

Kısa Dönem Değişmeli Takvim Probiyotik Sağaltımıyla Atopik Dermatitli Köpeklerde Kaşıntı Giderilebilir mi?

Could Short-Term Altered Calendar Probiotic Treatment Relieve Itching in Dogs with Atopic Dermatitis?

Kerem URAL^a, Mehmet GÜLTEKİN^a, Hasan ERDOĞAN^a, Songül ERDOĞAN^a, Gizem GÜL^a, Elif TÜRK^a

^aAydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, değişmeli takvim probiyotik sağaltımı (Dtps)'nin kaşıntılı köpeklerde antipruritik amaçla kullanımının araştırılması olarak belirlendi. **Gereç ve Yöntemler:** Atopik dermatitli köpeklerin ayırıcı tanısında; a) In vitro alerjen spesifik IgE konsantrasyonları, b) Favrot kriterleri, c) CADESI-04 (Köpeklerde Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi-04 no.lu bülten) skorlaması, d) Derin deri kazıntısı, sitolojik muayene, e) Dermatoskopik değerlendirme gerçekleştirildi. Olgularımızda kaşıntının skorlanması için geliştirilmiş (adapte edilmiş) gözlemsel analog ölçek kullanıldı. **Bulgular:** Dört farklı probiyotik küri (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 (BB 12) birer haftalık periyodlarla kullanılarak yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede, kaşıntı skoruna ilişkin aralık değerleri sağaltım öncesinde 5-10, sonrasında ise 0-3 arasında belirlendi. **Sonuç:** Kısa dönem Dtps ile, kaşıntılı köpeklerde antipruritik etkinliğin sağlanabileceği öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Değişmeli takvim probiyotik sağaltımı; atopi; köpek

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to investigate the use of altered calendar probiotic treatment (Acpt) in itchy dogs for antipruritic purposes. **Material and Methods:** In the differential diagnosis of dogs with atopic dermatitis a) In vitro allergen specific IgE concentrations, b) Favrot criteria, c) CADESI-04 (bulletin of atopic dermatitis prevalence and severity index-04 in dogs) scoring, d) Deep skin scraping, cytological examination, e) Dermatoscopic evaluation. In our cases, developed (adapted) observational analog scale (ruler) was used to score pruritus. **Results:** Four different probiotic cures (1st week *Lactobacillus rhamnosus* GG, 2nd week *Enterococcus faecium* + *Lactobacillus acidophilus* + *Bacillus coagulans*, 3rd week *Enterococcus faecium* and 4th week vitamin D3 + *Bifidobacterium animalis* subsp. Lactis (BB 12) with 1 week periods. Interval values for pruritus scores were 5-10 before treatment and 0-3 after treatment with short-term Dtps. **Conclusion:** It might be suggested that short term Acpt should hasten antipruritic efficacy to dose of pruritic dogs.

Keywords: Commutative calendar probiotic treatment; atopy; dog

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi bünyesinde yer alan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniği, son beş yıl içerisinde 400'ün üzerinde dermatoloji vakası ile karşılaşmaktadır. Kaşıntı; lezyonel bölgede kaşınma hissi doğuran (tetikleyici unsurlara ilişkin) ve bunun engellenmesine yönelik belirebilen, deri ya da başka sistemik hastalıkların herhangi bir çeşidine ilişkin istenmeyen bir duygu durumu olarak

tanımlanmaktadır.¹⁻⁶ Fizyolojik duruma ait bir davranış gibi beliren kaşıntı, mekanik uyaranlarla ya da ağrı duyumuna eşlik edecek şekilde epidermal duyuşal nöronal ağda değişikliklerle ilişkilidir.⁷ Atopik dermatit (AD)'li köpeklerde öne çıkan baskın klinik bulgu olan kaşıntının üstesinden gelinmelidir.^{8,9}

Probiyotik ve/veya prebiyotiklerin AD'de (alerjik hastalıklarda) uygulanmasına ilişkin, giderek artan

Correspondence: Gizem GÜL
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: gzmvet93@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 10 Sep 2019 **Received in revised form:** 11 Feb 2020 **Accepted:** 18 Feb 2020 **Available online:** 20 Feb 2020

