

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI
DR-2024-0043

ATOPIK DERMATİTLİ KÖPEKLERDE BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASI ANALİZLERİ İLE
'BEYİN-BAĞIRSAK-DERİ EKSENİ ODAKLI'
KLİNİK PERSPEKTİFTEN YAKLAŞIM

CANSU BAKIRDAĞ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kerem URAL

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF-23008 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Cansu BAKIRDAĞ tarafından hazırlanan ‘‘Atopik Dermatitli Köpeklerde Bağırsak Mikrobiyotası Analizleri ile ‘Beyin-Bağırsak-Deri Eksenini Odaklı’ Klinik Perspektiften Yaklaşım’’ başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

26.06.2024

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

Üye: Doç. Dr. Songül ERDOĞAN, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Cemalettin AYVAZOĞLU, Ardahan Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Canberk BALIKÇI, Urfa Harran Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan no’lu Yönetim Kurulu kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora tez alışmam sũresince desteğini her zaman hissettiğim, tecrũbeleriyle bana bu sũrete yol gũsteren sayın danışmanım Prof. Dr. Kerem URAL'a ok teŐekkũr ederim. Ayrıca bu sũrete bana desteklerini esiremeyen ve yardıma ihtiyaım olan her anda desteklerini gũrdũęũm sayın hocam Do. Dr. Hasan ERDOğAN ve eŐi Do. Dr. Songũl ERDOğAN'a ok teŐekkũr ederim. Tez dũnemim boyunca manevi olarak desteğini esirgemeyen meslektaŐım Dr. Vet. Hek. Nurcan ŞAHİN'e destekleri ve sabrı iin ok teŐekkũr ederim.

Son olarak eŐim Gũkhan BAKIRDAğ'a alışmam sũresince gũstermiŐ olduğu anlayıŐı, sabrı ve destekleri iin sonsuz teŐekkũr ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Atopik Dermatit Nedir?	2
2.2. Atopik Dermatitin Patofizyolojisi.....	3
2.2.1. Genetik.....	3
2.2.2. Çevre.....	4
2.2.3. Epidermal Bariyer Disfonksiyonu	5
2.2.4. Bağışıklık Düzensizliği.....	7
2.2.5. Kutanöz Mikrobiyomun Disbiyozu	9
2.2.6 Gıda Alerjisi.....	12
2.3. Atopik Dermatitin Klinik Bulguları.....	12
2.4. Atopik Dermatitin Tanı Yöntemleri	15
2.5. Atopik Dermatitin Tedavi Yöntemleri.....	17
2.6. Bağırsak Mikrobiyotasının Dermatolojik Hastalıklarla İlişkisi.....	22
2.7. Mikrobiyom Analiz Yöntemleri	24
2.8. Köpeklerde Bağırsak Mikrobiyotası ve Disbiyozis.....	25

2.9. Bağırsak Mikrobiyotası ve Atopik Dermatit	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Gereç.....	32
3.1.1. Cihazlar.....	32
3.1.2. Hayvan Materyali	34
3.2. Yöntem	34
3.2.1. Polycheck Test İçeriği	35
3.2.1.2 Polycheck Alerji Testinin Uygulanışı.....	38
3.2.2. Mikrobiyota Analizleri	39
3.2.2.1. MiDOG Mikrobiyal Test ve Çalışma Prensibi	40
4. BULGULAR.....	43
4.1. İn Vitro Polycheck Test Sonuçları.....	43
4.2. Bağırsak Mikrobiyotası Analiz Sonuçları	45
4.3. Olgulara Ait Görseller	56
4.4. İstatistiksel Analizler	60
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	73
EKLER	Error! Bookmark not defined.
Ek 1. Onam Formu	Error! Bookmark not defined.
Ek 2. Etik Kurul Raporu	Error! Bookmark not defined.
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	Error! Bookmark not defined.
ÖZ GEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CADESI	: Köpeklerde Atopik Dermatit Kapsam ve Şiddet İndeksi
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FMT	: Fekal mikrobiyota transplantasyonu
FOS	: Fruktooligosakarit
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAS	: Gözlemsel analog kaşıntı skalası
IFN- γ	: İnterferon Gamma
IgE	: Immunoglobulin E
IL	: İnterlökin
ITS	: Dahili kopyalanmış aralayıcı
JK	: Janus Kinaz
kU/L	: Litre başına kilo birim
MCP	: Monosit kemoattractan protein
mL	: Mililitre
μL	: Mikrolitre
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
rRNA	: Ribozomal RNA
RNA	: Ribonükleik asid
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SCFA	: Kısa zincirli yağ asitleri
SIBO	: İnce Bağırsakta Aşırı Bakteri Çoğalması
TARC	: Timus ve aktivasyonu düzenlenmiş kemokin

Th	: T yardımcı hücre
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
qPCR	: Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Atopik dermatite neden olan çevresel etkenler ve etkilenen bölgeler.....	2
Şekil 2. Lezyonsuz atopik derinin histopatolojisi.....	6
Şekil 3. Lezyonlu atopik derinin histopatolojisi	6
Şekil 4. Sağlıklı köpeklerin derisinde farklı bölgelerde tanımlanan en yaygın bakteri filumları ve familyaları.....	10
Şekil 5. Alerjik ve sağlıklı köpeklerde derinin belirli bölgelerinde yoğunlaşmış bakteriyel filumlar ve familyaların karşılaştırılması	10
Şekil 6. Atopik dermatitli ve sağlıklı köpeklerin deri mikrobiyomunda bölgeler arası bakterilerin (16S) yoğunluğu	11
Şekil 7. Atopik dermatitli ve sağlıklı köpeklerin deri mikrobiyomunda bölgeler arası mantar etkenlerinin yoğunluğu	11
Şekil 8. Atopik dermatitli ve sağlıklı köpekler için filum düzeyinde mikrobiyota bileşimi. .	29
Şekil 9. Alerjik ve sağlıklı köpekler arasındaki bakteriyel cins farklılıkları.....	30
Şekil 10. Filum bazında bağırsak mikrobiyota kompozisyonu. Yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile 26 köpeğe ait bağıl bolluğun sunumu.....	45
Şekil 11. Aile bazında bağırsak mikrobiyota kompozisyonu. Yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile 26 köpeğe ait bağıl bolluğun sunumu.....	46
Şekil 12. Hasta ve sağlıklı gruplara ait mikrobiyotada toplam bağıl bolluğun sütun grafiği .	54
Şekil 13. Hasta ve sağlıklı gruplara ait mikrobiyotada zenginliğin sütun grafiği	54
Şekil 14. Hasta ve sağlıklı gruplara ait mikrobiyotada eşitliğin sütun grafiği	55
Şekil 15. Sağlıklı ve hasta hayvanlarda Bakterioidetes/Firmicutes oranına ait pasta grafik ...	55
Şekil 16. Atopik dermatitte bağırsak ve deri mikrobiyomları arasındaki etkileşimin mekanizmaları	65

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Köpek atopik dermatitinde deride değişen derecelerde hiperpigmentasyon (A) ve likenifikasyon (B)	13
Resim 2. Atopik dermatitli 4 yaşındaki Labrador av köpeğinin şiddetli kaşıntı ve ikincil enfeksiyonların varlığındaki ilk hali	13
Resim 3. Atopik dermatitli Labrador av köpeğinin tedaviden sonraki hali	14
Resim 4. Staffordshire Bull Terrier’de kaşıntılı erken evre atopik dermatit	14
Resim 5. Alman çoban köpeğinde kronik atopik dermatit	14
Resim 6. Atopik Boxer ırkı köpekte intradermal alerji testi	16
Resim 7. Doğrudan mukozaya, dil altına ve çevresine dil altı immünoterapi uygulaması	22
Resim 8. Ayırıcı tanıda kullanılan oftalmoskop ve otoskop	33
Resim 9. Dermatolojik muayenede kullanılan Wood Lambası.....	33
Resim 10. Dermatolojik muayenede kullanılan 3Gen Dermatoskop	33
Resim 11. Polycheck alerji testi formu	36
Resim 12. Polycheck Alerji Testi.....	37
Resim 13. MiDOG Mikrobiyal Test için toplanan örnek numune.....	39
Resim 14. MiDOG Mikrobiyal Test için toplanan örnek numuneler	40
Resim 15. Perioküler bölgede krut, kabuklanma, hiperpigmentasyon ve hafif eritemin görüldüğü 1.olgu	56
Resim 16. Patilerde renk değişikliklerinin görüldüğü 2.olgu.....	56
Resim 17. Sirkumskript, multifokal, alopesik ve eritamatöz tutulumun görüldüğü 3.olgu ...	57
Resim 18. Baş boyun bölgesi dermatiti ve periauriküler alopesinin görüldüğü 4.olgu	57
Resim 19. Eritem ve kaşıntıya bağlı ekskoriyasyonun görüldüğü 5.olgu.....	58
Resim 20. Abdominal bölgede hiperpigmentasyon, sekonder <i>Malassezia</i> invazyonu ve likenifikasyonun (kronik atopik dermatit) görüldüğü 6.olgu.....	58
Resim 21. Pati etrafında krut ve alopesinin görüldüğü 7.olgu	59
Resim 22. Perioküler bölgede eritemin görüldüğü 8.olgu	59
Resim 23. Boyun bölgesinde multifokal ve eritamatöz lezyonların görüldüğü 9.olgu.....	60

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Köpeklerde atopik dermatit gelişimi ile ilişkili olabilecek şüpheli çevresel faktörler	5
Tablo 2. Köpek atopik dermatitinde rol oynayan sitokinler ve kemokinler	8
Tablo 3. Köpeklerde atopik dermatit için favrot kriterleri.....	15
Tablo 4. Atopik dermatitli ırklarda lezyonların görülme olasılığı daha yüksek olan bölgeler ve klinik özellikleri	16
Tablo 5. Atopik dermatit tedavisine ilişkin 2010 ICADA (International Committee on Allergic Diseases of Animals) kılavuzundan temel öneriler	17
Tablo 6. Köpek atopik dermatitinin tedavisi için kanıta dayalı ilaç önerileri.....	18
Tablo 7. Atopik dermatit tedavisinde terapötik ajanlar	19
Tablo 8. Çalışma kapsamına alınan köpekler	34
Tablo 9. Polycheck testinin tespit ettiği etkenler ve alerjenlerin geleneksel isimleri	35
Tablo 10. Alerjenlere spesifik IgE konsantrasyon değerleri (kU/L) ve seviyeleri	37
Tablo 11. Polycheck testi istatistik sonuçları.....	43
Tablo 12. Sağlıklı hayvanların tür bazında mikrobiyom sonuçları.....	47
Tablo 13. Atopik dermatitli köpeklerin tür bazında mikrobiyom sonuçları	50
Tablo 14. Hasta ve sağlıklı hayvanlara göre grupların ortalama ve standart hata değerleri	53

