



Köpek Demodikozisinde Genel Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Güvenç GÖKALP¹, Akın KIRBAŞ¹

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 04.09.2020

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 05.10.2020

◆ Yayın Tarihi/Published: 25.12.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Gökalp G, Kırbaş A. Köpek Demodikozisinde Genel Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Bozok Vet Sci (2020) 1, (1-2): 51-60.

Özet: Demodikozis olgusu özellikle immunsupresif ve sekonder hastalıklara maruz kalmış köpeklerde deri bağışıklık sisteminin zayıflaması sonucu demodeks akarlarının kıl folikülleri ve deri yüzeyinde çok fazla sayıda artması ile karakterizedir. Klinik tanı zor olmamakla birlikte veteriner hekimler tarafından enfestasyonun şiddetinin etkili teşhis yöntemleriyle belirlenmesi ve bu hastalığa uygun etkili tedavi yöntemlerinin kısa sürede uygulanması, hastalığın kontrol altına alınması açısından oldukça önemlidir. Tanıda invaziv olmayan yöntemlerin seçimi hem hasta köpeklere hem de hasta sahiplerine hastalığın tedavi süreci boyunca olumlu etkileri olacaktır. Süper yapıştırıcı baskı (SSI) yöntemi, uygulama esnasında hastaya çok az rahatsızlık veren renksiz ve yarı saydam yapıştırıcı özelliği ile foliküler bakımın ve akar izolasyonunun kolay olduğu invaziv olmayan bir yöntemdir. Tedavi protokolleri açısından ise son zamanlarda genellikle ağız yoluyla yapılan akarisit kökenli tek doz uygulamalar yaygınlaşmıştır. Özellikle fluralaner etken maddeli preparatlar gibi tek doz uygulama ile kısa sürede etkin sonuç alınabilen güncel tedavi yöntemleri dikkati çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Köpek, Demodikozis, SSI, Fluralaner, Tanı, Tedavi

General Diagnosis and Treatment Methods in Demodicosis of Dog

Abstract: Demodicosis case is characterized by the excessive increase of demodex mites on the hair follicles and skin surface as a result of the weakening of the skin immune system, especially in dogs exposed to immunosuppressive and secondary diseases. Although clinical diagnosis is not difficult, determination of the severity of infestation by effective diagnostic methods by veterinarians and it is very important to apply effective treatment methods suitable for this disease in a short time in order to control the disease. The selection of non-invasive methods in diagnosis will have positive effects on both sick dogs and patient owners throughout the treatment process of the disease. Superglue slide impression (SSI) method is a non-invasive method in which follicular view and mite isolation are easy with its colorless and translucent adhesive feature that causes little discomfort to the patient during application. In terms of treatment protocols, single dose applications of acaricide origin, which are usually orally administered, have become widespread recently. Especially, current treatment methods such as fluralaner active ingredient preparations, that can achieve effective results in a short time with a single dose application draw attention.

Keywords: Dog, Demodicosis, SSI, Fluralaner, Diagnosis, Treatment

1.Giriş

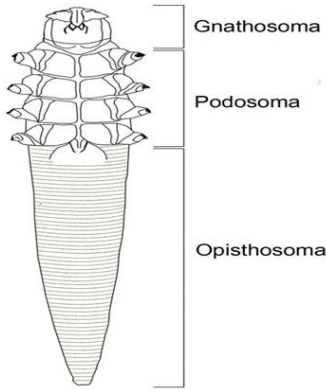
Demodektik uyuz, kızıl uyuz veya foliküler uyuz olarak da adlandırılan demodikozisin etkeni olan *Demodex canis*, genç köpek derisinin, özellikle kısa tüylü ırkların doğal florasının bir sakini ve emzirme sırasında anneden alınır (1). Demodikozis, *D. canis*'in aşırı çoğalmasına bağlı olarak köpeklerde görülen parazitik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Demodeks akarları, normalde konakçıları üzerinde olumsuz etkilere neden olmayan, ancak bazen fırsatçı patojen olarak hareket edebilen parazitler olarak düşünülmektedir. Bu akarlar derinin kıl köklerinde ve yağ bezlerinde bulunur ve beslenir (2). Demodeks akarlarının, memeli derisinin saprofitik parazitleri olduğu varsayılmaktadır ve insanlar da dâhil olmak üzere hayvanlar genellikle herhangi bir klinik demodikozis belirtisi

göstermeyen taşıyıcılarıdır (3). Bu hastalık, akarın kıl köklerinde ve yağ bezlerinde çoğalmasına ve alopesi, kızarıklık, kabuklanma, tüy dökülmesi, püstüller ve ikincil enfeksiyonlara yol açmasına izin verir (4). Çoğu memelide Demodeks, fırsatçı bir patojen gibi davranır ve kutanöz ortam parazitini çoğalmasına elverişli ise akarın parazitler aktivite gösterme potansiyeli artabilmektedir (5). Etkenlerin sayısı bağışıklık sistemi tarafından kontrol altında tutulur. İmmun sistem zayıfladığında, etkenler çoğalmaya ve hastalık oluşturmaya başlarlar (6). Akarların deri kazıma veya trikografi ile teşhisi zor olabilmektedir. Ayrıca, değerlendirilen tüm sağlıklı köpeklerde demodekse ait DNA tespit edilmiştir (7). Çoğu türde, demodikozis yalnızca bulaş yoluyla, diğer hastalıklar nedeniyle bağışıklığı zayıflamış hastalarda veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavilere maruz kalınan durumlarda ortaya çıkar. Demodikozis,

bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda, köpeklerde ve kedilerde bildirilmiştir. Kedilerdeki *Demodex gatoi* hariç, köpeklerde demodikozis olgusu genç hayvanlarda da ortaya çıkmaktadır (8).

2.Etiyoloji

Demodeks, eklembacaklıların Arachnida sınıfından Acari alt sınıfının üyesidir ve bu akarlar, köpekler dâhil memelilerin çoğunun normal deri mikrobiyomunun bir parçası olarak kabul edilir (9). Köpeklerde morfolojik olarak farklı üç demodeks türü tanımlanmıştır. Bunlar *D. canis* (orta uzunlukta opistosoma), *Demodex injai* (uzun opistosoma) ve *Demodex cornei* (kısa opistosoma) olarak adlandırılmıştır (10). Bu akarlar, yağ foliküllerindeki habitatları ve solucan benzeri morfolojileri ile ilgili olarak eski Yunancadaki demo (domuz yağı) ve dex (sıkıcı solucan) isimleri birleştirilerek Demodeks adını almıştır (11). Demodeks'in dış iskeleti kitin ile kaplıdır ve üç parçadan oluşur: gnathosoma (ağızlık: oral iğne ve çift pençeler), podosoma (pençe benzeri apendisli dört çift bacak) ve opistosom (kuyruk). Erkek üreme organı podosomun dorsal tarafındadır ve dişi üreme açıklığı podosomunun ventral tarafındadır (12).



