlar için olumlu etkiler sağlayabilir. Esansiyel yağ asitleri kedilerde (Harvey, 1993) atopik dermatit sendromu tedavisinde kullanılmaktadır. Oral esansiyel yağ asitleri, deri kalitesini artırabilir, cilt bariyerini güçlendirebilir ve transepidermal su kaybını azaltabilir (Olivry ve ark., 2010).

Probiyotikler, tüketildiğinde sağlık yararları sağladığı bildirilen mikroorganizmalardır (Ohashi ve Ushida, 2009; Elmadfa ve ark., 2010). Mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da Toll-benzeri reseptörlere bağlanarak alerjik ağırlıklı Th2 aracılı yanıtı düzenlediği düşünülmektedir (Marsella ve ark., 2013; de Roock ve ark., 2010). *Lactobacillus paracasei* K71 verilen atopik köpeklerde lezyon ve pruritus skoru üzerinde yalnızca hafif bir iyileşme gözlenmiştir, ancak ilaç kullanım skorlarında anlamlı bir azalma sağlanmıştır (Ohshima-Terada ve ark., 2015). Benzer uygulamaların kedilerde de umut vaat edici olduğu görülmektedir (Ural ve ark., 2022).

İnsan çalışmaları, kolekalsiferolün atopik dermatitis üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir (Camargo ve Manson, 2014; Di Filippo ve ark., 2015). Benzer şekilde, sistemik kolekalsiferol, atopik dermatitli köpeklerde pruritus ve lezyon skorlarını azaltmıştır (Klinger ve ark., 2018). Kedilerde ise konu ile ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kedilerde diyetin düşük lezzetliliği, reddedilmesi veya ishal ya da kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar uyumu azaltabilir (Mueller ve Tsohalis, 1998). Yeni diyete kademeli bir geçiş bu sorunları en aza indirebilir. Köpeklerin aksine, kedilere "birkaç gün aç kalmalarına izin vermek" bir seçenek değildir, çünkü anoreksiye bağlı negatif enerji dengesi hepatic lipidozu tetikleyebilir (Valtolina ve Favier, 2017).

Sahiplere eliminasyon diyetinde karşılaşılabilecek “tuzaklar” hakkında bilgi verilmelidir (Gaschen ve Merchant, 2011). Örneğin, dış macunu ve hayvanlar için kullanılan bazı ilaçlar genellikle hayvansal proteinlerle tatlandırılır ve bu da eliminasyon diyetine müdahale edebilir. Çiğnenebilir ilaçlar veya jelatin kapsüller içeren ilaçlardan kaçınılmalıdır (Jackson ve Hammerberg, 2002).

## Sonuç

FADS, çevresel alerjenlere karşı gelişen ve kaşıntı ile enflamatuvar deri hastalıklarının bir bileşeni olarak ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalıktır.

Kesin tanı, diğer potansiyel tetikleyicilerin (örneğin, pireler ve gıda alerjileri) dışlanmasıyla konulur. Mevsimsellik, hasta öyküsü ve uygun gıda denemeleri, tanı sürecinde önemli rol oynar.

Tedavi seçenekleri 3 maddede özetlenebilir:

1. Alerjene Özgü İmmünoterapi: Özellikle uzun alerji sezonlarına sahip kedilerde önerilir. Sublingual ve subkutan uygulamalar üzerinde çalışmalar devam etmektedir.
2. Farmakolojik Yaklaşımlar: Glukokortikoidler, siklosporin ve antihistaminikler gibi tedaviler mevcut kanıtlara dayalı olarak kullanılabilir. IL-31'i hedefleyen biyolojik tedaviler gelecekte umut vaat etmektedir.
3. Alternatif Destekler: Esansiyel yağ asitleri, besin takviyeleri ve probiyotikler semptomların hafifletilmesinde yardımcı olabilir.

Ayrıca FADS, kedilerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları, bu hastalığın yönetiminde büyük önem taşır. Kedi atopik deri sendromunun daha iyi anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, kedilerin yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir.

## KAYNAKÇA

- Baumer W, Stahl J, Sander K, Petersen LJ, Paps J, Stark H, et al. Lack of preventing effect of systemically and topically administered histamine H(1) or H(4) receptor antagonists in a dog model of acute atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2011;20(7):577–81.
- Belova S, Wilhelm S, Linek M et al. Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Can J Vet Res* 2012; 76: 45– 51.
- Bizikova P, Papich MG, Olivry T. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Vet Dermatol.* 2008;19(6):348–57.
- Buckley L. Treatment of presumed allergic skin disease in cats. *Pract* 2017; 39: 242–254.
- Camargo CA Jr, Manson JE. Vitamin D supplementation and risk of infectious disease: no easy answers. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):3–4.
- Carlotti DN, Prost C. L'atopie feline. *Point Vet* 1988; 20: 777– 784.
- Cheung, P.F.-Y.; Wong, C.-K.; Ho, A.W.-Y.; Hu, S.; Chen, D.-P.; Lam, C.W.-K. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: Implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Int. Immunol.* 2010, 22, 453–467. [CrossRef]
- Cieslicki M, Cieslicki P. Auftreten von endogenem Ekzem und Kardiomyopathie in einer Abessinier-Katzenzucht. [The appearance of endogenous eczema and cardiopathy in an Abyssinian cat breeding] *Kleintierpraxis* 1989; 34: 395–402.
- de Roock S, van Elk M, van Dijk ME, Timmerman HM, Rijkers GT, Prakken BJ, et al. Lactic acid bacteria differ in their ability to induce functional regulatory T cells in humans. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(1):103–10.
- DeBoer DJ, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001;81(3–4):323–9.

- 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. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001;81(3–4):239–49.
- Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(2):91–6.
- Diesel A, DeBoer DJ. Serum allergen-specific immunoglobulin E in atopic and healthy cats: comparison of a rapid screening immunoassay and complete-panel analysis. *Vet Dermatol.* 2011;22(1):39–45.
- Drolet R, Bernard J. Plasma cell pododermatitis in a cat. *Can Vet J* 1984; 25: 448–449.
- Dunham, S.; Messamore, J.; Bessey, L.; Mahabir, S.; Gonzales, A.J. Evaluation of circulating interleukin-31 levels in cats with a presumptive diagnosis of allergic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2018, 29, 284.
- Eichenseer M, Johansen C, Mueller RS. Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec.* 2013;173(17):423.
- Eichenseer M. Klinische Wirkung der Antihistaminika Chlorpheniramin/ Hydroxyzin (Histacalmine®) und Dimetinden (Fenistil®) bei atopischen Hunden. Munich: Ludwig-Maximilians-University; 2013.
- Elmadfa I, Klein P, Meyer AL. Immune-stimulating effects of lactic acid bacteria in vivo and in vitro. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):416–20.
- Favrot C, Rostaer A, Fischer N. Clinical symptoms, diagnosis and therapy of feline allergic dermatitis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2014; 156: 327–335.
- Favrot, C. Feline Non-Flea Induced Hypersensitivity Dermatitis. *J. Feline Med. Surg.* 2013, 15, 778–784. [CrossRef]

- Ferrer, L.; Carrasco, I.; Cristòfol, C.; Puigdemont, A. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. *Vet. Dermatol.* 2019, 31, 134–137.
- Foj, R.; Carrasco, I.; Clemente, F.; Scarpella, F.; Calvet, A.; Prats, A.; Vivancos, S.; Brazis, P.; Puigdemont, A. Clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in 22 cats with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2021, 32, 67-e12. [CrossRef] 119.
- Medina-Cucurella, A.V.; Bammert, G.F.; Dunkle, W.; Javens, C.; Zhu, Y.; Mutchler, V.T.; Teel, J.T.; Stein, C.A.; Dunham, S.A.; Whitehead, T.A. Feline Interleukin-31 Shares Overlapping Epitopes with the Oncostatin M Receptor and IL-31RA. *Biochemistry* 2020, 59, 2171–2181.
- Foster AP, O’Dair H. Allergy testing for skin disease in the cat in vivo vs in vitro tests. *Vet Dermatol* 1994; 4: 111–115.
- Foster AP. Update on feline immunoglobulin (Ig)E and diagnostic recommendations for atopy. In: August J ed. *Consultation in feline internal medicine*, 4th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2004; 229–238.
- Gaschen FP, Merchant SR. Adverse food reactions in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(2):361–79.
- Grifn CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2001;81(3–4):363–83.
- Gruffydd-Jones TJ, Orr CM, Lucke VM. Foot pad swelling and ulceration in cats: a report of five cases. *J Small Anim Pract* 1980; 21: 381–389.
- Halliwell, R.; Banovic, F.; Mueller, R.S.; Olivry, T. Immunopathogenesis of the feline atopic syndrome. *Vet. Dermatol.* 2021, 32, 13-e4.
- Harvey RG. Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis (‘miliary dermatitis’). *Vet Rec.* 1993;133(9):208–11.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Grifn C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res.* 2015;11:196.

- Hnilca KA. *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide*. 3rd ed. Elsevier Saunders, 2011:198–199.
- Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2014;42(3):167–73.
- Jackson HA, Hammerberg B. The clinical and immunological reaction to a favoured monthly oral heartworm prophylactic in 12 dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol*. 2002;13(4):218.
- Klinger CJ, Hobi S, Johansen C, Koch HJ, Weber K, Mueller RS. Vitamin D shows in vivo efficacy in a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial on canine atopic dermatitis. *Vet Rec*. 2018;182(14):406.
- Kovalik M, Thoday KL, van den Broek AH. The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Vet J*. 2012;193(2):317–25.
- Lappin MR, Roycroft LM. Effect of ciclosporin and methylprednisolone acetate on cats previously infected with feline herpesvirus 1. *J Feline Med Surg*. 2015;17(4):353–8.
- Last RD, Suzuki Y, Manning T, Lindsay D, Galipeau L, Whitbread TJ. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet Dermatol*. 2004;15(3):194–8.
- Lee, K.W.; McKinney, B.H.; Blankenship, K.D.; Morris, D.O. Detection and Inhibition of IgE for cross-reactive carbohydrate determinants evident in an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of allergen-specific IgE in the sera of dogs and cats. *Vet. Dermatol*. 2020, 31, 439-e116.
- Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009a; 132: 46–52.
- Lee-Fowler, T.M.; Cohn, L.A.; DeClue, A.E.; Spinka, C.M.; Reiner, C.R. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 2009b, 129, 49–56.

- Leistra M, Willemse T. Double-blind evaluation of two commercial hypoallergenic diets in cats with adverse food reactions. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 185–188.
- Marsella R, Santoro D, Ahrens K, Thomas AL. Investigation of the effect of probiotic exposure on flaggrin expression in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2013;24(2):260-e57.
- McDougal BJ. Allergy testing and hyposensitization for 3 common feline dermatoses. *Mod Vet Pract* 1986; 67: 629–633.
- Medina-Cucurella, A.V.; Bammert, G.F.; Dunkle, W.; Javens, C.; Zhu, Y.; Mutchler, V.T.; Teel, J.T.; Stein, C.A.; Dunham, S.A.; Whitehead, T.A. Feline Interleukin-31 Shares Overlapping Epitopes with the Oncostatin M Receptor and IL-31RA. *Biochemistry* 2020, 59, 2171–2181.
- Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoovers JD, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2016;27(6):478-e129.
- Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology.* 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013:388–392.
- Moriello KA. Feline atopy in three littermates. *Vet Dermatol.* 2001;12(3):177–81.
- Mueller R, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Vet Dermatol.* 1998;9:167–71.
- Mueller, R.S.; Nuttall, T.; Prost, C.; Schulz, B.; Bizikova, P. Treatment of the feline atopic syndrome—A systematic review. *Vet. Dermatol.* 2021, 32, 43-e8.
- Noli C, Scarampella F. Prospective open pilot study on the use of ciclosporin for feline allergic skin disease. *J Small Anim Pract* 2006; 47:434–4382.
- Noli, C.; Matricoti, I.; Schievano, C. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib



- in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2019; 30, 110-e30.
- Nuttall T, Reece D, Roberts E. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2014;174(Suppl 2):3–12.
- O’Dair H, Markwell PJ, Maskell IE. An open investigation into the etiology in a group of cats with suspected allergic skin disease. *Vet Dermatol* 1996;7:193–202.
- Ohashi Y, Ushida K. Health-beneficial effects of probiotics: its mode of action. *Anim Sci J.* 2009;80(4):361–71.
- Ohshima-Terada Y, Higuchi Y, Kumagai T, Hagihara A, Nagata M. Complementary effect of oral administration of *Lactobacillus paracasei* K71 on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2015;26(5):350-3, e74-5.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.* 2015;11:210.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, 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):233–48.
- Ordeix L, Galeotti F, Scarpella F et al. *Malassezia* spp. overgrowth in allergic cats. *Vet Dermatol* 2007; 18: 316–323.
- Ortalda C, Noli C, Colombo S, Borio S. Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet Dermatol.* 2015;26(4):235-e52.
- Ravens PA, Xu BJ, Vogelnest LJ. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Vet Dermatol* 2014; 25: 95–102, e27–8.
- Reedy LM. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases [cats]. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 618–623.

- Roberts ES, Speranza C, Friberg C, Grifn C, Stefan J, Roycroft L, et al. Confirmatory field study for the evaluation of ciclosporin at a target dose of 7.0 mg/kg (3.2 mg/lb) in the control of feline hypersensitivity dermatitis. *J Feline Med Surg.* 2016;18(11):889–97.
- Roosje PJ, Dean GA, Willemse T, Rutten VP, Thepen T. Interleukin 4-producing CD4+ T cells in the skin of cats with allergic dermatitis. *Vet Pathol.* 2002;39(2):228–33.
- Roosje, P.J.; Dean, G.A.; Willemse, T.; Rutten, V.P.M.G.; Thepen, T. Interleukin 4-producing CD4+ T cells in the skin of cats with allergic dermatitis. *Vet. Pathol.* 2002, 39, 228–233.
- Roosje, P.J.; Van Kooten, P.J.S.; Thepen, T.; Bihari, I.C.; Rutten, V.P.M.G.; Koeman, J.P.; Willemse, T. Increased Numbers of CD4+ and CD8+ T Cells in Lesional Skin of Cats with Allergic Dermatitis. *Vet. Pathol.* 1998, 35, 268–273.
- Rosbach K, Wendorf S, Sander K, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, et al. Histamine H4 receptor antagonism reduces hapten-induced scratching behaviour but not inflammation. *Exp Dermatol.* 2009;18(1):57–63.
- Santoro, D., Pucheu-Haston, C. M., Prost, C., Mueller, R. S., & Jackson, H. (2021). Clinical signs and diagnosis of feline atopic syndrome: detailed guidelines for a correct diagnosis. *Veterinary dermatology*, 32(1), 26-e6.
- Saridomichelakis M, Koutinas AF. A retrospective study of 10 spontaneous cases of feline atopic dermatitis (1995–1997). *J Hellenic Vet Med Soc* 1999; 50: 292–299.
- Saridomichelakis MN, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J.* 2016;207:29–37.
- Schleifer SG, Willemse T. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003; 64: 773–778.
- Schnabl B, Bettenay SV, Dow K, Mueller RS. Results of allergen specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec.* 2006;158(3):81–5.

- Scott D, Miller W. Cutaneous food allergy in cats: a retrospective study of 48 cases (1988–2003). *Jap J Vet Dermatol* 2013; 19: 203–210.
- Scott, D.W.; Miller, W.H. The combination of antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: Results of an open clinical trial. *N. Z. Vet. J.* 1995, 43, 29–31
- Seals, S.L.; Kearney, M.; Del Piero, F.; Hammerberg, B.; Pucheu-Haston, C.M. A study for characterization of IgE-mediated cutaneous immediate and late-phase reactions in non-allergic domestic cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2014, 159, 41–49.
- Senti G, Johansen P, Kundig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(6):537–43.
- Stefan J, Parks C, Seewald W. North American Veterinary Dermatology Cyclosporine Study G. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(11):1855–63.
- Szczepanik, M.P.; Wilkołek, P.M.; Adamek, Ł.R.; Kalisz, G.; Gołyński, M.; Sitkowski, W.; Taszkun, I. Transepidermal water loss and skin hydration in healthy cats and cats with non-flea non-food hypersensitivity dermatitis (NFFHD). *Pol. J. Vet. Sci.* 2019, 22, 237–242. [PubMed]
- Szczepanik, M.P.; Wilkołek, P.M.; Adamek, Ł.R.; Zajac, M.; Gołyński, M.; Sitkowski, W.; Taszkun, I. Evaluation of the correlation between Scoring Feline Allergic Dermatitis and Feline Extent and Severity Index and skin hydration in atopic cats. *Vet. Dermatol.* 2017, 29, 34-e16. [CrossRef]
- Taglinger K, Day MJ, Foster AP. Characterization of inflammatory cell infiltration in feline allergic skin disease. *J Comp Pathol* 2007;137: 211–223.
- Taglinger K, Helps CR, Day MJ et al. Measurement of serum immunoglobulin E (IgE) specific for house dust mite antigens in normal cats and cats with allergic skin disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 105: 85–93.
- Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, et al. A potent and selective histamine H4 receptor

- antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(1):404–13.
- Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2018;29(2):123-e49.
- Valtolina C, Favier RP. Feline hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(3):683–702.
- Ural, K., Erdogan, H., & Erdogan, S. (2022). A new era under soil based probiotics for anti-pruritic combat among cats with feline atopic skin syndrome. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 5(2), 89-93.
- Van Eeden, M.E.; Vientós-Plotts, A.I.; Cohn, L.A.; Reinero, C.R. Serum allergen-specific IgE reactivity: Is there an association with clinical severity and airway eosinophilia in asthmatic cats? *J. Feline Med. Surg.* 2020, 22, 1129–1136.
- Vapalahti K, Virtala A-M, Joensuu TA et al. Health and behavioral survey of over 8000 Finnish cats. *Front Vet Sci* 2016; 3: 70.
- Vercelli A, Raviri G, Cornegliani L. The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: A retrospective analysis of 23 cases. *Vet Dermatol* 2006;17:201–206.
- Waisglass SE, Landsberg GM, Yager JA et al. Underlying medical conditions in cats with presumptive psychogenic alopecia. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 1,705–1,709.
- Wildermuth BE, Griffin CE, Rosenkrantz WS. Response of feline eosinophilic plaques and lip ulcers to amoxicillin trihydrate-clavulanate potassium therapy: A randomized, double-blind placebo-controlled prospective study. *Vet Dermatol* 2012;23:110–118.
- Wildermuth K, Zabel S, Rosychuk RA. The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Vet Dermatol.* 2013;24(6):576-81, e137-8.

Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Efect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1984;184(10):1277–80.

## BÖLÜM 10

### KEDİLERDE ATAKSİ FELİN ATAKSİ SENDROMU

Doç. Dr. Songül ERDOĞAN<sup>1</sup>, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN, Prof. Dr. Serdar PAŞA<sup>1</sup>, Prof. Dr. Kerem URAL<sup>1</sup>, Vet. Hek. İdil KIZILKANT<sup>1</sup>, Vet. Hek. Pelin DİNÇ<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580799>

---

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü Aydın, Türkiye. [songul.toplu@adu.edu.tr](mailto:songul.toplu@adu.edu.tr), Orcid ID: 0000-0002-7833-5519

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [hasan.erdogan@adu.edu.tr](mailto:hasan.erdogan@adu.edu.tr), ORCID: 0000-0001-5141-5108

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [pasaserdar@yahoo.co.uk](mailto:pasaserdar@yahoo.co.uk), ORCID: 0000-0003-4957-9263

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [keremural@gmail.com](mailto:keremural@gmail.com), ORCID: 0000-0003-1867-7143

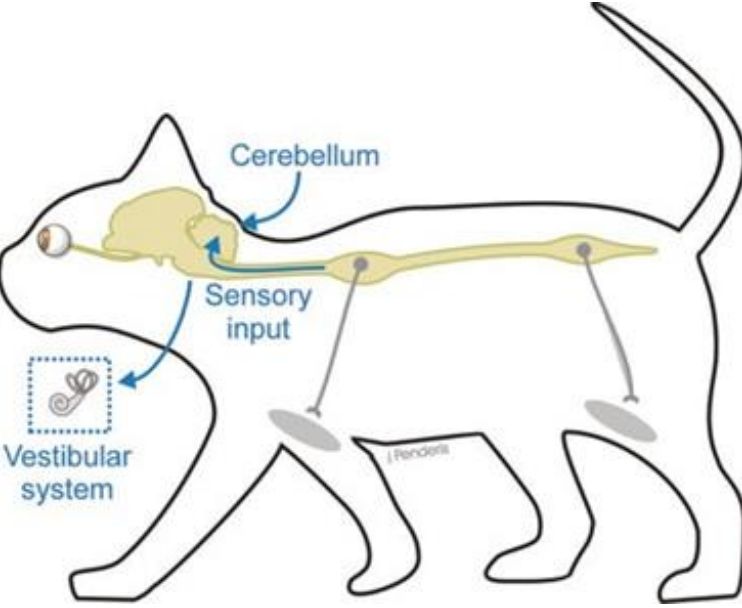
<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [idilkizilk@gmail.com](mailto:idilkizilk@gmail.com), ORCID: 0009-0001-4185-3224

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Aydın, Türkiye. [pelindinc10@gmail.com](mailto:pelindinc10@gmail.com), ORCID: 0009-0003-6296-3304



## GİRİŞ

Ataksi, trunkal postürü ve uzuv hareketlerinin gücünü ve yönünü düzenlemedeki başarısızlığa bağlı olarak koordinasyon bozukluğu, yalpalama veya dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Klinik ortamda, ataksi en yaygın olarak yürüyüşü değerlendirirken, koordinasyon bozukluğunu ifade eder. Nöroanatomik tanıya dayalı olarak üç ana ataksi formu vardır: serebellar ataksi, vestibüler ataksi ve duyuusal (propriyoseptif) ataksi (Şekil 1) (Penderis, 2009).



**Şekil 1.** Nedene bağlı nöro-anatomik generalize ataksi lokalizasyonları

**Kaynak:** (Penderis, 2009)

Nöro-anatomik lokalizasyon serebellar ve duyuusal atakside oldukça iyi tanımlanmıştır. Bununla birlikte, vestibüler atakside lezyonlar periferik vestibüler yapılar içinde yer alabilir (periferik vestibüler sendrom)- iç kulak (yarım daire kanalları) ve vestibülokoklear sinir dahil- veya daha az yaygın olarak beyin içinde (merkezi vestibüler sendrom); beyin sapının vestibüler çekirdekleri merkezi vestibüler rahatsızlık için en yaygın yerdir, ancak diğer lokalizasyonlar beyincik veya talamusun bazı kısımlarını içermektedir (Penderis, 2009).



Generalize ataksi ayrımı altta yatan nöroanatomik tanı temelinde alt bölümlere ayrılmış ve 'VİTAMİN D' anımsatıcı kullanılarak sınıflandırılmıştır (V = vasküler; I= iyatrojenik, idiyopatik, immün aracılı, enfeksiyöz ve inflamatuvar; T = toksik ve travmatik; A = anormal; M = metabolik; N = neoplastik ve nutrisyonel; D = dejeneratif) (Tablo 1).

**Tablo 2.** Kedilerde generalize ataksiye diyagnostik yaklaşım (Penderis, 2009).

Nedenleri	Serebellar ataksi	Periferik vestibüler ataksi	Merkezi vestibüler ataksi	Duyusal (spinal veya genel propriyoseptif) ataksi
Vasküler	Serebellar serebrovasküler kaza	-	Serebrovasküler kaza Serebral iskemik nekroz	Kanama Fibrokartilajinöz emboli
Bulaşıcı	FI P, FS E Mantar hastalıkları Parazitik ensefalomyelit Toksoplazmoz	Otitis Media/Interna İnflamatuvar Polipler	FIP Mantar hastalıkları Parazitik ensefalomyelit Toksoplazmoz	FIP Mantar hastalıkları Parazitik ensefalomyelit Toksoplazmoz Epidural apse
İdiyopatik	-	İdiyopatik vestibüler sendrom	-	-
Zehirli	Metronidazol	Aminoglikozid antibiyotikler (özellikle streptomisin)	Metronidazol	-
Travma	Travma	Travma	Travma	Travma
Anormal	Serebellar hipoplazi (feline panleukopenia virus) İntrakraniyal intra-araknoid kistler	Konjenital vestibüler sendrom	İntrakraniyal intra-araknoid kistler	Spinal intra-araknoid kistler Konjenital spinal anomaliler Kedi Chiari malformasyonu
Neoplastik	Beyin tümörleri	İç kulağı ve vestibülökokleer siniri (CN VIII) istila eden tümörler	Beyin tümörleri	Omurilik tümörleri Vertebral tümörler
Beslenme	-	-	Tiamin eksikliği	Hipervitaminoz A
Dejeneratif	Lizozomal depo hastalıkları Serebellar abiyotrofi	-	-	İntervertebral Disk Hastalığı

Hem periferik hem de santral vestibüler sendrom sağırılık, fasiyal sinir paralizi ve hatta bazı vakalarda sempatik disfonksiyon gibi ek

bulgularla ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bazı defisitler yalnızca periferik veya santral vestibüler hastalıkta görülür ve bu nedenle bu iki bölge arasında ayırım yapılmasına izin verir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Sentral ve vestibular ataksi ayrımı (Penderis, 2009).