ÖZET

ATOPIK DERMATİTLİ KÖPEKLERDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ANALİZLERİ İLE 'BEYİN-BAĞIRSAK-DERİ EKSENİ ODAKLI' KLİNİK PERSPEKTİFTEN YAKLAŞIM

Bakırdağ C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Köpeklerde meydana gelen inflamatuvar deri hastalıkları arasında yer alan köpek atopik dermatiti en yaygın olarak çevresel alerjenlere karşı yönlendirilen, İmmünoglobulin E antikorları ile ilişkili karakteristik klinik özelliklere sahip, inflamatuvar ve kaşıntılı alerjik deri tutulumu ile seyretmektedir. Çok sayıda çalışma astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıkların gelişiminin, bağırsak mikrobiyal çeşitliliği ve bileşimindeki değişikliklerle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Enterik hastalıkların gelişimine genellikle kutanöz lezyon belirtileri eşlik eder ve bu durum bağırsak ve derinin birbirlerini etkileyebileceği anlamına gelmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyal değişikliklerini hedeflemek atopik dermatitli hastalarda bağışıklık tepkilerini düzenlemek ve kutanöz sağlığı iyileştirmek için bir alternatif olabilmektedir. Disbiyozun daha iyi anlaşılması için deri ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki etkileşimi takip etmek ve yeni terapötik yaklaşımlara ışık tutmak önem arz etmektedir. Atopik dermatite neden olan alerjen etkenlerin yanı sıra mikrobiyota değişikliklerinin de atopiden müzdarip köpeklerde değişikliklere yol açtığı ve hastalıkla direkt ilişkili olduğunun gösterilmesi çalışmamızın ana hedefi olmuştur.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine atopik dermatit ön tanısı (kaşıntı, alopesi, kabuklanma, kepeklenme, hiperpigmentasyon, vb.) anamnezi ile getirilen farklı yaşta, her iki cinsiyetten köpekler oluşturdu. I. grupta Favrot kriterleri doğrultusunda atopik dermatit bulunan köpekler (n=14), II. grupta ise sağlıklı köpekler (atopik dermatit ya da başka herhangi bir hastalığı bulunmayan) (n=12) olarak 26 köpek yer aldı. Olgularda ilişkin hastalıklara yönelik epidermal korneometrik analizleri de içeren detaylı laboratuvar analizleri gerçekleştirildi. Tüm gruplardaki köpeklerde 20 farklı alerjene spesifik IgE düzeyleri *in vitro* Polycheck alerji testi ile belirlendi. Mikrobiyota analizleri toplanan dışkı

örnekleri gerekli koşullarda saklanıp, MiDOG® Hepsi Bir Arada Mikrobiyal Test kullanılarak yeni nesil DNA dizileme testi ile yurtdışı hizmet alımı şeklinde gerçekleştirildi. Elde edilen parametrelerin hesaplanması ve karşılaştırılmasında uygun istatistiksel yöntemler kullanıldı.

Bulgular: Filum bazında mikrobiyota kompozisyonu sonuçlarında atopik dermatitli köpeklerde yüzdesel anlamda *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'nın sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bunun aksine sağlıklı grupta ise *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Fusobacteria*'nın atopik dermatitli köpeklerin olduğu gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Aile bazında atopik dermatitli hayvanlarda *Actinomycetaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Streptococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Campylobacteraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* üyeleri sağlıklı hayvanlardan sayısal anlamda daha yüksekken sağlıklı hayvanlarda ise *Coriobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* familyaları hasta hayvanlardan daha yüksek olarak görüldü. Sağlıklı hayvanların tür bazında mikrobiyom sonuçlarında en çok görülen türler arasında *Fusobacteriales* familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteriler, *Peptoclostridium* sp34341, *Porphyromonas cangingivalis*, *Corynebacterium amycolatum* ve *Corynebacterium jeikeium* yer aldı. Atopik dermatitli köpeklerin tür bazında mikrobiyom sonuçlarında ise görülen türler arasında *Megamonas funiformis*, *Pseudomonadales* ve *Fusobacteriales* familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteriler, *Corynebacterium amycolatum*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Campylobacter helveticus*, *Corynebacterium lactis*, *Bacteroides plebeius*, *Prevotella copri*, *Fusobacterium mortiferum* ve *Blautia hansenii* saptandı.

Sonuç: Analizleri yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklar bulundu. Mikrobiyota analizlerinin atopik dermatit ile olan yakın ilişkisi gelecek tedavi yöntemlerine ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Atopik Dermatit, Beyin-Bağırsak-Deri, Köpek, Mikrobiyom, Mikrobiyota.

ABSTRACT

A 'BRAIN-GUT-SKIN AXIS FOCUSED' CLINICAL PERSPECTIVE APPROACH WITH INTESTINAL MICROBIOTA ANALYZES IN DOGS WITH ATOPIC DERMATITIS

Bakırdağ C. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Department of Veterinary Internal Medicine, PhD Thesis, Aydın, 2024.

Objective: Canine atopic dermatitis, which is among the inflammatory skin diseases occurring in dogs, is most commonly directed against environmental allergens and progresses with inflammatory and pruritic allergic skin involvement with characteristic clinical features associated with Immunoglobulin E antibodies. Numerous studies have shown that the development of allergic diseases such as asthma and atopic dermatitis is closely related to changes in gut microbial diversity and composition. The development of enteric diseases is often accompanied by signs of cutaneous lesions, meaning that the gut and skin can affect each other. Therefore, targeting gut microbial changes may be an alternative to regulate immune responses and improve cutaneous health in patients with atopic dermatitis. To better understand dysbiosis, it is important to follow the interaction between the skin and gut microbiome and shed light on new therapeutic approaches. The main goal of our study was to demonstrate that microbiota changes, as well as allergenic factors that cause atopic dermatitis, cause changes in dogs suffering from atopy and are directly related to the disease.

Materials and Methods: The animal material of our study consisted of dogs of both sexes and of different ages, brought to the Small Animal Clinic of the Faculty of Veterinary Medicine, Aydın Adnan Menderes University, with a preliminary diagnosis of atopic dermatitis (itching, alopecia, crusting, dandruff, hyperpigmentation, etc.) anamnesis. Group I included dogs with atopic dermatitis in line with Favrot criteria (n=14), and Group II included 26 dogs, healthy dogs (without atopic dermatitis or any other disease) (n = 12). Detailed laboratory analyzes including epidermal corneometric analyzes were performed for the relevant diseases in the cases. IgE levels specific to 20 different allergens in dogs in all groups were determined by the *in vitro* Polycheck allergy test. Microbiota analyzes were

carried out by storing the collected fecal samples under the necessary conditions and using the MiDOG® All-in-One Microbial Test with a new generation DNA sequencing test and outsourcing overseas services. Appropriate statistical methods were used to calculate and compare the obtained parameters.

Results: In the results of microbiota composition based on phylum, it was seen that Bacteroidetes and Proteobacteria were higher in percentage terms in dogs with atopic dermatitis compared to the healthy group, and on the contrary, *Firmicutes*, *Actinobacteria* and *Fusobacteria* were higher in the healthy group compared to the group of dogs with atopic dermatitis. At family level, members of *Actinomycetaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Streptococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Campylobacteraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* families were numerically higher in animals with atopic dermatitis than in healthy animals, while *Coriobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* families were seen to be higher in healthy animals than in sick animals. Among the species most frequently seen in the species-based microbiome results of healthy animals were unidentified bacteria from the *Fusobacteriales* family, *Peptoclostridium* sp34341, *Porphyromonas cangingivalis*, *Corynebacterium amycolatum* and *Corynebacterium jeikeium*. Species seen in the species-based microbiome results of dogs with atopic dermatitis include *Megamonas funiformis*, unidentified bacteria from the *Pseudomonadales* and *Fusobacteriales* families, *Corynebacterium amycolatum*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Campylobacter helveticus*, *Corynebacterium lactis*, *Bacteroides plebeius*, *Prevotella copri*, *Fusobacterium mortiferum* and *Blautia hansenii* was detected.

Conclusion: Significant differences were found between the analyzed patients and the control group. The close relationship between microbiota analyzes and atopic dermatitis is promising for future treatment methods.

Keywords: Atopic Dermatitis, Brain-Gut-Skin, Dog, Microbiome, Microbiota.

1. GİRİŞ

Atopik dermatitin gelişimi çoklu potansiyel genleri, adaptif ve doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisini ve epidermal epitelyal disfonksiyonu içerir ve çeşitli çevresel risk faktörlerinden etkilenmektedir (Dharmage ve diğerleri, 2014). Araştırmacılar özellikle bu alanda mikrobiyomun bağışıklığı nasıl etkilediğini özellikle de bağırsak mikrobiyomunun akciğer, beyin ve deri gibi diğer organları nasıl etkilediğini araştırmaktadır. Bu durum "bağırsak-beyin eksenini" ve "bağırsak-akciğer eksenini" gibi terimlerin türetilmesine yol açmıştır (Lee ve diğerleri, 2018).

Deri mikrobiyomu, köpeklerde atopik dermatitin şiddetini etkileyebilecek ikincil enfeksiyonların kaynağı olabilmektedir (Santoro ve diğerleri, 2015). Deri bariyer fonksiyonu, bağışıklık tepkileri, genetik faktörler gibi etkenler atopik dermatitte mikrobiyom bileşimini etkileyebilmektedir (Chermrapai ve diğerleri, 2018; Santoro ve diğerleri, 2015). Atopik dermatitin neden olduğu deri sağlığındaki farklılıklar derinin mikrobiyom bileşimindeki değişikliklerle başa çıkma kapasitesini değiştirebilmektedir (Bradley ve diğerleri, 2016; Santoro ve diğerleri, 2015). Mikrobiyom ve atopik dermatit arasındaki etkileşimin, mikrobiyom ve hastalık faktörlerinin birbirini etkilediği iki yönlü bir yol olması muhtemeldir (Bjerre ve diğerleri, 2017; Santoro ve diğerleri, 2015).