Şekil 1: *Demodex canis* 'in morfolojisi (13)

D. canis, uzun gövdeli, solucan benzeri akardır. Trapezoid baş yapısı, uzun ve biraz daha geniştir. Epimeral plakaları trapezoid şeklindedir. Karın bölgesi uzundur ve arka ucu sivridir. Dişi akarlar genellikle erkeklerden daha uzundur. Ayrıca erkek akarların boyutu çok değişken olabilir. Yetişkin dişinin toplam vücut uzunluğu 177-265 µm ve erkeğin toplam vücut uzunluğu 146-251 µm'dir (14). Demodex akarları, Arachnida sınıfının Demodicidae familyasına ait permanent parazitlerdir. Şimdiye kadar insan, köpek, koyun, kedi, domuz gibi 11 memeli türünde kıl kökleri ve yağ bezleri ve iç organları istila edebilen tanımlı 140 tür veya alt türe sahiptir (15). Tarihsel olarak, demodeks akarlarındaki türlerin belirlenmesi, morfolojik özelliklere ve akar türlerini barındıran konağa dayandırılmıştır. Son birkaç yılda, demodeks DNA'sını özel olarak çoğaltmak için PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

teknikleri geliştirilmiştir ve bunlar birkaç filogenetik çalışmada türleri ayırt etmek için kullanılmıştır (16, 35-37).

Demodeks cinsinin üyeleri arasında 16S rRNA geninin 18S rRNA genine nazaran nükleotid çeşitliliğinin beş kat daha fazla olması 16S rRNA genini kullanarak türler arasında ayırım yapmanın daha avantajlı ve daha etkili olmasını sağlamaktadır. Nükleotid çeşitliliğinde *D. canis*, *Demodex folliculorum* ve *D. brevis* gibi diğer türlerde de benzerlikler görülmektedir (17). 16S rDNA kullanılan iki çalışma, köpek derisinde iki farklı türün olduğunu belirlemiştir: *D. canis* ve *D. injai*. Bu çalışmalara göre, kısa gövdeli akar (zaman zaman *D. cornei* olarak anılır), *D. canis*'in morfolojik bir varyantıdır ve onu ikincisinden ayırmak için yeterli olmayan genetik farklılıklar bulunmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışma bu bulguyu desteklememiştir, ancak *D. canis* ve *D. cornei*'nin farklı türler olduğunu belirlemiştir. *D. canis* ve *D. injai*, farklı klinik bulgulara sahiptir ve ışık mikroskobu kullanılarak boyuta göre kolayca ayırt edilebilir (16).

2.1.Köpeklerde demodikozis

Köpeklerde demodikozis, prognostik tavsiyeye yardımcı olmak, tanı ve tedavi yaklaşımlarına rehberlik etmek için genellikle başlangıç yaşına (juvenil veya yetişkin) ve hastalığın derecesine (lokalize veya genelleştirilmiş) göre sınıflandırılır (18). Köpeklerde en sık bildirilen akar türü, kıl köklerinde, yağ bezlerinde ve yağ bezi kanallarında yaşayan *D. canis*'tir. Ayrıca, kıl köklerinde ve yağ bezlerinde de yaşayan, daha çok iatrojenik Cushing sendromu ve hipotiroidizm teşhisi konulan yetişkin köpeklerde ise *D. injai* türü de bulunmaktadır (19).

Tablo 1: Demodikozisin yaşa göre oluşumu (n=22) (1)

Yaş grupları	Demodikozisli köpek sayısı	Yüzdesi
0-1 yaş	8	36,36
1-3 yaş	7	31,82
3-5 yaş	4	18,18
> 5 yaş	3	13,64

Demodeks akarı, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde dişi köpekten yavru köpeklere kontakt deri yoluyla bulaşır (20). Köpekler de dâhil olmak üzere çoğu memelinin mikrobiyotasının bir parçası olarak kabul edilir. Normal şartlar altında, hayvanın derisinin sebumuyla beslenirler, kommensal olarak yaşıyor gibi görünürler ve sadece fırsatçı olarak patojeniktirler (21). Köpeklerde demodikozis inatçı bir dermatopatik sonuçtur. Demodeks akarlarının proliferasyonu ağırlıklı olarak kıl köklerinde meydana gelmektedir (20). Köpeklerde demodikozis, patogenezinde bütünleyici bir rol oynayan çeşitli immünolojik ve genetik bileşenleri içerdiği kabul edilen karmaşık bir enfeksiyondur

(22). Demodikozisin etiyopatogenetik mekanizmaları bilinmemektedir; bununla birlikte kanıtlar, demodikozisin CD4+T lenfositlerinin disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu işlev bozukluğu, immunsupresif, kronik enfeksiyöz-parazitik, endokrin veya neoplastik hastalıklara bağlı olara oluşan immunsupresyondan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonun ortaya çıkmasıyla *D. canis* akarlarının çoğalması kutanöz immünolojideki değişiklikleri devam ettirir. Bu değişiklikler immun sistem hücreleri ile onların apoptotik mekanizmasındaki değişiklikleri kapsar (23). Generalize demodikozisli köpeklerin T lenfositlerinde fonksiyonel immün yetmezlik eğilimi mevcuttur (13). Generalize köpek demodikozisi, muhtemelen gençlerde yetersiz beslenme veya endoparazitizm, yetişkin köpeklerde ise, kemoterapi, neoplazmalar, hipotiroidizm veya hiperadrenokortizm dahil olmak üzere genellikle altta yatan sistemik hastalık veya çeşitli nedenlerden kaynaklanan immünsupresyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilen bir hastalık formudur (24). Bazı generalize demodikozis hastalarında ise *Malassezia* ve *Staphylococcus* türleri gibi sekonder patojenlerin aşırı çoğalması ile sekonder olarak piyoderma, muhtemelen hastalıktan etkilenen köpeğin deri mikro çevresi üzerindeki immünosupresif etkiye bağlı olarak oluşur. Böyle durumlarda derinin yapısına uygun antibiyotikler ile tedavi etmek gerekmektedir (25). Etkili akarisidal tedaviye ek olarak, başarılı tedavi potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için eşzamanlı bakteriyel deri enfeksiyonu, dâhili parazitizm ve altta yatan sistemik hastalığın tedavisi yapılmalıdır (26). Genç yetişkin köpeklerde generalize demodikozisin, genetik ve immün yetmezlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Safkan köpeklerde görülme sıklığını azaltmak için generalize demodikozisli köpeklerin üretilmesinden kaçınılmalıdır. Son uluslararası tedavi kılavuzlarında ise akarididal tedavi gerektiren her köpeğin kısırlaştırılması önerilmektedir (10,26). Hayvanlarda normal faunadan patojenik aktiviteye geçişteki değişim, normal akar popülasyonundaki artışla ilişkilidir. Hayvanların derisindeki akarların sayıca artışı gerçekleştiğinde, genellikle bu durum mevcut olan deri hastalığını klinik açıdan yansıtır. Derideki bozukluğa bağlı belgelenmiş en önemli neden, kutanöz akar popülasyonundaki artışla sonuçlanan köpeklerin demodikozisidir (11).

3.Klinik bulgular

Lezyonların boyutuna göre demodikozis, lokalize veya generalize olarak sınıflandırılır. Generalize form, en şiddetli köpek deri hastalıklarından biri olmakla birlikte yeterince ve derhal tedavi edilmezse yaşamı tehdit edebilir (27). Hastalığın klinik tablosu genellikle eritem, püstüller, kabuklar, hiperkeratoz ve alopesi ile sık görülen bir komplikasyon olarak sekonder piyoderma ile ilişkilidir (22). Etkilenen köpeklerde, alopesi, eritem, papüller, kaşıntı ve

hiperkeratoz gibi semptomların bir kombinasyonu görülebilir. Bu köpeklerde baskın semptomlar kaşıntı, alopesi, eritem, papüller ve hiperkeratozdur (1).