<b>Ataksi Merkezi ve Bulgusu</b>	<b>periferal</b>	<b>santral</b>
Baş Yana Eğme	İpsilateral	İpsilateral veya Kontralateral
Ataksi	İpsilateral	İpsilateral
Düşme veya Kayma	İpsilateral	İpsilateral veya Kontralateral
Nistagmus	İpsilateralin yavaş fazında	İpsilateral veya Kontralateral
Facial Sinir Paralizi (CN. VIII)	İpsilateral	İpsilateral
Dönme	Yok	Var
Postural Defektler	Yok	Var
Kranial Sinir Lezyonları (CN. VIII)	Yok	Var
Nistagmus	Yok	Var

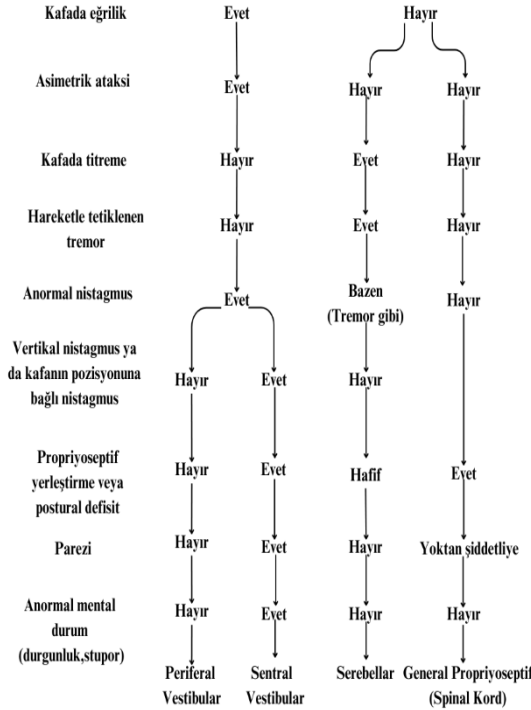
Paresis (kısmi felç), mevcut olduğunda lezyonların yerini belirlemede özellikle faydalıdır. Ataksi ise geniş tabanlı bir duruş ve baş, gövde veya uzuvların koordinasyonsuz hareketleri ile karakterizedir. Klinik belirtiler, bir hastalık sürecinin baş, gövde veya uzuvların pozisyon değişikliklerinin tanınmasını ya da koordinasyonunu engellemesi sonucunda ortaya çıkar. Lezyonun yerini belirlemede faydalı olabilecek temel nörolojik belirtiler gözlemlenebilir. Örneğin, baş veya göz hareketlerindeki anormallikler, lezyonun omurilikte değil, vestibüler sistem, beyin sapı ya da beyincikte olduğunu gösterir (Kornegay ve Lorenz, 2011). Altta yatan bozukluk bilateral (veya

yaygın) ise ataksi genelleşme eğiliminde olacaktır; bunun aksine, lezyon asimetrik ise ataksi vücudun sadece bir tarafında (genellikle lezyonun ipsilateralinde) mevcut olabilir (Tablo 4, Şekil 2) (Penderis, 2009).

**Tablo 4.** Kedilerde generalize ataksiye diyagnostik yaklaşım (Penderis, 2009).

<b>Klinik Bulgu</b>	<b>Serebellar Ataksi</b>	<b>Vestibüler Ataksi</b>	<b>Duyusal (Spinal veya Genel Proprioseptif) Ataksi</b>
<b>Baş Hareketleri ve Pozisyonu</b>	İstirahat halinde ince tremor, hedefe yönelik hareketlerde belirgin niyet tremoru	Genellikle lezyon tarafına doğru baş eğilmesi. Baş tremoru görülmez	Normal
<b>Göz Hareketleri ve Pozisyonu</b>	İnce oküler tremor (retina muayenesinde görülebilir)	Spontan nistagmus ve şaşılık	Normal
<b>Yürüme</b>	Hipermetrik yürüyüş. Motor güçsüzlük bulunmaz	Etkilenen tarafa düşme, ipsilateral daire çizme veya yuvarlanma. Motor güçsüzlük bulunmaz	Motor güçsüzlükle birlikte uzun proprioepsiyonunda azalma
<b>Duruş (Ayakta Sabit Dururken)</b>	Anormal— geniş tabanlı, sallanma ve sendeleme görülür	Göreceli olarak normal, ancak etkilenen tarafa eğilme	Göreceli olarak normal
<b>Diğer Belirtiler</b>	Tehdit refleksi kaybı ve vestibüler bulgular görülebilir	Kafa siniri defisitleri, Horner sendromu veya kulak hastalıkları eşlik edebilir. Akut dönemde kusma görülebilir	Servikal ağrı veya deformite olabilir. Spinal refleksler normalden artmışa kadar değişkenlik gösterebilir

**Kaynak:** (Penderis, 2009)



**Şekil 2.** Kedilerde atakside duruş, kafanın hareketleri ve uzuvların motor fonksiyonuna dayalı tanısal algoritma

**Kaynak:** (Kornegay ve Lorenz, 2011)

## 1. Kedilerde Genel Propriyoseptif Ataksi

Duyusal ataksi terimi, omurilikte yükselen duyu yollarının (en yaygın olarak genel propriyoseptif yollar) hasar görmesini takiben görülen ataksiyi belirtmek için kullanılır. Serebellar ve vestibüler ataksinin aksine, duyu ataksi genellikle komşu motor yolların hasar görmesi nedeniyle eş zamanlı motor tutulum ile ilişkilidir. Duyusal ataksideki lezyonlar genellikle üst servikal omurlarla (omurilik segmentleri C1-C5) sınırlıdır ve etkilenen kedilerde ataksi görülür, ancak dört uzuvda da segmental spinal refleksler korunur. Daha kaudaldeki lezyonlar sadece pelvik uzuvları etkileyebilir; alternatif olarak, lezyon alt servikal bölgede ise ataksi değil motor defisitler baskın olma eğiliminde olacaktır (Penderis, 2009). Genel propriyoseptif ataksi

genellikle paresis ile ilişkilidir, çünkü iniş yönlü üst motor nöron (UMN) yolları ve yükselen genel propriyoseptif yolları, sinir sistemi boyunca anatomik olarak birbirine yakındır. Genel propriyoseptif bilgisinin iletilmesinden sorumlu birincil omurilik yolları, lateral funiculustaki spinocerebellar traktuslarda ve dorsal kolonlarda (pelvik uzuvlardan fasciculus gracilis; torasik uzuvlar ve boyundan fasciculus cuneatus) yer alır. Bu yollar, serebelluma ve dorsal funiculustaki kontralateral somatik serebral kortekse projekte olur. Primer nörodejeneratif bozukluklar, kompresif yaralanmalar ve iskemik kaynaklı hasarlar bu yolların zarar görmesine ve kaybına yol açar. Daha uzun ve daha geniş çaplı lifler bu tür patolojilere daha duyarlıdır (Kornegay ve Lorenz, 2011).

### 1.1. Genel Propriyoseptif Ataksiye Sebep Olan Patolojiler

**Tablo 5.** Kedilerde genel propriyoseptif ataksinin spinal etiyojileri

<b>Kategori</b>	<b>Spinal</b>
<b>1.1.1. Vasküler</b>	Fibrokartilajinöz Emboli, kanama
<b>1.1.2. Travmatik</b>	Spinal travma
<b>1.1.3. Anomaliler</b>	Doğumsal spinal anomaliler, Feline Chiari malformasyonu
<b>1.1.4. Neoplastik</b>	Spinal kord ve vertebral tümörler
<b>1.1.5. Beslenme ile ilişkili</b>	Hipervitaminosis A
<b>1.1.6. Dejeneratif</b>	İntervertebral disk hastalığı
<b>1.1.7. Enfeksiyöz</b>	FIP, Toxoplazmosis, Fungal hastalık, Parazitik ensefalomyelit, Epidural apse

**Kaynak:** (Penderis, 2009).

#### 1.1.1.Vasküler

Fibrokartilajinöz emboli kedilerde nadirdir, ancak bildirilmiştir (Bichsel ve ark., 1984; Mikszewski ve ark., 2006) Fibrokartilajinöz materyalin omurilik damarlarına nasıl girdiği bilinmemektedir, ancak insanlarda ve hayvanlarda çeşitli teoriler öne sürülmüştür (Penwick.,

1989; Han ve ark., 2004; Naiman ve ark., 1961). Bazı teoriler, disk materyalinin omurilik arterlerine göç etmesini, omurilik ile intervertebral disk arasında ortak bir kan kaynağının devamını veya neovaskülarizasyonunu ya da fibrokartilajinöz materyalin vertebra gövdesine mekanik olarak herniasyonunu ve ardından vertebral venöz sinüse girişini içermektedir (Han ve ark., 2004; Cauzinille., 2000). Klinik belirtiler genellikle ani başlangıçlı, ağrısız, ilerleyici olmayan ve asimmetrik paresis ile ilişkilidir (De Risio ve Platt., 2010). Tanı, öykü ve klinik bulgulara ve tetkiklerde kompresif bir omurilik lezyonunun dışlanmasına dayanır. Miyelografi genellikle erken evrelerde hafif omurilik ödemi gösterirken, MR T2 ağırlıklı görüntülerde omurilik içinde asimmetrik hiperintensite ortaya çıkaracaktır. Tedavi bakım ve egzersize erken dönüşü içerir (Penderis., 2009).

### **1.1.2. Travmatik**

Spinal travma, kedilerde spinal disfonksiyonun yaygın bir nedenidir ve endojen travmalara (örneğin, intervertebral disk prolapsusu) veya daha sık olarak eksojen travmalara (örneğin, trafik kazaları) bağlı olarak gelişebilir. Bu tür travmalar, genellikle duyuşal ataksi yerine belirgin motor güçsüzlük veya tam felç gibi ciddi nörolojik belirtilerle kendini gösterir. Spinal travmanın meydana geldiği vakalarda, genel propriyoseptif ataksi nadiren başlıca bulgu olur. Bunun yerine, travmanın şiddeti ve lokalizasyonu motor fonksiyon kaybının düzeyini belirler (Penderis., 2009).

### **1.1.3. Anomaliler**

Spinal malformasyonlar omur gövdesini veya omuriliği etkileyip etkilemediklerine göre alt gruplara ayrılabilir. Omur gövdesi malformasyonları kedilerde köpeklere göre daha az görülür ve çoğu vakada tesadüfidir. Ancak bazı vakalarda omurilik kanalı tehlikeye girerek omurilik sıkışmasına neden olabilir. Bu anormallikler blok

vertebra, kelebek vertebra, hemivertebra ve geçiş vertebraşını içerir. Spina gibi hastalıklar da dahil olmak üzere omur kemeri ve omurilik malformasyonları Manx kedisindeki bifida ve sakrokoksigeal disgenenezis, genellikle kaudal omurgayı etkiler (James ve ark., 1969).

#### **1.1.4.Neoplastik**

Kedilerde yaygındır ve kesin klinik belirtiler lezyonun lokalizasyonuna (yani, etkilenen omurilik seviyesine) bağlıdır. Omurga neoplazisi, hem meninksler ve omurilikle ilişkili fiziksel lokalizasyona hem de omuriliği etkileyen tümör tipine göre sınıflandırılır. Genel olarak, omurga neoplazisi olan kediler orta yaşlı veya daha yaşlıdır (genellikle 6 yaşın üzerinde); bunun istisnası, ortalama başlangıç yaşının yaklaşık 3,5 yıl olduğu lenfosarkomlu kedilerdir (Marioni ve ark., 2008; Lane ve ark., 1994).

#### **1.1.5.Beslenme ile İlişkili**

Hipervitaminsoz A, genellikle çiğ karaciğer olmak üzere yüksek A vitamini içeren bir diyetle beslenen kedilerde gelişen nadir bir hastalıktır (Seawright ve English., 1967; Polizopoulou ve ark.,2005). Etkilenen kediler kronik olarak hasta görünür (uyuşukluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gösterir) ve baş ve boyun genellikle sert bir şekilde uzar. Radyografide servikal ve torasik vertabrada proliferatif kemik lezyonları görülebilir. Bu tür vakalarda önemli bir ayırıcı tanı mukopolisakkaridozduur.

#### **1.1.6. Dejeneratif**

İntervertebral disk hastalığı, köpeklerde teşhis edilen tüm hastalıkların %2'sinden fazlasını oluşturan önemli bir köpek nörolojik sorunu olsa da kedilerde nadirdir (Knipe ve ark., 2001). Çoğu kedide intervertebral disk hastalığı bir in- dental bulgu olarak kaydedilir ancak nadir durumlarda klinik olarak anlamlı olabilir. İntervertebral disk

hastalığı şüphesiyle başvuran kedilerde, klinik olarak ağrı veya çeşitli derecelerde omurilik disfonksiyonu belirtileri vardır.

Kedideki intervertebral disk hastalığı genellikle Hansen tip I'dir; burada nükleus pulpozusun fitiklaşması diskin halka şeklindeki liflerinden spinal kanala doğru gerçekleşir (nükleus pulpozus materyalinin kayması nedeniyle spinal kanala doğru halka şeklinde çıkıntının meydana geldiği tip II'ye karşı) (Penderis., 2009).

### **1.1.7. Enfeksiyöz**

Kedilerde generalize ataksiye sebep olan enfeksiyöz nedenlerin başında, hastalığın progresif nörolojik klinik belirtiler ile kendisini gösteren feline enfeksiyöz peritonitisin kuru formu gelmektedir (Bradshaw ve ark., 2004). Serebellar bulgular bu vakalarda en sık görülen anormalliklerdir ancak sıklıkla görülen diğer anormallikler arasında merkezi vestibüler bulgular, nöbetler ve pelvik ekstremitate ataksisi ve parezi yer almaktadır. Nörolojik defisitlere ek olarak, etkilenen kedilerin çoğunda ateş, anoreksi ve depresyon görülen diğer semptomlar arasındadır. Eş zamanlı üveitis ve koryoretinitis yaygın karşılaşılan semptomlardandır. Beyin omurilik sıvısı analizi genellikle tanıyı doğrulamak için en faydalı testtir ve tipik bulgular arasında çok sayıda nötrofil, makrofaj ve lenfosit içeren septik olmayan enflamasyon varlığında protein konsantrasyonunda dramatik bir yükselme ile karşılaşılmaktadır (Boettcher ve ark., 2007). Manyetik rezonans görüntüleme özellikleri de obstrüktif hidrosefali ve üçüncü ventrikül, mezensefalik aquaduktus ve beyin sapı çevresinde post-gadolinyum T1 ağırlıklı MR taramalarında belirgin kontrast artışı gibi oldukça düşündürücü olabilir. Bu vakalarda beyin herniasyonu riski önemlidir ve anestezi uygulanırken veya BOS musluğu açılırken dikkatli olunmalıdır (Crawford ve ark., 2017). Ataksi görülen bu kedilerde prognoz genellikle olumsuzdur.



## 2. Kedilerde Vestibüler Ataksi

Vestibüler sistem (VS), denge ve dengenin korunmasından sorumlu nervöz sistemin birincil bileşenidir. 'Özel propriyosepsiyon' olarak adlandırılan duyuşal bir sistemdir (DeLahunta ve Glass, 2009). VS, başın statik pozisyonunun yanı sıra hızlanma, yavaşlama ve dönme hareketlerinin rol oynar. Ayrıca VS, merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki vestibülo-oküler ve vestibülo-spinal projeksiyonlar aracılığıyla başın hareketlerini gözlerin, gövdenin ve uzuvların hareketleriyle koordine eder. Sonuç olarak, VS'nin işlev bozukluğu, normal nörolojik işlevdeki yaygın entegrasyonunu gösteren çok sayıda klinik belirtiyyle sonuçlanır. VS'yi etkileyen hastalık süreçlerinin anlaşılması için kritik olan, normal vestibüler nöroanatomi ve nörofizyoloji bilgisidir (Kent ve ark., 2010).

### 2.1. Vestibüler sistemin anatomisi, fizyolojisi ve işlevi

Anatomik olarak, VS periferik ve merkezi bileşenlere ayrılabilir. Periferik VS, kranial sinir (CN) VIII'in (vestibülokoklear sinir) vestibüler bölümü ve reseptörlerinden oluşur. Bunlar koklea, vestibül ve semisirküler kanallardan oluşan iç kulak içinde yer alır (Getty ve ark., 1956). Bu yapılar petroz temporal kemiğinin kemik labirentini oluşturur. Vestibül ve semisirküler kanallar vestibüler işlevi yerine getirirken, koklea işitsel işlevle ilgilidir (Getty ve ark., 1956).

Kemik labirentin iç yapısına uygun olarak, hepsi endolenf içeren koklear kanal, utrikül, sakkül ve semisirküler kanallardan oluşan membranöz labirent bulunur (Brodal, 1972). Üç semisirküler kanal, vestibülden çıkan ve yaklaşık olarak birbirlerine 90° açıyla girmiş tübüler yapılardır. Her bir kanalın ucu ampulla adı verilen ve vestibül ile bağlantılı olan bir yapıya doğru genişler. Duyusal reseptörler, cristae ampullares, ampullanın membranöz labirentinde bulunur ve başın açısal hareketlerinin algılanmasından sorumludur. Stratejik yönelimlerine

bağlı olarak, her düzlemdeki hareketi belirleyebilirler (DeLahunta., 1983).

Membranöz vestibül içinde iki ek duyuşal reseptör daha vardır: utrikül makülası ve sakkül makülası, bunlar kıl hücreleri içerir. Makulaların üzerinde muko polisakkarit otolitik membranlar ve bunların içinde otolit olarak bilinen kalsiyum karbonat kristalleri gömülmüştür. Bu makülalar başın herhangi bir andaki statik pozisyonunu algılar ve ayrıca doğrusal hızlanma, yavaşlama ve yerçekimi kuvvetlerine yanıt verir (DeLahunta ve Glass., 2009). Cristae ve maculae' duyuşal epiteli, her ikisinin de kıl hücreleri ve destekleyici (sustentacular) hücreler içermesi bakımından benzerdir. Tüy hücreleri, mekanik uyarıma karşı yüksek hassasiyet (yani mekanoreseptörlerdir) ve yüksek derecede yön duyarlılığı ile karakterize edilen transdüserler olarak işlev görür.

Morfolojik olarak iki tip vardır: modifiye mikrovilluslar olan stereosilya ve kinosilya ya da modifiye silya. Her hücrede sıralar halinde dizilmiş yaklaşık 70 stereosilya bulunur, ancak stereosilyalardan daha uzun olan ve özelleşmiş hücre yüzeyinin bir ucunda yer alan yalnızca bir kinosilyum vardır. Stereosilyaların uzunlukları kinosilyuma doğru progresif olarak artar. Tüylere kinosilyuma doğru eğildiğinde, tüy hücreleri depolarize olma eğilimi gösterir, yani uyarılır ve bu, ilgili duyuşal sinir lifinin ateşleme hızında bir artışa neden olur. Buna karşılık, tüylere kinosilyumdan uzaklaştığında, hiperpolarize olurlar ve bu da duyuşal sinir lifinin ateşleme hızında bir azalmaya yol açar. Bu dinamik, tüy hücrelerinin mekanik uyarılara yönelik yönel duyarlılığı etkili bir şekilde kodlamasını sağlar. Lateral semisirküler kanalın crista ampullaris'inin her bir tüy hücresinin kinosilyumu utrikül tarafına yönelirken, rostral ve kaudal semisirküler kanalların her bir tüy hücresinin kinosilyumu utrikülden uzağıya yönelir (Kent ve ark., 2010).

Her bir fonksiyonel çiftin sol ve sağ yarım daire kanallarının (sol ve sağ yatay kanallar gibi) kendilerini etkileyen herhangi bir baş hareketine her zaman zıt tepki verdiğini fark etmek önemlidir. Bu gerçek, vestibüler fonksiyonun 'itme-çekme' kavram fonksiyonuna yol açar; bu da baş hareketine yönelik yönel hassasiyetin karşıt reseptör sinyalleri tarafından kodlandığını belirtir. Komissural bağlantılar nedeniyle, vestibüler çekirdeklerdeki nöronlar başın her iki tarafındaki reseptörlerden bilgi alır. Bu nöronlar, sol ve sağ kanal afferentlerinin göreceli deşarj oranlarına dayanarak başın dönüşünü yorumlayan karşılaştırmacı birimler olarak hareket eder. Sola doğru bir baş dönüşü sırasında, karşılaştırmacı birimler sol yatay kanaldan sağ yatay kanala kıyasla daha yüksek frekansta uyarılar alır; bu da sola doğru bir baş dönüşü olarak yorumlanır. Makula kılları, küçük otolitleri içeren jelatinimsi maddeden oluşan otolitik membranda gömülüdür. Kıl hücreleri, doğrusal hareket veya yerçekiminin üstteki otolitik membran üzerindeki etkisi nedeniyle çevredeki endolenf etkisiyle büküldüğünde dinlenme potansiyellerini değiştirir; bu sonuçta alttaki sinir terminallerinde aksiyon potansiyellerinin oluşmasına yol açar. Cristaların tüy hücreleri, endolenf akışıyla sallanan yuvarlak, şapka şeklindeki jelatinimsi bir kitle olan kupula içinde yer alır (Jenkins., 1978). Başın dönüş hızı ve yönündeki bir değişiklik, iki veya daha fazla membranöz labirent kanalında kupulanın sapmasına neden olur ve kılların hareketiyle sonuçlanır, bu da alttaki sinir uçlarında aksiyon potansiyelleri oluşturur.

Cristae ampullares ve maculae'nin duyuşal reseptörleri CN VIII'in vestibüler kısmının nöronları ile sinaptik ilişki içindedir (DeLahunta ve Glass., 2009). Bu sinirin aksonları, vestibüler gangliondan geçtikten sonra CN VIII'in koklear dalının aksonlarıyla birleşir ve daha sonra kafatasının iç akustik meatusundan rostral medulla oblongata'ya doğru ilerler (DeLahunta ve Glass., 2009). Vestibüler aksonların çoğunluğu dört ipsilateral vestibüler çekirdeğe projekte olur; ancak bazı aksonlar

sinaps olmaksızın kaudal serebellar pedinkül yoluyla doğrudan serebelluma projekte olur (DeLahunta ve Glass., 2009).

Merkezi VS, rostral medulla oblongata'nın her iki yanında yer alan dört vestibüler çekirdeğe ek olarak beyinciğin flokülonodüler lobları ve fas-tigial çekirdeklerinden oluşur (Jenkins., 1978). Kaudal vestibüler çekirdek kaudal serebellar pedinkülün medial tarafında yer alır. Lateral vestibüler çekirdek, kaudal çekirdeğin hemen rostralinde yer alır ve kaudal serebellar pedinkülün medialinde ve trigeminal sinirin spinal yolu ve çekirdeğinin dorsomedialinde bulunur (DeLahunta ve Glass., 2009). Medial nükleus lateral nükleusun medialinde ve medial longitudinal fasikulusun (MLF) dorsolateralindedir. Rostral vestibüler çekirdek fasiyal sinirin iç genusu seviyesinde bulunur (Jenkins., 1978). Bu vestibüler çekirdeklerden aksonlar vestibülospinal traktuslar olarak omuriliğe, beyin sapına ve serebelluma projekte olur.

Lateral vestibüler nükleus aksonları, omuriliğin ventral funikülüsünde bulunan lateral vestibülospinal traktusta, omuriliğin ventral gri maddesindeki internöronlar üzerinde sinaps yapmak üzere projeksiyon yapar (DeLahunta ve Glass., 2009). Medial vestibüler nükleus, MLF'ye medial olarak lifler gönderir ve bu lifler kordonun ventral funikülüsünde medial vestibülo-spinal traktus olarak orta torasik seviyelere iki yönlü olarak iner (Jenkins, 1978). Bu daha küçük vestibülospinal yol, boyun ve torasik uzuvlar için bir takviye yolu olarak hizmet eder.