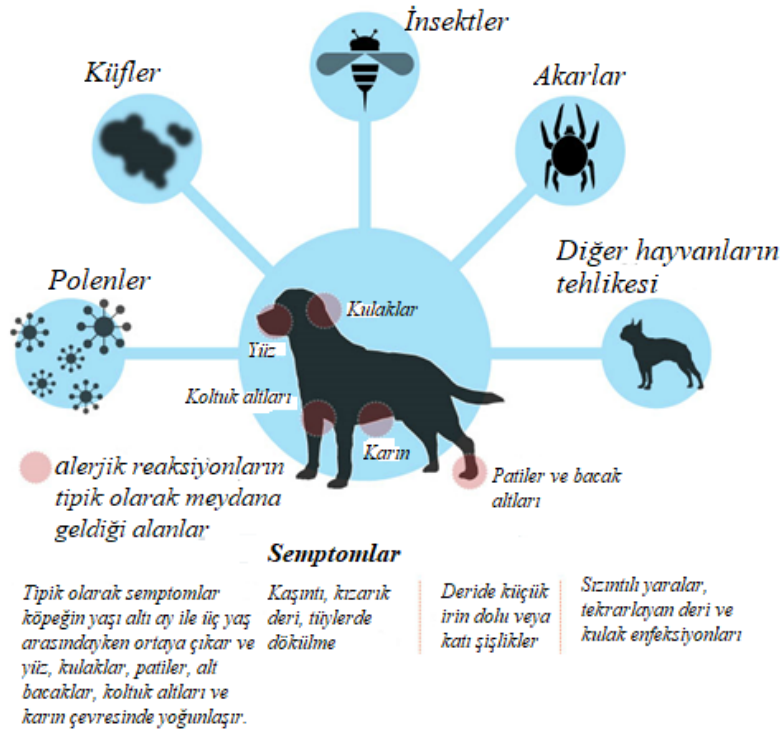
Bağırsak mikrobiyomu bağırsak ile deri sağlığı arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, "bağırsak-deri eksenini" ifade etmektedir (O'Neill ve diğerleri, 2016). Bağırsak mikrobiyomu dermatolojik hastalıkların oluşumunda ve tedavisinde çok önemli bir role sahiptir. Dermatolojik hastalıklarda bağırsak ve deri mikrobiyomu birlikte değişmiştir. Mikrobiyom dokular ve organlar arasındaki dengeyi korur ve ayrıca bağışıklık sistemini düzenler. Bu nedenle disbiyozun daha iyi anlaşılması için deri ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki etkileşimi takip etmek ve yeni terapötik yaklaşımlara ışık tutmak önem arz etmektedir (Ural ve diğerleri, 2021a).

Disbiyozun daha iyi anlaşılması için deri ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki etkileşimi takip etmek ve yeni terapötik yaklaşımlara ışık tutmak önem arz etmektedir. Atopik dermatite neden olan alerjen etkenlerin yanı sıra mikrobiyota değişikliklerinin de atopiden müzdarip köpeklerde değişikliklere yol açtığı ve hastalıkla direkt ilişkili olduğunun gösterilmesi çalışmamızın ana hedefi olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atopik Dermatit Nedir

Atopik dermatit en yaygın olarak çevresel alerjenlere karşı İmmüoglobulin E (IgE) antikorları ile ilişkilendirilen, karakteristik klinik özelliklere sahip, inflamatuvar, kaşıntılı ve alerjik bir deri hastalığıdır (Halliwell, 2006). Köpeklerde meydana gelen inflamatuvar deri hastalıkları arasında yer alan köpek atopik dermatiti dünya çapındaki köpeklerin yaklaşık %10'unu etkileyen ve yaygın görülen bir hastalıktır (Hillier ve Griffin, 2001; Lund ve diğerleri, 1999). Bu hastalığa küçük hayvan kliniklerinde sıklıkla rastlanır ve hastalıktan etkilenen köpeklerin ve sahiplerinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği hatta çoğu zaman yaşam boyu yönetim gerektirdiği bilinmektedir (Hillier ve Griffin, 2001; Noli ve diğerleri, 2011; Olivry ve diğerleri, 2010).



Şekil 1. Atopik dermatite neden olan çevresel etkenler ve etkilenen bölgeler (Web_1).

2.2. Atopik Dermatitin Patofizyolojisi

Atopik dermatitin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da epidermal bariyerin fonksiyon bozukluğuna, immün dengesizliğe ve kutanöz mikrobiyomun disbiyozuna yol açan genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimleri içerdiği düşünülmektedir (Outerbridge ve Jordan, 2021).

2.2.1. Genetik

Yapılan bazı çalışmalarda Golden Retriever, Labrador Retriever, Alman Çoban Köpeği, West Highland White Terrier ve Fransız Bulldog'un da bulunduğu birkaç saf köpek ırkının atopik dermatit gelişimi açısından yüksek risk altında olduğu görülmüştür (Bizikova ve diğerleri, 2015; Wilhem ve diğerleri, 2011). Başka bir çalışmada ise Amerika Birleşik Devletleri'nde Labrador ve Golden Retriever'ların, West Highland White Terrier'lerin, İngiliz Springer Spaniel'lerin, Çin Shar-Pei'lerin, Bull Terrier'lerin, Bichon Frisé ve Tibet Terrier'lerin istatistiksel olarak atopik dermatite yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Zur ve diğerleri, 2002).

Bu çalışmalar atopik dermatite yatkınlık açısından genetik bir eğilim olduğunu göstermektedir. Yapılan diğer çalışmalarda ise soyağacı analizleri ile köpeklerde atopik dermatitin kalıtsal olduğu ispatlanmıştır (Rostaher ve diğerleri, 2020; Shaw ve diğerleri, 2004). Köpeklerde atopik dermatitin genetik temelini araştırmak için genom çapında bağlantı çalışmaları ve aday gen ilişkilendirme çalışmaları dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar ve metodolojiler kullanılmıştır (Nuttall, 2013). Bugüne kadar atopik dermatit ile genetik arasındaki ilişkiyi temel alan çalışmalar, hastalığın dominant veya resesif bir özellik olmadığını ortaya koymuştur. Atopik dermatit ırklar ve coğrafı konumlar arasında değişen, çeşitli genetik mutasyonlardan kaynaklanan karmaşık ve poligenik bir hastalık olduğu için gelecekteki tüm araştırmaların iyi tanımlanmış coğrafı bölgelerden gelen ırklar üzerinde yapılması tavsiye edilmiştir (Nuttall, 2013; Wood ve diğerleri, 2010).

Mikrodizi çalışmaları köpeklerde atopik dermatitte çok sayıda genin farklı şekilde eksprese edildiğini göstermiştir (Merryman-Simpson ve diğerleri, 2008; Plager ve diğerleri, 2012; Wood ve diğerleri, 2009a). Bunlar arasında değişen IgE işleviyle ilişkili genler, yangı ve bağışıklıkla ilişkili araçlar, epidermal bariyer işlevi, oksidatif hasar onarımı, apoptoz ve hücre döngüsü düzenlemeleri yer almaktadır.

2.2.2. Çevre

Köpeklerde atopik dermatit ile ilişkili olduğu tespit edilen çevresel faktörler arasında insan yoğunluğunun fazla olduğu kentsel mekanlar ve kapalı alanlar yer almaktadır (Favrot ve diğerleri, 2010; Meury ve diğerleri, 2011; Nødtvedt ve diğerleri, 2006, 2007). Ev ortamında yüksek düzeyde tütün dumanına pasif olarak maruz kalma da çevresel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Harvey ve diğerleri, 2019; Ka ve diğerleri, 2014). Yapılan bazı çalışmalarda kısırlaştırmanın, erkek cinsiyetin, sonbaharda doğum ve yıllık ortalama yağışın yüksek olduğu bölgelerde yaşamının da hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür (Harvey ve diğerleri, 2019; Nødtvedt ve diğerleri, 2006, 2007). Köpeklerde atopik dermatit gelişimi ile ilişkili olabilecek şüpheli çevresel faktörlere Tablo 1.'de yer verilmiştir.

Yapılan diğer çalışmalar atopinin klinik belirtilerini taşıyan köpeklerin aynı zamanda atopik rinit, dermatit ve/veya astımı olan insanlarla bir arada yaşayan köpekler olduğu ve çevresel etmenlerden dolayı her iki tarafında karşılıklı olarak etkilendiğini göstermiştir (Hakanen ve diğerleri, 2018). Bazı köpeklerde atopik dermatitin klinik belirtilerinin çevresel alerjenlerin değişen konsantrasyonlarıyla ilişkili olarak değişebileceği görülmüştür (Bizikova ve diğerleri, 2015). Atopik dermatitli köpeklerin çevresel alerjenlere karşı IgE antikoru geliştirdiği ve tedavi kısmında Alerjene Spesifik İmmünoterapinin bu köpeklerde yaklaşık %60-70 oranında fayda sağladığı görülmüştür (Deboer, 2017; Pucheu-Haston ve diğerleri, 2015b).

Yapılan bir çalışmada Beagle ırkı köpeklerde probiyotik *Lactobacillus rhamnosus*'a erken maruziyetin, alerjene özgü IgE'yi önemli ölçüde azalttığı ve yaşamın ilk altı ayında atopik dermatiti kısmen önlediği ancak tutarlı bir şekilde faydalı olmadığı gösterilmiştir (Marsella ve diğerleri, 2012). Çevre söz konusu olduğunda tür farklılıkları için içine girse de bir başka çalışma West Highland White Terrier'lerin atopik dermatininin çevresel faktörlerle ilişkili olmadığını göstermiştir (Picco ve diğerleri 2008).

Tablo 1. Köpeklerde atopik dermatit gelişimi ile ilişkili olabilecek şüpheli çevresel faktörler (Looringh van Beeck ve diğerleri, 2011; Meury ve diğerleri, 2011; Nodtvedt ve diğerleri, 2007a, 2007b; Picco ve diğerleri, 2008).