Tablo 2: Köpeklerde kronik generalize demodikozisin klinik tablosu (n=12) (2)

Klinik bulgular	Görülme sıklığı (n=12)	Görülme yüzdesi (%)
Kaşıntı	11	91,6
Alopesi	11	91,6
Eritem	11	91,6
Papül	5	41,6
Hiperkeratoz	5	41,6

Lokalize demodikozis, hafif ve iyi huylu, kendi kendini sınırlayan yaygın bir hastalıktır ancak generalize form, deri lekeleri ile ortaya çıkar ve tedavi edilmezse yaşamı tehdit edebilen multifokal, eritemli, kısmen alopesik ve kabuklu maküllerin olduğu ilerlemiş lezyonlara neden olabilmektedir (4). Kortikosteroid veya immünosupresif ilaçlar ile tedavi edilen her köpekte demodikozis gelişimi olmadığı göz önüne alındığında, kofaktörlerin veya spesifik genetik profillerinin klinik demodikozis gelişimi için gerekli etkenler olduğu düşünülmektedir (28). *D. canis* veya *D. injai* etkenlerini belirlemek için PCR kullanımı her iki akar için de tedavi prosedürlerinin aynı olmasından dolayı klinik olarak bir fark yaratmamaktadır. Bununla birlikte, *D. injai*'yi bulmak daha zordur. Bu nedenle, taşınan akar sayısı daha düşüktür ve bazen klinik olarak uyuşan vakalar (örneğin, yağlı deri lezyonu) veya deri sıyrıklarının olmadığı durumlarda görülebilir (16). Peri-folikülit, mural folikülit ve furunküloz, demodeks akarının kıl folikülleri içindeki etkisine bağlı olarak hastalığın her iki klinik formunda da demodikozis ile gözlenen histopatolojik bulgulardır. Bununla birlikte, lezyonların ciddiyeti, piyoderma ile karakterize sekonder bakteriyel enfeksiyonun varlığına ve kapsamına bağlı olarak değişebilir (13). Demodikoziste tedavi olmaksızın klinik semptomlar gerileyebilir. Generalize demodikozis tipi daha şiddetlidir ve hatta bakteriyel sekonder enfeksiyon durumunda ölümcül olabilir. Bu durum lokalize formlardan gelişebilir veya genç ve yetişkin olmayan köpeklerde kendiliğinden ortaya çıkabilir, fakat aynı zamanda, özellikle şiddetli stres altında veya altta yatan hastalıklara sahip olan yaşlı hayvanlarda da ortaya çıkabilir (10). Kronik tedavi sonucu Demodeks akarlarının neden olduğu pododermatitis, *Staphylococcus aureus* ve *Proteus spp.* enfeksiyonları ile komplike hale gelebilmektedir (29). Alopesi, yaygın ödem, kızarıklık ve kaşıntıya bağlı kanayan püstüller gibi klinik belirtilerinin yanısıra yüz, mandibular bölge derisi, ön ayaklar, arka

ayaklar ve gövde sırtında irin oluşturan bakterilerle lezyonlar oluşturulur (30). Lenfadenopati genellikle hastalıkla ilişkilidir ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda sıkça görülmektedir. Erken generalize forma sahip bazı genç köpeklerde kendi kendine iyileşme görülse bile, hangi hayvanlarda genel durumunun daha şiddetli duruma geçeceğini klinik olarak belirlemek imkânsızdır (10). Klinik belirti ve lezyonların ağırlaşması akarların çoğalması ve deri hastalığının ilerlemesi kötü barınma şartları, yetersiz beslenme ve kontamine ortam gibi predispozan faktörlerden kaynaklanıyor olabilir (31).

4. Tanı

Hastalığın tanısı çoğunlukla mikroskop altında incelenen deri kazıntı bulgularına bağlıdır. Kıl köklerindeki akar etkisinin neden olduğu iltihaplanma ve tahriş ile dermatolojik lezyon ve belirtilerin boyutu teşhise katkıda bulunabilir (22). Derin deri kazıma, trikogram ve asetat bant teknikleri gibi geleneksel yöntemler kullanılarak demodikozis tanısının konulabileceği belirlenmiştir. Bu yöntemlerin gösterdiği yüksek hassasiyet ve özgüllük, foliküler ostiadan ekstrüzyonu kolaylaştıran yüksek düzeydeki akar istilasına bağlı olabilir (23).

Köpek demodikozisi için geleneksel altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilen derin deri kazıntısı yöntemi hayvanlarda travmatik etki göstermektedir ki bu durum hayvan sahipleri tarafından da olumsuz karşılanmaktadır (32). Trikogram ve asetat bant yöntemleri, tedavi uygulandıktan sonra tanı açısından daha az etkilidir ve terapötik izleme için yalnızca deri kazıntıları kullanılabilir (33).

Tablo 3: Üç teşhis tekniğinden izole edilen ortalama *Demodeks* akar sayısı (34)

Teşhis tekniği	Alınan örnek sayısı	Ortalama Demodeks sayısı
Deri Kazıma	20	5.45 ± 1.05
Trikogram	20	1.10 ± 0.9
Asetat bant	20	3.50 ± 0.83

Köpek demodikozisinin hızlı teşhisi için daha az invaziv, duyarlı, uygulaması kolay ve alan odaklı bir tanı yöntemi oluşturmak gerekir. Süper yapıştırıcılı baskı (SSI) yöntemi köpeklerde demodikozis için yeni, hızlı, hassas, uygulaması kolay, hayvan dostu, daha az travmatik ve alan odaklı tanı uygulamasıdır. Bu yöntem canlı demodetik akarları ve anti paraziter tedavileri izlemek için kullanılabilir (32). Diğer akar teşhis yöntemlerinden biri de eksüdanın püstüllerden veya drenaj yollarından doğrudan incelenmesidir ve bu yöntemle akarlar ortaya çıkarılabilir. Eksüdayı bir lam üzerine alarak numuneler toplanabilir, mineral yağ

kullanıldıktan sonra lamelle kapatarak mikroskopik bakı yapılabilir (8).

Klinik ortamında demodeks akarlarını tespit etmek için PCR kullanımının artıları ve eksileri araştırılmış bu testin klinik uygulama için yararlı olduğu düşünülmüştür. PCR'nin demodikozis teşhisi için standart yöntemlerin (deri kazıma, kıl örneği toplama, bant şeridi) yerini alamayacağına inanılmaktadır. Bunun nedeni ise yapılan çalışmalarda *D. canis*, klinik semptom göstermeyen normal köpeklerde PCR kullanılarak araştırılmış ve %100'ünde etkene rastlanılmıştır. Böylelikle pozitif bir PCR testinin klinik hastalıkla korelasyon gösteremeyeceği belirlenmiştir (35-37). PCR yöntemi ise bu olguda hastalıkla ilişkili yeni bir akarın veya yeni bir popülasyon oluşup oluşmadığı hakkında fikir verebilmektedir. Örnek olarak PCR, klinik semptom göstermeyen sağlıklı köpeklerde *D. injai* etkeninin görülme sıklığını veya filogenetik dağılımını belirleyebilmektedir (16).