2146-8850 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sayıda araştırma şekillenmektedir. Anılan hastalığın etiopatogenezine yönelik olarak sızıntılı bağırsak, intestinal disbiyozis, beyin-bağırsak-deri eksenine ait hipotezler öne sürülmektedir.^{10,11} İlgili hipoteze göre; mikrobiyal maruziyetin en yoğun olduğu ve erken immün uyarının önde gelen bileşeni bağırsağın ve ilişkide olduğu mikrobiyotanın farklılaşması AD ile bağlantılıdır.¹² Normal bağırsak mikrobiyomunun (öbiyozis) değişmesi, AD'de bilinen unsurdur.^{13,14} Atopik çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının değişebileceği, probiyotiklerin farklı suşlarının oral ya da başka yollarla verilmesi ile mikrobiyotanın restore olduğu ve T yardımcı hücrelerin [Th 1/Th 2] dengesinin düzenlenebileceği bildirilmektedir. Alerjik bozukluklarda risk gelişiminin Th1/Th2 dengesinin gecikmesi ve/veya düzenlenememesi ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır.^{15,16} Yukarıda sözü edildiği üzere AD'li çocuklarda sağlıklılara oranla bifidobakterlerin azaldığı, *Clostridium*'ların ise arttığı belirlenmiştir.¹⁷ Probiyotik uygulamaları ile sözü edilen dengenin sağlanabileceği öne sürülmektedir.^{18,19}

Bu çalışmada, AD'li köpeklerde kaşıntının, kısa vadede çözümüne yönelik olarak değişmeli takvim probiyotik sağaltımı (Dtps)'nin etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada, 28914 sayılı 15.02.2014 tarihli Resmî Gazete'de yer alan Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik baz alınmış olup; deneysel olmayan klinik veteriner hekimliği uygulamalarında etik kurul onayına gerek olmadığından ve hasta sahiplerinden "hasta sahibi onam formu" alındığından çalışma retrospektif değerlendirmeye dayanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kapsamında farklı ırklardan, yaşları 3-12 arasında değişen, her iki cinsiyetten toplam 11 köpek yer almıştır. Köpeklerin tamamının, daha önce farklı klinikler tarafından glukokortikoid, siklosporin gibi immünsüpresan ajanlar ile sağaltım denemesi geçmişlerinin olduğu, ancak kalıcı ve başarılı bir sonuç alınmadığı hasta sahiplerinden öğrenildi. Söz konusu hastaların tümünün, Dtps'ye başlamadan en az 2 hafta önce diğer sağaltımları terk ettiği belirlendi. AD'li köpeklerin hipoalerjenik mama ile beslendiği tespit edildi.

AD'li köpeklerin ayırıcı tanısında ön koşul olarak; a) In vitro alerjen spesifik immünglobulin IgE konsantrasyonlarının belirlenmesi (Polycheck alerji testi ile 20 farklı alerjene karşı), b) Favrot kriterlerinin baz alınması, c) Köpeklerde Atopik Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi [Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)]-04 no.lu bülten skorlaması ile eritem, likenifikasyon (kronikleşen hastalık tablosunda kriter), ekskoriyasyon ve/veya alopesi gibi lezyonların 12 farklı anatomik lokalizasyonda 20 bölgeden 0-3 arası skorlama (0-Hiç yok, 1-Hafif, 2-Orta dereceli ve 3-Şiddetli); genel toplamda 20x 3x3=180 en yüksek skor, d) Derin deri kazıntısı, sitolojik örnekleme ile izolasyon ve identifikasyon (sekonder etiyolojik nedenlerin eliminasyonu ve çalışma koşullarına uygunluğun belirlenmesi), e) Dermatoskopik muayene (3 Gen Inc. Kaliforniya ABD ile akıllı telefon uygulaması vb.) ile gerçekleştirildi.

Çalışma kapsamına alınan köpeklerde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında muayene edildiği ilk tarihte 'Uluslararası Hayvanlarda Alerjik Hastalıklar Komitesi' [International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)] tarafından belirlenen kaşıntı seviyesine yönelik skor şiddeti:

--hafif: 2,0-3,5;

--orta dereceli: 3,6-5,5

--şiddetli: 5,6-10

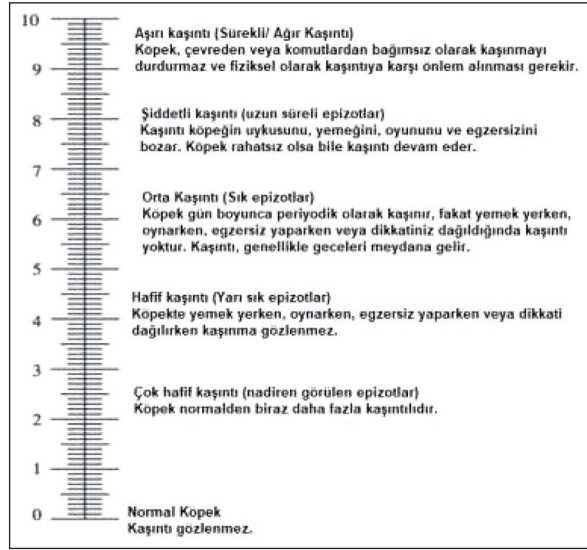
olarak belirlendi.²⁰

Olgularımızda, kaşıntının skorlanması için geliştirilmiş (adapte edilmiş) gözlemsel analog (10 cm uzunluğunda ve her 2 cm'de bir kelime tanımlamalarını içeren ölçek) kullanıldı (Şekil 1).²¹

Çalışma kapsamına alınan olgularda Dtps'ye ait iş zaman çizelgesi Şekil 2'de görülmektedir.