İnternöronlar ipsilateral a-motor için kolaylaştırıcıdır ve c-motor nöronları uzuvların ekstansörleri ve uzuvların fleksörleri için inhibitördür (DeLahunta ve Glass., 2009). Ek olarak, internöronlar omuriliğin kontralateral gri maddesine projekte olur ve bu taraftaki uzuv ekstansörlerini inhibe eder (DeLahunta ve Glass., 2009). Sonuç olarak, VS'nin bir tarafının aktivasyonu ipsilateral ekstansör tonunun artmasına

ve kontralateral ekstansör tonunun azalmasına neden olur (DeLahunta ve Glass., 2009).

Spinal projeksiyonlara ek olarak, rostral vestibüler çekirdek nöronlarının aksonları, sırasıyla okülomotor, troklear ve abduzens sinirlerinin (CN III, IV ve VI) motor çekirdekleri üzerinde sinaps yapmak için beyin sapının medial longitudinal fasikülünde (MLF) rostral olarak projekte olur. Baş ve göz hareketleri bu bağlantılar aracılığıyla koordine edilir. Normal hayvanlarda bu durum, gözlerin baş hareketi yönünde ritmik olarak salındığı fizyolojik nistagmus olarak (DeLahunta ve Glass., 2009). Baş döndükçe, gözler yavaşça baş hareketinin tersi yönde hareket eder ve ardından baş yönünde daha hızlı bir hareketle daha merkezi bir konuma gelir.

## **2.2.Rotasyonel vestibülo-oküler refleks**

Rotasyonel olarak indüklenen üç tür göz hareketi vardır: yatay, dikey ve döner. Altı çift göz kasının her biri uygun tepkiyi üretmek için birlikte kontrol edilmelidir. Bu nedenle, dikey yarım daire kanalları ve sakkül, dikey göz hareketlerini kontrol etmekten sorumluyken, yatay yarım daire kanalları ve utrikül, yatay göz hareketlerini kontrol eder. Döner göz hareketleri ise dikey yarım daire kanalları ve utrikül tarafından kontrol edilir. Döner göz hareketleri dikey semisirküler kanallar ve utrikül tarafından kontrol edilir. Örnek olması açısından, burada yatay vestibülo-oküler refleks tanımlanmaktadır. Horizontal semisirküler kanallardan gelen primer afferentler vestibüler çekirdekdeki spesifik nöronlara projekte olur. Bu hücrelerin çoğu MLF üzerinden kontralateral abduzens çekirdeğine eksitatör sinyal gönderir. Abduzens motor nöronları, ipsilateral lateral rektus kasını uyararak için altıncı kranial sinir yoluyla uyarılar gönderir. Aynı zamanda, abduzens internöronları medial rektus kasını innerve eden kontralateral okülomotor çekirdeğindeki motor nöronlara uyarıcı sinyaller gönderir. İkinci bir

vestibüler nöron popülasyonu, ipsilateral okülomotor çekirdeğin medial rektus alt bölümüne uyarıcı sinyaller gönderir. Üçüncü bir grup vestibüler nöron ise ipsilateral abduzens çekirdeğine inhibitör sinyaller taşır. Bu nedenle, her iki gözün tek yönde hareketi, bir lateral rektus ve bir medial rektus kasına gönderilen eş zamanlı inhibitör impuls ile mümkün olur (Kent ve ark., 2010).

Benzer bir bağlantı modeli, dikey ve döner tepkileri kontrol etmek için dikey yarım daire kanallarını troklear ve okülomotor nücle'deki motor nöronlara bağlar. Dikey vestibülo-oküler refleks esas olarak rostral vestibüler çekirdekdeki nöronlardan kaynaklanır, ancak bazı medial vestibüler nükleus nöronları da katılır (Jenkins, 1978).

### **2.3. Klinik Bulguları**

Birkaç muayene bulgusu, Periferik VS'yi etkileyen bir lezyonun merkezi VS'den ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır. Genel olarak, ayırım pons ve medulla oblongata lezyonlarıyla ilişkili nörolojik defisitlerin gözlemlenmesiyle yapılır (DeLahunta ve Glass, 2009). Bu tür bulguların, Periferik vestibüler hastalık ön tanısı. Nöroanatomik bir tanı koymanın bu yöntemi güvenilir olsa da sentral vestibüler hastalık kaudal beyin sapına atıfta bulunan başka eksiklikler olmadan da ortaya çıkabilmektedir (Chrisman., 1980).

### **2.4. Periferik vestibüler hastalık ile uyumlu muayene bulguları**

Nörolojik muayene altı bileşene ayrılabilir: (1) zihinsel durum değerlendirmesi, (2) yürüyüş değerlendirmesi, (3) postüral reaksiyonlar, (4) spinal refleksler, (5) kranial sinir ve (6) duyu muayenesi. Vestibüler sistemin geniş nöroanatomik kapsamı göz önüne alındığında, etkilenen hastaların değerlendirilmesi ve lezyon lokalizasyonunun belirlenmesinde nörolojik muayenenin tüm yönleri önemlidir. Genel olarak, vestibüler disfonksiyonun klinik belirtisi denge kaybıdır. Nadir

istisnalar dışında, belirtiler VS'nin etkilenen tarafının ipsilateralindedir (Chrisman, 1980; Schunk, 1988, 1990; Thomas, 2000). Hayvanlar eğilme, yön değiştirme, tökezleme, düşme ve ciddi şekilde etkilenmiş bireylerde etkilenen tarafa doğru yuvarlanma ile karakterize bir vestibüler ataksi gösterebilir (Chrisman, 1980; Schunk, 1988, 1990; Thomas, 2000). Hayvanlar ayrıca etkilenen tarafa doğru dönebilir ve baş genellikle eğiktir. Baş eğilir, vücudun uzun eksenini etrafında döndürülür ve burnun vücudun uzun ekseninden saptığı bir baş dönüşünün aksine, etkilenen taraftaki kulağın yere daha yakın olmasına neden olur. Hayvan geniş bir tabanla ayakta durabilir ve ipsilateral uzuvlarda ton azalması ile birlikte kontralateral abartılı ekstansör ton sergileyebilir. Gövde, lezyonun olduğu tarafa doğru iç bükeylikle kavisli olabilir.

Nistagmus, gözün istemsiz ritmik salınımları olarak tanımlanır. Gözlerin başın hareketinin tersi yönde yavaşça hareket ettiği ve ardından başın hareketi yönünde daha merkezi konuma hızlı bir geri dönüşün olduğu normal fizyolojik nistagmus, hastanın başını bir yandan diğer hareket ettirerek ortaya çıkarılabilir. Vestibüler hastalığı olan birçok hayvanda patolojik nistagmus mevcut olabilir (Schunk, 1990). Patolojik nistagmus spontan (dinlenme) veya pozisyonel (uyarılmış) olabilir; hastanın pozisyonundaki bir değişiklik nistagmusun başlamasına neden olur. Salınım aynı frekansta gerçekleşebilir (pendüler) veya daha sıklıkla hızlı ve yavaş fazlar gösterebilir (jerk nistagmus). Hızlı fazın yönü jerk nistagmusun yönünü belirler ve bu yatay, dikey, rotasyon veya bunların bir kombinasyonu olabilir.

Birçok vestibüler hastada, başın kaldırılması lezyon tarafındaki gözün ventrale doğru sapsmasına neden olur (Chrisman, 1980; Schunk, 1988) ve bu durum vestibüler şaşılık olarak adlandırılır. Başın pozisyonu belirlenirken, göz kapaklarının dorsale doğru yanlışlıkla çekilmesi vestibüler şaşılığın yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Sonuç olarak, vestibüler şaşılığın tanımlanması dikkatle yapılmalıdır. Vestibüler

şaşıklık, CN III, IV veya VI'nın denervasyonundan kaynaklanan ve başın pozisyonundan bağımsız olarak gözün sapmış bir pozisyonda sabit kaldığı sabit veya statik şaşılıktan ayırt edilmelidir.

Bu belirtilerden herhangi biri veya bir kombinasyonu, Periferal vestibüler hastalıktan etkilenen hayvanlarda mevcut olabilir. Genel olarak, Periferal vestibüler hastalık patolojik nistagmusu neden olur, yani hızlı faz her zaman baş eğiminin ters yönüne doğru olan yatay veya döner bir nistagmus şeklindedir. Hızlı fazın yönü başın pozisyonundaki değişikliklerle değişmez. Nistagmus spontan veya pozisyonel olabilir. Ek olarak, Periferal lezyonları olan hayvanlar, göze sempatik innervasyon eksikliğinin bir sonucu olan Horner sendromu sergileyebilir (Neer, 1984). İpsilateral miyozis, ptozis, elevated bir üçüncü göz kapağı ve enoftalmus Horner sendromunda mevcut olabilir.

Gözün sempatik innervasyonu, T1'den T3'e kadar olan omurilik segmentlerinin ara boynuzundan kaynaklanır (Neer, 1984). Preganglionik lifler intervertebral foramenlerden çıktıktan sonra vagoempatik gövdede timpanik bullanın medialinde yer alan kranial servikal ganglionu doğru seyrederek (Neer, 1984). Postganglionik sempatik aksonlar petröz temporal kemik ile timpanik bulla arasında seyrederek sonunda göze ulaşır (Neer, 1984). Sonuç olarak, timpanik bullayı etkileyen hastalık Horner sendromuna neden olabilir. Yüz siniri parezi veya felci, petröz temporal kemikten geçen kranial sinir VII'deki lezyonların ardından Periferal vestibüler hastalık belirtileriyle de ilişkili olabilir.

Bilateral Periferal vestibüler hastalık nadir durumlarda ortaya çıkar. Etkilenen hayvanlar yürümeye, bilateral vestibüler ataksi ve başlarını bir taraftan diğerine sallayarak geniş baş hareketleri sergilerler (Chrisman, 1980; Schunk, 1990). Baş eğme ve patolojik nistagmus yoktur (Chrisman, 1980; Schunk, 1990). Normal fizyolojik nistagmus iki



tarafı olarak yoktur (Chrisman, 1980; Schunk, 1990). Etkilenen hayvanlar, CN III, IV ve VI tarafından innerve edilen ekstraoküler kasların normal işlevini gerektiren gözlerini istemli olarak hareket ettirebilir ve hayvanın hareketli nesnelere görsel olarak takip etmesini sağlayarak tespit edilebilir.

## **2.5. Sentral vestibüler hastalık ile uyumlu muayene bulguları**

Beynin tüm anatomik bölgelerindeki lezyonlarda anormal zihin bulanıklığı meydana gelebilse de vestibüler işlev bozukluğu belirtileriyle birlikte anormal zihin bulanıklığı sentral vestibüler hastalığı düşündürür. Etkilenen hayvanların zihni sessiz ve donuktan, sersem veya komaya kadar değişebilir. Ne yazık ki, Periferik vestibüler hastalığı olan bir hayvan, şiddetli dengesizliğin bir sonucu son derece yönünü şaşırması olabilir, bu nedenle ciddi şekilde etkilenen hayvanlarda zihinsel değişiklikler dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.

Her yönde patolojik nistagmus, sentral vestibüler hastalıkta görülebilir; ancak, dikey nistagmus ve hızlı faz yönünün başın farklı pozisyonlarında değiştiği nistagmus genellikle sentral vestibüler hastalıkla ilişkilidir (Schunk, 1988). Hiplama ve propriyoseptif yerleştirme gibi postüral reaksiyonlar genel propriyosepsiyonu (GP) değerlendirmek için kullanılır. Postüral reaksiyon defisitleri, merkezi yerleşimli bir lezyonun en önemli göstergesidir. Postüral reaksiyonların normal performansı, çıkan GP yollarının yanı sıra inen üst motor nöron (UMN) yollarının da normal işlevini gerektirir. Ayrıca, normal postüral reaksiyonları sürdürmek için mal nöromusküler fonksiyon gereklidir. Bu nedenle, bu testler tüm sinir sistemini değerlendirir. sentral vestibüler hastalıkta, Periferik vestibüler hastalıkta görülmeyen ipsilateral GP/UMN yollarının disfonksiyonunun bir sonucu olarak ipsilateral postüral reaksiyon defisitleri görülebilir (Chrisman, 1980; Schunk, 1988).

Son olarak, sentral vestibüler hastalıkla birlikte çoklu kranial sinir defisitleri görülebilir. Kranial sinirlerin ve bunların pons ve medulla oblongata'daki çekirdeklerinin yakın anatomik ilişkisi göz önüne alındığında, CN V-XII'deki defisitler büyük olasılıktır (Chrisman, 1980; Schunk, 1988). Klinik olarak, CN VI ile ilişkili sabit şaşılık, CN IX-XI ile ilişkili disfaji ve CN XII ile ilişkili disfaji ve lingual atrofi ve parezi vestibüler disfonksiyonla birlikte görülebilir. sentral vestibüler hastalıkla birlikte görülen en yaygın CN defisitleri CN V ve VII'ye ait olanlardır (Chrisman, 1980; Schunk, 1988). Yüz duyusunun azalması ve çiğneme kaslarının atrofisi CN V defisitleri ile ilişkilirken, yüz parezisi veya felci CN VII defisitleri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, CN VII defisitleri Periferal vestibüler disfonksiyonla birlikte de görülebilir.

Vestibüler disfonksiyona işaret eden bulguların anatomik lezyona zıt olduğu nadir bir sentral vestibüler hastalık tablosu paradoksal vestibüler hastalık olarak adlandırılır (Tablo 4). Etkilenen hayvanlar lezyonun olduğu tarafın tersi yönde baş eğme ve vestibüler ataksi gösterir (Schunk, 1988). Bu gibi durumlarda, lezyonun hangi tarafta olduğu klinik olarak postüral defisitlerin olduğu tarafa göre belirlenir (DeLahunta, 1983). Para-doksal vestibüler hastalıktan en sık kaudal serebellar pedinkülü veya serebellumun flokülönodüler loblarını etkileyen lezyonlar sorumludur (DeLahunta ve Glass, 2009).

**Tablo 6.** Periferal vestibüler ataksi ve sentral vestibüler ataksi ayrımı

Özellik	Periferal Vestibüler Ataksi	sentral Vestibüler Ataksi
Nistagmus Türü	Horizontal veya rotatif. Sabit ve pozisyona bağlı değildir.	Horizontal, rotatif veya dikey. Pozisyona bağlı olabilir.
Baş Eğikliği	Lezyon tarafına doğru (ipsilateral).	Lezyon tarafına veya karşı tarafa olabilir.
Postüral Bozukluklar	Hafif veya yok.	Belirgin; hipermetri, spastisite veya ciddi dengesizlik görülebilir.
Kraniyal Sinir Tutulumu	Vestibülokoklear (CN VIII) veya nadiren fasiyal (CN VII).	Diğer kraniyal sinirler de sıklıkla etkilenir.
Horner Sendromu	Görülebilir.	Nadiren görülür.
Bilinç Düzeyi	Normal.	Azalmış, stupor veya koma olabilir.
Düşme/Yuvarlanma	Lezyon tarafına eğilim (ipsilateral).	Daha geniş ve karmaşık bir eğilim görülebilir.
Göz Hareketleri	Vestibülokoklear refleksi korunmuştur.	Vestibülokoklear refleksi genellikle bozulur.

**Kaynak:** ( Penderis, 2009)

## 2.6. Tanı

Uygun bir tanısal çalışma için esas olan, Periferal veya sentral vestibüler hastalığın doğru bir nöroanatomik tanısını koymaktır. Periferal ve sentral VS'yi etkileyen hastalıkların değerlendirilmesinde aynı tanısal adımların çoğu söz konusu olsa da, bazı farklılıklar mevcuttur. Teşhis, alta yatan etiyolojiyi tanımlamaya yöneliktir. Vestibüler fonksiyon bozukluğu için yapılan her tanısal çalışmanın temelinde, genel anestezi gerektiren bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri yer alır. Genel anestezi ihtiyacı göz alındığında, morbidite ve mortalite potansiyelini azaltmak için görüntüleme öncesinde etkilenen bir hayvanın sistemik sağlığını değerlendirmek için teşhisler gereklidir.

Tüm vakalarda, asgari veri tabanı tam kan sayımı, biyokimya profili ve idrar tahlilini içermelidir. Yaşlı hayvanlarda, nervöz sisteme yayılmış sistemik hastalıkların (örn. mantar hastalığı veya metastatik neoplazi gibi enfeksiyöz etiyolojiler) olasılığını dışlamak için göğüs boşluğunun radyografik değerlendirmesi yapılmalıdır. Benzer şekilde, karın boşluğuna işaret eden klinik belirtiler gösteren hayvanlarda, karın radyografik veya ultrasonografik muayenesi yapılmalıdır. İnvaziv olmayan görüntüleme tekniği ile altta yatan sistemik bir hastalığın belirlenmesi, vestibüler disfonksiyon için varsayımsal bir tanı sağlayabilir ve böylece hayvan için gereksiz riski ve sahipler için masrafi ortadan kaldırılabılır. Sahipler, etkilenen hayvanların böyle bir anestezi sonrası nörolojik belirtilerinde kötüleşme yaşayabileceği konusunda uyarılmalıdır. Çoğu durumda bu durum geçicidir ve 1-2 gün içinde iyileşme gözlenir.

Periferel vestibüler bozukluklar, dış, orta ve iç kulak arasındaki yakın ana- tomik ilişki göz önüne alındığında, öncelikle dış kulak kanalının ayrıntılı muayenesini gerektirmelidir. Dış kulak kanalının muayenesi elle tutulan bir otoskop veya video otoskopi ile yapılabilir. Dış kanalı etkileyen hastalıklar genellikle görüntülenebilirken, sağlam bir timpanik membranın varlığı orta kulağı etkileyen hastalık olasılığını ortadan kaldırmaz.

Miringotomi, sağlıklı olması gerekirse de sağlam bir timpanik membranın teşhis amacıyla kasıtlı olarak delinmesi veya kesilmesidir. Miringotomi, orta kulak iltihabında mikrobiyolojik testler için spesifik materyallerin yanı sıra timpanik bulla içindeki neoplazinin histolojik değerlendirmesi için doku elde edilmesini sağlar. Timpanik membranın ventro-kaudal kısmından iğne ponksiyonu ve ardından aspirasyon, sitolojik inceleme ve mikrobiyal kültür ve duyarlılık testi için timpanik boşluktan sıvı toplanmasını sağlar. 22 gauge spinal iğne bir otoskop aracılığıyla timpanuma yönlendirilir; iğne orta kulak içeriğini aspire

etmek için gerekli olan 5 veya 10 mL'lik bir şırıngaya bağlanır. Orta kulak içindeki efüzyon pürülan veya partiküllü olabilir ve iğneyi tıkayabilir; ayrıca iğnenin açtığı delik genellikle yeterli drenaja izin vermeyecek kadar küçüktür (Bruyette ve Lorenz, 1993).

Drenaj için daha fazla erişim gerekiyorsa, miringotomi bıçağıyla yapılan eğrisel veya radyal bir kesi tavsiye; orta ve iç kulak yapıları zarar görebileceğinden timpanumun çok derin kesilmemesine dikkat edilmelidir. Benzer şekilde, orta kulağın zorla yıkanmasından da kaçınılmalıdır. Uygun antibiyotikler, timpanumun iyileşmesi 21-35 gün içinde gerçekleşmelidir (Bruyette ve Lorenz, 1993).

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) testi, Periferik ve merkezi işitsel yolların bütünlüğünü ve işlevini değerlendirmek için kullanılabilir ve yakın ilişkileri nedeniyle dolaylı olarak vestibular yolların değerlendirilmesine izin verir. BAEP, koklea ile işitsel korteks arasındaki işitsel yolun bazı bölümlerinde sesle uyarılan elektriksel aktivitenin kaydedilmesidir. Ortaya çıkan BAEP, stimülasyondan yaklaşık 1 ms sonra başlayan 6-7 pozitif zaman kilitli tepe noktasından (I-VII) oluşur. Tepe I, koklear sinirdeki aktiviteyi temsil eder ve sonraki dalgalar, ses işitme yolunun yükselen kısımlarında işlenirken tepe aktivitelerini işaret eder. Yol boyunca herhangi bir yerdeki bir lezyon, tepe noktaları arası latanslarda artışa ve amplitüdlere azalmaya neden olabilir (Fischer ve Obermaier, 1994). Periferik vestibüler hastalığa azalmış veya hiç olmayan BAEP eşlik edebilir (Myers ve ark., 1986). Ek olarak, orta kulaktaki hastalık BAEP'i iletim tipi sağrılıkla uyumlu bir şekilde değiştirebilir (Eger ve Lindsay, 1997). Otit, tepeler arası aralıklar normal kalırken dalga I'in latansını artırabilir (Eger ve Lindsay, 1997). Otitisin şiddeti arttıkça dalga I'in amplitüdünün dalga V'e oranında bir azalma ve sesin BAEP ürettiği ses eşliğinde bir artış da olabilir (Eger ve Lindsay, 1997). İntrakraniyal hastalığı olan köpeklerde BAEP, dalgaların bir kısmının veya tamamının yokluğunu, dalga en sık V

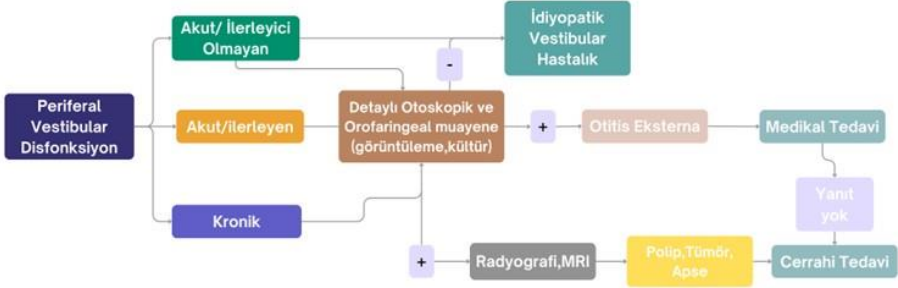
dalgasını etkileyen bir artışı ve I dalgası ile V dalgası amplitüdlerinin anormal bir oranını ortaya çıkarabilir (Steiss ve ark., 1994).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, aşağıdaki durumlarda yararlı bir yardımcı testtir sentral vestibüler hastalığın nedeninin belirlenmesinde kullanılabilir ancak nadiren spesifiktir. BOS'un polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi, serolojik testlere paralel olarak enfeksiyöz ajanlardan gelen nükleik asitlerin varlığını değerlendirmek için artık özel laboratuvarlarda yapılabilmektedir (Schatzberg ve ark., 2003). Kaudal fossada yer kaplayan lezyonları olan kedi veya köpeklerde sisterna magna ponksiyonunu takiben iyatrojenik MSS travması veya serebellar herniasyon riski göz ardı edilmemelidir.

Dış, orta ve iç kulağı incelemek için kullanılacak çeşitli görüntüleme yöntemleri vardır. Düz radyografi, kemiksi bülleri incelemek için dorsoventral, lateral, açık ağız ve sağ ve sol 20° lateral oblik görünümüleri içeren beş geleneksel radyografik görünüm kullanır (Hoskinson, 1993). Her biri orta kulak boşluğunun belirli bir bölgesini vurgulamak için tasarlanmıştır. Vestibüler hastalığı olan hayvanların radyografik değerlendirmesi, kafa anatomisinin karmaşıklığı, yapıların üst üste binmesi ve radyografik bulgularla ilişkili özgüllük eksikliği nedeniyle zorlaşmaktadır. Sonuç olarak, BT veya MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri mevcut değilse, radyografik inceleme genellikle. BT'nin geleneksel radyografiye göre, üst üste binmenin ortadan kaldırılması, gelişmiş yumuşak doku ayrımı, daha fazla doğruluk ve güvenilirlik gibi çeşitli avantajları vardır (Rohleder ve ark., 2006 ). Zayıf kemik yapısının potansiyel dezavantajına rağmen, yumuşak doku patolojisine BT'ye kıyasla daha duyarlı olması nedeniyle MRG dış, orta ve iç kulağın değerlendirilmesinde daha faydalı olabilir (Allgoewer ve ark., 2000; Garosi ve ark., 2003).