Akut faz yanıt, lokalize demodikozisten ziyade generalize formda belirlenmiş ve generalize demodikozisli köpeklerde C-reaktif protein (CRP) ve haptoglobin (Hp)'de önemli artışlar gözlenmiştir. Generalize demodikozis formuna sahip köpeklerde albümin değerlerinde önemli değişikliklerin olmaması beklenmedik bir bulgu olmuştur, çünkü albüminin negatif bir akut faz proteini olduğu düşünüldüğünden enfeksiyon koşullarında azalması gerektiği belirtilmiştir. Albüminin, enflamasyonun teşhisi ve izlenmesinde diğer akut faz proteinlerine kıyasla daha düşük klinik değere sahip olduğu da açıklanmıştır (38).

Ektoparazitlerin beslenme alışkanlığı, çok sayıda kan parametresinin değişmesiyle sonuçlanır. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler enfestasyonun ciddiyetini teşhis etmede ve enfestasyona sahip köpeklerin kontrolünde yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, Gera ve arkadaşları, dermatolojik bozukluklarda, lökotosinlerin salınmasına ve kan dolaşımında daha fazla nötrofil salımına ve lökositoya neden olan hücre yaralanmalarına bağlı oluşabilecek yüksek nötrofil seviyelerini bildirmişlerdir (39).

Kötüleşen sağlık durumunun sonucu olarak gıda alımındaki azalma ve sistemik hastalık, kırmızı kan hücrelerinde azalmaya neden olabilir (59). Dahası, demodeks enfestasyonunun bir sonucu olarak deri protein kaybı anemiye neden olduğu gibi dokularda demodeks kalıcılığının ardından ilerlemiş antijenik stimülasyonu ve aşırı duyarlılık reaksiyonu, lökositlerin ve eozinofillerin yükselmesine neden olabilmektedir (22). Kırmızı kan hücrelerinde (RBC) ve paketlenmiş hücre hacminde (PCV) önemli bir azalma gözlenmiş, hastalarda hem beyaz kan hücrelerinde (WBC) hem de eozinofillerde kontrol verilerine kıyasla önemli artışlar kaydedilmiştir (59). Eozinofili, deri dokularının tahriş olmasına ve mast hücrelerinin histamin

salgılaması için uyarılmasına bağlı olabilir. Dolayısıyla histamin, eozinofiller için kemotaktiktir ve eozinofili gelişir (39). Ayrıca, köpeklerde yüksek globulin düzeylerinin en yaygın nedenlerinin kutanöz parazitizm ve piyoderma olduğu ve bu kutanöz paraziter hastalıklardan birinin demodikozis olduğu da bildirilmiştir (22).

Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), doğuştan gelen bağışıklık sisteminde anahtar rol oynayan bir protein sınıfıdır. Bunlar, mikroplardan türetilen yapısal olarak korunmuş molekülleri tanıyan, genellikle makrofajlar ve dendritik hücreler gibi sentinel hücreler üzerinde eksprese edilen tek geçişli zar yayılan reseptörlerdir. (40). Generalize demodikozisli köpeklerin deri lezyonlarında ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC), TLR'nin ve immüno-regülatör sitokin geninin ekspresyonundaki değişiklikler rastlanılmıştır (41). Sağlıklı olanlara kıyasla demodikozisli köpeklerde (Lokal ve Generalize) önemli ölçüde azalmış TLR4 ve TLR6 gen ekspresyonu gözlenirken TLR2 gen ekspresyonu önemli ölçüde artmıştır (9). İlk savunma hattı olarak kabul edilen doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, insan ve köpek demodikozisinde az da olsa araştırılmıştır, ancak bazı kanıtlar, kitin taşıyan organizmaların TLR ekspresyonunu artırarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisini modüle edebileceğini öne sürmüştür (42). Generalize demodikozisli köpeklerin deri lezyonlarından periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC), TLR2, TLR6, IFN- γ , TGF- β ve IL-10 genlerinin ekspresyonu QRT-PCR (Kantitatif Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile ölçülmüş, generalize demodikozisli köpeklerin periferik kan mononükleer hücrelerinde ve TLR ekspresyonunda önemli ölçüde artışa rastlanılmıştır. Sağlıklı köpeklerde ise periferik kan mononükleer hücrelerinde ve TLR ekspresyonunda önemli ölçüde azalma görülmüştür (41).

4.1.Süper yapıştırıcı baskı (SSI) yöntemi

Süper yapıştırıcı kullanılarak uygulanan bu yöntemde hastaya çok az rahatsızlık verecek şekilde aynı deri bölgesine birkaç ardışık uygulama yapma olanağı sunmaktadır. Yapıştırıcı tarafından çok az antijenik uyarı olduğundan dolayı hastalarda bu maddeyi tekrar tekrar kullandığımızda hiçbir kontakt dermatit örneği görülmemektedir. Mikroskopik incelemeler altında, bu yapıştırıcı renksiz ve yarı saydam olduğundan foliküler bakının görseliğini artırıp, akar tanıma ve izolasyonunu kolaylaştırmaktadır (11).

Süper yapıştırıcı baskı (SSI) yönteminde deri örneğini elde etmek için, seçilen bir deri lezyonu başparmak ile işaret parmağı arasında sıkıştırılarak akarlar kıl foliküllerinden ayrılır ve temiz bir mikroskop lamına alındıktan sonra slayt üzerine bir damla süper yapıştırıcı (siyanoakrilat içeren) eklenir. Hemen, süper yapıştırıcı taşıyan kaygan yüzey, sıkıca tutturulana kadar 30 saniye boyunca hafif basınçla

önceden sıkıştırılmış örnek için seçilmiş deri lezyonuna uygulanır. Ayrıca, kıl büyümesi yönünde deri lezyonundan slayt elde edilir ve SSI üzerine bir damla immersiyon yağı damlatılır. Son olarak da demodeks akarlarını saptamak için düşük büyütmede (x 10 lens) mikroskop altında incelenir (26). Yüzey biyopsisi esnasında deride gözeneklerde tıkaçlar oluşacağı gibi kullanılan süper yapıştırıcı baskı yönteminde süper yapıştırıcının toksik monomerleri akarların yaklaşık %50'sini öldürebilmektedir (43). Kutanöz lezyonlardan SSI yöntemi ile hazırlanan slaytlar ile sekonder piyoderma tanısı için rutin deri sitolojisi de eş zamanlı yapılabilmektedir. Böylelikle alınan örneklerden yapılan yaymada görülen nötrofiller ve hücre içi kokların varlığı sekonder piyodermayı doğrulayabilmektedir (41).

4.2.Asetat bant yöntemi

Bu yeni teknik ise asetat bant preparatı kullanımı ile lezyonlu deriden sıkma yoluyla yapılan örnek alımı yöntemlerini birleştirmektedir. Örnekleme için deriye yerleştirilen 10 cm'lik şeffaf asetat yapışkan bant kullanılır ve lezyonlu bölge 4-5 saniye boyunca sıkılır (16). Bant şeridi çıkarılır ve bir mikroskop lamı üzerine sabitlenir ve bir ışık mikroskobu altında incelenir. Bununla birlikte, asetat bant yöntemi ile yaklaşık 1 cm²'lik deri bölgesindeki alanda bulunan akarların sayılması, gereken terapötik uygulama çalışmaları açısından yeterli olmayabilir (32).