SAĞALTIM UYGULAMALARI

Dört farklı ticari probiyotik kürü (1. hafta *Lactobacillus rhamnosus* GG, 2. hafta *Enterococcus faecium*+*Lactobacillus acidophilus*+*Bacillus coagulans*, 3. hafta *E. faecium* ve 4. hafta vitamin D3+Bifidobacterium animalis subsp. Lactis (BB 12) birer haftalık periyodlarla oral yolla kullanıldı (Şekil 2).



ŞEKİL 1: Köpeklerde kaşıntı skorlamasına yönelik cetvel.

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışma kapsamına alınan AD'li köpeklerde Dtps protokollerine ait demografik veriler; uygulanan probiyotiklerin içerikleri ve dozajları ile beraber Tablo 1'de görülmektedir. Olgu görselleri Resim 1, Resim 2, Resim 3'te gösterildi.

KAŞINTI SKORLAMASI

AD'li köpeklerde Dtps protokolü ile hasta sahipleri tarafından kayıt altına alınan kaşıntı skorları, sağaltım öncesi, tüm olgular bazında (5-10 arasında seyrederken, sağaltım sonrası 0-3 seviyelerine geriledi (Şekil 3). Hasta sahibi memnuniyeti, olguların davranışsal gözlemleri doğrultusunda sağaltım sonrası muayenede daha hareketli, çevreye karşı daha ilgili oldukları gözlemlendi.

CADESI-04 SKORLAMASI

Sağaltım öncesi 37-165 arası saptanan CADESI-04 skorları, sağaltım sonrası 4. haftanın sonunda 19-76 aralığında belirlendi. Analizler için akıllı telefon uygulamasından (Hills's atopy indeks) yararlanıldı.

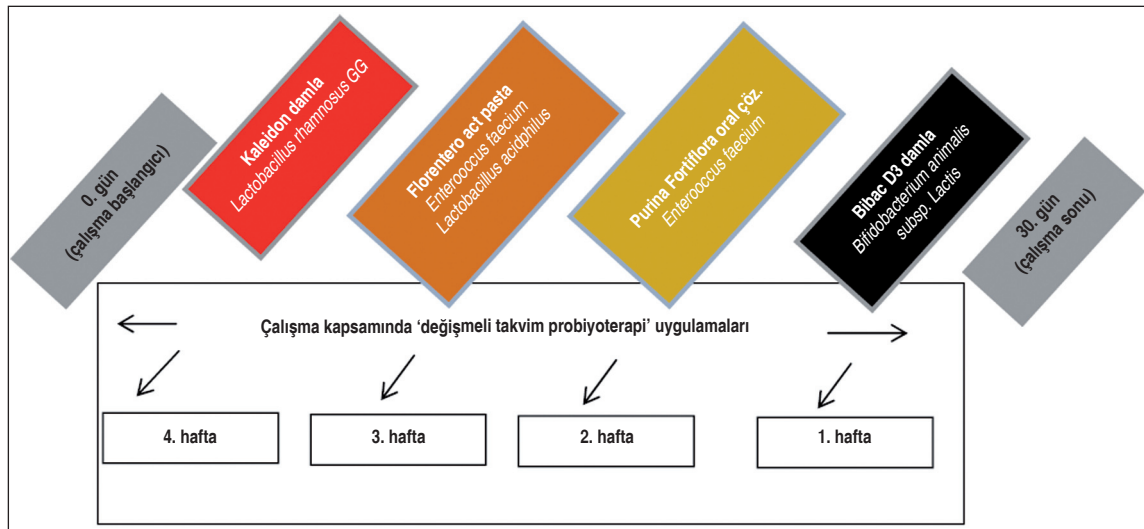
OLGULARDA SIRASIYLA SAĞALTIM ÖNCESİ

Dermatoskopik Analizler

AD'li köpeklerde, taniya yönelik destekleyici unsurlardan biri olan dermatoskopik muayeneye ait eriler Resim 3, Resim 4, Resim 5'te görülmektedir.