Merkezi VS araştırılırken pons, serebellum ve medulla oblongata dahil kaudal fossa yapılarına yönelik tanısal görüntüleme gereklidir ve MRG tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

## 2.7. Vestibüler Hastalığa Sebep Olan Patolojiler



Şekil 3. Periferel vestibüler hastalık tanısında algoritma

**Kaynak:** (Kornegay ve Lorenz, 2011)

### 2.7.1. Periferel Vestibüler Ataksiye Sebep Olan Patolojiler

**Tablo 7.** Periferel vestibüler ataksinin etiyolojisi

Etiyolojik Kategori	Akut Non-Progressif	Akut Progressif	Kronik Progressif
2.7.1.1. Anomaliler	Konjenital vestibüler hastalık		
2.7.1.2. Metabolik			Hipotiroidizm
2.7.1.3. İnflamatuvar	Otitis media/interna	İnflamatuvar polip	Otitis media/interna , İnflamatuvar polip
2.7.1.4. İdiyopatik	Kedilerde idiyopatik		
2.7.1.5. Toksik		Ototoksik ilaçlar (topikal ve sistemik)	
2.7.1.6. Neoplastik		Metastatik	Primer auriküler tümörler, Squamöz hücreli karsinom
2.7.1.7. Travmatik	Kafa travması		
2.7.1.8. Vasküler	Larval migrasyon		

**Kaynak:** (Penderis., 2009)

### 2.7.1.1. Anomaliler

Kongenital vestibüler sendromlar safkan köpek ve kedi yavrularında sporadik olarak görülür (Rossmeisl., 2010). Etkilenen Siyam, Burmese, İran ve Tonkinese kedileri de tanımlanmıştır (Vernau ve LeCouteur., 1999). Bu sendroma sahip kedilerde baş eğikliği, ataksi, trunkal deviasyon, nistagmus ve bazı vakalarda sağırılık görülebilir ve klinik belirtiler genellikle 3-4 haftalıkken belirginleşmektedir. Hastalık unilaterale veya bilateral olabilir. Bilateral hastalığı olan vakalarda yan yana baş hareketleri ve normal fizyolojik hareketlerin yokluğu görülebilir (Penderis., 2009). Lezyonun patogenezi bilinmemektedir. Durumların çoğunun kalıtsal olduğu varsayılsa da kesin bir kalıtım örüntüsü tanımlanmamıştır. Bazı doğuştan etkilenen hayvanlar kademeli olarak iyileşirken, diğerlerinde kalıcı baş eğikliği ve sağırılık vardır. Etkili bir tedavi bilinmemektedir. Siyam kedilerinin sarkaç nistagmusu, vestibüler hastalıktan ziyade görsel yolların anormalliğinden kaynaklanır (Kornegay ve Lorenz, 2011) .

### 2.7.1.2. Metabolik

Hipotiroidizm Periferale ve merkezi vestibüler hastalıkla ilişkilendirilmiş ve polinöropati, laringeal paralizisi ve kranial sinir disfonksiyonu gibi çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Bichsel ve ark., 1988; Dewey ve ark., 1995; Greco ve ark., 1998; Indrieri ve ark., 1987; Jaggy ve ark., 1994; Kaelin ve ark., 1986; Panciera., 1994). Polinöropati ile ilgili kesin patogenezi bilinmemektedir. Azalmış aksonal transport ve Schwann hücre disfonksiyonu akla gelmektedir (Beghi ve ark., 1989). Periferale sinirler boyunca miksödematöz birikimler de öne sürülmüştür (Dyck ve Lambert, 1970). Hipo-tiroidizm ile ilişkili en yaygın kranial sinir fonksiyon bozuklukları CN VII ve VIII'i etkiler. Klinik bulgular, CN VII ve VIII'in internal akustik meatustan geçerken sıkışmasına yol açan müsin



birikimlerinin bir sonucu olabilir. Azalmış aksonal transport da rol oynayabilir. Otitis media/interna gibi diğer durumların dışlandığı hayvanlarda vestibüler bozukluk ve fasiyal paralizinin gözlemlenmesi hipotiroidizm için bir araştırma yapılmasını gerektirmektedir. (Kent ve ark., 2010)

### 2.7.1.3. İnflamatuvar

Periferel vestibüler hastalığa neden olan birçok hastalık süreci olmakla birlikte, en yaygın etiyoloji otitis media/interna'dır (Chrisman, 1980). Otitis media/interna sıklıkla otitis eksternaya ikincil olarak ortaya çıkar, ancak bu uzantı gerekli değildir (Rosser, 2004). Otitis eksterna ile ilişkili etiyolojiler predispozan, primer, sekonder ve perpetuating nedenler olarak sınıflandırılabilir (Rosser, 2004). Predispozan nedenler arasında kulak kepçesi ve dış kulak konformasyonu yer alır. Birincil nedenler arasında ektoparazitler, atopi, gıda alerjileri, yabancı cisimler ve neoplazi gibi etiyolojiler yer alır. Bu birincil etiyolojiler genellikle ikincil enfeksiyonlara yol açar. Son olarak, kronik enfeksiyon ile enfeksiyonu devam ettiren patolojik değişiklikler gelişir. Etkilenen büllerden yaygın olarak izole edilen organizmalar arasında *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, zorunlu anaeroblar ve mayalar bulunmaktadır (Rosser, 2004).

Tanı otoskopik muayene, bakteriyoloji ve görüntüleme bulguları ile görselleştirmeye dayanır. Timpanik boşlukta sıvı varsa sitolojik değerlendirme ve anaerobik/aerobik kültür ve duyarlılık testi için örnek almak amacıyla miringotomi yapılabilir. Dış kulak kanalından elde edilen kültürler de değerlendirilebilir. Dış kulak kanalı ve timpanik boşluktan elde edilen kültür ve duyarlılık paternleri yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Dış kulaktaki aynı örnekleme bölgesinden farklı duyarlılık paternlerine sahip aynı bakteriyel organizma veya farklı

duyarlılık paternlerine sahip farklı organizmalar izole edilebilir (Graham-Mize ve Rosser, 2004). Benzer şekilde, dış kulak kanalından ve timpanik boşluktan da farklı duyarlılık modellerine sahip farklı bakteriler izole edilebilir (Cole ve ark., 1998).

Otitis media/interna ile ilişkili radyografik bulgular arasında timpanik boşlukta yumuşak doku opasitesi, timpanik bulla kalınlaşması ve petroz temporal kemikte kemik proliferasyonu bulunur (Garosi ve ark., 2003). Otitis media/interna ile ilişkili BT bulguları arasında timpanik bullanın kalınlaşması ve timpanik bulla içinde sıvı veya doku ile uyumlu yumuşak doku yoğunluğunun varlığı yer alır (Detweiler ve ark., 2006; Love ve ark., 1995 ). Zaman zaman timpanik bullanın lizisi görülebilir (Garosi ve ark., 2003).

Otitis media/interna ile ilişkili MRG bulguları arasında T1 ağırlıklı (T1 W) görüntülerde orta sinyal yoğunluğu ve T2 ağırlıklı (T2 W) görüntülerde hiperintens sinyal yoğunluğu ile timpanik bulla içinde materyal gözlemlenmesi yer alır (Allgoewer ve ark., 2000; Dvir ve ark., 2000; Garosi ve ark., 2001). Bazen, intravenöz kontrast uygulamasından sonra T1 W görüntülerde timpanik bullanın iç kısmı boyunca Periferik artış gözlenir (Sturges ve ark., 2006). Ek olarak, T2 W görüntülerde labirentin sıvısından sinyal yoğunluğunun olmaması iç kulak tutulumunu düşündürebilir (Garosi ve ark., 2001). T2 W görüntülerde iç kulak içindeki sıvının sinyal yoğunluğunun olmaması, sıvının fibröz doku ile yer değiştirmesini veya sıvı bileşimindeki değişiklikleri temsil edebilir (Garosi ve ark., 2001). T1 ağırlıklı post-kontrast görüntülerde meningeal artış da otitis internaya ikincil olarak tanımlanmıştır (Garosi ve ark., 2001).

Otitis media/interna tedavisi medikal ve cerrahi tedaviden oluşur. Medikal tedavi ideal olarak timpanik boşluktan alınan materyalin kültür ve duyarlılık sonuçlarına dayanan uzun süreli (6-8 hafta) antibiyotik

kullanımını içerir. Ampirik tedavi, dış kulak detritusunun sitolojik değerlendirilmesine dayalı olarak başlatılabilir. Ototoksik ve vestibülotoksik potansiyelleri göz önüne alındığında aminoglikozit antibiyotiklerin kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Uygun tedavi ile tipik olarak 1-2 hafta içinde iyileşme gözlenir. Geniş patolojik değişiklikler, tekrarlayan klinik belirtiler veya tıbbi tedaviye dirençli vakalar cerrahi müdahale gerektirebilir. Bu gibi durumlarda, cerrahi müdahale bulla osteotomisi ile birlikte total kulak kanalı ablasyonundan oluşabilir (Beckman ve ark., 1990; Mason ve ark., 1988).

Genç kedilerde, Periferik vestibüler disfonksiyonu olan kedilerde orta kulağın inflamatuvar (kulak veya nazofarenks) poliplerinden şüphelenilir (Fan ve Lorimier., 2004). İnflamatuvar polipli kedilerde stridor, burun akıntısı, hapşırma ve ara sıra dispne görülebilir. İnflamatuvar polipler genellikle tek taraflıdır. Polipler dış kulak kanalına veya nazofarenks içine uzanabilir. Tanı, dış kulak kanalının ve orofarenksin dikkatli bir şekilde incelenmesini gerektirir. Otoskopik muayene, sıvıdan veya yumuşak doku kütesinden timpanik membranın şişkinliğini ortaya çıkarır. Kafatası radyografisi, faringeal bölgede yumuşak doku opaklığı veya otitis mediaya bağlı kemik büllerinin kalınlaşmasını belirleyebilir. BT ve MR, radyografiden daha hassastır. Dış kulak kanalına veya nazofarenkse uzanan polipler genellikle nazik çekme ve avülsiyonla çıkarılabilir. Orta kulak tutulumu durumunda keşif cerrahisi ve ventral bulla osteotomisi gerekir. Kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi başlatılır. Sadece çekme avülsiyonu için tekrarlama oranı %30'dur ve ventral bulla osteotomisi geçirenlerde %8'den azdır (Kornegay ve Lorenz , 2011).

#### **2.7.1.4. İdiyopatik**

İdiyopatik Periferik vestibüler sendromlar hem köpek hem de kedilerde görülür. Köpeklerde sendrom etkilenen köpeklerin yaşını

yansıtacak şekilde bazen yaşlı köpek veya geriatric vestibüler hastalık olarak da adlandırılır. Etkilenen köpeklerin ortalama yaşı 12-13'tür (Blauch ve Martin, 1974; Schunk ve Averill, 1983). Kedilerde herhangi bir ırk veya cinsiyet ayrımı yoktur, ancak kediler ABD'nin belirli bölgelerinde yılın diğer zamanlarına kıyasla Temmuz ve Ağustos aylarında daha sık görülür (Burke ve ark., 1985). Klinik belirtilerin başlangıcı genellikle per-akut ila akutdur. Etkilenen hayvanlarda baş eğikliği, vestibüler ataksi ve hızlı fazı baş eğikliğine ters yönde olan anormal nistagmus (yatay veya döner) görülür. Varsayımsal tanı, benzer klinik belirtilere yol açan diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır.

Önemli olarak, idiyopatik vestibüler sendromlar diğer nörolojik defisitlerle ilişkili değildir ve Periferal vestibüler hastalıkla ilişkili olmayan nörolojik defisitlerin varlığı alternatif bir tanıya yol açmalıdır (Schunk ve Averill, 1983). Diğer hastalık süreçlerini dışlamak için timpanik bulla görüntülemesi ile dış kulak muayenesi yapılmalıdır. Tedavi destekleyici ve semptomatik bakımdan oluşur. Etkilenen hayvanlar birkaç gün içinde iyileşme gösterir. Başlangıçta, anormal nistagmusun çözülmesini yürüyüşteki iyileşmeler takip eder. Klinik belirtiler 3-4 hafta içinde düzelir. Nadiren, ciddi şekilde etkilenmiş hayvanlar rezidüel bir baş eğimini sürdürür.

İnsanlarda etiyojisi belirsiz çeşitli Periferal vestibüler hastalık formları vardır. Ménière hastalığı bunlardan en klasik olarak tanımlananıdır ve dalgalanan tinnitus ve sağırılık ile ilişkili tekrarlayan vertigo atakları ile karakterizedir. Paroksizmal vertigo ataklarının, membranöz labirentin yırtılmaları ve potasyum içeren endolenfin perilenfe dökülmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin vestibüler sinir lifleri üzerinde felç edici bir etkisi vardır (Sajjadi ve Paparella, 2008); ancak, bu etiyojisi önerilen birçok nedenden sadece biridir. Ataklar şiddetlidir, genellikle ani bir şekilde başlar ve birkaç dakika ila saatler sürer, ancak tipik olarak 24 saat içinde

kendiliğinden düzelir. Bu süre, kedi ve köpeklerde klasik olarak tanımlanan olayların süresinden çok daha kısadır. Şu anda Ménière hastalığı için bir tedavi olmamasına rağmen, hastaların %85'inden fazlasına yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi tedavi ya da intratimpanik steroid tedavisi, intratimpanik gentamisin tedavisi ve endolenfatik kese cerrahisi gibi minimal invaziv cerrahi prosedürler yardımcı olmaktadır (Sajjadi ve Paparella, 2008); herhangi bir müdahalenin etkili olduğunu kanıtlayan mevcut randomize klinik çalışmalar yoktur. Vestibüler nörektomi çok yüksek bir vertigo kontrol oranına sahiptir ve diğer tüm tedavileri başarısız olan iyi işiten hastalar için kullanılabilir. Labirentektomi son çare olarak uygulanır ve en iyi tek taraflı hastalığı ve sağırlığı olan hastalar için ayrılmıştır.

İyi huylu pozisyonel vertigo, Ménière hastalığından daha sık görülür ve yalnızca başın belirli pozisyonlara getirilmesiyle ortaya çıkan paroksizmal vertigo ve nistagmus ile karakterizedir; yatakta yatmak veya yuvarlanmak, eğilip doğrulmak ve başı geriye doğru eğmek en yaygın tetikleyici hareketlerdir. Bireysel ataklar bir dakikadan kısa sürer, ancak günler veya aylar boyunca periyodik olarak tekrar edebilirler (Boniver, 2008). Artık genel olarak otolitik kristallerin koparak kanalın endolenfinde serbest yüzen bir pıhtıya (kanalolitiazis) neden olan debris oluşturduğuna ve başın pozisyon değişiklikleri sırasında kanalın en bağımlı kısmına yöneldiğine inanılmaktadır (Boniver, 2008). Bu tür ataklar yıllarca gidebileceğinden, durum veterinerlik hastalarında tanımlanana tam olarak benzemez.

Vestibüler nörit, (Bartu-al-Pastor., 2005) klinik olarak paroksizmal ve genellikle sağırlık olmaksızın uzun süreli tek bir vertigo atağı ile karakterize insanlarda vestibüler fonksiyonun belirgin bir bozukluğudur (Bartual-Pastor., 2005). Genellikle vertigonun başlangıcı oldukça ani olup, bulantı ve kusma eşlik eder ve belirtiler birkaç gün boyunca devam eder, bu da onu Ménière hastalığından ayırır ve köpekler ve kedilerdeki

idiyopatik vestibüler sendromlara en benzer hale getirir. Şiddetli vertigo ve ilişkili semptomlar birkaç gün içinde azalır, ancak bu semptomların daha düşük dereceleri birkaç hafta ila ay boyunca devam edebilir. Nedeni belirsizdir ancak birçok kişi bunun sekizinci kraniyal sinirdeki viral bir enfeksiyondan kaynaklandığını düşünmektedir (Bartual-Pastor, 2005). Bu durum veteriner hastalar için dikkate alınması gereken bir husus olabilir.

### 2.7.1.5. Toksikite

Köpekler ve kedilerde otitisin nispeten yaygın görülmesi ve tedavisinde topikal ve parenteral ilaçların sık kullanılması rağmen, ototoksikite veterinerlik literatüründe çok az dikkat çekmiştir. Ototoksikite ile ilgili bilgilerin çoğu deneysel verilere ve anekdot raporlarına dayanmaktadır. Genel olarak, ototoksikite tek taraflı veya iki taraflı olabilir. İşitme kaybı, vestibüler disfonksiyon veya her ikisinin bir kombinasyonu ortaya çıkabilir. Toksikite belirtileri genellikle akut olarak gelişse de, gecikmiş toksikite ortaya çıkabilir (Merchant, 1994).

Ototoksik potansiyeli olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaçlar arasında aminoglikozid (AG) antibiyotikler en yaygın olarak bilinenlerdir (Mansfield, 1990). AG antibiyotikleri perilenf ve endolenfte yoğunlaşarak koklea tabanındaki yüksek frekans aralığındaki gürültüye duyarlı tüy hücrelerinin yanı sıra makula ve kristanın nöroepitelinde hasara yol açar (Merchant, 1994). Çeşitli mekanizmalar öne sürülmüş olsa da, AG ototoksikitesi muhtemelen ilaçların demiri şelatlama ve saç hücrelerinin apoptoziyle sonuçlanan serbest radikaller oluşturma kabiliyetiyle ilişkilidir (Selimoğlu, 2007). Toksikite, spesifik AG antibiyotiğine ve dozuna, uygulama süresine bağlı olarak değişir (Selimoğlu, 2007). Neomisin ve amikasinin işitsel işlev bozukluğuna neden olma olasılığı daha yüksekken, gentamisin

özellikle kedilerde vestibüler işlev bozukluğuna neden olma olasılığı daha yüksektir (Morris, 2004).

Hem parenteral hem de topikal uygulama ototoksisiteye neden olabilir. Bununla birlikte, timpanik membranları cerrahi olarak çıkarılmış köpeklerde 21 gün boyunca topikal olarak uygulanan günde iki kez gentamisin, (Strain ve ark., 1995)BAEP testine veya vestibüler disfonksiyonun klinik belirtilerine dayanan işitsel işlev bozukluğuna yol açmamıştır (). Ultri- mately, inflamasyon varlığı, endotoksin veya diğer ototoksik araçların birlikte uygulanması gibi bileşik faktörler AG ototoksisitesini güçlendirebilir (Selimoğlu, 2007); örneğin, furosemid AG ototoksisitesini güçlendirebilir (Merchant, 1994).

Klorheksidin gibi antiseptikler de ototoksik olabilir (Merchant, 1994). 2 konsantrasyonda topikal klorheksidin uygulaması koklea ve VS'de ototoksisiteye neden olur (Igarashi ve Oka, 1988a,b). 0,05'lik konsantrasyonlarda bile patolojik değişiklikler gözlemlenebilir (Igarashi ve Oka, 1988a,b). Buna rağmen, 21 gün boyunca günde iki kez uygulanan %0,2'lik klinik olarak uygun bir konsantrasyondaki topikal uygulama, BAEP ile ölçülen işitsel hasara veya vestibüler disfonksiyonun klinik belirtilerine neden olmamıştır (Merchant ve ark., 1993). Furosemid gibi loop diüretikleri ya da sisplatin ve nitrojen hardalı gibi kemoterapötik ilaçlar gibi diğer ilaçlar potansiyel olarak ototoksiktir, ancak ototoksisiteyi belgeleyen veteriner raporları eksiktir (Mansfield, 1990).

Otit tedavisi için kulak yıkama uygulaması ototoksisite ile ilişkilendirilmektedir (Gortel, 2004). Kulak yıkama sonrasında işitme kaybı, vestibüler fonksiyon bozukluğu, Horner sendromu ve fasiyal sinir parezi/paralizi meydana gelebilir. Ototoksisite, aletlerden veya agresif irrigasyondan kaynaklanan mekanik hasarın sonucu olabilir (Gortel, 2004). Alternatif olarak, yıkama sırasında bakterilerin veya bakteriyel

ürünlerin orta kulak boşluğuna translokasyonu meydana gelebilir. Bakteriyel toksinler sağlam bir yuvarlak veya vestibüler pencereden geçerek iç kulağa girebilir ve ototoksisiteye yol açabilir (Schachern ve ark., 1987). Ek olarak, enflamasyonun varlığı sağlam bir membrandan iç kulağa penetrasyonu artırır (Cureoglu ve ark., 2005). Sonuç olarak, birçok bileşiğin uygulanması ve belirli uygulamaların kullanılması ototoksisiteye neden olabilir. Komplikasyonların nispeten nadir görülmesi, hayvan sahiplerinin işitmedeki ince değişiklikleri takdir edememesini yansıtabilir. Benzer şekilde, veteriner hekimlerin ototoksisiteyi klinik muayeneye veya BAEP testine dayanarak belgelemesi zordur. Ancak, ototoksik potansiyele sahip ilaçların dikkatli kullanımının önemini göz ardı etmemek gerekir, çünkü bu tür komplikasyonlar ciddi derecede sakatlayıcı olabilir ve genellikle kalıcıdır (Kent ve ark., 2010).

#### **2.7.1.6. Neoplastik**

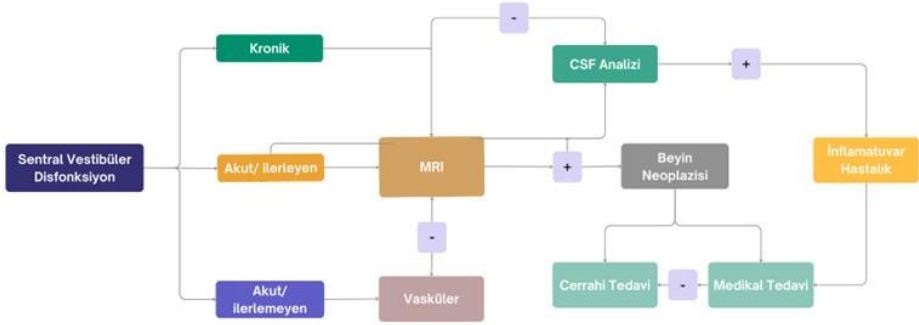
Kulak kanalı ve timpanik bulla'yı etkileyen tümörler, Periferik vestibüler hastalığa neden olabilir. Vestibüler disfonksiyonun yanı sıra, etkilenen hayvanlar genellikle tedaviye başlangıçta yanıt veren ancak tedavi kesildikten sonra tekrarlayan ya da antibiyotiklere dirençli otitis belirtileri ile başvururlar. Ek belirtiler arasında ağız açıldığında ağrı, Horner sendromu ve yüz felci yer alır. Kulak kanalını tutan tümörler, timpanik bulla içinde ortaya çıkan tümörlerden daha sık görülür (Little ve ark., 1989). Timpanik bullayı etkileyen tümörlerin çoğu kulak kanalından uzanımı temsil eder. Kötü huylu kulak tümörleri daha sık görülmesine rağmen, iyi huylu tümörler de bildirilmiştir (London ve ark., 1996).

Kulak tümörleri yaşlı kedilerde (ortalama yaş, iyi huylu için 7 yıl ve kötü huylu tümörler için 11 yıl) ve köpeklerde (ortalama yaş, iyi huylu tümörler için 9 yıl ve kötü huylu tümörler için 10 yıl) görülür. Her iki



türde de cinsiyet ayrımı yoktur. Cocker Spaniel cinsi köpekler, hem benign hem de malign tümör gelişimi açısından fazla temsil edilmiş görünmektedir. Köpeklerde en sık karşılaşılan malign tümör serüminöz bez adenokarsinomudur, bunu skuamöz hücreli karsinom ve kaynağı bilinmeyen karsinom takip eder (London ve ark., 1996; Moisan ve Watson, 1996). Serüminöz bez adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom kedilerde eşit derecede yaygın olabilir (London ve ark., 1996). Tanı otoskopik muayene, görüntüleme bulguları ve histopatolojiyi içerir. Malign tümörlerin yaklaşık %25'i bulla tutulumuna dair kanıt gösterir ve ilk tanısı çalışmanın bir parçası olarak kafatası radyografileri önerilir. MRG bulguları timpanik bulla ve petröz temporal kemiğin kemik lizisini içerebilir. Ek olarak dış kulak kanalında veya timpanik boşlukta yumuşak doku kitleleri görülebilir. Neoplastik doku, çevredeki yumuşak dokuya veya kraniyal kasaya uzanarak ob- servis edilebilir. Malign kulak kanalı tümörleri köpeklerde kedilere göre daha az agresiftir. Öncelikle cerrahi eksizyonla tedavi edilen malign kulak kanalı tümürlü köpeklerde ortalama sağkalım süresi 58 ay olarak bildirilmiştir (London ve ark., 1996). Cerrahi eksizyonla tedavi edilen sebace bez adenokarsinomlu kedilerde, yaklaşık 42, 49 ve 50 aylık medyan sağkalım süreleri bildirilmiştir (Bacon ve ark., 2003; London ve ark., 1996; Marino ve ark., 1994 ). Skuamöz hücreli karsinomlu kedilerde medyan sağkalım süresi 11,5 aydır (London ve ark., 1996). Daha da önemlisi, nörolojik belirtiler gösteren kedilerde ortalama hayatta kalma süresi 1,5 ay iken, nörolojik belirtiler göstermeyen kedilerde bu süre 15,5 aydır (London ve ark., 1996). Nörolojik belirtiler muhtemelen altta yatan neoplazmın daha invazif bir davranışını (yani merkezi uzantısını) yansıtmaktadır. Bu da muhtemelen hayatta kalmayı etkiler.