Bantlama tekniğinde, deri kazıma yöntemlerinden daha az demodeks akarı ve trikogram tekniğinden daha fazlası bulunur. Bantlama tekniğinde de örnekleme işleminden önce deriye masaj yapılır ve böylece dermis tabakasındaki akarlar yüzeye çıkar ve kullanılan banda bantlanır. Bantlama tekniği, deri kazıma işlemindeki gibi yapılmadığından dolayı derinin daha derinlerinde bulunan akarlar banda yapıştırılmaz. Bantlama teknikleri, kazıma tekniklerinin yerine alternatif olarak kullanılabilir. Bantlama teknikleri, *Demodex canis*'i köpeklerde deri kazıma tekniklerinden daha hassas bir şekilde izole edebilir (34). Deri sıkmalı asetat bant yöntemi, juvenil başlangıçlı generalize demodikozisi olan köpeklerin terapötik takibi açısından kullanılabilir. Deri sıkma ile asetat bant yöntemi, deri kazıma yöntemine göre avantajlar sunar; hasta için daha az travmatiktir ve deri kazıma yöntemini yapmanın çok zor olduğu veya hastayı yaralama olasılığının yüksek olduğu perioriküler veya interdijital anatomik alanlarda kullanılabilir. Deri sıkma ile asetat bant yönteminin bir dezavantajı, akarların canlı mı yoksa ölü mü olduğunun gözleminin zor olmasıdır (44). Ayrıca, asetat bant yöntemi, invitro ve invivo demodikozis modellerinin geliştirilmesi, kültür ortamındaki akarların hareketini gözlemleyerek anti-demodeks ajanlarının değerlendirilmesi gibi çalışmalar için gerekli olabilecek canlı akarları toplamada sınırlı etkiye sahiptir. Akar canlılığı ve akar türlerinin moleküler tanımlanması gereklilik kazanmıştır. Bu nedenle, köpeklerdeki demodikozisin teşhisi

için hızlı, duyarlı, basit, alan odaklı ve daha az invaziv bir tanı yönteminin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (32).

4.3. Trikogram yöntemi

Trikogram yöntemi derin deri kazıntılarında bir alternatif olarak belirlenmiş bir tekniktir. Örnek alınırken 1 cm²'lik bir alan, forseps ile kılın uzama yönünde koparılmalı ve slayt üzerine bir damla mineral veya parafin yağı içine yerleştirilmelidir. Bir lamel kullanımı, numunenin kapsamlı ve hızlı incelenmesini büyük ölçüde kolaylaştırır. Pozitif trikogram şansını artırmak için, mümkünse çok sayıda kıl (50-100) alınmalıdır. Düzgün yapıldığında, trikogramlar yüksek bir teşhis verimine sahiptir. Bununla birlikte, negatif çıkan trikogramlarda demodikozisi hemen elemek için derin deri kazıntı yöntemine başvurulabilir. Sağlıklı köpeklerde pozitif trikogramlar görülmesi de nadirdir (8). Veteriner hekimlik uygulamalarında demodikozis için hızlı, kolay ve basit teşhis teknikleri gereklidir. Teşhis hızı veteriner sağlık hizmetlerinde uygulayıcılar için iyi bir katma değer sağlar. Deri kazıma ve trikogram tekniği, demodikozis teşhisinin yaygın bir yoludur. Bu yöntemde derinin lezyonlu bölgelerinden, işaret parmağı ve başparmakla üzerindeki tüyler alındıktan sonra lamın üzerine mineral yağ dökülür. Alınan örnekler, mineral yağ damlacıklarının üzerine yerleştirilir ve ardından bir enjektör iğnesi ile yayılır ve düzleştirilir. İki lam arasında kapatılır ve ardından 400x büyütme bir ışık mikroskobu altında incelenir. Trikogram tekniğinde genellikle en az miktarda demodeks akarı bulunur (34). Bu yöntemde kıllar, forseps kullanılarak alınır ve yine bir lamel altında sıvı parafin içeren bir lama yerleştirilir ve mikroskop altında incelenir. Perioküler alandan toplanan kılların trikogram yönünden negatif çıkma olasılığı yüksektir. Trikogram yöntemi demodikozisli köpeklerin yaklaşık %50'sinde demodeks akarlarını ortaya çıkarabilir. Bu nedenle, negatif bir trikogram sonucu demodikozis olgusunu yok sayamaz aksine bu durumda derin bir deri kazıma örneği veya bir biyopsiye ihtiyaç duyulabilir (28). Bunun nedeni ise kıl koparma işlemi sırasında hala deride kalabilmesi muhtemel demodeks akarlarından kaynaklanabilir. Trikogram tekniğinde kıl kökü masajı yapılarak örnek alınımı ancak etkili olabilir ki bu da demodeks akarının en çok tercih ettiği yerdir ancak bu yolla kıl kökü üzerindeki keratin serbest kalmayabilir (34). Trikogramlar, yapışkan bant şeritleri ve eksüda mikroskobisi gibi diğer teşhis teknikleri genellikle derin deri kazıntıları yerine kullanılır çünkü bunlar hayvan için daha az travmatiktir. Bununla birlikte, trikogramlar, güvenilir bir teşhis yöntemi olarak son zamanlarda sağlıklı köpeklerde demodektik akarların yaygınlığının değerlendirilmesi için etkili olsa da deri kazıma yöntemine göre tanıda daha az hassasiyet gösterir (45).

5. Tedavi

Demodikozis için yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, bu tedavilerin kene ve kene önleyici olarak kronik kullanımı ile bunların köpeklerdeki normal kutanöz demodeks popülasyonları üzerindeki etkileri hakkında yeni endişeler ortaya çıkmıştır (21). Generalize köpek demodikozis tedavisi için güncel terapötik seçenekler arasında birçok değişken etkiye sahip ilaç yer almaktadır. Bu ilaçlardan bazıları kullanım için tescilli, bazıları ise değildir ve bazılarının potansiyel olarak ciddi yan etkileri vardır (24). Generalize demodikozis, etkili bir şekilde tedavi edilmesi çok zor bir hastalıktır. Tedavi açısından etkili sadece birkaç ilaç ve formülasyon kayıtlıdır (26). Bir durulama veya sünger ile topikal olarak uygulanan Amitraz banyosu, generalize demodikozis için birçok ülkede uzun yıllar tedavi için onaylanmıştır. İçinde amitrazın çeşitli konsantrasyonlarda ve frekanslarda uygulandığı birkaç amitraz bazlı protokol tarif edilmiştir. Verimlilik verileri değişkendir, tedavi protokolleri zaman alıcıdır ve güvenlik sorunları olabilir. Amitraz içeren topikal formülasyonlar, ya insektisit metaflumizone ya da insektisit-akarisit P pronil ve S-methoprene ile kombine edildiğinde etkinlik göstermiştir (10).