Polycheck Alerjen Spesifik -In Vitro IgE Analizi

Polycheck in vitro alerjen spesifik test (Polycheck®, Almanya, lokal distribütör RDA Grup) ile alerjen spesifik IgG testi uygulandı.²²



ŞEKİL 2: Çalışma kapsamına alınan ve FMT uygulanan AD'li köpeklerde analizlere ait iş zaman çizelgesi.

TABLO 1: Değişmeli takvim probiyotik sağaltımına ait protokoller.

Çalışma kapsamında Dtps protokollerine ait veriler		
I. hafta	Kaleidon damla® (İbrahim Ethem, Menarinin Group)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (6 damla/günlük oral)
II. hafta	Florentero act pasta (Candioli)	Fruktooligosakkarit, mannan oligosakkarit, <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bacillus coagulans</i> ile bazı vitaminlerin kombinasyonu (her 3.5 kg canlı ağırlık için 1 mL oral günde bir kez)
III. hafta	Fortiflora® oral toz (Nestle Purina)	<i>E. faecium</i> ile bazı vitaminlerin ve iz elementlerin kombinasyonu (1 poşet oral)
IV. hafta	Bibac D3® damla (Chr. Hansen A/S)	Vitamin D3+ <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> (BB 12) (6 damla oral yolla günde bir kez)

Dtps: Değişmeli takvim probiyotik sağaltım.

On bir olgunun yedisinde her iki ev tozu akarına (*Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus*) karşı şiddetli; ikisinde pire (*Ctenocephalides*) ile ot karışımına; birinde çavdar polenine karşı hafif şiddette; diğer 1 olguda ise depo akarına karşı şiddetli IgE reaksiyonu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Güncel literatür eşliğinde, bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen nöroendokrin moleküllerin varlığı “bağırsak-deri eksenine” ait bir ispat niteliğindedir.^{23,24} Elde edilen bulgular doğrultusunda; bağırsak mikrobiyomunda şekillenen kompozisyonel ya da proporsiyonel farklılıkların birbirlerinden ayrı ve yaygın nörotransmitter/nöromodülatörlerin şekillenmesine yol açtığı, bunun da AD hastalığının şiddeti ve semptomların varlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.²⁵⁻²⁷ Son sözü edilen mediyatörlerin AD'nin patofizyolojisinde anahtar rol oynayan deri bariyer disfonksiyonu ile immün sistem disregülasyonunu etkilediği muhakkaktır. Çalışmamız kapsamına alınan olgularımızda sağaltım öncesi 37-165; sağaltım sonrası 4. haftanın sonunda 19-76 aralığında beliren CADESI-04 skorları, klinik bulguların Dtps ile gerilediğine dair bir belirti idi.

Bağırsak mikrobiyomu; gerek direkt gerekse indirekt mekanizmalarla “bağırsak-deri eksenini” etkileyebilmektedir.²⁸ Bağırsak mikrobiyomunda yer alan bazı bakterilerin ürettiği triptofan deride kaşıntı hissi uyandırırken, *Lactobacillus* türleri ile *Bifidobacterium* türleri tarafından üretilen gama-aminobütirik asit (GABA) deride kaşıntı hissiyatını inhibe etmektedir.^{23,24,28,29}



RESİM 1: Akut atopik dermatit atağı. Çene altı ve ön ayaklarda belirgin eritem, alopesi ve eskoriyasyon. Olgunun herhangi bir sağaltım uygulanmadan hemen öncesinde kaşıntı skoru 9.



RESİM 2: Ev tozu akarlarına karşı şiddetli IgE reaksiyonu saptanan atopik dermatitli olgumuzda herhangi bir sağaltım uygulamasında bulunulmadan hemen önce (0. gün) kaşıntı davranışına bağlı olarak (skor 10) ve sağaltımın bitişiyle (4. hafta) beraber kaydedilen görüntüde, kaşıntının 3 seviyesine (hafif) indiği gözlemlendi.

Bu çalışmada, baş yazarın ulusal veteriner literatürüne kattığı şekli ile “değişmeli takvim probiyotik sağaltımı (Dtps)” çalışma kapsamına alınan AD'li olgularda elde edilen bağırsak biyoçeşitliliğiyle, olası disbiyozisin önüne geçilmesi ve bağırsak

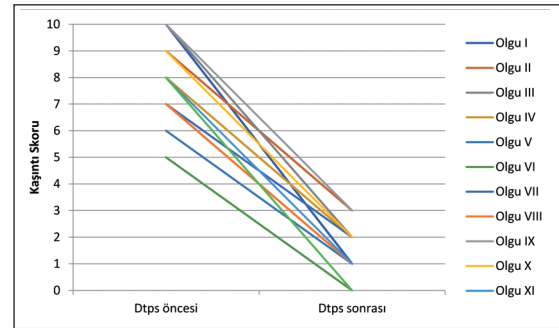


RESİM 3: Kaşıntı skor 5 iken (0. gün sağaltım öncesi), sağaltım sonrası skor 0 olarak (kaşıntıdan arı) belirlenen atopik dermatitli olgu.