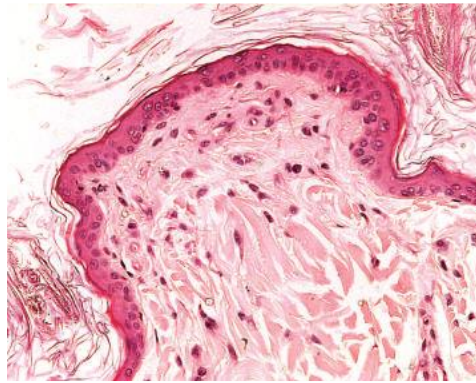
Atopik dermatit gelişme riski	Çevresel Faktör
Yüksek	Şehir hayatı İnsan nüfusunun yüksek olması Yıllık ortalama yağış artışı 8 ila 12 haftalıkken sahiplenilme Genç sağlıklı köpeklerin düzenli olarak yıkanması
Düşük	Kırsal yaşam Diğer hayvanlarla yaşamak Orman yürüyüşleri Emzirme döneminde köpekleri ticari olmayan gıdalarla beslemek
Etkisi yok	Cinsiyet Doğum mevsimi Ev çevresi Aşılama Solucanları vb. yok etme

2.2.3. Epidermal Bariyer Disfonksiyonu

Deri iç ve dış ortamı birbirinden ayırarak fiziksel, immünolojik, biyokimyasal ve mikrobiyal bir bariyer oluşturmaktadır (Luger ve diğerleri, 2021). Epidermal bariyerin disfonksiyonu lokal bağışıklık sistemini uyarır ve T yardımcı hücre (Th2) aracılı immün yanıtı indükleyen kimyasal maddelerin, bakterilerin ve çevresel alerjenlerin perkutanöz emilimine neden olmaktadır (Santoro ve diğerleri, 2015). Th2 aracılı immün yanıtın derideki temel yapısal proteinlerin yapısını bozduğu ve kaşıntıyla birlikte ortaya çıkan kendi kendine travmayı da indükleyerek epidermal bariyer bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozduğu kabul edilmektedir (Langan ve diğerleri, 2020; Santoro ve diğerleri, 2015). Bu epidermal bariyer disfonksiyonunun da atopik dermatit gelişiminde bir neden olabileceği görülmüştür (Langan ve diğerleri, 2020; Ständer, 2021). Köpeklerde epidermal bariyer disfonksiyonunun atopik dermatit ile ilişkisi yönünde çalışmalar olmasına rağmen, bu durumun hastalık oluşumunun altında yatan birincil bir sebep mi olduğu yoksa lokal bir deri enfeksiyonu ve

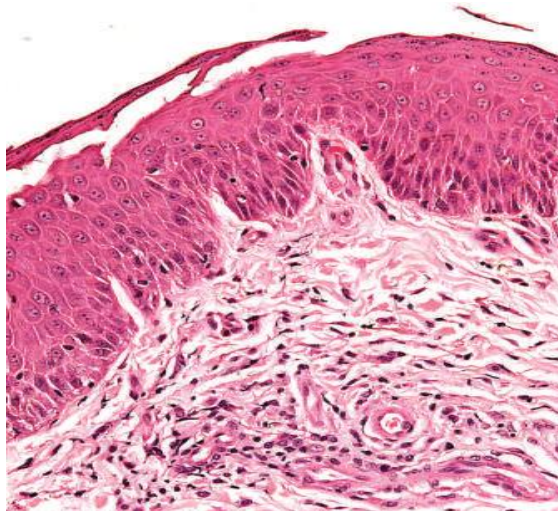
bununla birlikte süregelen kendi kendine oluşturulan travmadan kaynaklanan ikincil bir fenomen mi olduğu henüz net olarak anlaşılamamıştır (Santoro ve diğerleri, 2015).

Atopik dermatitli köpeklerin anormal lipid ve seramid bileşimi de dahil olmak üzere epidermal bariyer anormalliklerine sahip olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Transepidermal su kaybının artması nedeniyle deride kuruluk, bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla alerjenlerin deriye nüfuz etmesi, derinin artan duyarlılığı gibi problemler hastalık gelişiminde yer alan faktörlerdendir (DeBoer, 2004; Marsella ve diğerleri, 2011; Marsella, 2012).



Şekil 2. Lezyonsuz atopik derinin histopatolojisi. (Nuttall ve diğerleri, 2013).

Lenfositlerin ve diğer monositlerin seyrek yüzeysel perivasküler infiltrasyonu ile birlikte hafif epidermal spongiyoz olduğu için deri normal görünümünde değildir. Bu klinik olarak sağlıklı görünseler bile etkilenen köpeklerin düzenli olarak devam eden tedavisinin neden önemli olduğunu göstermektedir.



Şekil 3. Lezyonlu atopik derinin histopatolojisi (Hematoksilen ve eozin. x 400)
(Nuttall ve diğerleri, 2013).

Şiddetli epidermal spongiyoz, akantoz ve hiperkeratoz vardır. Lenfositler, monositler, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu hastada spesifik anti-inflamatuar tedaviye ihtiyaç vardır.

2.2.4. Bağışıklık Düzensizliği

Atopik dermatit histolojik olarak T hücrelerinin, dendritik hücrelerin, eozinofillerin ve mast hücrelerinin yüzeysel dermal infiltrasyonu ile karakterize edilmektedir (Bizikova ve diğerleri, 2015).

Yapılan çalışmalarda serumda, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve derinin lezyonlu bölgelerinde değişken derecelerde artan interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-13 (IL-13) seviyeleri ve bunun yanı sıra belirgin bir Th2 ilişkili immün yanıtın geliştiği gözlenmiştir. Th2 ilişkili immün yanıtın gelişiminin, alerjene özgü IgE antikorlarının üretimini ve aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili yangı hücrelerin ortaya çıkmasının humoral bağışıklığı teşvik ettiği ve bunun da atopik dermatitin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Pucheu-Haston ve diğerleri, 2015a).

Atopik dermatitli köpeklerin derisindeki bağışıklık düzensizliği, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 dahil olmak üzere T-yardımcı tip-2 sitokinler gibi proinflamatuar ve pruritojenik araçların aşırı üretimine yol açmaktadır (DeBoer, 2004; Olivry ve diğerleri, 2010).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada IL-31'in, Janus Kinaz (JK) sinyal iletiminin aktivasyonu yoluyla atopik köpeklerde inflamasyonu ve kaşıntıyı indükleyerek atopik dermatit gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Gonzales ve diğerleri, 2013). Bu durum tedavide JK inhibitörü olan oclacitinib maleatın geliştirilmesine yol açmıştır (Gonzales ve diğerleri, 2014).

Alerjene özgü IgE'ler mast hücrelerinin ve derideki langerhans hücrelerinin yüzeyine bağlanır ve mast hücresi degranülasyonuna, alerjenin yakalanmasına, işlenmesine ve sunumuna aracılık eder. Tüm bu reaksiyonlar da atopik dermatitin gelişiminde rol oynamaktadır (Pucheu-Haston ve diğerleri, 2015b). Her ne kadar IgE atopik dermatitte önemli bir bileşen olsa da son çalışmalar atopik dermatitin her zaman IgE aracılı olmadığını göstermiştir (DeBoer, 2004; Olivry ve diğerleri, 2010).

Tablo 2. Köpek atopik dermatitinde rol oynayan sitokinler ve kemokinler (Gonzales ve diğeri, 2013; Hayashiya ve diğeri, 2002; Maeda ve diğeri, 2002, 2004, 2005; Nuttall ve diğeri, 2002,2004; Olivry ve diğeri, 1999a; Pucheu-Haston ve diğeri 2006, 2008).

Akut lezyonlarla ilişkili sitokinler ve kemokinler **Kronik lezyonlarla ilişkili sitokinler ve kemokinler**

IL-4	IL-1 β
IL-5	IL-2
IL-13	IL-12
IL-31	IL-31
MCP-1 (monosit kemoatraktan protein - 1/CCL-2)	IFN- γ
RANTES (Normal T hücresi ekspres edilir aktivasyon üzerine düzenlenir-CCL-5)	TNF α
TARC (timus ve aktivasyonu düzenlenmiş kemokin /CCL-17)	CCL28

Erken lezyonlar TH2 polarize gibi görünmektedir ancak kronik lezyonlar TH1 polarize veya karışık bir model sergiler. [CCL: Kemokin (C-C motif) L (ligand)]

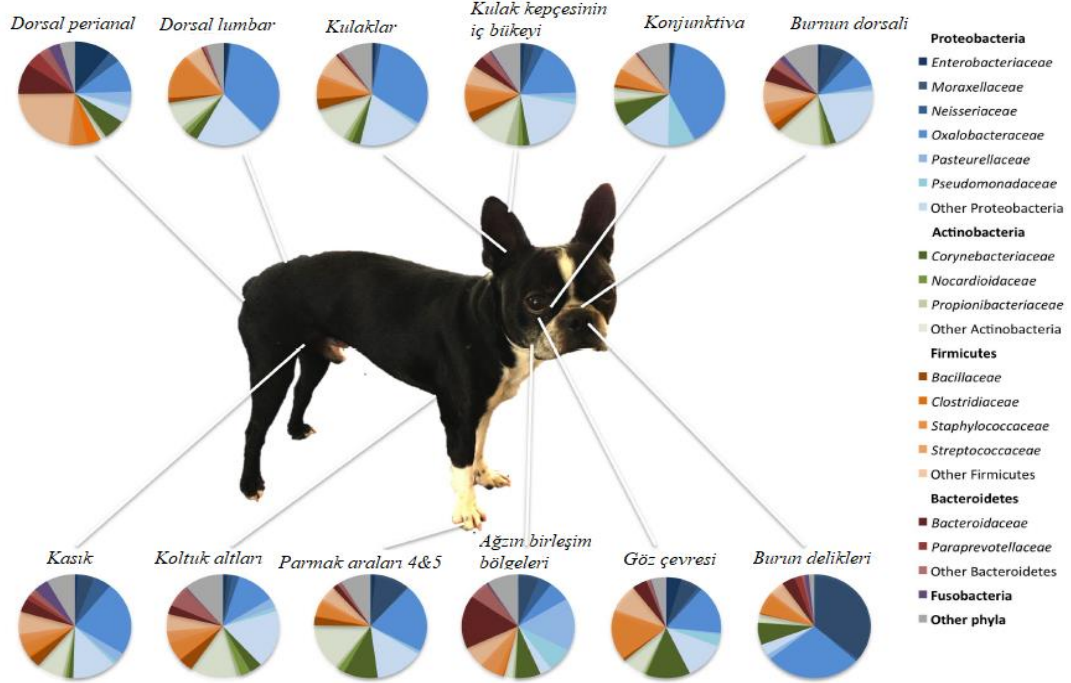
Alerjen duyarlılığının atopik dermatit gelişiminde birincil bir rol mü oynadığı yoksa değişen deri bariyeri fonksiyonuna ve anormal kutanöz bağışıklığa ikincil mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Her iki durumda da epikütanöz alerjenlere maruz kalma daha önemli bir yer tutmaktadır. Oral ve inhalasyon yoluyla maruziyet daha az şiddette ve daha geçici klinik lezyonlarla sonuçlansa da ister oral ister inhalasyon ister epikütanöz olsun çoklu maruziyetler klinik tabloyu şiddetlendirmektedir (Marsella ve diğeri, 2006). Lezyon dağılımları maruz kalma yolundan etkilenmez ve alerjenler aynı zamanda deri bariyerini de doğrudan etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada *Dermatophagoides* (ev tozu akarı) ekstraktının kutanöz uygulamasının deride seramid düzeylerini azalttığını, potansiyel olarak uygulama yerini ve derinin bariyer fonksiyonunu tehlikeye attığı gösterilmiştir (Stahl ve diğeri, 2012).