## 2.7.2. Sentral Vestibüler Ataksiye Sebep Olan Patolojiler



Şekil 4. Sentral vestibüler hastalık tanısında algoritma

**Kaynak.** (Kornegay ve Lorenz., 2011)

**Tablo 8.** Santral vestibüler ataksinin etiyolojisi

Etiyolojik Kategori	Akut Nonprogresif	Akut Progresif	Kronik Progresif
2.7.2.1.Neoplastik		Metastatik tümörler	Primer tümörler: meningiom, medulloblastom, glioma, koroid pleksus papillomları, epidermoid kistler
2.7.2.2.Beslenme kaynaklı		Tiamin eksikliği	
2.7.2.3.İdiyopatik			İntrakraniyal araknoid kist/divertikül
2.7.2.4.Enflamatuvar		FIP	felin enfeksiyöz peritonit (FIP)
2.7.2.5.Toksik		Metronidazol,	
2.7.2.6. Vasküler	Hemoraj, İnfarkt, Serebrovasküler iskemik nekroz	-	-
2.7.2.7. Travmatik	Kafa yaralanmaları		-
2.7.2.8.Dejeneratif			Depolama hastalıkları Nöronopatiler, nöroaksonal distrofiler, Demiyelinizan hastalıklar
1.B.9.Metabolik	Hipotiroidizm	hipoglisemi	Hipotiroidizm

**Kaynak:** (Penderis., 2009)

### **2.7.2.1. Neoplastik**

Kaudal yerleşen primer intrakraniyal neoplazi, (Snyder ve ark., 2006) sentral vestibüler bulgularla ilişkilidir. Yaygın birincil intrakraniyal neoplazmlar arasında meningiom, glial tümörler ve koroid pleksus tümörleri bulunur (Westworth ve ark., 2008; Snyder ve ark., 2006). Sekonder (metastatik) intrakraniyal neoplazi sentral vestibüler hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (Snyder ve ark., 2008). Ek olarak, kulak kanalı ve timpanik bullayı tutan tümörler, petröz temporal kemiğin lizisine ve serebello-pontin açının sıkışmasına ikincil olarak sentral vestibüler hastalığa neden olabilir (Lucroy ve ark., 2004).

Tedavi, tümör tipine ve konumuna bağlı olarak değişir. Kaudal fossaya cerrahi yaklaşımların zor olması bu tedavinin faydasını sınırlamaktadır (Klopp ve ark., 2000b). Alternatif olarak, primer intrakraniyal tümörleri tedavi etmek için radyasyon tedavisi kullanılabilir. Radyasyon ile medyan sağkalım süreleri muhtemelen tümör tipi ve yerleşimine bağlı olarak değişmektedir (Bley ve ark., 2005; Spugnini ve ark., 2000) Kaudal fossadaki primer intrakraniyal tümörler kraniyal fossa yerleşimlerindekilere göre daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkili olabilir (Bley ve ark., 2005).

### **2.7.2.2. Beslenme Kaynaklı**

Tiamin eksikliği köpek ve kedilerde nadir görülür. Vakaların çoğu uygun olmayan mama hazırlama, diyetteki yetersiz konsantrasyon veya tiaminaz oranı yüksek diyetlerle beslenmenin sonucudur (Loew1977; Read ve Harrington, 1981; Studdert ve Labuc, 1991). Tiyamin eksikliğinin diğer muhtemel nedenleri arasında bağırsak emilimine müdahale, karaciğer bozukluğuna bağlı anormal kullanım ve artan gereksinimler sayılabilir (Garosi ark., 2003). Klinik belirtiler arasında anormal zihin bulanıklığı, nöbetler, , ve ark., 1977; Steenbeck ve Fischer, 2007, genişlemiş tepkisiz göz bebekleri, opisthotonus, tetraparezi ve

vestibüler işlev bozukluğu yer alır (Garosi ve ark.2003; Loew1977; Read Harrington, 1981; Read ).

Köpek ve kedilerde patolojik değişiklikler arasında hemoraji kaudal kollikulus lateral genikulat medial vestibüler ve okülomotor çekirdekler gibi spesifik beyin sapı çekirdeklerinin nekrozu yer almaktadır (Read ve Harrington, 1982, 1986). Tanı için 'altın standart' belirsizdir, ancak MRG etkilenen beyin sapı çekirdeklerindeki lezyonları ortaya çıkarabilir (Garosi ve ark., 2003). Genellikle beslenme öyküsü, nörolojik muayene, ileri görüntüleme çalışmaları ve tedaviye yanıt temelinde varsayımsal bir tanıya ulaşılır (Garosi ve ark., 2003; Penderis ve ark., 2007). Etkilenen köpek ve kedilerin çoğu tiamin takviyesine hızla yanıt verir.

### **2.7.2.3. İdiyopatik**

Kuadrigeminal kistler, kuadrigeminal sisterna seviyesinde araknoid mater içinde BOS'un intrakraniyal kistik birikimleridir. Kedilerde nadir görülen bu kistlerin klinik önemi konusunda tartışmalar vardır ve birçoğu görünüşte tesadüfi bulgular olarak tespit edilir. Nörolojik defisitler, kuadrigeminal kistin kademeli olarak genişlemesinin kafa içi basıncının artmasına, komşu nöral yapıların sıkışmasına veya BOS çıkış yollarının tıkanmasına neden olması durumunda belirgin hale gelebilir (Penderis., 2009)

Tanı, MRI veya BT ve ultrasonografi ile konulabilir (Kitagawa ve ark., 2003; Saito ve ark., 2001; Vernau ve ark., 1997). Cerrahi dekompresyon ve kistoperitoneal şant yerleştirilmesi, klinik olarak etkilenen hayvanlarda etkili tedavilerdir (Dewey ve ark., 2007; Lowrie ve ark., 2009).

#### 2.7.2.4.Toksik

Metronidazol, protozoal enfeksiyonlar, anaerobik bakteriyel enfeksiyonlar, iltihaplı bağırsak hastalıkları ve hepatik ensefalopati gibi çeşitli durumların tedavisinde köpek ve kediler için yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir (Groman, 2000). Metronidazol yüksek biyoyararlanıma sahiptir, karaciğer tarafından metabolize edilir ve idrarla atılır (Groman, 2000). Metronidazolün nörolojik yan etkileri arasında vestibüler disfonksiyon ve nadiren nöbet aktivitesi bulunmaktadır (Caylor ve Cassimatis, 2001; Dow ve ark., 1989; Saxon ve Magne, 1993). Toksikite >60 mg/kg/gün dozlarda bildirilmiştir ancak daha düşük dozlar alan hayvanlarda da meydana gelmiştir (Caylor ve Cassimatis, 2001; Dow ve ark., 1989; Saxon ve Magne, 1993). Varsayımsal tanı nörolojik belirtilere ve ilaç uygulama öyküsüne dayanır. Tedavi, ilacın kesilmesini ve intravenöz sıvı diürezini de içeren destekleyici bakımı içerir. Diazepam uygulaması iyileşme süresini kısaltabilir (Evans ve ark., 2003).

#### 2.7.2.5.Vasküler

Kedilerde serebral iskemik nekroz veya feline iskemik ensefalopati olarak adlandırılan bir serebral enfarktüs sendromu tanınmıştır. Lezyon genellikle serebral korteksi etkiler, ancak bazı kedilerde beyin sapı ve diğer kedilerde birden fazla bölge etkilenir. Vasküler lezyonun altında yatan neden genellikle tespit edilemez, ancak bazı vakalarda cuterebriasis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Williams ve ark.,1998). Hastalık her iki cinsiyetten ve çeşitli ırklardan yetişkin kedileri etkiler. Klinik belirtiler perakut başlangıçlıdır, ilerleyici değildir ve genellikle birkaç haftalık bir süre içinde tamamen düzelir. Bilgisayarlı tomografi veya MR tanıyı destekler ve BOS analizi genellikle inflamasyon olmaksızın hafif protein yüksekliği gösterir. Tedavi büyük ölçüde destekleyicidir, ancak kortikosteroidler yardımcı olabilir. Beyin

ödemini azaltmak için ve nöbet geçiren kedilerde anti- konvülsanlar endikedir (Penderis., 2009)

### **3. Kedilerde Serebellar Ataksi**

Beyincik, motor aktivitenin önemli bir koordinatörü olarak işlev görür. Motor aktivitenin amacını, aktiviteyi tamamlamak için gereken performansla karşılaştırır (Kornegay ve Lorenz, 2011).

#### **3.1. Anatomi**

Serebellum, metensefalonun dorsal kısmını oluşturur. Kafa kaidesinin kaudal kranial fossasında yer alır ve tentorium cerebelli ile serebrumdan ayrılır. Beyin sapına rostral, orta ve kaudal pedinküller aracılığıyla bağlıdır. Serebellum üç bölüme ayrılabilir (King., 1994). En küçük bölüm olan flokülodüler lob, uvulonodüler fissür ile serebellumun geri kalanından (corpus cerebelli) ayrılır. Corpus cerebelli, primer fissür tarafından rostral ve kaudal loblara bölünür. Yüzeyinde, vermis, iki küçük serebellar hemisferin arasında median düzlemde görülebilir. Serebellum, yüzeyel korteks ve merkezi beyaz maddeden oluşur. Merkezi beyaz madde içerisinde, üç çift simetrik serebellar çekirdek (dentat, fastigial ve interpositus) bulunur (De Lahunta., 1983).

Serebellum, tüm somatik motor fonksiyonların koordinasyonundan sorumludur. Hareketler, üst motor merkezlerinde (piramidal ve ekstrapiramidal sistemler) planlanır ve başlatılır. Bunlar, serebellum tarafından kontrol edilir ve doğru şekilde “belirlenir” ve ardından gerçekleştirilir. Serebellumun motor aktiviteleri koordine etmesi, üst motor merkezlerinde planlanan hareketin, gerçekte meydana gelen hareketle karşılaştırılması yoluyla gerçekleştirilir. Bu süreç şu şekilde işler: Somatik motor fonksiyon, serebellumdaki duyuşal ve motor bilgi yolları tarafından belirlenir. Yükselen (afereñt) yollar, vücudun farklı parçalarının uzaysal konumu hakkında serebelluma bilgi

verir (spinocerebellar yolları aracılığıyla). Buna ek olarak, vestibüler ve görsel sistemler, vücudun duruşu ve üç boyutlu uzaydaki konumu hakkında serebelluma bilgi iletir. Aynı anda, serebellum üst (serebral) motor merkezlerinden, motor impuls başlatımına dair sinyaller alır. Gelen duyuşal ve motor bilgiyi birleştirecek serebellum düzenleyici bir rol üstlenir. Tüm hareketlerin ana koordinatörüdür, ancak kendi başına hareket başlatamaz. Serebellum ayrıca denge ve hareket sırasında ve dinlenme anında kas tonusunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (De Lahunta., 1983; King., 1994).

Serebellumun ontogenetik gelişimi doğum sırasında tamamlanmamıştır, ancak türün doğumdaki motor yetenekleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir (Vandeveld ve ark., 2001). Örneğin, tayarlar veya buzağular gibi av hayvanları doğumdan hemen sonra ayağa kalkar ve koşabilirler. Bu hayvanlar, bir köpek yavrusu veya kedi yavrusuna (nidikol hayvanlar) göre daha güçlü gelişmiş bir serebelluma sahiptir. Köpek, kedi ve insanlarda, beyin, serebellum dahil olmak üzere, doğum sonrası dönemde gelişimini tamamlamak zorundadır. Perinatal faz çok önemlidir çünkü birçok enfeksiyöz, toksik ve diğer faktörler serebellumun normal gelişimini engelleyebilir veya tamamen durdurabilir (Summer ve ark., 1994).

### **3.2. Serebellar vestibüler hastalık ile uyumlu muayene bulguları**

Teorik olarak, serebellumda lezyonların spesifik lokalizasyonuna bağlı olarak üç serebellar sendrom ayırt edilebilir: vestibuloserebellar, spinocerebellar ve pontoserebellar sendromlar (King., 1994). Bu sendromlar, lezyonun serebellumun ilgili bölgesinde meydana gelmesiyle gözlenir. Bu üç sendromun adları, serebelluma gelen afferent projeksiyonların kökenini tanımlar (vestibuloserebellum = vestibüler çekirdekler; spinocerebellum = spinal kord; pontoserebellum = üst motor

merkezler). Bu bilgiler ağırlıklı olarak hayvan deney modellerinden elde edilmiştir (Holliday., 1979). Flokülonodüler lobun tahrip edici lezyonları, denge problemlerine (örneğin başın eğilmesi, geniş bacaklı duruş, ataksi) neden olur; spinocerebellum lezyonları artmış kas tonusu (hipertonus) ve propriyosepsiyon bozuklukları ile ilişkilidir; pontocerebellum lezyonları ise asynerji (hareket bileşenlerinin uyumlu olmayıp izole ve orantısız olması), dismetri (adımların anormal uzunluk ve yüksekliği) ve intansiyon tremoru (baş veya uzuvların hassas hareketleri sırasında titreme) şeklinde kendini gösterir (Holliday., 1979; Oliver ve ark., 1997).

Bu sendromlar, hem insan hem de veteriner tıbbında nadiren izole olarak görülür. Hayvanlar, genellikle küçük izole lezyonların tek bir serebellar bölgeye lokalize edilebileceği kadar erken bir aşamada getirilmezler. Çoğunlukla, hastalık sunum anına kadar yaygın hale gelmiştir ve klinik tablo, serebellumun iki veya üç bölgesinin de etkilendiğini gösterir. Ayrıca, küçük hayvanlarda serebellumun diffüz hastalıkları, fokal lezyonlara kıyasla daha sık görülür (Holliday., 1979; Oliver ve ark., 1997; Summer ve ark., 1994).

Serebellar lezyonlarla sık gözlenen klinik belirtiler şunlardır:

- Anormal postür (geniş bacaklı duruş ve nadiren baş ve boynun opistotonusu).
- Anormal yürüyüş (genelleşmiş ataksi, dismetri, hipermetri, intansiyon tremoru) .
- Anormal postüral ve yerleşim reaksiyonları.

Kranial sinir fonksiyonları, serebellum hastalıklarıyla ilişkili olarak da anormal olabilir. Azalmış menace refleksi en yaygın bulgudur. Nistagmus daha nadir görülse de gözlenebilir. Davranış, bilinç ve otonomik fonksiyonlar, serebellum hastalıklarından etkilenmez (Holliday., 1979; Oliver ve ark., 1997).



Lezyonun gelişme dinamikleri de önemlidir (Holliday., 1979). Artmış kas tonusu, akut serebellar lezyonlara tipiktir; kranial travmada olduğu gibi tüm vücutta artış gözlenir. Eğer lezyon tüm serebellumu etkilerse, opistotonus ve tüm dört ekstremitede hiperextansiyon görülebilir (serebellar rijidite). Hayvan, motor fonksiyon başlatma etkilenmese bile ayağa kalkamaz ve spinal refleksler, artmış kas tonusu nedeniyle artmış gibi görünebilir. İntansiyon tremoru, akut serebellar lezyonlarda mevcut değildir. Anormal serebellar fonksiyonların telafi edilmesi, yaralanmadan sonra birkaç gün veya hafta sürebilir. Beyin, anormal (artmış) kas tonusunu baskılamayı öğrenir ve bu hayvanlar normal kas tonusu geliştirerek ayağa kalkabilir ve yürüyebilir. Ancak bu iyileşmeye rağmen, postür ve yürüyüş nörolojik olarak anormal kalır (Holliday., 1979).

Küçük hayvan nörolojisiyle ilgili erken dönem literatürde, serebellar rijidite ile serebral rijiditenin (dekerebrasyon rijiditesi) klinik olarak arka bacakların muayenesiyle ayırt edilebileceği sıkça belirtilmiştir. Serebellar rijiditede fleksör kas tonusunda artış, serebral lezyonlarda ise ekstansör kasların hipertonusu tanımlanmıştır. Ancak klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar, her iki fenomenin de lezyon büyük ve tam olduğunda tüm dört ekstremitede hiperextansiyon ile eşlik edebileceğini göstermiştir (Holliday., 1979).

Serebellumun rostroventral bölümleri (lingual ve sentral loblar), arka bacaklardaki kas tonusunun düzenlenmesinden sorumludur ve serebellum travmasında genellikle korunur. Bu gibi durumlarda, arka bacakların tonusu normal kalabilir. Bu durum, iki fenomen arasındaki farklılıklardan ziyade parsiyel serebellar lezyonu daha belirgin hale getirir. Buna ek olarak, dekerebrasyon rijiditesi genellikle koma ve kranial sinirlerde çoklu defisitlerle birlikte görülür ve prognoz kötüdür (Oliver ve ark., 1997; Vandeveld ve ark., 2001).

Fokal lezyonlar, küçük hayvanlarda diffüz lezyonlara kıyasla daha nadirdir, ancak yine de görülür. Özellikle vestibuloserebellum, tümör gibi fokal süreçlerden etkilenebilir. Serebellumun işlevinin temelde ipsilateral olduğunu unutmamak önemlidir. Bu, serebellumun sağ tarafının vücudun sağ tarafındaki hareketleri, sol tarafının ise sol tarafındaki hareketleri kontrol ettiği anlamına gelir. Serebellumun ipsilateral işlevi şu nedenlere bağlıdır: (i) afferent (giriş) ve efferent (çıkış) serebellar projeksiyonların üst motor merkezlerine çaprazlaşması ve (ii) vestibüler sistem ve spinal korddan gelen ipsilateral girişler.

Flokülonodüler lob veya kaudal serebellar pedinkül lezyonu, paradoksal vestibüler sendrom olarak adlandırılan ilginç bir nörofizyolojik durumu tetikleyebilir. Bu sendromda vestibüler sendromun bileşenleri (başın eğilmesi, yana yatma, pozisyonel şaşılık) lezyonun kontralateral tarafında ortaya çıkar. Bu sendromda nistagmusun hızlı komponenti, lezyonun olduğu tarafa doğrudur. Tüm bunlara rağmen, postüral ve yerleşim reaksiyonları ipsilateral olarak anormaldir ve menace refleksi de ipsilateral olarak etkilenmiştir. Bu nedenle, postüral reaksiyonlar lezyonun lateralizasyonunun belirlenmesine yardımcı olur. Vermis ve/veya serebellar hemisferlerdeki fokal patolojik süreçler, lezyonun ipsilateralinde nörolojik defisitlere neden olur. Hipermetri, tremor ve ataksi gibi klinik belirtilerin sadece serebellum hastalıklarında görülmediğini belirtmek önemlidir. Spinal kord, beyin sapı ve serebrum hastalıkları da genelleşmiş tremor ve/veya dismetri ile kendini gösterebilir. sentral sinir sistemi dejeneratif hastalıkları (örneğin hipomiyelinojenezis veya depolama hastalıkları) serebellar hastalıklara benzer görünebilir. Serebellum da bu tür dejeneratif hastalıklardan etkilenebilir, ancak patolojik değişiklikler diffüz bir CNS bozukluğunun parçasıdır (Summer ve ark., 1994). Ayrıca, Periferik sinir sistemi hastalıkları (yani duysal polinöropatiler) genellikle dismetri, hipermetri, tremor ve ataksi ile seyrederek. Sadece eksiksiz bir nörolojik muayene ve doğru sonuç yorumlaması, yukarıda bahsedilen

hastalık gruplarını ayırt etmeyi mümkün kılar. Polinöropatiler, spinal reflekslerin azalmış olması ile neredeyse her zaman tanınabilir. Hipomiyelinojenezis ve depolama hastalıkları, genellikle multipl kranial sinir defisitlerine neden olur veya CNS'de diffüz/multifokal lokalizasyon nedeniyle tentatif olarak teşhis edilebilir (Oliver ve ark., 1997; Summer ve ark., 1994).

### 3.3. Serebellar Ataksiye Sebep Olan Patolojiler

**Tablo 9.** Serebellar ataksinin etiyolojisi

Kategori	Serebellar Ataksi
3.3.1.Enfeksiyöz	FIP,Felin spogioform ensefalopati fungal hastalıklar, parazitik ensefalomyelit, toksoplazmoz
3.3.2.Anomali	Serebellar hipoplazi (feline panlökopeni virüsü)
3.3.3.Neoplastik	Beyin tümörleri
3.3.4.Dejeneratif	Lizozomal depo hastalıkları, serebellar abiyotrofi
3.3.5.Vasküler	Vasküler infarktüs, serebellar serebrovasküler kaza
3.3.6.Toksik	Metronidazol
3.3.7.Travmatik	Travma

**Kaynak:** (Penderis., 2009)

#### 3.3.1.Enfeksiyöz

Progresif nörolojik hastalığın klinik belirtileri, kedi enfeksiyöz peritonitinin (FIP) kuru formuna sahip kedilerde yaygındır (Bradshaw ve ark., 2004). Serebellar bulgular bu vakalarda en sık görülen anormalliklerdir ancak sıklıkla görülen diğer anormallikler arasında merkezi vestibüler bulgular, nöbetler ve pelvik ekstremitte ataksisi ve parezi yer alır. Nörolojik defisitlere ek olarak, etkilenen kedilerin çoğunda şu belirtiler görülür: Ateş, anoreksi ve depresyon.Eş zamanlı üveit ve koryoretinit de yaygındır ve klinik şüpheli artırılmalıdır. Diğer Fip belirtileri de mevcut olabilir. Rutin hematoloji ve biyokimya genellikle inflamasyon tablosu gösteren bir lökogram ve yüksek serum globulin konsantrasyonları görülür. Koronavirüs antikor testleri genellikle tanısal değildir ancak tipik klinik bulguların varlığında aşırı yüksek bir titre FIP tanısını düşündürür, negatif bir titre hastalığı ekarte ettirmez. Birçok kedide eş zamanlı kedi lösemi virüsü (FeLV)

enfeksiyonu vardır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi genellikle tanıyı doğrulamak için en faydalı testtir ve tipik bulgular arasında çok sayıda nötrofil, makrofaj ve lenfosit içeren septik olmayan enflamasyon varlığında protein konsantrasyonunda dramatik bir yükselme yer alır (Boettcher ve ark., 2007). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) özellikleri de obstrüktif hidrosefali ve üçüncü ventrikül, mezensefalik aquaduktus ve beyin sapı çevresinde post-gadolinyum T1 ağırlıklı MR taramalarında belirgin kontrast artışı gibi oldukça düşündürücü olabilir. Bu vakalarda beyin herniasyonu riski önemlidir ve anestezi uygulanırken veya BOS musluğu açılırken dikkatli olunmalıdır. Merkezi sinir sistemi (MSS) Fip'li kediler için prognoz kötüdür. (Penderis., 2009)

### 3.3.2. Anomali

Kedilerde bulaşıcı enterit (panleukopeni) hastalığından sorumlu parvovirüs, serebellar hipoplazi de dahil olmak üzere çeşitli serebellar malformasyonlara neden olabilir. Beynin rahim içi veya perinatal enfeksiyonu serebellumun gelişimini olumsuz etkiler. Hem serebellar granül hücresi hem de Purkinje nöronları sayıca azalmıştır veya yoktur. Hücreliliğin kaybı, dış granül hücre tabakasındaki sitopatolojik etkilerden kaynaklanmaktadır (Csiza ve ark., 1971; Kilham ve ark., 1967).

Dış germinal hücre tabakasının tahribi granül hücre tabakasının hipoplazisine neden olur. Olgunlaşan Purkinje nöronları da tahribata uğrayabilir. Tahribat o kadar şiddetli olabilir ki serebellar korteksin boyutu büyük ölçüde küçülür. Serebellar granül hücreleri ve Purkinje nöron tabakaları mikroskobik olarak küçülür. Ortaya çıkan lezyonlar geri döndürülemezdir. Etkilenen bazı yavru kedilerde eş zamanlı kistler, hidrosefali veya hidronensefali vardır (Wheeler ve Sharp., 1999).

Etkilenen yavru kedilerde genellikle yürüme sırasında simetrik, ilerleyici olmayan serebellar belirtiler mevcuttur. Bazı yavru kedilerde,

görme ve bilinçli proprioepsiyon gibi diğer duyuular aracılığıyla uyum sağlama nedeniyle iyileşme görülmektedir. Virüsle 2 haftalık olduktan sonra enfekte olan yavru kedilerde, sistemik belirtiler şiddetli olsa bile, nadiren nörolojik belirtiler gelişir. Virülan virüse ek olarak, modifiye canlı aşı virüsü de bu sendromu üretebilir. Gebe kedilere ve 3 haftalıktan küçük yavru kedilere inaktif virüs aşıları yapılmalıdır. Bu hastalık için etkili bir tedavi yoktur (Kornegay ve Lorenz, 2011).