Yüksek dozlarda ivermektin, doramektin ve moksidektin dâhil olmak üzere makrosiklik laktonların günlük ile haftalık oral veya subkutan enjeksiyonlarına dayanan protokollerin değişken etki sağladığı ancak özellikle Collie ırkları gibi MDR-1 gen mutasyonları (P-glikoprotein) taşıyan köpeklerde toksisite potansiyelinin olduğu bilinmektedir (26, 46). Yüksek dozlarda kullanılan bir başka etken madde olan makrosiklik laktonun, demodeks akarlarına karşı çeşitli düzeylerde etkinlik sağladığı gösterilmiştir, ancak çoğu zaman gereken yüksek dozlar ters reaksiyonlara ve ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bazı çalışmalar ise peros olarak uygulanan izoksazolinlerin köpeklerde demodikozis tedavisinde etkinliğini bildirmiştir. Bu sistemik antiparazitik ajanların uygulama kolaylıklarının yanı sıra bir başka avantajı da tüm vücut bölgelerine ulaşabilmesidir (47). Amitraz banyosu, imidakloprid/moksidektin ilaç kombinasyonu ve yakın zamanda tescil edilmiş sarolaner etkenli çiğneme tableti ve bu ilaçların yanı sıra, fipronil/amitraz/methoprene içeren spot-on üçlü formülasyonu ile afoxolaner çiğneme tableti, enjekte edilebilir ivermektin %1 veya enjekte edilebilir moksidektin %1 ile milbemisin oksim/prazikuantel etkenli ikili kombinasyon içeren preparatlar da tedavide kullanılmaktadır (28). İnaktif Parapoxvirüs ovis D1701 suşu (İPPVO) veteriner sahada immunstimulan ilaç olarak ruhsatlanmıştır. Uygulanan türlerde lenfositlerin proliferasyonunu stimüle ettiği ve lenfositlerden antiviral interferonlar ile interleukinlerin salınımını artırdığı prospektüsünde belirtilmiştir (48). Bu özelliklere göre inaktif Parapoxvirüs

ovis D1701 suşu (IPPVO)'nun hastalığa karşı bağışıklık tepkisini değiştirerek köpeklerde generalize demodikozis tedavisini hızlandırabileceğine inanılmıştır. Böylelikle yapılan çalışmada generalize demodikozis tedavisinde amitrazın tek başına uygulanması ile amitraz + IPPVO kullanımı incelenmiş, IPPVO olmadan amitraz ile tedavi edilen köpeklerde deri kazıntılarının mikroskopik incelemesi sırasında akar sayılarındaki azalmanın amitraz+IPPVO tedavi uygulamasından sonraki akar sayılarındaki azalmasına göre daha az olduğu saptanmıştır (25).

Becskei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sarolaner'in demodeks ve otodectes akarlarına karşı etkisi aylık oral uygulamaları takiben bildirilmiştir. Bu çalışmada, sarolaner'in etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. Sarolaner'in böcekler, keneler ve uyuz akarlarına karşı kullanımı için ürün etiketindeki onaylanmış ve önerilen dozu peros 2–4 mg/kg olarak belirlenmiştir. Sarolaner ile üç aylık tedaviden sonra, vakaların % 92,9'unda parazitolojik açıdan iyileşme sağlayabilmekte ve beş aylık dozlardan sonra tüm köpeklerdeki akar sayılarında ciddi düşüşler görülmektedir (49). Six ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akar tedavisi 0, 30 ve 60. günlerde oral olarak sarolaner (2 mg/kg) ile uygulanmış ve sarolaner ile tedavi edilen köpekler için ön tedavideki akar sayımları 14 günde %97,1 ve ilk tedaviden 29 gün sonra ise %99,8 oranda azaldığı belirtilmekle birlikte daha sonraki sayımlarda hiçbir canlı akar tespit edilmemiştir (47).

Fluralaner, eklem bacaklılarda γ -aminobütirik asit ve L-glutamat kapılı klorür kanallarında seçici inhibisyon gerçekleştiren izoksazolin parazitisit sınıfına ait yeni, uzun etkili bir sistemik insektisit ve akarisit preparattır (50). Tek doz oral fluralaner, *D. canis* dâhil olmak üzere köpeklerde çeşitli akar türlerine karşı oldukça etkilidir. Topikal olarak uygulanan fluralanerin yeni bir formülasyonu da mevcuttur (51). Son zamanlarda, yeni bir böcek öldürücü/akarisit sınıfı olan izoksazolinler, böcek ve kenelere karşı çok iyi bir etkinlik göstermiştir. Beugnet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu gruba ait bir molekül olan fluralaner'in köpeklerin demodikozisine karşı etkinliği gösterilmiştir (10). Immediato'nun yaptığı bir çalışmada fluralaner etkenli bir prerapatın çiğneme tabletlerinin doğal olarak edinilmiş generalize demodikozisli köpeklerde tek bir oral uygulamasının deri lezyonlarının boyutunda ve şiddetinde azalma sağladığı gözlenmiştir (28). Fluralanerin, çiğnenebilir veya spot-on formülasyonları, 25-56 mg/kg doz oranında tek bir uygulamayı takiben 12 haftalık bir süre boyunca generalize köpek demodikozisinden etkilenen köpeklerde parazitolojik ve klinik bir tedavi sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir (52).

Tablo 4: Fluralaner ile oral tedaviyi takiben generalize demodikozisli köpeklerde akar sayısındaki değişiklikler ve klinik belirtileri (33)

Uygulama günü	Akar sayısı (geometrik ortalama)	Etki yüzdesi	Klinik belirtilerde azalma ve kılların yeniden uzaması (%)
0.gün	496	-	-
28.gün	5,6	98,9	50-90
56.gün	0	100	> 90
84.gün	0	100	> 90
112.gün	0	100	> 90

Afoksolaner, aylık olarak uygulanan başka bir izoksazolin grubu preparattır. Köpekleri pire ve kenelere karşı korur (14, 53). Minimum 2,5 mg/kg dozda uygulanmaktadır ve karşılaştırmalı çalışmalarda pire ve kenelere karşı bir defalık daha yüksek dozda (25 mg/kg) uygulanan fluralanere kıyasla üç aylık uygulamanın da benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir (54). Başka bir çalışmada ise köpeklerde *D. canis*'in neden olduğu generalize demodikozisin tedavisi için afoksolaner veya afoksolaner+milbemis oksim etken maddeli çiğneme tabletlerinin etkinliğini değerlendirmek için çok merkezli bir saha denemesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında afoksolaner veya afoksolaner+milbemis oksim etken maddeli preparatların aylık uygulamalarının, köpeklerde generalize demodikozis tedavisi için uygun ve güvenilir bir çözüm sunduğu bildirilmiştir (10).

Çok merkezli klinik saha çalışmaları, afoksolanerin hem tek başına hem de milbemis oksim ile kombinasyon halindeki aylık oral uygulamalarının, köpeklerde demodeks akarlarının sayısında ve demodikozisin klinik belirtilerinde hızlı ve önemli bir azalma sağladığını göstermiştir (47,55,56).

6.Korunma

Bazı araştırmacılara göre, konakçı bağışıklık sistemi akar popülasyonlarının kontrolünden sorumludur. Konakçının bağışıklık sistemi, bu akarların varlığını tespit edip tolere ediyor gibi görünmesinin yanısıra akar çoğalmasında üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu da bilinmektedir. Bu sistem ise bir enflamatuar tepki oluşmadan akar sayılarını düşük tutmaktadır (56-58). Ayrıca, yağ bezleri kıl kökleri için bariyer görevi görerek mikrobiyal girişi daha derin katmanlara ulaşmasını engelleyen sebümü salgılar (4). Demodeks akarları, keratinositlerden toll-benzeri reseptör-2 (TLR2) tarafından tanınır ve bu yolla doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkmaktadır (56). Doramektin, ivermektin ile karşılaştırıldığında daha düşük bir klirens, daha düşük dağılım hacmi ve muhtemelen daha yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir ve bu nedenle doramektin daha uzun süreli önleyici etkiye sahip olabilir (1). Çiğneme tableti olarak bir kez uygulanan fluralaner etkili preparat ise köpeklerdeki Demodex spp. akarların tedavisini izleyen 12