2.2.5. Kutanöz Mikrobiyomun Disbiyozu

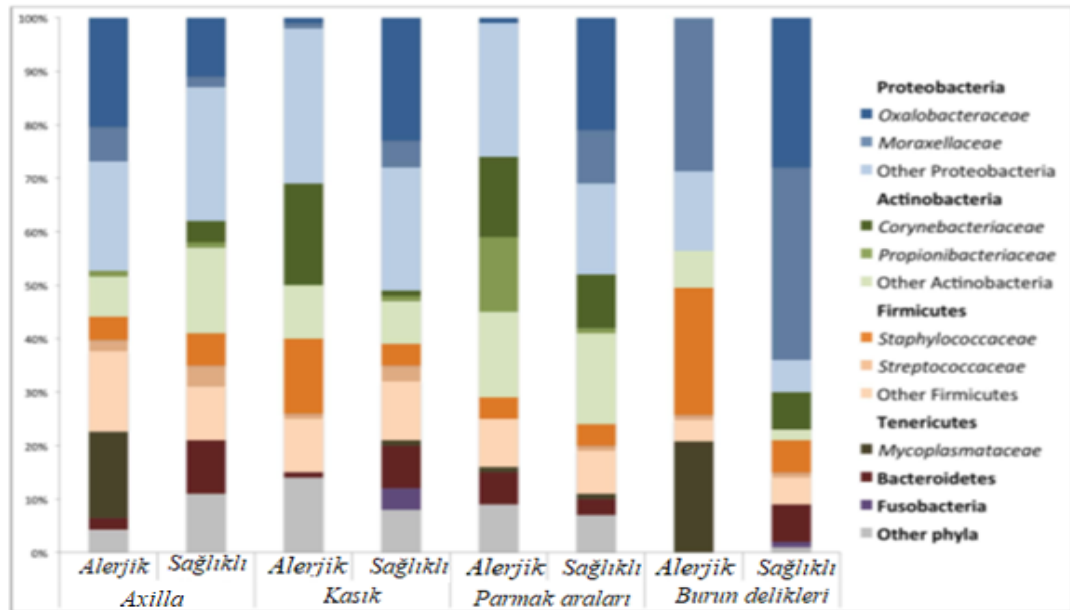
Atopik dermatitli köpeklerde klinik hastalığı şiddetlendirdiği ve terapötik yanıtları karmaşıklaştırdığı bilinen *Staphylococcus pseudintermedius* ve *Malassezia pachydermatis*'in tekrarlayan deri enfeksiyonlarında rol oynadığı bilinmektedir (Hensel ve diğerleri, 2015). Moleküler teknikler ve yeni nesil dizileme çalışmalarının ortaya çıkışı şu ana kadar gözden kaçan karmaşık komensal bakterilerin, arke, mantar ve parazit topluluklarının yaşadığını da ortaya çıkarmıştır (Rodrigues Hoffmann, 2017). Tüm bu etkenlere genler ve metabolik yan ürünler de dahil olmak üzere "mikrobiyom" denir ve mikrobiyomun konakçının bağışıklık tepkilerini modüle etmede ve patojenik etkenlerle rekabet etmede dinamik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Bjerre ve diğerleri, 2017; Rodrigues Hoffmann, 2017). Mikrobiyom ve atopik dermatit arasındaki ilişki değişken şekilde sistemik ve topikal tedavi görmüş köpeklerde bakteriyel 16S ribozomal RNA ve mantar ITS geninin (dahili kopyalanmış aralayıcı) dizilenmesiyle incelenmiştir. Atopik dermatitli köpeklerin lezyonsuz deri bölgesinin sağlıklı köpeklerdeki aynı anatomik bölgelere kıyasla daha az sayıda bakteri türü barındırdığı gösterilmiştir (Rodrigues Hoffmann ve diğerleri, 2014).

Atopik dermatitte epidermal bariyer fonksiyonu ile kutanöz mikrobiyota arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada, atopik dermatiti olan 14 köpeğin deri mikrobiyotası hastalığın akut evresinde, antimikrobiyal tedavi sırasında ve tedavi sonrasında derinin bariyer fonksiyonu ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı 16 köpekle yapılan karşılaştırma çalışmasında atopili köpeklerde bakteriyel çeşitliliğin azaldığı ve *Staphylococcus* (özellikle *Staphylococcus pseudintermedius*) ve *Corynebacterium* türlerinin oranlarının arttığı gösterilmiştir. Tedavi ile bu oranlar olması gereken seviyelere gelmiştir. Korneometri, pH ve transepidermal su kaybıyla değerlendirilen derinin bariyer fonksiyonu da tedaviyle normale dönmüştür (Bradley ve diğerleri, 2016). Benzer şekilde alerjik deri hastalığı (gıda kaynaklı atopik dermatit ve/veya pire alerjisi dermatiti) olan köpeklerin lezyonsuz deri bölgesinde yaşayan mantar mikrobiyotasının (mikrobiyota) sağlıklı köpeklerin derisine göre daha az olduğu bulunmuştur (Meason-Smith ve diğerleri, 2015). Alerjik köpeklerin lezyonsuz deri bölgesindeki *Malassezia spp.*'nin tür kompozisyonundaki değişimin, atopik dermatitli köpeklerin derisinde meydana geldiği bilinen azalmış lipid içeriğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Meason-Smith ve diğerleri, 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalarda köpeklerde metisiline ve çoklu ilaca dirençli *Staphylococcus pseudintermedius*

kaynaklı bakteriyel deri enfeksiyonlarının sıklığında dramatik bir artış olduğu görülmüştür (Morris ve diğerleri, 2017). Stafilokokal piyodermanın hastalığın yönetimini zorlaştırdığı göz önüne alındığında bu durum atopi için terapötik bir zorluk teşkil etmektedir.



Şekil 4. Sağlıklı köpeklerin derisinde farklı bölgelerde tanımlanan en yaygın bakteri filumları ve familyaları (Rodrigues Hoffmann ve diğerleri, 2014).



Şekil 5. Alerjik ve sağlıklı köpeklerde derinin belirli bölgelerinde yoğunlaşmış bakteriyel filumlar ve familyaların karşılaştırılması (Rodrigues Hoffmann ve diğerleri, 2014).

Cins (Bakteri) Koltuk altı Kasık Perioküler Göğüs Ortalama

Cins (Bakteri)	Koltuk altı	Kasık	Perioküler	Göğüs	Ortalama
<i>Staphylococcus</i>	-1.5	-3.1	-3.1	-2.1	22.09%
<i>Psychrobacter</i>	-2.0	-3.0	-2.7	-4.0	9.56%
<i>Trichococcus</i>	-2.7	-3.2	-2.7	-4.6	5.72%
<i>Brachybacterium</i>	-1.7	-2.4	-2.2	-2.2	3.26%
<i>Porphyromonas</i>	0.3	1.6*	0.6	-1.3	3.08%
<i>Kocuria</i>	0.7	1.1	1.4	0.5	2.87%
<i>Agrococcus</i>	-0.2	-0.5	-1.1	0.2	2.60%
<i>Lactobacillus</i>	-0.2	0.5	-0.7	-2.2	1.84%
<i>Corynebacterium</i>	1.0	1.5*	0.2	2.0	1.51%
<i>Turicibacter</i>	0.7	1.3	1.1*	0.2	1.19%
<i>Dietzia</i>	0.5	1.6*	1.2	1.0	0.91%
<i>Facklamia</i>	-0.2	0.0	0.5	-0.7	0.86%
<i>Pseudomonas</i>	2.8	5.3*	2.9	0.0	0.83%
<i>Microbacterium</i>	1.5*	1.9*	1.9*	0.7	0.69%
<i>Leucobacter</i>	-0.4	-1.0	0.1	0.1	0.68%
<i>Actinomyces</i>	1.6	1.9*	1.5*	1.1	0.67%
<i>Clostridium</i>	1.1	2.7	0.9	1.2	0.64%
<i>Chryseobacterium</i>	0.9	1.2	0.6	-0.1	0.60%
<i>Moraxella</i>	1.7	1.2	0.4	-0.8	0.60%
<i>Prevotella</i>	0.4	0.0	-0.3	-1.6	0.60%



Şekil 6. Atopik dermatitli ve sağlıklı köpeklerin deri mikrobiyomunda bölgeler arası bakterilerin (16S) yoğunluğu (Chermrapai ve diğerleri, 2019).

Ortalama olarak tüm deri bölgelerinde atopik dermatitli hastalarda en çok gözlemlenen bakteriler *Staphylococcus*, *Psychrobacter*, *Trichococcus*, *Brachybacterium* ve *Porphyromonas*'tır. Bu bakteriler sağlıklı deride de mevcuttur ancak sayısal açıdan farklılık göstermektedir. Sağlıklı deride dört vücut bölgesi arasında görülen en baskın bakteriyel (cins düzeyinde) sınıf *Pseudomonas*, *Kocuria*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* ve *Corynebacterium*'dur. Akut yangısal aşamada atopik dermatitli köpeklerin lezyonlu bölgelerinden alınan numunelerde *Staphylococcus*'un varlığı bakteriyel mikrobiyom topluluğu arasında en fazla bulunan patojen olarak görülmüştür. *Microbacterium* ise sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığında atopik dermatitli köpeklerde daha düşük oranlardadır.

Cins (Mantar) Koltuk altı Kasık Perioküler Göğüs Ortalama

Cins (Mantar)	Koltuk altı	Kasık	Perioküler	Göğüs	Ortalama
"Unidentified#01"	0.5	-0.3	-0.3	0.3	15.87%
<i>Blumeria</i>	-1.7*	-1.7*	-1.5	-1.8*	8.59%
"Unidentified#12"	-0.1	0.0	-0.4	0.6	7.72%
<i>Epicoccum</i>	-0.3	0.2	-0.2	0.4	3.83%
<i>Fusarium</i>	-0.2	-0.7	-2.1	0.6	2.48%
<i>Cryptococcus</i>	-0.9	-0.3	-2.5*	-0.3	1.43%
<i>Pilidium</i>	-2.4	0.0	0.0	-1.7	1.00%
<i>Sporobolomyces</i>	0.8	2.2*	0.1	-1.8*	0.80%
<i>Rhodotorula</i>	1.8*	0.3	1.1*	0.0	0.69%
<i>Gibberella</i>	-0.1	1.9	-2.3*	3.2	0.51%
"Unidentified#13"	1.5	-2.0	0.0*	2.8	0.49%
"Unidentified#6"	-4.0*	0.1	-5.7	-0.6	0.33%
<i>Ramularia</i>	0.6	5.4*	0.0	0.4	0.27%
<i>Alternaria</i>	3.5	-0.6	-1.1	-2.0	0.24%
<i>Cystofilobasidium</i>	-2.3	-2.9	0.2	0.0	0.17%
"Unidentified#45"	0.0*	-1.4	0.0	-1.1	0.15%
"Unidentified#23"	0.0	-5.4	0.0	0.0	0.13%
<i>Dinemasporium</i>	-2.0	-1.6	2.0	1.8	0.13%
<i>Microdochium</i>	1.0	3.6	-1.6	0.4	0.13%
<i>Claviceps</i>	0.0	2.3	0.0	-1.8	0.12%



Şekil 7. Atopik dermatitli ve sağlıklı köpeklerin deri mikrobiyomunda bölgeler arası mantar etkenlerinin yoğunluğu (Chermrapai ve diğerleri, 2019).