### 3.3.3.Neoplastik

Birincil ve metastatik tümörler köpeklerde ve kedilerde serebellumu etkileyebilir (Snyder ve ark., 2008; Troxel ve ark., 2003). Medulloblastomalar tüm türlerde seçici olarak serebellumda ortaya çıkar, daha çok genç ve kedilerde ortaya çıkma olasılığı yüksektir (Kitagawa ve ark, 2003; Steinberg ve Galbreath., 1998). Koroid pleksus papillomları ventriküler sistemin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ancak dördüncü ventrikülde en sık görülür (Westworth ve ark., 2008). Gliomlar ve menenjiyomlar kranial boşluğun kaudal fossasında (kaudal tentorium) serebellumu etkileyerek ortaya çıkabilir ancak rostral fossada (rostral tentorium) daha sık görülür.

Serebellar neoplazi bulguları genellikle yavaş ilerler, ancak akut alevlenme hemoraji, enfarktüs veya sekonder artmış intrakranial basınçla birlikte BOS akışının tıkanmasını takip edebilir.

Tanı BT veya MR ile konulmalıdır. Analiz için BOS toplanması herniasyon riski nedeniyle kontrendikedir. Bu tümörlerin cerrahi rezeksiyonu sınırlı maruziyet nedeniyle zordur, ancak küçültme ve radyasyon terapisi veya kemoterapi ötanaziye bir alternatif sağlayabilir (Kornegay ve Lorenz, 2011).

### 3.3.4. Dejeneratif

Lizozomlar, proteinler, sakkaritler, glikojen, nükleik asitler ve lipitler de dahil olmak üzere büyük moleküller için katabolizmanın gerçekleştiği hücre içi organellerdir. Lizozomal depolama hastalıkları, sindirilmemiş maddeler kalıtsal bir enzim eksikliği veya lizozomal bir enzimi inhibe eden toksin yutulması nedeniyle biriktiğinde ortaya çıkar (Jolly ve Walkley., 1997). Nöronal seroid lipofuskinozlarda, depolama ürünleri proteinler ve enzim kusurlarıdır ve bunların proteolitik yollarda veya hücre içi taşıma mekanizmalarında meydana geldiği düşünülmektedir (Jolly., 1995). Birçok lizozomal depolama bozukluğunun yan ürünleri, sinir ve iç organ dokularında birikir. Mukopolisakkaridozlar hariç çoğu lizozomal depolama hastalığı nöronların ciddi şekilde etkilenmesini gösterir, bu nedenle nörolojik belirtiler olarak ortaya çıkar. Birçok vakada, depolama ürünü birikimi toksik hale gelene kadar beyin normal şekilde işlev görür. Nöronlardaki yüksek metabolik talep, hücre yenilenmesinin eksikliğiyle birleşince erken dejenerasyona karşı hassas hale gelirler. Beyincik, duyuusal bilginin iletimi için hızlı iletime ve hareketin etkili koordinasyonu için motor çıktısına çok bağımlı olduğundan, beyincik belirtileri genellikle depolama hastalığının ilk belirtileridir. Benzer şekilde, serebellum miyelin bozukluklarına karşı çok hassastır. En iyi çalışılmış miyelin bozukluklarından biri olan globoid hücre lökodistrofisi, miyelin kaynaklı ve makrofajlarda biriken bir yan ürün olan galaktoserebrozidin birikmesinin sonucudur. Toksik bir substrat olan psikosin, bu bozukluğun bir özelliği olan miyelinleri yok eder.

Etkilenen dokunun mikroskopik incelemesi, depolama ürünleriyle şişmiş lizozomları temsil eden vakuolleşmeyi ortaya çıkarır. Beyin korteksi ve beyinciğin atrofisi nöronal seroid lipofusinozislerin bir özelliğidir ancak diğer depolama bozukluklarında değildir. Çok sayıda fare modeli ve köpek ve kedilerde modeller tanımlanmıştır. Kalıtım

genellikle otozomal resesif olarak belirlenmiştir veya bu bozuklukların birçoğu için hala bilinmemektedir.

Belirtilerin başlangıcı genellikle yaşamın birkaç ayı içinde ortaya çıkar ancak bazı nöronal seroid lipofüsinozislerde olduğu gibi yaşamın ilerleyen dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Hastalığın ilerlemesi kronik, sinsi ve ölümcüldür. Klinik belirtiler genellikle multifokaldır ve ön beyin disfonksiyonu belirtilerinden (körlük ve nöbetler) serebellar/vestibüler belirtilere kadar değişir. Belirtiler sıklıkla bilişsel anormalliklere, göz anormalliklerine ve güçsüzlüğe ilerler veya bunları gösterir. Serebellar belirtiler gangliozidozlar, sfingomiyelinozlar, mannosidozlar, glikojenozlar, seroid lipofüsinozlar ve globoid hücre lökodistrofilerinin klinik özellikleridir (March., 2001; Evans., 1989; Jolly ve Walkley., 1997; Skelly ve Franklin., 2002). Mukopolisakkaridozlar ve mukolipozlar iskelet ve yüz malformasyonunun klinik özelliklerine sahiptir (Haskins ve ark., 1983). Bazı glikojen depolama bozuklukları, sfingomiyelinozlar ve mannosidozlar ile birlikte iç organların büyümesi belirgindir (Haskins ve ark., 1992; Jolly ve Walkley., 1997) Sfingomiyelinozis tip A, mannosidoz, glikojen depolama hastalığı tip IV, fukoizidoz ve globoid hücre lökodistrofisi depolama bozuklukları da Periferik sinir tutulumuna sahip olabilir ve bu nedenle etkilenen hayvanlarda LMN zayıflığı görülebilir (Coates ve O'Brien., 2004). Serebellar ataksi belirtileri bazı nöronal seroid lipofüsinozis formlarında baskın olabilir (Jolly., 1995; Sisk ve ark., 1992; Wilkie ve Hudson., 1982).

Tanı, sinyalizasyona, klinik bulgulara ve edinilmiş diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır (Skelly ve Franklin., 2002). Periferik kan, kemik iliği ve BOS vakuollü lökositleri ortaya çıkarabilir. Bazı bozukluklar için metabolik yan ürünler idrarda ölçülebilir. Bazı depolama bozuklukları kasları ve sinirleri de etkilediğinden, bu dokuların biyopsisi yararlı olabilir (Coates ve O'Brien., 2004). Periferik

sinir biyopsisi globoid hücre lökodistrofisinde yapılır 223. Bazı bozukluklar MR kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanı, bilinen mutasyonlar için genetik testler yapılarak veya doku biyopsilerinde veya kan lökositlerinde enzim aktivitesinin azaldığı doğrulanarak yapılabilir. Tanının doğrulanması, şişmiş nöronların belirlenmesine ve hücrelerin vakuollü bir görünüme sahip olmasına ve bu bozukluklar için diğer histopatolojik özelliklerin tanınmasına dayanır (Jolly ve Walklet., 1997).

Deneysel tedavi yaklaşımları üzerinde çalışılmaktadır. Lizozomal depo hastalıklarının terapötik yaklaşımları, lizozomal enzimlerin salgılandığı ve komşu hücreler tarafından alındığı ve böylece hücreden hücreye değişime izin verdiği bilgisine dayanmaktadır. Üç genel tedavi stratejisi geliştirilmiştir: enzim replasman tedavisi, hücre nakli ve gen terapisi (Ellinwood ve ark., 2004; Vite., 2010).

### 3.3.5.Vasküler

Rostral veya kaudal serebellar arterin tıkanması, serebellum ve beyin sapının enfarktüsünü tetikleyerek paradoksal vestibüler veya akut serebellar disfonksiyon belirtileri üretir (McConnel ve ark., 2005; Tyler., 1990). Klinik belirtiler ilk birkaç saatten sonra perakut, şiddetli, lateralize edici ve ilerleyici olmayandır. Nörolojik belirtiler arasında akut serebellar ataksi, baş eğikliği, tehdit tepkisi eksikliği, ventral (vestibüler) şaşılık, hafif lateralize edici duruş bozuklukları ve anormal nistagmus bulunur. Tanı beynin MR'a dayanır. Tanı bulguları arasında genellikle rostral serebellumda bulunan ve dorsal medullaya kadar uzanabilen hiperintens kama şeklindeki lezyonlar bulunur (McConnel ve ark., 2005). 280 Lezyonlar değişken iyileştirme desenleri gösterir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme adı verilen özel bir görüntüleme tekniği, bir enfarktüs tanısını doğrulamaya yardımcı olabilir. BOS analizi normal olabilir veya mononükleer hücrelerde hafif artışlar ve protein mevcut



olabilir. Lezyonlar rostral veya kaudal serebellar arterin dağılımına karşılık gelir.

## KAYNAKÇA

- Allgoewer, I., Lucas, S., & Schmitz, S. A. (2000). Magnetic resonance imaging of the normal and diseased feline middle ear. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 41(5), 413–418.
- Anderson, D. M., Robinson, R. K., & White, R. A. S. (2000). Management of inflammatory polyps in 37 cats. *Veterinary Record*, 147(24), 684–687.
- Bichsel, P., Vandeveld, M., & Lang, J. (1984). Spinal cord infarction following fibrocartilaginous embolism in the dog and cat. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 126, 387–397.
- Boettcher, I. C., Steinberg, T., Matiasek, K., Greene, C. E., Hartmann, K., & Fischer, A. (2007). Use of anti-coronavirus antibody testing of cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis involving the central nervous system in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230, 199–205.
- Bradshaw, J. M., Pearson, G. R., & Gruffydd-Jones, T. J. (2004). A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *Journal of Comparative Pathology*, 131, 112–120.
- Brodal, A. (1972). Vestibulocerebellar input in the cat: anatomy. *Progress in brain research*, 37, 315-327.
- Burke, E. E., Moise, N. S., de Lahunta, A., & Erb, H. N. (1985). Review of idiopathic feline vestibular syndrome in 75 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187, 941–943.
- Carpenter, M. B., & Harter, D. H. (1956). A study of congenital feline cerebellar malformations. An anatomic and physiologic evaluation of agenetic defects. *Journal of comparative Neurology*, 105(1), 51-93.
- Caylor, K. B., & Cassimatis, M. K. (2001). Metronidazole neurotoxicosis in two cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37, 258–262.

- Coates, J. R., & O'Brien, D. P. (2004). Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(6), 1361-1401.
- Cogan, D. G., Chu, F. C., & Reingold, D. B. (1982). Ocular signs of cerebellar disease. *Archives of Ophthalmology*, 100(5), 755–760.
- Crawford, A. H., Stoll, A. L., Sanchez-Masian, D., Shea, A., Michaels, J., Fraser, A. R., & Beltran, E. (2017). Clinicopathologic features and magnetic resonance imaging findings in 24 cats with histopathologically confirmed neurologic feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1477-1486.
- Csiza, C. K., De Lahunta, A., Scott, F. W., & Gillespie, J. H. (1971). Pathogenesis of feline panleukopenia virus in susceptible newborn kittens II. *Pathology and immunofluorescence. Infection and immunity*, 3(6), 838-846.
- Csiza, C. K., de Lahunta, A., Scott, F. W., & Gillespie, J. H. (1972). Spontaneous feline ataxia. *Cornell Veterinarian*, 62(2), 300–322.
- Cureoglu, S., Schachern, P. A., Rinaldo, A., Tsuprun, V., Ferlito, A., & Paparella, M. M. (2005). Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta otolaryngologica*, 125(1), 9-15.
- de Lahunta, A. (1983). *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders.
- Detweiler, D. A., Johnson, L. R., Kass, P. H., et al. (2006). Computed tomographic evidence of bulla effusion in cats with sinonasal disease: 2001–2004. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1080–1084.
- Dow, S. W., LeCouteur, R. A., Poss, M. L., & Beadleston, D. (1989). Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(3), 365-368.

- Duque, C., Parent, J., Brisson, B., Da Costa, R., & Poma, R. (2005). Intracranial arachnoid cysts: are they clinically significant?. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(5), 772-774.
- Ellinwood, N. M., Vite, C. H., & Haskins, M. E. (2004). Gene therapy for lysosomal storage diseases: the lessons and promise of animal models. *The Journal of Gene Medicine: A cross-disciplinary journal for research on the science of gene transfer and its clinical applications*, 6(5), 481-506.
- Evans, R. J. (1989). Lysosomal storage diseases in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 30(3), 144-150.
- Evans, J., Levesque, D., Knowles, K., Longshore, R., & Plummer, S. (2003). Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(3), 304-310.
- Fan, T. M., & Lorimier, L. P. (2004). Inflammatory polyps and aural neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(2), 489-509.
- Faulkner, J. E., & Budsberg, S. C. (1990). Results of ventral bulla osteotomy for treatment of middle ear polyps in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26, 496-499.
- Garosi, L. S., Dennis, R., Penderis, J., Lamb, C. R., Targett, M. P., Cappello, R., & Delauche, A. J. (2001). Results of magnetic resonance imaging in dogs with vestibular disorders: 85 cases (1996-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(3), 385-391.
- Garosi, L. S., Dennis, R., & Schwarz, T. (2003). Review of diagnostic imaging of ear diseases in the dog and cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44, 137-146.
- Glass, E. N., Cornetta, A. M., de Lahunta, A., et al. (1985). Clinical and clinicopathologic features in 11 cats with *Cuterebra* larvae myiasis of the central nervous system. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 12(5):365-368, 1998.

- Gortel, K. (2004). Otic flushing. *Greene*, 34(2), 557-565.
- Haskins, M. E., Bingel, S. A., Northington, J. W., Newton, C. D., Sande, R. D., & Patterson, D. F. (1983). Spinal cord compression and hindlimb paresis in cats with mucopolysaccharidosis VI. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182(9), 983-985.
- Haskins, M. E., Otis, E. J., Hayden, J. E., Jezyk, P. F., & Stramm, L. (1992). Hepatic storage of glycosaminoglycans in feline and canine models of mucopolysaccharidoses I, VI, and VII. *Veterinary Pathology*, 29(2), 112-119.
- Herndon, R. M., Margolis, G., & Kilham, L. (1971). The synaptic organization of the malformed cerebellum induced by perinatal infection with the feline panleukopenia virus (PLV). I. Elements forming the cerebellar glomeruli. II. The Purkinje cell and its afferents. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 30(2 & 4), 196-205, 557-570.
- Holliday, T. A. (1980). Clinical signs of acute and chronic experimental lesions of the cerebellum. *Veterinary Science Communications*, 3, 259-278.
- Indrieri, R. J., & Taylor, R. F. (1984). Vestibular dysfunction caused by squamous cell carcinoma involving the middle ear and inner ear in two cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184(4), 471-473.
- James, C. C., Lassman, L. P., & Tomlinson, B. E. (1969). Congenital anomalies of the lower spine and spinal cord in Manx cats. *Journal of Pathology*, 97, 269-276.
- Jolly, R. D. (1995). Comparative biology of the neuronal ceroid-lipofuscinoses (NCL): an overview. *American journal of medical genetics*, 57(2), 307-311.
- Jolly, R. D., & Walkley, S. U. (1997). Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. *Veterinary pathology*, 34(6), 527-548.

- Jubb, K. V., Saunders, L. Z., & Coates, H. V. (1956). Thiamine deficiency encephalopathy in cats. *Journal of Comparative Pathology*, 66, 217–227.
- Kern, T. J., Aromando, M. C., & Erb, H. N. (1989). Horner's syndrome in dogs and cats: 100 cases (1975–1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(3), 369–373.
- Kern, T. J., & Erb, H. N. (1987). Facial neuropathy in dogs and cats: 95 cases (1975–1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191(12), 1604–1609.
- Kilham, L., Margolis, G., & Colby, E. D. (1967). Congenital infections of cats and ferrets by feline panleukopenia virus manifested by cerebellar hypoplasia. *Laboratory Investigation*, 17, 465–480.
- Kitagawa, M., Koie, H., Kanayama, K., & Sakai, T. (2002). Medulloblastoma in a cat: clinical and MRI findings. *Journal of small animal practice*, 43(3), 139-142.
- Khasnis, A., & Gokula, R. M. (2003). Romberg's test. *Journal of Postgraduate Medicine*, 49(2), 169–172.
- Knipe, M. F., Vernau, K. M., Hornof, W. J., & LeCouteur, R. A. (2001). Intervertebral disc extrusion in six cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 161–168.
- Lane, S. B., Kornegay, J. N., Duncan, J. R., & Oliver, J. E. (1994). Feline spinal lymphosarcoma: A retrospective evaluation of 23 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8, 99–104.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011). *Handbook of veterinary neurology* (5th ed.). Elsevier.
- Love, N. E., Kramer, R. W., Spodnick, G. J., et al. (1995). Radiographic and computed tomographic evaluation of otitis media in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 36(5), 375–379.
- Lowrie, M., Wessmann, A., Gunn-Moore, D., & Penderis, J. (2009). Quadrigeminal cyst management by cystoperitoneal shunt in a 4-

- year-old Persian cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009;11(8):711-713.
- March, P. A. (2001). *Neuronal storage disorders*. In J. R. August (Ed.), *Consultations in feline internal medicine 4th ed.*, WB Saunders.
- Mansfield, P. D. (1990). Ototoxicity in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 12(3), 331–337.
- Marioni-Henry, K., Van Winkle, T. J., Smith, S. H., & Vite, C. H. (2008). Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 237–243.
- McConnell, J. F., Garosi, L., & Platt, S. R. (2005). Magnetic resonance imaging findings of presumed cerebellar cerebrovascular accident in twelve dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46(1), 1-10.
- Mikszewski, J. S., Van Winkle, T. J., & Troxel, M. T. (2006). Fibrocartilaginous embolic myelopathy in five cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 226–233.
- Milner, R. J., Engela, J., & Kirberger, R. M. (1996). Arachnoid cyst in cerebellar pontine area of a cat-diagnosis by magnetic resonance imaging. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 37(1), 34-36.
- Morin, D. E. (2004). Brainstem and cranial nerve abnormalities: Listeriosis, otitis media/interna and pituitary abscess syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20, 243–273.
- Muilenburg, R. K., & Fry, T. R. (2002). Feline nasopharyngeal polyps. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32, 839–849.
- Negrin, A., Cherubini, G. B., Lamb, C., et al. (2010). Clinical signs, magnetic resonance imaging findings, and outcome in 77 cats with vestibular disease: A retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 291–299.

- Olson, E. J., Morales, S. C., McVey, A. S., & Hayden, D. W. (2005). Putative metronidazole neurotoxicosis in a cat. *Veterinary Pathology*, 42(5), 665-669.
- Penderis, J. (2009). The wobbly cat: Diagnostic and therapeutic approach to generalized ataxia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(5), 349-359.
- Penderis, J., McConnell, J. F., & Calvin, J. (2007). Magnetic resonance imaging features of thiamine deficiency in a cat. *Veterinary Record*, 160(8), 270-272.
- Polizopoulou, Z. S., Kazakos, G., Patsikas, M. N., & Roubies, N. (2005). Hypervitaminosis A in the cat: A case report and review of the literature. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7, 363-368.
- Reder, M. S., Mathog, R. H., & Capps, M. J. (1977). Comparison of caloric and sinusoidal tests in the vestibulotoxic cat. *The Laryngoscope*, 87(12), 2008-2015.
- Remedios, A. M., Fowler, J. D., & Pharr, J. W. (1991). A comparison of radiographic versus surgical diagnosis of otitis media. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 27, 183-188.
- Rosser, E. J. (2004). Causes of otitis externa. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(2), 459-468.
- Rossmeis, J. H. (2010). Vestibular disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 81-100.
- Saito, M., Olby, N. J., & Spaulding, K. (2001). Identification of arachnoid cysts in the quadrigeminal cistern using ultrasonography. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(5), 435-439.
- Saxon, B., & Magne, M. L. (1993). Reversible central nervous system toxicosis associated with metronidazole therapy in three cats. *Progress in Veterinary Neurology*, 4(1), 25-27.
- Schachern, P. A., Paparella, M. M., Goycoolea, M. V., Duvall, A. J., & Choo, Y. B. (1987). The permeability of the round window



- membrane during otitis media. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 113(6), 625-629.
- Schatzberg, S. J., Haley, N. J., Barr, S. C., et al. (2003). Polymerase chain reaction (PCR) amplification of parvoviral DNA from the brains of dogs and cats with cerebellar hypoplasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 538–544.
- Seawright, A. A., English, P. B., & Gartner, R. J. W. (1967). Hypervitaminosis A and deforming cervical spondylosis of the cat. *Journal of comparative pathology*, 77(1), 29-IN6.
- Sharp, N. J. H., Davis, B. J., Guy, J. S., Cullen, J. M., Steingold, S. F., & Kornegay, J. N. (1999). Hydranencephaly and cerebellar hypoplasia in two kittens attributed to intrauterine parvovirus infection. *Journal of comparative pathology*, 121(1), 39-53.
- Skelly, B. J., & Franklin, R. J. (2002). Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *Journal of veterinary internal medicine*, 16(2), 133-141.
- Smith, K., & Talbot, A. (1996). Vestibular dysfunction in cats: 30 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32, 151–156.
- Spangler, E. A., & Dewey, C. W. (2000). Meningoencephalitis secondary to bacterial otitis media/interna in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(3), 239-243.
- Steenbeck, S., & Fischer, A. (2007). Clinically suspected thiamine deficiency encephalopathy in two cats fed with a commercial cat food. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 35(01), 36-58.
- Stiles, J., McGahan, C., & Papich, M. G. (1997). Comparison of serum and aqueous humor concentrations of orally administered doxycycline and minocycline in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 58, 1007–1010.

- Strain, G. M., Merchant, S. R., Neer, T. M., & Tedford, B. L. (1995). Ototoxicity assessment of a gentamicin sulfate otic preparation in dogs. *American journal of veterinary research*, 56(4), 532-538.
- Sturges, B. K., Dickinson, P. J., Kortz, G. D., Berry, W. L., Vernau, K. M., Wisner, E. R., & LeCouteur, R. A. (2006). Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 648-656.
- Summers, B. A., Cummings, J. F., & de Lahunta, A. (1995). *Veterinary Neuropathology*. Mosby-Year Book.
- Thomas, W. B. (2000). Vestibular dysfunction. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, 30(1), 227-249.
- Trevor, P. B., & Martin, R. A. (1993). Tympanic bulla osteotomy for treatment of middle-ear disease in cats: 19 cases (1984-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(1), 123-128.
- Troxel, M. T., Vite, C. H., Van Winkle, T. J., Newton, A. L., Tiches, D., Dayrell-Hart, B., ... & Steinberg, S. A. (2003). Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985–2001). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(6), 850-859.
- Vernau, K. M., & LeCouteur, R. A. (1999). Feline vestibular disorders. Part II: diagnostic approach and differential diagnosis. *Journal of feline medicine and surgery*, 1(2), 81-88.
- Vandeveld, M., Higgins, R. J., & Oevermann, A. (2012). *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. Wiley-Blackwell.
- Vite, C. H., & Thibaud, J. L. (2005). Feline spinal cord diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 55–71.
- Wheeler, S. J., & , N. J. H. (1999). *Small Animal Spinal Disorders: Diagnosis and Surgery* (1st ed.). Elsevier.

Williams, K. J., Summers, B. A., & Lahunta, A. D. (1998). Cerebrospinal cuterebriasis in cats and its association with feline ischemic encephalopathy. *Veterinary pathology*, 35(5), 330-343.

## **BÖLÜM 11**

### **KEDİLERDE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI**

Dr. Öğr. Üyesi Emre EREN<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580801>

---

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları ABD, Erzurum, Türkiye. emreeren@atauni.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3118-7384



## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), evcil kedilerde yaygın olarak görülen ve ilerleyici bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık, gastrointestinal, hematolojik, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlara yol açmaktadır (Khan ve Khan., 2015). Kedilerde KBH prevalansı %1-50 arasında değişmekle birlikte, son yıllarda artış göstermiştir ve köpeklere oranla daha fazla görülmektedir. İngiltere'de kedilerin ölüm nedenleri arasında böbrek bozuklukları %12.1 oranında bulunmakta ve 10 yaş ve üzerindeki kedilerin %30'u bu hastalıktan etkilenmektedir. Ayrıca, rutin sağlık kontrollerinde sağlıklı görünen kedilerin %15'inin teşhis edilmemiş KBH'ye sahip olduğu bildirilmektedir (O'Neill ve ark., 2015; Brown ve ark., 2016).