hafta boyunca etkisini sürdürmektedir. Çiftleşme döneminde, gebelik döneminde veya emzirme dönemindeki köpeklerde güvenle kullanılır. Buna bağlı olarak, doğum sonrası yeni doğan yavrularına kadar ve sonraki nesillerde bu tarz uygulamaların *Demodex spp.* bulaşmasına karşı etkili bir profilaktik müdahale olduğunu kanıtlayabilir ve demodikozisin önlenmesine ve kontrolüne yardımcı olabilir (50). Köpeklerde sık sık genç dönemde demodikozisin ortaya çıkmasında belirli ırklarda ve etkeni taşıyan kardeş olan yavrularda büyük olasılıkla kalıtsal bir temel bulunmaktadır (8). Farklı araştırma grupları, köpeklerdeki demodikozisin patogenezi aydınlatmayı amaçlayan çalışmalara yatırım yapmış olsa da, konakçı bağışıklık sisteminin klinik belirtileri tetiklemedeki önemli rolünü anlamak için hala yetersiz veri vardır ve üreme yönetimi, hastalığın kontrolü açısından hala etkili bir yöntemdir (50). Pire ve kene gibi ektoparazitlerin önlenmesine duyulan ihtiyaç uzun vadede demodikozisin nüksetmesini ve hatta hastalığın görülme sıklığını azaltabilir. İzoksazolün grubu ilaçlar demodikozise yatkın genç köpeklerde tedavide önleyici etki gösterebilir. Bu durumla ilgili demodikozise yatkınlık gösteren ırklarla uzun vadeli epidemiyolojik araştırma yapılması da gerekmektedir (55). Köpeklerin demodikozisini önlemek ve yönetmek için yeni ve daha etkili stratejiler geliştirmek, ancak hastalık biyolojisinin daha kapsamlı bir anlayışa ulaştıktan sonra mümkün olacak gibi görünmektedir. Bu nedenle, köpeklerdeki demodikozisin genetiği ve immünolojisi ile ilgili son araştırmaları ve bunların hastalığın yönetimi üzerindeki olası etkilerini tüm hastalık modellerinde gözden geçirilmesi önem kazanmıştır (51).

7.Sonuç

Köpeklerdeki demodikozis olgusu ile ilgili son zamanlarda geliştirilen teşhis ve tedavi metotları farklı yaklaşımlar içermesine karşın etkin sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu metotların yanısıra demodeks varlığı tespit edilen dişi köpeklerin üremesi mümkün oldukça kısırlaştırma yoluyla kontrol altına alınabilir ve bu sayede demodeks akarlarının bir sonraki jenerasyona aktarımı engellenebilir. Ayrıca, Demodeks türlerinin derinin doğal florasında bulunabilmesi ve etkenlerin konağın bağışıklık durumuna göre aktif veya pasif halde olabilmesi hastalığın sürekli olarak taranması ve klinik yönden takip edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Kaynaklar

1. Sharma P, Wadhwa DR, Katoch A, Sharma A. Epidemiological, clinico-haematological and therapeutic studies on canine demodicosis. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research* 2018; 7: 109–113.
2. Maravi P, Tiwari A, Shukla PC, Baghel RPS, Singh B, et al. Therapeutic management of chronic generalized demodicosis in dogs. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2018; 6: 1867-1869.
3. Gazi U, Ozkan AT, Mumcuoğlu KY. Immune mechanisms in human and canine demodicosis: A review. *Parasite Immunology* 2019; 41: e12673.
4. Manu M, Unnikrishnan K, Bora M. Efficacy of combination of orally administered ivermectin (Neomac) and topically applied amitraz (RIDD® solution) against generalized demodicosis in dog. *The Pharma Innovation Journal* 2019; 8: 38-41.
5. Nunez CM, Waisburd SG, Cordero AM, Gonzalez VB, Cardenas RH, et al. First report of the use of afoxolaner/milbemycin oxime in an African pygmy hedgehog (*Atelerix Albiventris*) with demodicosis caused by *Demodex canis* identified by molecular techniques. *Journal of Exotic Pet Medicine* 2019; 29:128-130.
6. Maden M, Er C, Kav K, Özdemir Ö. İngiliz pointer ırkı bir köpekte *Demodex canis* kökenli atipik dermatitis olgusunun başarılı sağaltımı. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2012; 18: 1073-1077.
7. Scott DW. Canine demodicosis. *Australian and New Zealand College of Veterinary Scientists Dermatology Chapter Science Week Proceedings* 12-13, 2013, Australia.
8. Mueller RS, Rosenkrantz W, Besignor E, Karas-Tecza J, Paterson T et al. Diagnosis and treatment of demodicosis in dogs and cats. *Veterinary Dermatology* 2020; 31: 4–e2.
9. Kumari P, Nigam R, Choudhury S, Singh SK, Yadav B, et al. *Demodex canis* targets TLRs to evade host immunity and induce canine demodicosis. *Parasite Immunology* 2018; 40: e12509.
10. Beugnet F, Halos L, Larsen D, De Vos C. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite* 2016; 23: 1-8.
11. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of *Demodex mites*: challenges and solutions. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016; 30: 764–775.
12. Lam NSK, Long XX, Griffin R, Chen MK, Doery JCG. Can the tea tree oil (Australian native plant: *Melaleuca alternifolia* Cheel) be an alternative treatment for human demodicosis on skin? *Parasitology* 2018; 145:1510–1520.