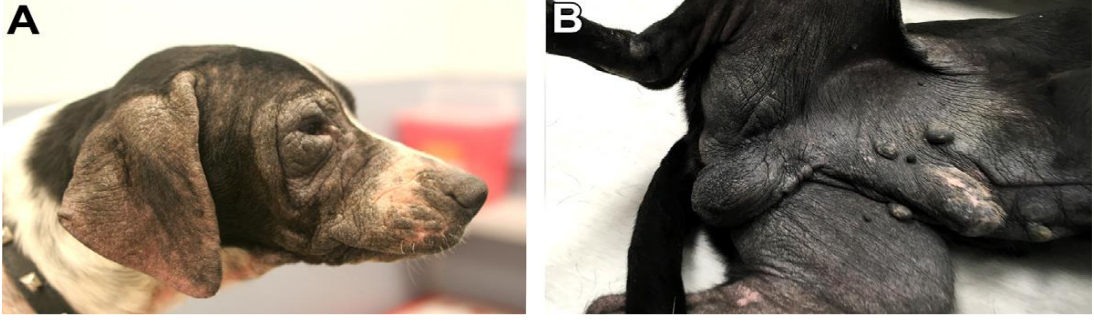
İncelenen tüm bölgelerde sağlıklı deri üzerinde en çok bulunan mantar türleri bilinen, sınıflandırılabilir bir mantar taksonu olan ancak şu anda kesinleşmiş bir terminolojiye sahip olmayan Unidentified yani "Tanımlanamayan" etkenler olmuştur. Atopik dermatit ile sağlıklı deri arasında mantar cinsi düzeyindeki en büyük farklar *Blumeria* için gözlemlenmiştir.

2.2.6 Gıda Alerjisi

Gıda alerjisi veya gıda kaynaklı atopik dermatit, bazı köpeklerde klinik olarak ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda atopik dermatiti gıda kaynaklı atopik dermatit ve gıda kaynaklı olmayan atopik dermatit olarak alt bölümlere ayırmak önerilmiştir ve atopik köpeklerde, özellikle de yıl boyunca belirtileri olanlarda potansiyel gıda alerjenlerinin araştırılması desteklenmiştir (Marsella, 2012; Olivry ve diğerleri, 2010).

2.3. Atopik Dermatitin Klinik Bulguları

Köpeklerde atopik dermatitin en yaygın ve klinik açıdan en önemli bulguları eritem, eritematöz maküler ve/veya papüler döküntüler, kendiliğinden indüklenen alopesi, ekskoriasyonlar, hiperpigmentasyon ve likenifikasyonun eşlik ettiği orta ila şiddetli kaşıntı bulgusudur (Bizikova ve diğerleri, 2015; Favrot ve diğerleri, 2010; Hensel ve diğerleri, 2015) (Resim 1). Derinin etkilenen bölgeleri sıklıkla *Staphylococcus pseudintermedius* ve *Malassezia pachydermatis* gibi ikincil mikrobiyal etkenlerle komplike hale gelir ve bu da tedavi sürecinin uzamasına neden olmaktadır (Hensel ve diğerleri, 2015). Derideki lezyon dağılımlarının türler arasında değiştiği bilinmektedir ancak lezyonlar genellikle yüz, kulak kepçesi, kulak kanalları, pati altları, koltuk altı, karın ve kasık bölgelerinde görülmektedir (Bizikova ve diğerleri, 2015; Favrot ve diğerleri, 2010; Hensel ve diğerleri, 2015; Wilhem ve diğerleri, 2011). Köpeklerde atopik dermatitin klinik belirtileri genellikle 3 yaşından önce başlar uzun süreli veya mevsimsel olabilmektedir ve çok sayıda kaşıntılı ve inflamatuvar deri hastalıklarıyla da örtüşmektedir (Bizikova ve diğerleri, 2015). Atopik dermatitin tanısını koymak için ne yazık ki kullanılacak kesin bir tanı testi veya patognomonik klinik bulgu yoktur. Bu nedenle klinisyenlerin ve araştırmacıların doğru tanı koymasına yardımcı olmak için bazı klinik bulgular ve tanı algoritmaları oluşturulmuştur (Favrot ve diğerleri, 2010; Hensel ve diğerleri, 2015).



Resim 1. Köpek atopik dermatitinde deride değişen derecelerde hiperpigmentasyon (A) ve likenifikasyon (B) (Outerbridge ve Jordan,2021).

Gastrointestinal belirtiler, ürtiker ve anjiyoödem yanısıra olumsuz gıda reaksiyonları olan köpeklerin de atopik dermatitten ayırt edilemeyen klinik belirtiler yaşadığı bildirilmiştir (Mueller ve Olivry, 2018, 2019; Olivry ve diğerleri, 2007). Olumsuz gıda reaksiyonları ve atopik dermatit iki ayrı ve farklı klinik durum olarak düşünülmüş olsa da diyet bileşenleri bazı köpeklerde atopik dermatitin tetikleyici faktörleri olarak kabul edilmektedir (Bizikova ve diğerleri,2015; Hensel ve diğerleri, 2015; Olivry ve diğerleri, 2007). Bu durum göz önüne alındığında gıda kaynaklı atopik dermatit varlığını değerlendirmek için atopik dermatit belirtileri olan köpeklerde eliminasyon diyeti denemesi yapmak kritik önem arz etmektedir (Hensel ve diğerleri, 2015).



Resim 2. Atopik dermatitli 4 yaşındaki Labrador av köpeğinin şiddetli kaşıntı ve ikincil enfeksiyonların varlığındaki ilk hali (Koch, 2015).



Resim 3. Atopik dermatitli Labrador av köpeğinin tedaviden sonraki hali (Koch, 2015).



Resim 4. Staffordshire Bull Terrier’de kaşıntılı erken evre atopik dermatit (Nuttall ve diğerleri, 2013).

Plantar metakarpal ve interdigital deride yaygın eritemler mevcut.



Resim 5. Alman çoban köpeğinde kronik atopik dermatit (Nuttall ve diğerleri, 2013).

Deri alopesi, likenifikasyon ve hiperpigmentasyonla ilişkili inflamasyon nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Bu köpeğin ayrıca ciddi bir sekonder Malassezia dermatiti bulunmaktadır.

2.4. Atopik Dermatitin Tanı Yöntemleri

Atopik dermatitin tanısında kullanılan ve Favrot kriterleri (Tablo 3) adı verilen bir yöntem bulunmaktadır (Favrot ve diğerleri, 2010). Ancak tüm atopik köpekler bu kriterlere uymaz ve kriterlerin tek başına kullanılması atopik dermatitin yanlış tanısına yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra kriterler gıda alerjisi olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapmaya yaramamaktadır. Favrot kriterleri şüpheli durumlarda tanıyı kolaylaştırabilirken hastanın anamnezi ve klinik bulgularına, ikincil enfeksiyonlara ve diğer benzer dermatolojik hastalıklara da bakılmalıdır. Alerjene spesifik IgE, serolojik ve/veya intradermal testler birincil tanı kriterleri olarak tek başına kullanılmamalıdır (DeBoer, 2004; Olivry ve diğerleri, 2010).

Tablo 3. Köpeklerde atopik dermatit için favrot kriterleri (Favrot ve diğerleri, 2010).

Etkilenen kulak kepçesi, etkilenmemiş kulak kenarları (Etkilenen kulak kenarları en çok <i>Sarcoptes</i> ile tutarlıdır)
Etkilenen ön ayaklar
Belirtilerin 3 yaşın altında başlaması
Kronik veya tekrarlayan mantar enfeksiyonları
Kortikosteroide duyarlı kaşıntı
Çoğunlukla evde veya kapalı alanda yaşayan köpekler
Etkilenmemiş dorso-lumbar bölge (Etkilenmiş sırt-bel bölgesi en çok pire alerjik dermatiti ile tutarlıdır)
Başlangıçta deri lezyonları olmayan kaşıntı

En az 5'inin olması = %85 hassasiyet (%15'in gözden kaçırılması); %79 özgüllük (yanlış teşhis %21). Bu kriterlerden ≥ 5 'i mevcutsa ve diğer farklılıklar dışlanmışsa atopik dermatit olasılığı çok yüksektir.

Tablo 4. Atopik dermatitli ırklarda lezyonların görülme olasılığı daha yüksek olan bölgeler ve klinik özellikleri (Wilhem ve diğerleri, 2011).

Dalmaçyalı: Dudaklar; ve/veya lezyonsuz kaşıntı
Fransız Bulldog: Koltuk altı, göz kapakları ve fleksör yüzeyler.
Alman Çoban Köpeği: Dirsekler, arka bacaklar ve göğüs kafesi; sebore; generalize hastalık; ve/veya lezyonsuz kaşıntı
Shar-Pei: Göğüs kafesi, arka bacaklar, fleksör yüzeyler ve dorso-lumbar deri; ve/veya lezyonsuz kaşıntı
West Highland White Terrier: Dorso-lumbar deri, ayaklar, fleksör yüzeyler, dudaklar, yüz ve genital bölge; sebore; Malassezia dermatiti; ve/veya generalize hastalık
Boxer: Ürtiker ve otitis
Labrador Retriever: Kuru deri



Resim 6. Atopik Boxer ırkı köpekte intradermal alerji testi (Nuttall ve diğerleri, 2013).