KBH, akut böbrek hasarı (ABH)'ndan farklı olarak nefron hasarı ve geri dönüşümsüz böbrek fonksiyonu kaybıyla karakterizedir. Tedavi sürecinin amacı, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve kedilerin yaşam kalitesini artırmaktır (Cowgill ve ark., 2016). Klinik pratiğe göre, bazı lezyonlar iyileşebilirken, bazıları geri dönüşümsüzdür. KBH tedavisinde amaç, KBH gelişimini önleyebilecek veya ilerlemesini yavaşlatabilecek ve hastalığın sonraki aşamalarında [International Renal Interest Society (IRIS) III ve IV. Evreleri] beklenen morbidite ve mortalite olasılığını azaltabilecek risk faktörlerini belirlemek ve yönetmektir. Ancak, kedilerde KBH'nin ilerlemesini tamamen durdurabilecek etkili bir tedavi henüz bulunmamaktadır (Korman ve ark., 2013).

## ETİYOLOJİ

KBH, karmaşık bir etiyolojiye sahip çok faktörlü bir durumdur. Bu hastalık yaşlı kedilerde en yaygın görülen hastalıklardan biri olarak tanınmakta olup, prevalansı yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır. Kesin neden genellikle idiopatik olmakla birlikte, KBH'nin gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunan birçok risk faktörü ve altta yatan patoloji tanımlanmıştır. Bu etiyolojik faktörler doğuştan gelen, edinsel, çevresel

ve idiopatik kökenler olarak geniş bir şekilde kategorize edilmektedir (Sparkes ve ark., 2016; Conroy ve ark., 2019).

Doğuştan gelen nedenler, böbrek gelişimi veya fonksiyonunda kalıtsal kusurları içermektedir. Polikistik böbrek hastalığı, İran ırkı kedilerde yaygın olarak görülen bir genetik hastalıktır. Hastalık böbreklerde ilerleyici kist oluşumu ile karakterizedir ve sonunda böbrek yetmezliğine yol açmaktadır. Ayrıca renal displazi ve hipoplazi gibi diğer doğuştan gelen anomaliler de bildirilmiştir, ancak bunlar daha nadirdir (White ve ark., 2011; Sparkes ve ark., 2016).

Edinsel nedenler, genellikle böbreklere yönelik kronik hasarlara dayanmaktadır. Pylonefrit gibi enfeksiyonlardan kaynaklanan kronik tübülointerstisyel nefrit, KBH'ye yol açan önemli bir faktördür. Ayrıca, nefrotoksinler, iskemi veya idrar yolu tıkanıklıkları gibi nedenlerle gelişen ABH'de böbreklerde geri dönüşümsüz hasara yol açabilmekte ve hastalığın ilerlemesine neden olabilmektedir. Enfeksiyöz ajanlar, özellikle feline enfeksiyöz peritonitis (FIP) ve feline lösemi virüsü (FeLV) bazı vakalarda rol oynamakta, bu da sistemik enfeksiyonların böbrek hasarına neden olabileceğini göstermektedir (Roudebush ve ark., 2009; Hartmann ve ark., 2020).

Çevresel ve diyetle ilgili faktörler de KBH'nin etiyolojisinde rol oynamaktadır. Nefrotoksik maddeler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, ağır metaller ve çevresel toksinlere kronik maruziyet böbrek hasarına yol açmaktadır. Ayrıca yüksek fosfor içeren diyetler ve düşük kaliteli protein kaynakları, böbreklerin yükünü artırarak ilerleyici nefron kaybına yol açmaktadır (Finch ve ark., 2016).

Birçok vakada özellikle yaşlı kedilerde, KBH'nin nedeni hala idiopatik olarak kalmaktadır. Yaşla birlikte böbrek fonksiyonu ve yapısındaki değişiklikler, glomerüloskleroz ve interstisyel fibroz gibi bulgular, etkilenen kedilerde yaygın olarak gözlemlenmektedir. Bu değişiklikler, böbreklerin rejeneratif kapasitesinin kademeli olarak

azalmasını ve zamanla artan hasarın duyarlılığını yansıtmaktadır (Elliott ve ark., 2017; White ve ark., 2011).

## **PATOGENEZ**

KBH patogenezinde, nefronlarda meydana gelen hasar nedeniyle böbrek fonksiyonunda ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir azalma görülmektedir. Bu süreç hemodinamik değişiklikler, inflamatuvar yanıtlar, oksidatif stres ve fibrozis gibi birbiriyle ilişkili mekanizmaları içermektedir. KBH, fonksiyonel nefron kaybıyla başlamakta ve bu kayıp, kalan nefronlarda kompensatuar hiperfiltrasyona yol açmaktadır. Bu adaptif yanıt başlangıçta glomerüler filtrasyon hızını (GFR) korusa da, artan intraglomerüler basınç, glomerüler sklerozu hızlandırmakta ve daha fazla nefron kaybına yol açmaktadır. Bu kötüye gidiş döngüsü, böbrek fonksiyonunun ilerleyici bir şekilde azalmasına neden olmaktadır (Roudebush ve ark., 2009; Taugner ve ark., 1996).

Tübülointerstisyel hasar, KBH patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. İskemi, nefrotoksinler veya enfeksiyonlar gibi kronik hasarlar tübüler epitel hücrelerine zarar vermekte ve bu hücrelerin ölümüne neden olmaktadır. Bu olaylar inflamatuvar yanıtları tetikleyerek bağışıklık hücrelerinin etkinleştirilmesini sağlamaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmakta ve bu durum KBH'nin patolojik bir özelliği olan interstisyel fibrozise yol açmaktadır (Sparkes ve ark., 2016; Steele ve ark., 2011).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlikle karakterizedir ve KBH'deki böbrek hasarını kötüleştirir. Yükselen ROS seviyeleri, lipid peroksidasyonu, protein modifikasyonu ve DNA hasarına yol açarak tübüler ve endotel hücre fonksiyonlarını daha da bozmaktadır. Kronik oksidatif stres ayrıca, böbrek interstisyumunda fibrotik değişikliklere yol açmaktadır (Finch ve ark., 2016).



KBH'ye bağlı vasküler disfonksiyon endotel hasarı, azalmış nitrik oksit üretimi ve artan vasküler direnç gibi değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler renal hipoksiye katkıda bulunmakta, tübüler hasarı kötüleştirmekte ve interstisyel fibrozisi artırmaktadır. KBH'de yaygın olan sistemik hipertansiyon, vasküler hasarı daha da kötüleştirmekte ve hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır (White ve ark., 2011; Sparkes ve ark., 2016).

## **KLİNİK BULGULAR**

KBH, hastalığın evresine ve sistemik komplikasyonların varlığına bağlı olarak farklı klinik bulgularla kendini göstermektedir. Erken evrelerde bulgular genellikle hafiftir ve hastalık ilerledikçe daha şiddetli hale gelmektedir. Erken evrelerde, kedilerde genellikle poliüri ve polidipsi görülmektedir. Bu durum böbreklerin konsantrasyon yeteneğinin bozulması sonucu artan su içme ve idrar yapma ile karakterizedir. Ayrıca anoreksi bu dönemde yaygın bir belirtidir. Bu durum, genellikle kilo kaybı ile birlikte seyretmekte ve kedilerde metabolik bozukluklar görülebilmektedir (Chew ve ark., 2010; Kabatchnick ve ark., 2016).

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bulgular daha belirgin hale gelmektedir. İleri evrelerde üremik toksinlerin gastrointestinal sistemi tahriş etmesiyle birlikte kusma şekillenmektedir. Halsizlik de yaygın olarak görülmekte olup, kediler daha az hareket ederek ve zayıf bir görünüm sergilemektedir. Kronik poliüri, artan su alımına rağmen kalıcı dehidrasyona neden olmaktadır. Üremik toksinlerin ağızda yaralar oluşturması ve nefeste karakteristik bir üremik koku oluşması da ileri evre semptomları arasındadır (Elliott ve ark., 2017).

KBH'nin şiddetli vakalarında hipertansiyon önemli bir komplikasyondur ve retina dekolmanı veya körlük gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Ayrıca, elektrolit dengesizlikleri ve üremik ensefalopati nedeniyle kedilerde nörolojik belirtiler de gelişebilmektedir.

Eritropoietin üretiminin azalmasına bağlı olarak anemi, soluk mukoza zarlarına neden olmaktadır (Sparkes ve ark., 2016; Kabatchnick ve ark., 2016).

Veteriner kliniklerindeki muayeneler sırasında gözlemlenen klinik belirtilere ek olarak, hayvan sahipleri de kedilerindeki davranış değişiklikleri fark edebilmektedir. Bu değişiklikler arasında su kabı kullanımında artış veya kum kabına sık sık gitme, yemek yemede isteksizlik veya kuru mama yerine yaş mama tercihi, tımar alışkanlıklarında değişiklikler ve bunun sonucunda kirli veya dağınık bir kürk görünmesi yer almaktadır (Finch ve ark., 2016).

## **HEMATOLOJİK BULGULAR**

Anemi, KBH'de belirgin hematolojik bir bulgu olup, genellikle nonrejeneratif özellik taşımaktadır. Şekillenen anemi normositer ve normokromik özelliktedir. Bu durumun temel nedeni hasar görmüş böbreklerin eritropoietin üretimini azaltmasından kaynaklanmaktadır. Eritropoietin, kemik iliğinde eritrosit üretimini uyaran bir hormon olup, üretimindeki azalma, anemiyi tetiklemektedir. Kronik inflamasyon, üremik toksinler ve demir eksikliği de KBH'de gözlemlenen anemiye katkıda bulunmaktadır (Chalhoub ve ark., 2012; Maiese ve ark., 2008).

Lökositoz, özellikle pyelonefrit gibi enfeksiyonlarla komplike olmuş KBH vakalarında görülmektedir. KBH ile ilişkili inflamatuvar yanıt, lökositlerin hafif şekilde artmasına da yol açmaktadır. Bununla birlikte lökopeni, üremik toksinlerin kemik iliği baskılaması nedeniyle ileri evre vakalarda nadiren şekillenmektedir (Ettinger, 2017).

Trombosit fonksiyon bozukluğu KBH'de daha az yaygın olmakla birlikte, önemli bir hematolojik anormalliktir. Bu durum, üremik toksinlerin trombosit agregasyonu ve adezyonunu engellemesi sonucu gelişmektedir. Uzamış kanama süreleri veya açıklanamayan siyanoz, etkilenen kedilerde trombosit fonksiyon bozukluğunun klinik göstergeleri olabilmektedir (Benson ve ark., 2021).

KBH'de kronik inflamasyon sık görülmekte ve bu durum artmış nötrofil-lenfosit oranı (NLR) veya akut faz proteinlerinin yükselmesi gibi hematolojik markerlar ile desteklenmektedir. Bu markerlar hastanın inflamatuvar durumunu değerlendirmek ve tedavi stratejilerini uyarlamak için değerlidir (Krofič ve ark., 2024).

## SERUM BİYOKİMYA BULGULARI

Azotemi, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin seviyelerinin yükselmesiyle karakterizedir ve KBH'nin belirgin bir bulgusudur. Bu parametreler GFR'nin azaldığını yansıtmaktadır. Her iki gösterge de böbrek fonksiyonunu izlemek için kullanılsa da, kreatinin genellikle daha spesifik bir biyomarkerdir çünkü BUN, diyet ve gastrointestinal kanama gibi dışsal faktörlerden etkilenmektedir (Roudebush ve ark., 2009; IRIS, 2023).

Simetrik dimetilarginin (SDMA), hücresel protein metabolizmasının bir yan ürünü olup esas olarak renal atılım yoluyla elimine edilmekte ve GFR azaldığında artmaktadır. Bu özellikleri, SDMA'yı GFR için duyarlı bir belirteç haline getirmiştir. Kreatinin ile karşılaştırıldığında, SDMA'nın erken dönemde KBH'yi tespit etmede daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kreatininin aksine SDMA, diyet ve vücut kütlesi gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenmemektedir (Hall ve ark., 2014; Sargent ve ark., 2021).

Hiperfosfatemi, böbreklerin fosforu atma yeteneğinin azalması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Serum fosfat seviyelerinin yükselmesi, KBH'nin ileri evrelerinde yaygın olarak görülmekte ve sekonder böbrek hiperparatiroidizmine yol açarak böbrek hasarını hızlandırmaktadır. Hiperfosfateminin yönetimi, KBH tedavisinin ana hedeflerinden biridir (Sparkes ve ark., 2016).

Hipokalemi, KBH'li kedilerde sıkça gözlemlenmektedir. Bu durum, artan idrarla potasyum kaybı ve yetersiz diyet alımından kaynaklanmaktadır. Hipokalemi ile ilişkili klinik belirtiler arasında kas

zayıflığı, letarji ve servikal ventrofleksiyon yer almaktadır. Hipokalemi tedavi edilmezse böbrek fonksiyonunu daha da kötüleştirebilmektedir (Finch ve ark., 2016).

Metabolik asidoz, böbreklerin hidrojen iyonlarını atma ve bikarbonat reabsorbe etme yeteneğinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Bu asit-baz dengesizliği kas kaybına, iştah kaybına ve genel metabolik dengesizliğe yol açmaktadır. Asidozun varlığı ve şiddeti, kan gazı analizi ile doğrulanabilmektedir (Langston, 2017).

Kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluklar, KBH'de sık görülmektedir. Kediler, hastalığın evresine ve diyet faktörlerine bağlı olarak ya hiperkalsemi ya da hipokalsemi ile kliniğe başvurabilmektedir. Düzensiz kalsiyum ve D vitamini seviyeleri, kemik mineralizasyonu sorunlarına ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir (Sparkes ve ark., 2016).

Hipoalbuminemi, KBH'de yaygın olarak görülmekte ve proteinüri, inflamasyon veya malnütrisyon nedeniyle gelişebilmektedir. Albümin seviyelerinin izlenmesi önemlidir çünkü hipalbuminemi, etkilenen kedilerde daha kötü bir prognozla ilişkilidir (Donato ve ark., 2023).

## **İDRAR TAHLİLİ BULGULARI**

KBH'nin ayırt edici özelliklerinden biri böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğini kaybetmesi ve bunun sonucunda izostenürinin ortaya çıkmasıdır. İdrar özgül ağırlık değerleri tipik olarak 1,008 ile 1,012 arasında değişmektedir. KBH'nin erken evrelerinde özgül ağırlık 1,035'ten fazla olabilir, ancak nefron kaybı ilerledikçe özgül ağırlık 1,035'in altına düşmektedir (Gori ve ark., 2019).

Proteinüri, KBH'de önemli bir bulgudur. Bu durum, glomerüller hasar, tübüler disfonksiyon veya her ikisinden kaynaklanabilmektedir. Sürekli proteinüri, hastalığın daha hızlı ilerlemesi ve kötü prognoz ile

ilişkilidir. Proteinüriyi izlemek için idrar protein-kreatinin oranı (UPC) kullanılması önerilmektedir (Sparkes ve ark., 2016).

İdrar sediment analizi, genellikle böbrek tübüllerinde oluşan silindirik partiküller olan silindirlerin varlığını ortaya koymaktadır. Granüler veya mavi silindirler, kronik tübüler hasarın bir göstergesidir. Nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler, KBH'li kedilerde yaygın olan eş zamanlı idrar yolu enfeksiyonlarına işaret etmektedir (Finch ve ark., 2016).

İdrar tahlili, sekonder idrar yolu enfeksiyonlarında bakteriüri tespit edebilmektedir. KBH, bozulmuş bağışıklık savunması ve idrar yolu florasındaki değişiklikler nedeniyle kedileri sekonder olarak idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getirmektedir. Uygun antibiyotik seçimi için kültür ve antibiyogram testi yapılması önemlidir (White ve ark., 2011).

KBH'de idrar pH'sı genellikle asidiktir ve bu durum hidrojen iyonlarının atılmasındaki bozukluğu yansıtmaktadır. Sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi elektrolit bozuklukları yaygındır ve bunlar, böbrek fonksiyonunu ve sistemik dengesizlikleri daha ayrıntılı bir şekilde anlamaya yardımcı olmaktadır (Sparkes ve ark., 2016).

KBH'de hiperglisemi olmaksızın görülen glukozüri, proksimal tübüler disfonksiyona işaret etmektedir. Kristalüri, özellikle kalsiyum oksalat veya strüvit kristalleri, eşlik eden ürolitiazis veya idrar kimyasını etkileyen diyet faktörlerine işaret etmektedir (Elliott ve ark., 2017).

## **TANI**

KBH'nin tanısında ilk adım, ayrıntılı bir anamnez ve fiziksel muayenedir. KBH'li kedilerde yaygın görülen belirtiler arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, letarji ve iştahsızlık yer almaktadır. Hastanın geçmişinde kronik hastalık öyküsü veya tekrarlayan idrar yolu

enfeksiyonları bulunması, KBH şüphesini artırmaktadır (Finch ve ark., 2016; Roudebush ve ark., 2009).

Laboratuvar değerlendirmesi, KBH tanısını doğrulamada ve hastalığın şiddetini belirlemede kritik bir role sahiptir. Azotemi, izostenüri, proteinüri ve elektrolit dengesizlikleri gibi bulgular, KBH'nin tanısında sıklıkla karşılaşılmaktadır. Özellikle kreatinin ve BUN düzeylerindeki yükselme, böbreklerin filtrasyon işlevinin bozulduğunu göstermektedir. Sürekli olarak 1.008 ile 1.012 arasında seyreden idrar özgül ağırlığı, böbreklerin konsantre etme yeteneğini kaybettiğine işaret etmektedir. İdrarda anormal düzeyde protein bulunması ise glomerüller hasara işaret eden önemli bir göstergedir. Ayrıca hipokalemi ve hiperfosfatemide gibi elektrolit dengesizlikleri KBH'nin sık görülen bulgularındandır (Sparkes ve ark., 2016).

KBH'nin tanısını doğrulamak ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için ileri tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. SDMA, GFR'deki erken düşüşleri tespit eden hassas bir biyobelirteçtir ve KBH'nin erken tanısında oldukça faydalıdır. Görüntüleme yöntemleri, özellikle abdominal ultrasonografi, böbreklerin boyutunu, şeklini ve yapısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Küçük ve düzensiz böbrekler, KBH'nin tipik bir göstergesidir. Radyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi diğer görüntüleme yöntemleri de tanıya katkı sağlamaktadır. Böbrek biyopsisi nadiren uygulanmakla birlikte, glomerülo nefrit veya amiloidozis gibi spesifik tanıları doğrulamak için kullanılabilir (Hall ve ark., 2014; Sargent ve ark., 2021).

## **AYIRICI TANI**

KBH, benzer klinik ve laboratuvar bulgular gösteren diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. ABH, KBH'ye benzer belirtiler gösterebilir ancak genellikle ani başlangıçlıdır ve geri dönüşümlüdür. Kreatinin seviyelerindeki hızlı artış ve nefrotoksinlere veya dehidrasyona maruz kalma öyküsü, ABH'yi KBH'den ayırmada önemli

ipuçlarıdır. Hipertiroidizm, özellikle yaşlı kedilerde yaygın olarak görülmekte ve KBH ile benzer klinik belirtiler gösterebilmektedir. Serum total tiroksin (T4) düzeyinin ölçülmesi, hipertiroidizmin ayırt edilmesinde gereklidir. Diabetes mellitus, poliüri ve polidipsi gibi belirtilerle KBH'yi taklit edebilir; ancak glukozüri ve hiperglisemi varlığı, diyabeti tanımlamada belirleyicidir. Kronik piyelonefrit, KBH'ye benzer şekilde azotemi ve izostenüriye neden olabilir, ancak idrar kültürü ve duyarlılık testi ile tanı konabilir. Polikistik böbrek hastalığı, genetik bir bozukluk olup böbreklerde kist oluşumu ile karakterizedir. Özellikle İran kedileri gibi bazı ırklarda yaygındır ve ultrasonografi ile tanısı doğrulanabilir. (Chen ve ark., 2020; Loane ve ark., 2022).

## HASTALIĞININ EVRELENDİRİLMESİ

Kedilerde KBH evrelendirilmesi, hastalığın şiddetini belirlemek, tedavi planlarını şekillendirmek ve prognozu değerlendirmek için kritik bir süreçtir. Uluslararası Renal İlgili Derneği (IRIS) tarafından serum kreatinin ve serum SDMA düzeylerine göre yapılan KBH evrelendirilmesi Tablo 1.'de verilmiştir (IRIS, 2023).

**Tablo 1.** IRIS'e göre KBH'nın evreleri

Evreler	Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dL)	Serum SDMA Düzeyi (µg/dL)
I	<1.6	<18
II	1.6-2.8	18-25
III	2.9-5	26-38
IV	>5	>38

Ana evrelemenin ötesinde, proteinüri ve sistemik kan basıncına dayalı alt evreleme, tanıyı daha ayrıntılı hale getirmektedir. Proteinüri değerlendirmesi için idrar protein/kreatinin (UPC) oranı kullanılmaktadır. Buna göre kediler, nonproteinürik (UPC <0.2), sınırdaki proteinürik (UPC 0.2–0.4) veya proteinürik (UPC >0.4) olarak sınıflandırılmaktadır. Sistemik kan basıncı ise normotansif (<140 mmHg), pre-hipertansif (140–159 mmHg), hipertansif (160–179 mmHg)

veya şiddetli hipertansif ( $\geq 180$  mmHg) kategorilerine ayrılmaktadır (IRIS, 2023).

## TEDAVİ

Kedilerde KBH tedavisi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı, komplikasyonları yönetmeyi ve kedilerin yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen çok yönlü bir yaklaşımı içermektedir. KBH tedavisinin temel taşı, özel olarak formüle edilmiş renal diyetlerin uygulanmasıdır. Bu diyetler, üremik toksinlerin üretimini azaltmak için düşük protein içeriğine sahiptir ve böbrek hasarını yavaşlatmak için düşük fosfor seviyeleri içermektedir. Ayrıca, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olan omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiştir. KBH'li kedilerde iştah kaybı yaygın bir sorun olduğundan, diyetlerin lezzetliliğinin artırılması kedilerin yeterli kalori almasını teşvik edecektir (Cannon, 2016; Sparkes ve ark., 2016).

Sıvı tedavisi, kronik dehidrasyonu önlemek, böbrek kan akışını artırmak ve azotemiye hafifletmek için önemli bir rol oynamaktadır. Bu tedavi subkutan veya intravenöz olarak uygulanabilir. Uzun vadede evde sıvı desteği pratik bir yöntem olarak kullanılabilir (Langston ve Gordon, 2021). Farmakolojik tedavi kapsamında çeşitli ilaçlar KBH'nin komplikasyonlarını yönetmek için kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri, glomerüler hipertansiyonu azaltarak ve proteinüriyi kontrol altına alarak böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatmaktadır (Glaus ve ark., 2019). Fosfat bağlayıcılar, hiperfosfatemiye kontrol altına alarak sekonder hiperparatiroidizmi önlemeye yardımcı olmaktadır (Chew ve ark., 2010). Potasyum takviyeleri, hipokalemi durumunda kas güçsüzlüğü ve letarjiyi önlemek için kullanılmaktadır (Korman ve ark., 2013). Eritropoetin uyarıcı ajanlar, böbrek yetmezliği nedeniyle azalan eritropoetin üretimini yerine koyarak anemiye tedavi etmektedir (Ettinger, 2017).

KBH'li kedilerde hipertansiyonun tedavisi, hedef organ hasarını önlemek için önemlidir. Antihipertansif ilaçlardan amlodipin, bu



durumda birinci tercih edilen ajan olarak öne çıkmaktadır (Glaus ve ark., 2019). Metabolik asidozun tedavisinde, potasyum sitrat veya sodyum bikarbonat gibi alkalileştirici ajanlar kullanılarak asit-baz dengesi sağlanmaktadır (Lanston ve Gordon, 2021). Tedavi sürecinin başarısını değerlendirmek ve hastalığın ilerlemesini izlemek amacıyla düzenli takip yapılması gereklidir. Bu takipler arasında serum kreatinin, SDMA ve fosfor seviyelerinin kontrol edilmesi, idrar analizi ile proteinüri ve idrar yoğunluğunun değerlendirilmesi ve kan basıncı ölçümleri yer almaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde palyatif bakım, kedinin yaşam kalitesini artırmayı hedefler. Bu süreçte iştahsızlık, kusma ve ağrı gibi semptomlar iştah açıcılar, antiemetikler ve analjeziklerle kontrol altına alınmalıdır (Sargent ve ark., 2021; Finch ve ark., 2016).

## **PROGNOZ**

Kedilerde KBH'nin prognozu, hastalığın tanı anındaki evresine, yönetim stratejilerinin etkinliğine ve komplikasyonların varlığına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. KBH, ilerleyici ve tedavi edilemeyen bir hastalık olmasına rağmen, uygun tedavi, yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilmekte ve hayatta kalma süresini uzatabilmektedir (Boyd ve ark., 2008).