13. Sousa VRF, Gasparetto ND, Almeida APF. Clinical and immuno-pathology aspects of canine demodicosis. Pacheco GAB, Kamboh AA.eds. In: Parasitology and Microbiology Research. Croatia: IntechOpen, 2020; pp. 1-13.
14. Vladimirovna MT. Two morphologically distinct forms of *Demodex mites* found in dogs with canine demodicosis from vladivostok, Russia. Acta Veterinaria-Beograd 2017; 67: 82-91.
15. Zhao YE, Wang ZH, Xu Y, Xu JR, Liu WY, et al. Cloning and sequence analysis of chitin synthase gene fragments of *Demodex mites*. Journal of Zhejiang University Science B (Biomedicine & Biotechnology) 2012; 13: 763-768.
16. Mueller R, Shipstone M. Update on the diagnosis and treatment of canine demodicosis. Advances in Veterinary Dermatology. Volume 8. Part 7. Proceedings of the Eighth World Congress of Veterinary Dermatology Bordeaux, France, 2016.
17. Sastre N, Francino O, Curti JN, Armenta TC, Fraser DL, et al. Detection, prevalence and phylogenetic relationships of *Demodex spp* and further skin prostigmata mites (acari, arachnida) in wild and domestic mammals. Public Library of Science One 2016; 11: 1-20.
18. O'Neill DG, Turgoose E, Churh DB, Brodbelt DC, Hendrics A. Juvenile-onset and adult-onset demodicosis in dogs in the UK: prevalence and breed associations. Journal of Small Animal Practice 2020; 61: 32–41.
19. Janczak D, Ruszczak A, Kaszak I, Golab E, Barszcz K. Clinical aspects of demodicosis in veterinary and human medicine. Medycyna Weterynaryjna 2017; 73: 265-271.
20. Deepak D, Chaudhary K, Yadav S, Das AK, Patel PK, et al. Clinical investigation and therapeutic management of canine demodicosis with doramectin: a case study. Journal of Entomology and Zoology Studies 2018; 6: 1012-1015.
21. Zewe CM, Altet L, Lam ATH, Ferrer L. Afoxolaner and fluralaner treatment do not impact on cutaneous demodex populations of healthy dogs. Veterinary Dermatology 2017; 28: 468–e107.
22. Salem NY, Abdel-Saeed H, Farag HS, Ghandour RA. Canine demodicosis: hematological and biochemical alterations. Veterinary World 2020; 13: 68-72.
23. Sgarbossa RSAS, Sechi GV, Pacheco BD, Lucina SB, Paulo MR, et al. The epidemiological and clinical aspects of *Demodex injai* demodicosis in dogs: a report of eight cases. Semina: Ciencias Agrarias 2017; 38: 3387-3394.
24. Chávez F. Case Report of Afoxolaner Treatment for Canine Demodicosis in Four Dogs Naturally Infected with *Demodex canis*. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine 2016; 14: 123-127.
25. Pekmezci D, Pekmezci GZ, Guzel M, Cenesiz S, Gurler AT, et al. Efficacy of amitraz plus inactivated *Parapoxvirus Ovis* in the treatment of canine generalised demodicosis. Veterinary Record 2014; 174: 556.
26. Mueller RS, Bensignor E, Ferrer L, Holm B, Lemarie S, et al. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. Veterinary Dermatology 2012; 23: 86-e21.
27. Perego R, Spada E, Foppa C, Proverbio D. Critically appraised topic for the most effective and safe treatment for canine generalised demodicosis. BMC Veterinary Research 2019; 15: 1-7.
28. Immediato D. Suspected calcinosis cutis and demodicosis, secondary to an exogenous steroid administration in a dog with hypoadrenocorticism. Frontiers in Medical Case Reports 2020; 1: 1-11.
29. Kitaa JMA, Abuom TO, Gitonga P, Muraya J. Chronic pododemodicosis in a Great Dane. A Journal of The Kenya Veterinary Association 2012; 36: 1-4.
30. Udainiya S, Tiwari A, Singh B, Raikwar A, Sheikh AA, et al. Therapeutic management of complicated Demodicosis: A case report. The Pharma Innovation Journal 2018; 7: 751-752.
31. Kumar A, Kumar A, Sinha RK, Tiwary R, Kumari N. Clinical management of frustrating canine generalized demodocosis in a female germansephard dog: a case report. The Pharma Innovation Journal 2018; 7: 634-636.
32. Singh SK. Superglue slide impression (SSI) method: a novel diagnostic application for canine demodicosis. Experimental and Applied Acarology 2019; 79: 387–393.
33. Djuric M, Matic NM, Davitkov D, Glavinic U, Davitkov D, et al. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular-level confirmation. Parasites & Vectors 2019; 12: 270.
34. Suartha NI, Nainggolan WM, Sidjabat YR, Restiati NM. The Comparison of scraping, trichogram, and taping techniques for diagnosis of demodicosis in dog. Jurnal Veteriner Maret 2018; 19: 85-90.
35. Ravera I, Altet L, Francino O, Bardagi M, Sánchez A, et al. Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. Parasitology Research 2011; 108: 305–308.
36. de Rojas M, Riazzo C, Callejón R, Guevara D, Cutillas C. Molecular study on three morphotypes of *Demodex mites* (acarina: demodicidae) from dogs. Parasitology Research 2012; 111: 2165-2172.
37. Sastre N, Ravera I, Villanueva S, Altet L, Bardagi M, et al. Phylogenetic relationships in three species of canine demodex mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. Veterinary Dermatology 2012; 23: 509–e101.

38. Martinez-Subiela S, Bernal LJ, Tvarijonavičiute A, Garcia-Martinez JD, Tecles F, et al. Canine demodicosis: the relationship between response to treatment of generalised disease and markers for inflammation and oxidative status. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 72–e24.
39. Kumar P, Shekhar S. Occurrence of dermatological disorders and haemato-biochemical alteration, treatment of demodicosis in dogs. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 2020; 8: 126-132.
40. Hansson GK, Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25: 1085-1087.
41. Soman SP, Singh SK, Kumari P, Choudhury S, Singh A, et al. Quantification of immuno-regulatory cytokine and toll-like receptors gene expression in dogs with generalized demodicosis. *Veterinary Parasitology* 2020; 280: 109063.
42. Ravera I, Ferreira D, Gallego LS, Bardagí M, Ferrer L. Serum detection of IgG antibodies against *Demodex canis* by western blot in healthy dogs and dogs with juvenile generalized demodicosis. *Research in Veterinary Science* 2015; 101: 161–164.
43. Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. Methods for extraction and ex-vivo experimentation with the most complex human commensal, *Demodex spp.* *Experimental and Applied Acarology* 2020; 80: 59–70.
44. Barillas OF, Bajwa J, Guillot J, Arcique AJM. Comparison of acetate tape impression, deep skin scraping, and microscopic examination of hair for therapeutic monitoring of dogs with juvenile generalized demodicosis: a pilot study. *Canadian Veterinary Journal* 2019; 60: 596–600.
45. Pereira AV, Pereira SA, Gremião IDF, Campos MP, Ferreira AMR. Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Australian Veterinary Journal* 2012; 90: 448–450.
46. Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, Louw ML, Louw JP, et al. Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate® (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 447–455.
47. Six RH, Becskei C, Mazaleski MM, Fourie JJ, Mahabir SP, et al. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex spp.* and *Otodectes cynotis*. *Veterinary Parasitology* 2016; 222: 62–66.
48. Coşkun D. Veteriner Destek Tedavi: *Tarantula cubensis* alkalik ekstraktı, inaktif *Parapoxvirus ovis* ve *Corynebacterium cutis* lizati. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2017; 10: 30-37.
49. Becskei C, Cuppens O, Mahabir SP. Efficacy and safety of sarolaner against generalized demodicosis in dogs in European countries: a non-inferiority study. *Veterinary Dermatology* 2018; 29: 203–e72.
50. Fourie JJ, Meyer L, Thomas E. Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis. *Parasites & Vectors* 2019; 12: 1-5.
51. Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerroth AR, et al. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/ moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasites & Vectors* 2015; 8: 1-7.
52. Petersen I, Chiummo R, Zschiesche E, Karas Tecza J, Rapti D, et al. European field assessment of the efficacy of fluralaner (Bravecto®) chewable and spot-on formulations for treatment of dogs with generalized demodicosis. *Parasites & Vectors* 2020; 13: 1-7.
53. Halos L, Lebon W, Chalvet-Monfray K, Larsen D, Beugnet F. Immediate efficacy and persistent speed of kill of a novel oral formulation of afoxolaner (NexGard™) against induced infestations with *Ixodes ricinus* ticks. *Parasites & Vectors* 2014; 7: 1-4.
54. Beugnet F, Liebenberg J, Halos L. Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* and *Dermacentor reticulatus*. *Veterinary Parasitology* 2015; 209: 142–145.
55. Lebon W, Beccatti M, Bourdeau P, Brement T, Bruet V, et al. Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard® and NexGard Spectra®) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasites & Vectors* 2018; 11:506.
56. Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 2014; 25: 427–e65.
57. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 26: 19-28.
58. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2004; 18: 440–444.
59. Reddy BS, Kumari KN, Sivajothi S. Haemato-biochemical findings and thyroxin levels in canine demodicosis. *Comparative Clinical Pathology* 2015; 24: 287-290.