Pozitif kontrol olan histamin test alanının sol üst köşesindedir. Bu köpeğin çimen polenlerine karşı pozitifliği bulunmaktadır ve çim polenine maruziyetten dolayı mevsimsel kaşıntı yaşamaktadır. Köpeklerde atopik dermatit tanısı koymak için intradermal alerjen testlerine tek başına güvenilmemelidir. Hastanın anamnezine ve klinik belirtilerine bakılmalı ve diğer kaşıntılı dermatozların, özellikle ektoparazitlerin ve olumsuz gıda reaksiyonlarının ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5. Atopik Dermatitin Tedavi Yöntemleri

Atopik dermatit için evrensel bir tedavi prosedürü yoktur, bu nedenle hastanın yaşam kalitesine, tedaviye yanıtına, potansiyel yan etkilere, sahibinin tedavi sürecindeki uyumuna ve ilaç maliyetlerine dayalı olarak mümkün olduğu kadar erken, etkili ve güvenli, bireyselleştirilmiş multimodal bir tedavi planı oluşturmak tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Bu doğrultuda tedavide kullanılacak yöntemler Tablo 5 ve Tablo 6'da, ilaçlar ise Tablo 7'de yer almaktadır.

Atopik dermatitte akut alevlenmeler genellikle köpeklerin duyarlı olduğu alerjenlerin en yaygın olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu faktörler arasında çevresel faktörler (ev tozu akarları, polenler), gıda ve/veya pire alerjenleri yer alır ve ikincil enfeksiyonlarla daha da kötüleşebilir. Atopik dermatitli köpeklerin pire tükürük antijenlerine maruz kaldıklarında aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yatkın olduklarına dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle atopik dermatitli tüm köpeklere yıl boyunca pire önleyici ilaçların uygulanması gerekmektedir (Olivry ve Mueller, 2003; Olivry ve diğerleri, 2010).

Tablo 5. Atopik dermatit tedavisine ilişkin 2010 ICADA (International Committee on Allergic Diseases of Animals) kılavuzundan temel öneriler (Olivry ve diğerleri, 2010).

Akut atopik dermatit tedavisi

Tetikleyici faktörlerinin önlenmesi:

Düzenli pire kontrolü

Gıda alerjenlerinin rolünün değerlendirilmesi

Çevresel faktörlerin tanımlanması ve bunlardan kaçınılması (sıcaklık, nem, iritan maddeler ve alerjenler)

Sekonder (*Staphylococcus* ve *Malassezia*) enfeksiyonlarının tanımlanması ve tedavisi

Yumuşatıcı ve kaşıntı önleyici şampuanlarla banyo

Topikal glukokortikoidler (hidrokortizon aseponat veya triamkinolon)

Oral glukokortikoidler

Kronik atopik dermatit tedavisi

Tetikleyici faktörlerinin önlenmesi:

Düzenli pire kontrolü

Gıda alerjenlerinin rolünün değerlendirilmesi

Çevresel faktörlerin tanımlanması ve bunlardan kaçınılması (sıcaklık, nem, iritan maddeler ve

alerjenler)

Sekonder (*Staphylococcus ve Malassezia*) enfeksiyonlarının tanımlanması ve tedavisi

Yumuşatıcı ve kaşıntı önleyici şampuanlarla banyo

Esansiyel yağ asitleri içeren besin takviyesi veya esansiyel yağ asitleriyle zenginleştirilmiş diyetlerle beslenme

Topikal glukokortikoidler (hidrokortizon aseponat veya triamkinolon), topikal takrolimus

Oral glukokortikoidler

Oral siklosporin

Alerjene spesifik immünoterapi:

Alerjene maruz kalmayla ilişkili gelecekteki klinik belirtileri önlemek, yani çevresel alerjenlere karşı toleransı teşvik etmek

Tablo 6. Köpek atopik dermatitinin tedavisi için kanıta dayalı ilaç önerileri (Olivry ve Mueller 2003, Olivry ve diğerleri 2010a).

Yüksek Dereceli Kanıt

Siklosporin

Oral glukokortikoidler

Orta Dereceli Kanıt

Misoprostol

Pentoksifilin

Deri altı rekombinant gama-interferon

Topikal hidrokortizon aseponat

Topikal takrolimus

Topikal triamkinolon

Düşük Dereceli Kanıt

Askorbik asit

Aspirin

Çin bitkisel tedavisi

Siproheptadin

Gabapentin

Homeopati

İmmünomodülatör antibiyotikler (doksisisiklin)

Maropitant (Cerenia)

Masitinib maleat (Kinavet-CA1)

Oral/topikal birinci veya ikinci kuşak antihistaminikler

Papaverin Topikal kapsaisin Topikal pramoksin Tranilast Trisiklik antidepresanlar (doksepin, amitriptilin)
Kullanıma Karşı Yeterli Veri Olanlar
Arofilin Sisteinil lökotrien reseptör antagonistleri Lökotrien sentez inhibitörleri (zafirlukast, zeleuton)

Tablo 7. Atopik dermatit tedavisinde terapötik ajanlar (Koch, 2015).

AKTİF BİLEŞEN	MARKA ADI	DOZAJ	ANAHTAR NOKTALARI
Topikal Glukokortikoidler			<ul style="list-style-type: none"> • Akut alevlenmeler ve lokalize lezyonlar için endikedir • Kısa süreli kullanım için en uygundur (7-14 gün) • Olumsuz etkiler arasında kutanöz atrofi ve kalsinozis kutis yer alır.
%0,015 Triamkinolon asetonid	Genesis Topical Sprey	Topikal olarak 12-24 saatte bir	
Hidrokortizon aseponat	Cortavance sprej	Topikal olarak 12-24 saatte bir	
Betametazon valerat	Otomax	Topikal olarak 12-24 saatte bir	
Mometazon Furoat	Mometamax	Topikal olarak 12-24 saatte bir	
Oral Glukokortikoidler			<ul style="list-style-type: none"> • Akut alevlenmeler için endikedir • Hızlı etkili • Geniş, spesifik olmayan antiinflamatuvar yanıt • Birçok potansiyel olumsuz etki

Prednizon veya prednizolon	Jenerik formülasyonlar	İndüksiyon veya başlangıç dozu: 0,5–1 mg/kg ağızdan, 24 saatte bir ve azaltılarak. Hedef doz: 0,25–0,5 mg/kg ağızdan, 48 saatte bir.	
Kalsinörin İnhibitörleri			
Siklosporin	Atopica	5 mg/kg ağızdan, 24 saatte bir Başlangıç dozu: Hastalığı kontrol altına alan en düşük doza kadar azaltılabilir.	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun vadeli yönetim için endikedir • Klinik iyileşmenin sağlanması 4-6 hafta sürebilir. • Akut alevlenmelerin tedavisi için uygun değildir. • En sık görülen yan etkiler gastrointestinal belirtilerdir.
Tacrolimus 0.1% krem	Protopic	Topikal olarak 12-24 saatte bir uygulayın.	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalize lezyonlar için endikedir. • Kısa süreli kullanım için güvenlidir.
Prostaglandin E1 Analogu			
Misoprostol	Cytotec	5 mcg/kg ağızdan, 8 saatte bir	
Fosfodiesteraz İnhibitörü			
Pentoksifilin	Trental	10 mg/kg ağızdan, her 12 saatte bir veya 20 mg/kg ağızdan, 8 saatte bir.	<ul style="list-style-type: none"> • Kronik durumlar için yardımcı tedavi olarak en uygun seçenek olabilir. • Etkinin yavaş başlaması (4-6 hafta). • Akut alevlenmeler için uygun değildir. • İyi güvenlik profili.
Antihistaminler			<ul style="list-style-type: none"> • Hafif kaşıntıya faydalıdır. • Kombinasyon terapisinin bir parçası

			<p>olarak en iyisi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Önleyici rol. • Glukokortikoidler için koruyucu maddeler. • Akut alevlenmeler için uygun değildir.
Feksofenadin	Allegra	18 mg/kg ağızdan, 24 saatte bir	
Hidroksizin	Jenerik formülasyonlar	2 mg/kg ağızdan, 12 saatte bir	
Hidroksizin + klorfeniramin	Histacalmine	(20.9 mg + 0.7 mg)/10 kg (bölünerek) ağızdan, 12 saatte bir.	
Setirizin	Zyrtec	0.5–1 mg/kg ağızdan 12 saatte bir.	
Esansiyel Yağ Asitleri			
Yüksek kaliteli balık yağı: Eikosapentaenoik Asit (EPA) ve Dokosahekzaenoik Asit (DHA)	Jenerik formülasyonlar	300 mg/4.5 kg ağızdan, 24 saatte bir.	<ul style="list-style-type: none"> • Esansiyel yağ asitlerinin etkinliğine dair güncel kanıt yok. Deriyi iyileştirmek için kombinasyon, dozaj, oran veya formülasyon kaşıntıyı azaltır
Janus Kinaz İnhibitörü			
Oklasitinib maleat	Apoquel	2 hafta süreyle 0,4–0,6 mg/kg ağızdan, 12 saatte bir sonra 24 saatte bir	<ul style="list-style-type: none"> • Akut alevlenmeler ve uzun vadeli yönetim için endikedir. • Kaşıntı kontrolü için hızlı etki başlangıcı (24 saat içinde) • En sık görülen yan etkiler gastrointestinal belirtilerdir. • Ciddi enfeksiyonu veya neoplazisi olan köpeklerde kontrendikedir • Enfeksiyonlara, demodikoza ve neoplastik koşullara duyarlılığı artırabilir.

İmmünoterapi			
Deri altı alerjene spesifik immünoterapi		Çeşitli protokoller mevcut. Her hasta için dozajı ve programı ayarlayın.	<ul style="list-style-type: none"> • Çok spesifik hedeflenen etki • Etkinin yavaş başlaması (12 aya kadar) • Akut alevlenmeler için yararlı değildir. • En sık görülen olumsuz reaksiyon kaşıntının kötüleşmesidir.
Dil altı immünoterapi	Heska Allercept Terapi Damlaları	Dispenseri doğrudan dilin altına ve çevresine, oral mukozaya 12 saatte bir sıkın.	<ul style="list-style-type: none"> • En sık görülen advers reaksiyonlar yüz sürme, kaşıntıda geçici kötüleşme ve gastrointestinal belirtilerdir



Resim 7. Doğrudan mukozaya, dil altına ve çevresine dil altı immünoterapi uygulaması (Koch, 2015).

2.6. Bağırsak Mikrobiyotasının Dermatolojik Hastalıklarla İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası gastrointestinal sistem içindeki mikroorganizmaların dinamik topluluğu ve bu organizmaların birbirleriyle ve konakçı hücrelerle olan etkileşim sistemi olarak tanımlanabilir. Moleküler araçlar köpeklerin ve kedilerin bağırsak mikrobiyotasını daha ayrıntılı olarak karakterize etmemize yardımcı olmuştur. Bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) geninin karşılaştırmalı analizleri hem sağlıklı hem de hasta hayvanlardan çok miktarda filogenetik veri sunulmasına olanak sağlamıştır (Handl ve diğerleri, 2011; Suchodolski ve diğerleri, 2008).