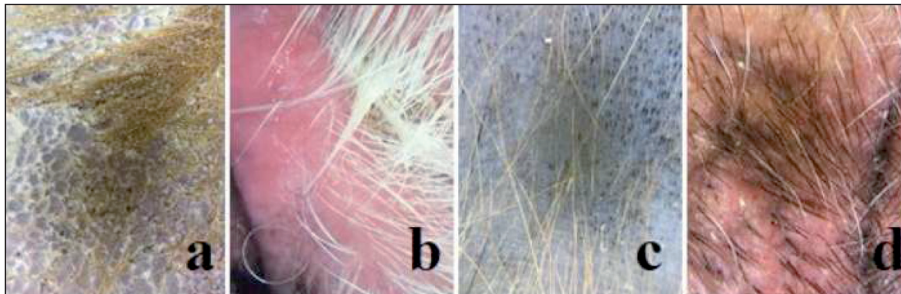
restorasyonunun sağlanması ile ilişkilendirilebilir.^{30,31} Tamamen doğal metodoloji ve yalnızca Dtps (geleneksel olarak yaygın kullanılan kortikosteroidal vb. diğer immünsupresif başka hiçbir moleküler ajana ihtiyaç ve gereksinim duyulmaksızın) ile kaşıntı skorlarında 0. güne kıyasla elde edilen gerileme (ve klinik iyileşme) yukarıda sözü edilen -deride kaşıntı hissiyatını artıran- triptofan seviyelerinin azaltılmış olması ile ilişkilendirilebilir.²³ Yine bir başka önemli

açıklama olarak çalışma kapsamında; Dtps protokolü içerisinde yer alan *L. rhamnosus* GG ile *B. animalis* BB tarafından üretilen GABA'nın, deride kaşıntı hissiyatını inhibe etmesi göz önünde bulundurulmalıdır.^{23,24,28,29}

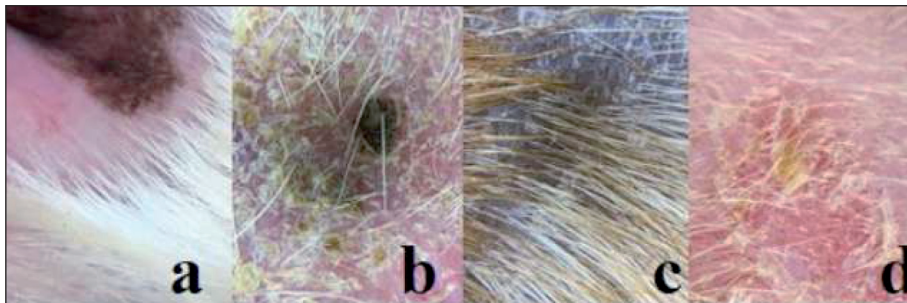
Nitekim bunu destekler mahiyette Dtps öncesi 11 olgumuzun 10'unda kaşıntı skorları şiddetli iken; Dtps sonrası 6 olguda kaşıntı skoru hafif, diğer olgularda 2-3 arasında seyretmekte idi (Resim 1, Resim 2, Resim 3, Resim 4, Resim 5).³²⁻³⁶ Hasta sahibi memnuniyeti açısından yaptığımız kısa sözlü değerlendirmede, gerek hayvan refahı gerekse sahipleri açısından Dtps protokolü olumlu değerlendirildi.



ŞEKİL 3: Atopik dermatitli köpeklerde kaşıntı skoruna ait değişmeli takvim probiyotik sağaltımı (Dtps) öncesi ve sonrası çizgi grafik.



RESİM 4: Atopik dermatitli farklı olgularda DL4 Dermatoskopik görünüm a) Likenifikasyon, alopesi ve ekfoliyasyon, b) Akut eritem ile yaygın alopesi, c) Komedon (kıl foliküllerinin ostiumları tıkalı) ve alopesi, d) Eritem ile hafif komedon.



RESİM 5: Atopik dermatitli 4 farklı köpekte DL4 Dermatoskopik görünüm a) Akut eritem, b) Ekskoriyasyona eşlik eden yaygın deskuamasyon ile vezikül oluşumu, c) Ekskoriyasyon ve alopesi, d) Epidermal kollaret ve ekfoliyasyon.