Prognozu etkileyen birkaç faktör vardır. Bunlardan ilki, tanıdaki evredir. Eğer hasta hastalığın 1. veya 2. evresinde tespit edilirse, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilecek müdahalelere olanak tanımaktadır. 3. veya 4. evrede tanı alan kediler, klinik bulguların ve komplikasyonların şiddeti nedeniyle genellikle daha kısa bir hayatta kalma süresine sahiptir (McLeland ve ark., 2014). Tedaviye yanıt da prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. Diyet yönetiminin başarısı, hipertansiyon ve proteinüri gibi komplikasyonların kontrolü ve tedavi protokollerine uyum, sonuçları önemli ölçüde etkilemektedir. Ayrıca, eşlik eden hastalıkların varlığı da önemli bir faktördür. Hipertiroidizm, Diabetes mellitus veya kronik enfeksiyonlar gibi eşlik eden hastalıklar,

tedaviyi zorlaştırabilmekte ve prognozu kötüleştirebilmektedir (Sparkes ve ark., 2016).

Araştırmalar, KBH evresine göre değişen ortalama hayatta kalma sürelerini bildirmiştir. Evre 1'de uygun yönetimle kedilerin hayatta kalma süresi genellikle yıllar sürebilir. Evre 2'de, proteinüri ve hipertansiyon gibi ikincil faktörlerin kontrolüne bağlı olarak 1,5 ila 3 yıl arasında bir hayatta kalma süresi beklenmektedir. Evre 3'te, ortalama hayatta kalma süresi yaklaşık 1 yıl olmakla birlikte, yoğun yönetimle bu süre uzatılabilmektedir. Evre 4'te ise, şiddetli üremik semptomlar ve komplikasyonlar nedeniyle ortalama hayatta kalma süresi genellikle birkaç aydır (Ito ve ark., 2023).

## KAYNAKÇA

- Benson, K. K., Quimby, J. M., Shropshire, S. B., Summers, S. C., & Dowers, K. L. (2021). Evaluation of platelet function in cats with and without kidney disease: A pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(8), 715–721.
- Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1111–1117.
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: Clinical features, morphology, and proposed pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 53(2), 309–326.
- Cannon, M. (2016). Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. In *Practice*, 38, 2–9.
- Chalhoub, S., Langston, C. E., & Farrelly, J. (2012). The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 363–369.
- Chew, D. J., Dibartola, S. P., & Schenck, P. (2010). *Canine and Feline Nephrology and Urology* (2nd ed.). Elsevier.
- Chen, H., Dunaevich, A., Apfelbaum, N., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), 1496–1506.
- Conroy, M., Brodbelt, D. C., O'Neill, D., Chang, Y. M., & Elliott, J. (2019). Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: A VetCompass™ study. *Veterinary Record*, 184(17), 526–526.
- Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., Brown, S., Langston, C., & van Dongen, A. M. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 995–1013.

- Donato, G., Pennisi, M. G., Persichetti, M. F., Archer, J., & Masucci, M. (2023). A retrospective comparative evaluation of selected blood cell ratios, acute phase proteins, and leukocyte changes suggestive of inflammation in cats. *Animals*, 13(16), 2579–2592.
- Elliott, J., Grauer, G. F., & Westropp, J. L. (2017). *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (3rd ed.). BSAVA.
- Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2016). Risk factors for development of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 602–610.
- Glaus, T. M., Elliott, J., Herberich, E., Zimmering, T., & Albrecht, B. (2019). Efficacy of long-term oral telmisartan treatment in cats with hypertension: Results of a prospective European clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 413–422.
- Gori, E., Pierini, A., Lippi, I., Boffa, N., Perondi, F., & Marchetti, V. (2019). Urinalysis and urinary GGT-to-urinary creatinine ratio in dogs with acute pancreatitis. *Veterinary Sciences*, 6(1), 27–33.
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *The Veterinary Journal*, 202(3), 588–596.
- Hartmann, K., Grazia Pennisi, M., & Dorsch, R. (2020). Infectious agents in feline chronic kidney disease: What is the evidence? *Advances in Small Animal Care*, 1, 189–206.
- International Renal Interest Society (IRIS) Guidelines. (2023). Staging of chronic kidney disease. Retrieved from [www.iris-kidney.com](http://www.iris-kidney.com)
- Ito, H., Matsuura, T., & Sano, T. (2023). Beraprost and Overall Survival in Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Sciences*, 10(7), 459.
- Kabatchnick, E., Langston, C., Olson, B., & Lamb, K. E. (2016). Hypothermia in uremic dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1648–1654.
- Khan, T. M., & Khan, K. N. M. (2015). Acute kidney injury and chronic

- kidney disease. *Veterinary Pathology*, 52(3), 441–444.
- Korman, R., White, J., White, J. D., & Manzcvs, B. (2013). FELINE CKD: Current therapies – What is achievable? Therapy for CKD – What are the aims? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, S1, 29–44.
- Krofič Žel, M., Nemeč Svete, A., Tozon, N., & Pavlin, D. (2024). Hemogram-derived inflammatory markers in cats with chronic kidney disease. *Animals*, 14(12), 1813.
- Langston, C. (2017). Managing fluid and electrolyte disorders in kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(2), 471–490.
- Langston, C., & Gordon, D. (2021). Effects of IV fluids in dogs and cats with kidney failure. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 346.
- Loane, S. C., Thomson, J. M., Williams, T. L., & McCallum, K. E. (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(5), 1669–1676.
- Maiese, K., Chong, Z. Z., & Shang, Y. C. (2008). Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 19(2), 145–155.
- McLeland, S. M., Cianciolo, R. E., Duncan, C. G., & Quimby, J. M. (2014). A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary Pathology*, 52(3), 524–534.
- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2015). Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(2), 125–133.
- Roudebush, P., Polzin, D. J., Ross, S. J., et al. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease: What is the evidence? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(3), 195–210.
- Sargent, H. J., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The new age of renal biomarkers: Does SDMA solve all of our problems? *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 71–81.

- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., ... & Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(3), 219–239.
- Steele, J. L., Henik, R. A., & Stepien, R. L. (2002). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Veterinary Therapeutics*, 3, 157–166.
- Taugner, F., Baatz, G., & Nobiling, R. (1996). The renin-angiotensin system in cats with chronic renal failure. *Journal of Comparative Pathology*, 115, 239–252.
- White, J. D., Malik, R., & Norris, J. M. (2011). Feline chronic kidney disease: Can we move from treatment to prevention? *The Veterinary Journal*, 190(3), 317–322.



## BÖLÜM 12

### KEDİ VE KÖPEKLERDE DİABETES MELLİTUS

Dr. Öğr. Üyesi Şemistan KIZILTEPE<sup>1</sup>

Dr. Çağlar OKULMUŞ<sup>2</sup>

Öğr. Gör. Dr. Gizem ESER<sup>3</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14580807>

---

<sup>1</sup>Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye. semistankiziltepe@hotmail.com, Orcid ID:0000-0003-3727-889

<sup>2</sup>Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü, Biyokimya Bölümü, İzmir, Türkiye. okulmuscaglar@gmail.com, Orcid ID:0000-0003-3563-3716

<sup>3</sup>Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye.gizem.eser25@hotmail.com, Orcid ID:0000-0002-8330-3095





## GİRİŞ

Kedi ve köpeklerde pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasının tamamen veya kısmen azalması ile diabetes mellitus (DM) hastalığı oluşmaktadır. Hastalığın kedi ve köpeklerde görülme sıklığı %0.2 ile %1 arasında değişmektedir. Hastalık köpeklerde 4-14 yaş aralığında görülmesine rağmen 7-9 yaş aralığında daha sık görülmektedir. Kedilerde görülme yaşı 5-6 olduğu belirlenmiştir. Hastalığa dişi köpekler daha duyarlıdır ve kedilerde cinsiyete göre farklılık olmadığı bildirilmektedir (Panciera ve ark., 1990; Aytuğ, 1998; Rand ve Marshall, 2005).

Diabetes mellitus hastalığından bütün kedi ve köpek ırkları etkilenebilmesine rağmen köpek ırklar arasında hastalığın yaygınlığı değişiklik göstermektedir. Köpek ırklarından Dashshund, Poodles, Beagle ve Miniature Schnauzer ırkları diyabete eğilimlidir. Fakat Cairn Terrier, Miniature Minscher, Pullik, Keeshond ırkı köpeklerin yüksek risk grubu ve Alman çoban köpekleri, Collie, Spaniel, Pekingese, Cocker, Boxer ve Rottweiler ırkı köpekler bu hastalığın görülmesinde düşük risk grubu olarak belirlenmiştir (Ettinger ve Feldman, 1995; Altınsaat, 2003).

Hastalık insülin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. İnsülin eksikliği hiperglisemiye yol açar. Glikozun plazmadan hücrelere taşınması insülin varlığında olmaktadır. Hastalıkta sadece glikoz metabolizması ile ilgili görünmesine rağmen insülin yetersizliğinde yağ ve protein metabolizmalarıda etkilenmektedir. Stres altında glikoz metabolizmasını düzenleyen insülin, glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu gibi bazı hormonların üretimi ve salınımı artmaktadır. Hastalıkta insülin yetmezliği, stres hormonlarının glikoneojenik etkisi ile yağ ve kas dokus mobilizasyonu ve keton cisimlerinin oluşumunu tetiklemektedir (Ettinger ve Feldman, 1995). Sağlıklı köpeklerde kan glikoz seviyesi 87,54 mg/dL ve kedilerde 85,95 mg/dL ortalama değer olarak alınır (Miasaki ve ark. 2020). Hasta köpek ve kedilerde kan glikoz

konsantrasyonları yüksek değerlere kadar yükselir. Kan glikozu köpeklerde 180 mg/dL, kedilerde 200 mg/dL seviyede böbrek eşiğini aşar ve idrarda glikoz görülür ve ozmotik diürez şekillenir. Glikoz alımının azalması dokularda enerji açığı ortaya çıkartır. Hayvanlar bu enerji açığını kapatmak için yağ doku ve karaciğerde alternatif bir enerji kaynağı için metabolize olur. Enerji kaynağı olarak kullanılmak için keton cisimleri üretilmiş olur. Sağlıklı metabolizmada ketogenez insülin tarafından baskılanır (Saunders, 1999; Turgut, 2000). Diabetes mellitus hastalığı beta hücrelerindeki patojenik farklılıklar ve patofizyolojik mekanizmaya göre tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır. Bunların dışında bazı hastalık veya koşullarda gelişen sekonder diyabet de tanımlanmıştır (Hoenig, 2002).

### **Tip-1 Diabetes Mellitus**

Pankreasın Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerini bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesi sonucu oluşmaktadır. İnsülinin üretilmediği veya yetersiz üretiminden kaynaklanan yetmezlik sonucu hastalık tablosu oluşmaktadır. Kedi ve köpeklerde en yaygın olarak görülen diyabet tipidir. Hastalığın başlangıcında insülin salgılanmasının ani kesilmesiyle hayvanlarda ilk semptomlar görülür. Hayvanlarda hastalığın teşhisini takiben düzenli insülin enjeksiyonlarıyla tedavi yapılmalıdır. Hastalıkta beta hücrelerinin hasar hızı değişken olabilir. Bu nedenle insülin üretimi azaldığında hastalar takip edilmeli ve insülinin dozu ayarlanmalıdır (Fleeman ve Rand, 2001; Rand ve ark., 2004; Şimşek ve İçen, 2008).

### **Tip-2 Diabetes Mellitus**

Köpeklere göre kedilerde daha yaygın olan Tip 2 DM obezite ve daha çok orta yaş ve yaşlı hayvanlarda görülmektedir. Bu tip hastalarda insülin sentezi, salgılanması ve depolanmasında bozukluk belirlenemeyebilir ancak dokuların insüline duyarlılığı azalır. Ayrıca amiloid maddesinin pankreasta birikimi görülür (Başoğlu ve Sevinç,

2004). Bu tip diyabetlerde insülin hiç üretmeyebilir, çok az, normal veya aşırı miktarda üretebilir. Ancak insülin normal etkisini gösteremez veya periferel dokuların kullanımı için yetersizdir. Kedilerde diyabet geçici olabilir ve zamanla düzelebilir fakat hastalığın geçici veya kalıcı olduğunu belirlemek zordur.

### **Sekunder Diabetes Mellitus**

Sekunder diabetes mellitus, başka hastalık veya fizyolojik durumlara bağlı olarak gelişir (köpeklerde gebelik, akut pankreatitis vb.) (Fleeman ve Rand, 2001; Hoenig, 2002;). Bu diyabet tipi hiperadrenokortizm ve progesteron etkili büyüme hormonu bozuklukları, endokrin hastalıklarla beraber oluşabilir (Şimşek ve İçen, 2008).

### **PATOGENEZ VE KLİNİK BULGULAR**

Diabetes mellitus pankreastaki bozukluklar kaynaklı insülin üretim ve salınımındaki yetersizlik veya insüline gelişen direnç sonucu meydana gelir. Glukagon, glukokortikoidler, kateşolaminler ve büyüme hormonu seviyelerindeki artış insülin aktivitesindeki değişimlere yol açar ve diyabeti tetikler (Şimşek ve İçen, 2008).

Hepatik glikoneogenez veya beslenme yolu ile alınan glikoz, insülin yetersizliğinde yağ, kas veya karaciğerde kullanılamaz. Hücrelerdeki yetersiz insülininden dolayı kullanılamayan glikozun kanda miktarı artar. Kanda seviyesi yükselen glikoz renal eşiği aşınca idrara geçerek glikozüriye neden olur. Bu durum ozmotik diürez ve poliüri ile sonuçlanır (Şimşek ve İçen, 2008). Şekillenen poliüri hipotalamus uyarılmasına ve polidipsiye yol açar. Aynı zamanda hiperglisemi olmasına rağmen hücre içine alınamayan glikozdan dolayı polifaji başlar ve hastada kilo kaybı görülür (Nelson, 1995). Aynı zamanda gözlerde lense aşırı glikoz girişi ve sıvı çekilmesi diabetik katarakta neden olur (Basher ve Roberts, 1995; Wilkie ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2014; Vurkaç ve Şahinduran, 2018, Foote ve ark., 2019).

Diyabet insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde kronik nitelikte bir hastalıktır. Dolayısı ile hastalıkta gelişen patolojik değişiklikler hastalık süresinde çeşitli zamanlarda ve şiddetine göre komplikasyonlar görülür. (Şimşek ve İçen 2008; Kumar ve ark.2014; Vurkaç ve Şahinduran 2018 ). Nekropside karaciğer yağlı görünümde ve sarı renklidir. glikojen birikimine bağlı olarak akut olgularda mikroskopik olarak pankreasın Langerhans hücrelerinde, böbrek tubulus epitellerinde vakuolleşme, böbrek ve karaciğerde yağ dejenerasyonu, glomeruluslarda yağ embolusu gözlenir. Kronik olgularda ise hiyalin kalınlaşma ve obliterasyonlara bağlı olarak glomerulosklerozis, köpeklerde yaygın olarak katarakt gözlenir (Ciobotaru 2013; Yener ve ark. 2022 ). DM ketoasidozis tedavi yapılmadığında gelişebilir ve hiperglisemi uygun tedavilerle kontrol altına alınabilir. DM nörolojik, oftalmik, kardiyovasküler, ürolojik, gastrointestinal, solunum, üreme, hematolojik ve biyokimyasal birçok ciddi etkileri mevcuttur (Şimşek ve İçen, 2008; Kumar ve ark. 2014; Vurkaç ve Şahinduran, 2018).

## TANI

Hastalığı teşhis etmek için anamnez, klinik ve laboratuvar verileri birlikte değerlendirilmelidir (Vurkaç ve Şahinduran, 2018). Teşhis anamnez ve klinik verilerle birlikte hiperglisemi ve glikozüri ölçümü ile yapılmaktadır. Sadece glikoz seviyesinin ölçümü yeterli olmayabilir, oral veya intravenöz glikoz tolerans testi yapılması önem arz eder (Turgut, 2000). Sağlıklı kedi ve köpeklerde kan glikoz konsantrasyonu 75–120 mg/dL'dir. Hastalığın kesin teşhisi için serum fruktozamin ve glikozlanmış hemoglobin (HbA1C) konsantrasyonunun ölçülmesi önemlidir (Catchpole ve ark., 2005). Bu testler stres kaynaklı hiperglisemi ile DM arasında ayırım yapmaya yardımcı olur (Turgut, 2000).

Köpek ve kedilerde DM, hiperadrenokortisizm, stres, primer renal glikozüri, renal yetmezlik, pankreatitis, ekzokrin pankreatik neoplazi, diöstrus, pheochromocytoma ve postprandial hiperglisemi gibi durum ve

hastalıklarla karıştırılabilir. Köpek ve kedi DM hiperglisemi görülen pheochromocytoma, renal yetmezlik, ekzokrin pankreatik neoplazi, diöstrus ve postprandial hiperglisemi gibi hastalıklardan glikozüri ile ayrılır (Nelson,1995; Schaer, 2003; Vurkaç ve Şahinduran 2018)

## TEDAVİ

Köpek ve kedilerde DM'un tedavisinde insülin kullanılmaktadır. Bunun yanında tedavide kan şekeri düzenlemek için ilaç kadar diyet yönetimi de kritiktir. Kan şekeri seviyelerinin takibi insülin dozlarını ayarlamak için önemlidir. Bununla beraber tedavide tercih edilen insülin formülasyonuna göre kullanım şekli ve süresi belirlenmeli ve ayrıca glisemik kontrolü optimize etmek için öğünler insülin uygulamasıyla optimize edilmelidir (Kumar ve ark., 2014; Behrend ve ark., 2018; Queiroz ve Rosa, 2024). Kedilerde insülin tedavisi düşük karbonhidratlı diyetle birleştirildiğinde %90 oranlarında remisyon görülürken, köpeklerde daha düşük remisyonla yaşamları süresince insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar (Gottlieb ve Rand, 2018; Hussein ve ark., 2024). Sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri DM'lu kedi tedavilerinde kullanılırken, glukagon benzeri peptid 1 analoglarının uygulanabileceği de bildirilmiştir (Gottlieb ve Rand, 2018; Reinhart ve Graves, 2023; Cook ve Behrend, 2024).

Kedilerde DM insülin direncini azaltacağından diyetlerinde düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli bir diyet hastalık kontrolü için önemli rol oynar. Köpeklerde beslenme, obezite ve insülin direncini yönetmede yararlıdır (Gottlieb ve Rand, 2018; Hussein ve ark., 2024). Geleneksel olan yaklaşımların yanında kanabinoid özleri gibi yeni ortaya çıkan tedaviler, standart tedavilere dirençli hastalarda diyabet yönetiminde yer almış durumdadır (Kumar ve ark., 2014; Massabo ve ark., 2024). Kedi ve köpeklerde DM; tedavisi, diyet yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri içeren çok yönlü kompleks ciddi bir hastalıktır. Bu hayvanlardaki diyabetin karmaşıklığı, hastalığı etkili bir şekilde yönetmek ve komplikasyonları en aza indirmek için özel stratejiler gerektirir ve bu

nedenle bilinçli, sabırlı ve istekli hayvan sahipleri ile başarılı sonuçlar alınabilir.

## KAYNAKÇA

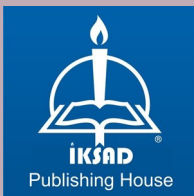
- Altınsaat, Ç. (2003). Hayvanlarda diabetes mellitus. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 13, 1-2: 72-80
- Aytuğ, N. (1998). Metabolizma Hastalıkları, Kedi ve Köpek Hastalıkları, Medisan Yayınları, Ankara, 345-346.
- Basher, A. W., Roberts, S. M. (1995). Ocular manifestations of diabetes mellitus: diabetic cataracts in dogs. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 25(3), 661-676.
- Başoğlu, A., Sevinç, M. (2004). Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar, Pozitif Matbaacılık, Konya.
- Behrend, E., Amy, Holford., Patty, Lathan., Renee, Rucinsky., Rhonda, L., Schulman. (2018). 5. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. Journal of The American Animal Hospital Association, doi: 10.5326/JAAHA-MS-6822
- Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M., Davison, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks?. Diabetologia, 48, 1948-1956.
- Chapman, S. (2024). 1. Diabetes mellitus in dogs and cats and its associated complications. The Veterinary Nurse, doi: 10.12968/vetn.2024.0012
- Ciobotaru, E. (2013). Spontaneous diabetes mellitus in animals. Diabetes mellitus-Insights and perspectives. Rijeka: InTech, 271-96. doi.org/10.2757/48170
- Cook, A. K., Behrend, E. (2024). SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. doi.org/10.1111/jvp.13466
- Ettinger, S.J., Feldman, A.C. (1995) Textbook of Veterinary Internal Medicine Disease of the Dog and Cat. 4th ed. Vol.2 W.B. Saunders Comp. Philadelphia: 1510-1537
- Fleeman. L.M., Rand, J.S. (2001). Management of Canine Diabetes. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 31 (5): 855-880.
- Foote, B. C., Michau, T. M., Welihozkiy, A., Stine, J. M. (2019). Retrospective analysis of ocular neuropathies in diabetic dogs



- following cataract surgery. *Veterinary ophthalmology*, 22(3), 284-293.
- Gottlieb, S., Rand, J. (2018). Managing feline diabetes: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 33-42.
- Hoening, M. (2002). Comparative Aspects of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats, *Mol Cell Endocrinol*. 197 (12): 221-229.
- Hussein., A. S., M, Al-Hayali., Nashaat, G., Mustafa. (2024). 1. Diabetes mellitus in pet animals. *NTU Journal of Agriculture and Veterinary Science*, doi: 10.56286/ntujavs.v4i1.728
- Kumar, P., Kumari, R. R., Kumar, M., Kumar, S., Chakrabarti, A. (2014). Current practices and research updates on diabetes mellitus in canine.
- Massabo, J.J., Gabriela, Puiatti., P., Ferrero. (2024). 4. Use of cannabidiol-dominant extract as co-adjutant therapy for type 2 diabetes mellitus treatment in feline: case report. *Medical cannabis and cannabinoids*, doi: 10.1159/000541034
- Miasaki, N. T., Cruz, M. F. R., de Souza Marquez, E., Wenceslau, T. A., Junior, A. Z., de Paiva Porto, E., Silva, N. B. (2020). Comparative evaluation of the glucose level in dogs and cats obtained by portable glucometer and colorimetric automated method. *Research, Society and Development*, 9(11), e4069119583-e4069119583.
- Nelson RW. (1995). Diabetes Mellitus. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettingen SJ, Feldman EC (eds), pp: 1510-1537. 4.ed.WB Saunders, Philadelphia.
- Pancieria, D. L., Thomas, C. B., Eicker, S. W., Atkins, C. E. (1990). Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(11), 1504-1508
- Queiroz, J ., Rosa, G.N. (2024). 3. Remission of diabetes mellitus in a female dog intact. *Pubvet*, doi: 10.31533/pubvet.v18n06e1605
- Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA. 2004. Canine and Feline Diabetes Mellitus Nature or Nurture. *J Nutr.*,134, 2072-2080.

- Rand, J.S., Marshall, R.D. (2005). Diabetes Mellitus in Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 35, 211-224.
- Reinhart, J. M., Graves, T. K. (2023). The Future of Diabetes Therapies: New Insulins and Insulin Delivery Systems, Glucagon-Like Peptide 1 Analogs, Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors, and Beta Cell Replacement Therapy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 53(3), 675-690.
- Saunders, J. (1999). Diabetes Mellitus: In Dogs and Cats. *Veterinary Nursing Journal*, 14(6), 227-230. doi.org/10.1080/17415349.1999.11013016
- Schaer, M. (2003). Diabetes Mellitus, (in) *Clinical Medicine of the Dog & Cat*. Manson Publishing Ltd, London.
- Şahinduran, Ş.,Vurkaç, N. (2018). Köpeklerde diabetes mellitus. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 6(1), 43-50.
- Şimşek, A., İçen, H. (2008). Kedi ve Köpeklerde Diabetes Mellitus. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 23-28.
- Turgut K. 2000. *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis.1. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ, Konya.*
- Wilkie, D. A., Gemensky-Metzler, A. J., Colitz, C. M. H., Bras, I. D., Kuonen, V. J., Norris, K. N., Basham, C. R. (2006). Canine cataracts, diabetes mellitus and spontaneous lens capsule rupture: a retrospective study of 18 dogs. *Veterinary ophthalmology*, 9(5), 328-334.
- Yener Z,Uyar A, Yaman T, Keleş, Ö F, *Veteriner özel patoloji*, 68-70, II Baskı, Nisan 2022, Truva Ajans Matbaacılık LTD.ŞTİ. Van





**ISBN: 978-625-378-136-1**