Probiyotik seçiminde metodolojik yaklaşım sergilenebilir. Diyet, mikrobiyota, oluşagelen/açığa çıkan metabolitler, olası disbiyozis, sağlıklı kontrollere göre AD vb. hastalığı bulunan köpeklerde; gastrointestinal biyoçeşitliliğin azalması, yerleşik mikrobiyotada bozulmaya bağlı olarak bağırsakta fonksiyonel bütünlüğün ve immün sistem regülasyonunun değişimi gibi faktörlerin yanında ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma meydana gelebilmektedir.³⁷⁻⁴³ Anılan bu hastalığın sağaltımında öne çıkan toprak bazlı probiyotikler (*Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii*, *Bacillus indicus*, *Bacillus licheniformis*, *E. faecium*, *Clostridium butyricum*), içerisinde veteriner müstahzarı olan iki preparat *E. faecium* SF 68® NCIMB (Fortiflora Canine Probiotic complement, Nestle Purina Pet Care Company, St Luis MU, ABD ile Florentero act pasta, Candioli, Beinasco, İtalya) bu çalışma kapsamındaki olgularda 1'er hafta tercih edilmiştir.⁴⁴ İkinci ticari ürün aynı zamanda *Lactobacillus* grubunu da içeren bir simbiyotik olmak üzere, her 2'si de 1'er hafta (kısa dönem) tercih sebebi olmuş, biyoçeşitliliğin tek tip probiyotik lehine dönmesi engellenmeye çalışılmıştır. Bağırsakta olması gereken biyoçeşitliliğin, tek tip ya da kombine probiyotikler (ve/veya simbiyotikler) ile tamamen karşılanması mümkün olmadığından (her tür probiyotığın rafta ticari formüle edilmiş hâlde mevcut olmayışı -en azından hâlihazırda-) probiyoterapinin biyoçeşitliliği desteklemek bağlamında değişmeli takvim ile yapılması hâlinde uygun olabilecektir. Tüm bu sebeplerden ötürü, bu çalışmada kısa dönem ve Dtps tercih sebebi olmuştur.

Çalışmamız kapsamında doğabilecek soru işaretlerinden biri, uygulanan probiyotiklerin canlılıklarını gastrointestinal kanalda koruyup koruyamamaları hususudur. Bu konuda tereddütler doğsa da, probiyotiklerin (özellikle de bu çalışma kapsamında yer verilen 2 farklı ticari formülasyonda yer alan *E. faecium*'a yönelik) sağkalım karakteristikleri, gerek in vivo gerekse in vitro ortamlarda araştırılmakta; düşük çevresel pH (gastrik pasaja benzer), safra asitlerinin varlığı, mukus adezyonu oral uygulama sonrası köpeklerin dışkısında canlı bakterilerin varlığı gibi faktörler öne çıkmaktadır. Genel değerlendirmede yararlı etki için probiyotiklerin canlılığını korumasının önemli olup

olmadığı, veyahuda sadece DNA'larının yeterli olup olmadığı tam açıklığa kavuşturulamamıştır.⁴⁵⁻⁴⁹ Elde edilen bazı kanıtlar, cansız probiyotik bakterilerin bile konakçıda immün modülasyonu başlattığı yönündedir.⁵⁰ Bunun dışında, birden çok suş içeren formülasyonlarda bu suşlar arası etkileşimin olduğu, deneysel çalışmalarda rodent ya da insanlarda sinerjistik etkileşimin saptandığı belirtilmektedir.⁵¹ Bu çalışmada 4 farklı Dtps protokolünden birinde, multi suş kombinasyonunun sinerjik etkileşimde bulunduğunu öne sürmek mümkündür.

Diğer yandan, uygulanan farklı formülasyonlar (likit-sıvı, kapsül, pasta, yemek porsiyonu içerisine karıştırılan oral toz vb.) veya potansiyel probiyotiklerin doğal kaynaklarının etkinlikleri detaylı olarak karşılaştırılmasa da çiğ et ile beslenme, protein kaynağının değiştirilmesi (tavuktan ete geçiş vs.) ya da prebiyotik katkılarının hepsinin fekal mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkileşimde olduğu bilinmektedir.⁵² Küçük hayvan hekimliğinde üzerinde en çok çalışılan ve araştırma gerçekleştirilen *E. faecium* probiyotik suşu total fekal ve serum IgA seviyelerinde artışa neden olduğundan, özellikle genç köpeklerde spesifik immün yanıtta artışa ve genel sağlık durumu üzerine yararlı etkilere neden olabilmektedir.⁵³ Bu çalışmada, 4 farklı kombinasyondan ikisinde yer alan toprak bazlı bir probiyotik *E. faecium* yine kısa dönem uygulamada kaşıntının azaltılmasına (olası immün yanıtta artışa katkı ile) fayda sağlamış olabilir.

Bu çalışmada, kısa dönem Dtps ile AD'de şekillenen kaşıntının azaltılması/ortadan kaldırılmasına yönelik sağlanan etkinlik, probiyotiklerin alerjik hastalıklarda kullanımına ilişkin olarak i) Bağırsak mikrobiyomunun stabilizasyonu sayesinde yangısal süreci modüle etmesi, ii) Bağırsak permeabilitesini düzenlemesi, iii) Enteral entijenlerin degrade edilmesini sağlaması, iv) İntestinal IgA yanıtını yönetmesi süt emme döneminde oral yolla kullanılması (*Lactobacillus johnsonii* 1) ile AD gelişimini engellemesi, v) Monositler ve lenfositler tarafından üretilen sitokinlerin modüle edilmesi (bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin), vi) Bağırsakta salınan pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin dengelenmesi gibi tüm faktörler ile ilişkili olabilir.⁵⁴⁻⁵⁸

SONUÇ

Sonuç olarak Dpts AD'li köpeklerde kısa dönem kullanımda kaşıntıyı kesmeye yönelik önemli bir sağaltım modülü olabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi

bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kerem Ural; **Tasarım:** Kerem Ural; **Denetleme/Danışmanlık:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Analiz ve/veya Yorum:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Kaynak Taraması:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Makalenin Yazımı:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Eleştirel İnceleme:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk; **Malzemeler:** Kerem Ural, Mehmet Gültekin, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Gizem Gül, Elif Türk.

KAYNAKLAR

- Spradley JM, Davoodi A, Cartens MI, Cartens E. Effects of acute stressors on itch- and pain related behaviors in rats. *Pain*. 2012;153(9):1890-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Andoh T, Gotoh Y, Kuraishi Y. Milnacipran inhibits itch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(2):199-202. [Crossref] [PubMed]
- Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M. Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. *J Neurophysiol*. 2010;104(1):271-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Helmchen C, Palzer C, Münte TM, Anders S, Sprenger A. Itch relief by mirror scratching. A psychophysical study. *PLoS One*. 2013;8(12):e82756. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kim K. Neuroimmunological mechanism of pruritus in atopic dermatitis focused on the role of serotonin. *Biomol Ther (Seoul)*. 2012;20(6):506-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):64-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol*. 2011;22(2):121-31. [Crossref] [PubMed]
- Hill PB, Lo A, Eden CA, Huntley S, Morey V, Ramsey S, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec*. 2006;158(16):533-9. [Crossref] [PubMed]
- Olivry T, Baeumer W. Treatment of itch in dogs: a mechanistic approach. *Vet Dermatol*. 2017;8:63-70. [Crossref]
- Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1538-46.e6. [Crossref] [PubMed]
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1075-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy*. 1998;53(46 Suppl):20-5. [Crossref] [PubMed]
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434-40. [Crossref] [PubMed]
- West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):43-53. [Crossref] [PubMed]
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-18. [Crossref] [PubMed]
- Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(3):295-304. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(5):420-7. [Crossref] [PubMed]
- Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):280-6. [Crossref] [PubMed]
- Vernocchi P, Del Chierico F, Fiocchi AG, El Hachem M, Dallapiccola B, Rossi P, et al. Understanding probiotics' role in allergic children: the clue of gut microbiota profiling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):495-503. [Crossref] [PubMed]
- Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol*. 2007;18(5):301-8. [Crossref] [PubMed]
- Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24(5):479-e114. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ural K, Erdoğan H, Gültekin M. Allergen specific IgE determination by in vitro allergy test in head and facial feline dermatitis: a pilot study. *Ankara Univ Vet Fak Derg*. 2018;65(4):379-86. [Crossref]
- Jin UH, Lee SO, Sridharan G, Lee K, Davidson LA, Jayaraman A, et al. Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol Pharmacol*. 2014;85(5):777-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]

24. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701-12. [Crossref] [PubMed]
25. Penders J, Stobbering EE, Thijs C, Adams H, Vink C, van Ree R, et al. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(12):1602-8. [Crossref] [PubMed]
26. Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(6):770-6. [Crossref] [PubMed]
27. Lee E, Lee SY, Kang MJ, Kim K, Won S, Kim BJ, et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):91-2.e1. [Crossref] [PubMed]
28. Yokoyama S, Hiramoto K, Koyama M, Ooi K. Impairment of skin barrier function via cholinergic signal transduction in a dextran sulphate sodium-induced colitis mouse model. *Exp Dermatol*. 2015;24(10):779-84. [Crossref] [PubMed]
29. Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One*. 2011;6(7):e22665. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Ural K. Dermatitli köpeklerde fekal mikrobiyota transplantasyonu ile sağaltım: Derinin altında, bağırsakların içerisinde gastroentero-dermatolojiye açılan kapılar. 2. Uluslararası, 13. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi, Ankara. 2019. p.6-9. [Link]
31. Ural K. A new era under dermatology in small animal veterinary medicine: 'gut-brain-skin axis'-II. International VETEXPO-2019 Veterinary Sciences Congress, İstanbul 2019. 57. [Link]
32. Al-Asmakh M, Zadjali F. Use of germ-free animal models in microbiota-related research. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(10):1583-8. [Crossref] [PubMed]
33. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(3):171-84. [Crossref] [PubMed]
34. Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Moriichi K, Tanabe H, et al. Heat-killed body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2235-50. [Crossref] [PubMed]
35. Peng Y, Li A, Yu L, Qin G. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: a systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(4):292-8. [Crossref] [PubMed]
36. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):217-26. [Crossref] [PubMed]
37. Craig JM. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *J Vet Med Sci*. 2016;2(2):95-105. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Ferreira DF. [Sisvar: a guide for its Bootstrap procedures in multiple comparisons]. *Ciênc. Agrotec*. 2014;38(2):109-12. [Crossref]
39. Suchodolski JS, Dowd SE, Wilke V, Steiner JM, Jergens AE. 16S rRNA gene pyrosequencing reveals bacterial dysbiosis in the duodenum of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012;7(6):e39333. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504(7480):446-50. [Crossref] [PubMed]
41. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323-33. [PubMed]
42. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis-back to the future? *Gut Pathog*. 2011;3(1):1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. De Clerck E, Rodríguez-Díaz M, Vanhoutte T, Heyrman J, Logan NA, De Vos P. *Anoxybacillus contaminans* sp. nov. and *Bacillus gelatini* sp. nov., isolated from contaminated gelatin batches. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004;54(Pt 3):941-6. [Crossref] [PubMed]
45. Lauková A, Stropfiová V, Ouwehand A. Adhesion properties of enterococci to intestinal mucus of different hosts. *Vet Res Commun*. 2004;28(8): 647-55. [Crossref] [PubMed]
46. Lauková A, Simonová M, Stropfiová V, Styriak I, Ouwehand AC, Várady M. Potential of enterococci isolated from horses. *Anaerobe*. 2008;14(4):234-6. [Crossref] [PubMed]
47. Stropfiová V, Lauková A, Ouwehand AC. Selection of enterococci for potential canine probiotic additives. *Vet Microbiol*. 2004;100(1-2): 107-14. [Crossref] [PubMed]
48. Marciňáková M, Simonová M, Stropfiová V, Lauková A. Oral application of *Enterococcus faecium* strain EE3 in healthy dogs. *Folia Microbiol (Praha)*. 2006;51(3):239-42. [Crossref] [PubMed]
49. Kant V, Gopal A, Pathak NN, Kumar P, Tandan SK, Kumar D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Immunopharmacol*. 2014;20(2):322-30. [Crossref] [PubMed]
50. Zhang J, Lindsay R, Schweiger A, Steele M. The impact of an intense summer cyclone on 2012 Arctic sea ice retreat. *Geophys Res Lett*. 2013;40(4):720-6. [Crossref]
51. Baillon S, Van Diepen E, Prettyman R, Redman J, Rooke N, Campbell R. A comparison of the effects of snoezelen and reminiscence therapy on the agitated behaviour of patients with dementia. *Int J Geriatr Psych*. 2004;19(11):1047-52. [Crossref] [PubMed]
52. Beloshapka AN, Dowd SE, Suchodolski JS, Steiner JM, Duclos L, Swanson KS. Fecal microbial communities of healthy adult dogs fed raw meat-based diets with or without inulin or yeast cell wall extracts as assessed by 454 pyrosequencing. *FEMS Microbiol Ecol*. 2013;84(3):532-41. [Crossref] [PubMed]
53. Benyacoub J, Bosco N, Blanchard C, Demont A, Philippe D, Castiel-Higouenc I, et al. Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defences. *Benef Microbes*. 2013;5(2):129-36. [Crossref] [PubMed]
54. Pessi T, Isolauri E, Sütas Y, Kankaanranta H, Moilanen E, Hurme M. Suppression of T-cell activation by *Lactobacillus rhamnosus* GG-degraded bovine casein. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(2):211-8. [Crossref] [PubMed]
55. Sudo N, Sawamura SA, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*. 1997;159(4): 1739-45. [PubMed]
56. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol*. 2009;48(2): 126-41. [Crossref] [PubMed]
57. Sawada J, Morita H, Tanaka A, Salminen S, He F, Matsuda H. Ingestion of heat-treated *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents development of atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):296-303. [Crossref] [PubMed]
58. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]