Bağırsak mikrobiyotası dinamik bir sistemdir ve bileşimi farklılıklar göstermektedir (Desai ve diğerleri, 2008; Ritchie ve diğerleri, 2008; Suchodolski ve diğerleri, 2008;). Bileşimi diyetten, antibiyotiklerden, gastrointestinal hastalıklardan, yaştan ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir (Deusch ve diğerleri, 2014, 2015; Guard ve diğerleri, 2015; Igarashi ve diğerleri, 2014; Inness ve diğerleri, 2007; Lubbs ve diğerleri, 2009; Suchodolski ve diğerleri, 2009; Swanson ve diğerleri, 2011). Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak patojenlerine karşı savunma, sağlıklı bir epitel ve bağışıklık sisteminin gelişimine yardımcı olma ve fermentatif ve metabolik aktiviteler yoluyla konakçıya besin sağlama da dahil olmak üzere konakçı sağlığının korunmasında çeşitli rolleri bulunmaktadır (Suchodolski, 2011a). Sağlık ve hastalık arasındaki dengeyi etkileyen mikrobiyota, bağışıklık sistemi ve konak genetiği arasındaki bu karmaşık etkileşimleri içermektedir.

Bağırsak mikrobiyotası ayrıca gastrointestinal sistem içerisinde (yani duodenum, ileum ve kolon) farklılık göstermektedir. Duodenumdan kolona geçen bakteri çeşitliliğinde ve toplam sayısında genel bir artış vardır. Aerobik veya fakültatif anaerobik bakteriler ince bağırsakta baskın olurken anaeroblar kalın bağırsakta yerleşim göstermektedir (Mentula ve diğerleri, 2005; Ritchie ve diğerleri, 2008, Suchodolski ve diğerleri, 2008).

Bağırsak mikrobiyotası genel olarak gastrointestinal hastalıkları etkilemekle ilişkilendirilse de son zamanlarda mikrobiyotanın gastrointestinal hastalıkların dışında da rol aldığı keşfedilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının atopik bozukluklar, merkezi sinir sistemi bozuklukları, otoimmün diyabet ve multipl skleroz gibi çeşitli hastalık süreçlerini etkilediğini göstermiştir (Catanzaro ve diğerleri, 2015; Dolpady ve diğerleri, 2016; Rutten ve diğerleri, 2015; Wekerle, 2015). Gelecekte yapılacak araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalık durumlarında sahip olduğu çoklu rolünü anlamamıza yardımcı olacaktır.

Deride, solunum sisteminde ve sindirim sisteminde yaşayan çeşitli ve sayısal olarak büyük mikroorganizma popülasyonları bağışıklık sisteminin gelişimini, düzenlenmesini ve işlevini doğrudan etkilemektedir. Aynı zamanda bağışıklık sistemi de bu mikrobiyal popülasyonların bileşimine ve işlevine etki etmektedir. Deri mikroorganizmalarının geliştiği stabil ve besin açısından zengin bir ekosistem ihtiva etmektedir ve mikrobiyota olarak adlandırılan bakteriler, arkeler, mantarlar ve virüsler tarafından yoğun bir popülasyon içermektedir. Bu etkenler konakçının bağışıklık sistemine sinyaller gönderen ve bağışıklık

sisteminin gelişimini ve işlevini etkileyen mikrobiyal metabolitler üretmektedir (Arpaia ve Rudensky, 2014).

Derinin savunma sistemi mikrobiyota ile bir arada var olma ve aynı zamanda epitelyal bariyerde meydana gelen bir bütünlük bozulması sırasında buna neden olan patojenlerin istilasını önleme görevini üstlenmektedir. Besin maddeleri ve mikrobiyal metabolitler sürekli olarak vücuda salınır ve burada bağışıklık hücresi ve inflamatuvar fonksiyonları etkilemektedir. Bağışıklık sistemi hücreleri tarafından tespit edilen bu metabolitler bağışıklık sisteminin devreye girmesi için aracılık etmektedir (Hand, 2016).

2.7. Mikrobiyom Analiz Yöntemleri

Geleneksel bakteri kültürü yöntemlerinin yerini artık büyük ölçüde karmaşık bağırsak mikrobiyotasının karakterizasyonuna yönelik moleküler araçlar almıştır (Tannock, 2005).

Bu moleküler yöntemlerden ilki bakteriyel 16S rRNA geninin yeni nesil (yüksek verimli) dizilenmesidir. Bu gen bakterilere özgü yüksek oranda korunmuş nükleotid baz dizilerinin yanı sıra grup ve tür düzeyi hakkında filogenetik bilgi içeren bir bölge içermektedir (Tannock, 2005). Bu yöntemi kullanarak sağlıklı köpek ve kedilerin dışkıdaki başlıca bakteri grupları tespit edilmektedir. 16S rRNA geninin yeni nesil dizilimi, bağırsak mikrobiyal topluluklarının karakterizasyonu için en güçlü yöntemlerden biri olsa da toplam topluluk içinde az miktarda bulunan bakteriyel taksonların tespitinde hala sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle belirli bakteriyel taksonlar için yeni nesil dizileme ve Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) kombinasyonu, bu az miktardaki bakteri gruplarını karakterize etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Tam metagenom dizilimi olarak da adlandırılan yeni nesil DNA dizileme testi, mevcut tüm genlerin kısa dizili okumalarını kullanır ve bu nedenle filogenetik bilgiye ek olarak mikrobiyomun işlevsel bilgisini de sağlamaktadır. Yöntem mevcut fonksiyonel genleri ve bakteri türlerini tahmin etmek için mikrobiyal genom kütüphanelerine göre referans alınır (Qin ve diğerleri, 2010). Ancak bu yöntem 16S rRNA dizilimi ile karşılaştırıldığında oldukça pahalı ve hesaplama açısından zordur ve bu nedenle günümüzde veteriner hekimlikte yalnızca seyrek olarak uygulanmaktadır.

Teknolojik ilerlemeler mikrobiyomun karmaşık ekosisteminin ve bunun konakçının bağışıklık sistemi ile olan etkileşimlerinin daha detaylı anlaşılmasına olanak sağlamıştır.

Geçmişte bağırsak bakterileri kültürde yetiştirilerek tanımlanıyordu ancak bu yöntem oldukça çeşitli mikrobiyal ekosistemin yalnızca küçük bir kısmının tanımlanmasına izin vermiştir. Kedi ve köpeklerdeki çoğu bağırsak bakterisinin anaerobik doğası ve sınırlı kültürel koşulları bunların kültürlenmesini engellemektedir (Costa ve diğerleri, 2015; Hooda ve diğerleri, 2012; Suchodolski 2011b, 2016). Kommensal arkeler, mantarlar ve virüsler bağırsakta bulunsa da konağın sağlığı ve hastalığındaki rolleri hala tam olarak anlaşılammıştır (Garcia-Mazcorro ve diğerleri, 2017; Handl ve diğerleri, 2011; Tamburini ve diğerleri, 2016).

Mikrobiyotayı karakterize etmek için kullanılabilir bir çok moleküler araç bulunmaktadır. Bu analiz yöntemi öncelikle Deoksiribonükleik asit (DNA) veya Ribonükleik asidin (RNA) ekstrakte edilebileceği uygun bir bağırsak örneğinin (dışkı, lümen içeriği veya biyopsi; ölüm sonrası örnek toplanması durumunda sürüntü) elde edilmesini gerektirmektedir. Bu yöntemde DNA ekstrakte edilmekte, izole edilmekte ve saflaştırılmaktadır. Bu DNA daha sonra spesifik genlerin amplifikasyonu yoluyla tanımlanabilir ve kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak ölçülebilmektedir. Filogenetik tanımlama için ribozomal RNA'nın küçük alt birimini kodlayan ve dolayısıyla tüm bakterilerde bulunan 16S ribozomal RNA geni hedeflenmektedir (Garcia-Mazcorro ve diğerleri, 2017; Suchodolski, 2011b; Tamburini ve diğerleri, 2016).

16S rRNA geni yalnızca prokaryotlarda bulunur ve bir bakteri türü içinde yüksek oranda korunmuş olmasına rağmen bakteri türlerini tanımlamak için kullanılabilen spesifik dizilere sahip hiperdeğişken bölgeler içermektedir (Garcia-Mazcorro ve diğerleri, 2017).

2.8. Köpeklerde Bağırsak Mikrobiyotası ve Disbiyozis

Yeni doğmuş yavru köpek ve kedilerde bağışıklık sisteminin gelişimi deride, gastrointestinal sistemde ve solunum yollarında kolonize olan organizmalar tarafından yönlendirilmektedir. Yaşamın erken dönemlerindeki bu mikrobiyal maruziyet germ-free hayvanların mukozal lenfoid dokularını geliştirmede yetersiz kalması nedeniyle bağışıklık sisteminin nasıl gelişeceğini belirlemektedir. Mikrobiyota bağışıklık sisteminin işlevsel gelişimini teşvik etmek için Toll Like Reseptörler (TLR) aracılığıyla etki gösteren bir sistem oluşturmaktadır (Gensollen ve diğerleri, 2016). Yeni doğan yavru hayvanlar süt emme

dönemindeyken annenin bağırsak ve deri mikrobiyotası da bu sürece katkıda bulunmaktadır (Brown ve Clarke, 2017).

Her köpeğin bağırsak mikrobiyotası eşsizdir ve bileşimi yönetim, diyet, genetik faktörler, antibiyotik maruziyeti ve çevresel faktörler tarafından belirlenmektedir. Mikrobiyotanın bileşimi aynı zamanda gıda varlığının ve yerel mikro ortamın etkisi altında gastrointestinal sistem boyunca da değişmektedir (Hooda ve diğerleri, 2012).

Köpeklerin midesi *Helicobacter spp.*'nin hakim olduğu bir mikrobiyotaya sahiptir. Köpek duodenumundaki bakteri sayısı içeriğin gramı başına 102 ila 109 arasındadır. Kolondaki sayı gram başına 109 ila 1011 koloni oluşturan birim arasında değişir. Baskın bağırsak filumları arasında *Firmicutes* (%48), *Bacteroidetes* (%12), *Proteobacteria* (%23), *Fusobacteria* (%17) ve *Actinobacteria* (%1) bulunmaktadır (Deng ve Swanson, 2015). *Clostridial*'ler duodenum ve jejunumda baskındır. *Fusobacterial*'ler ve *Bacteroidetes* 'ler en çok ileum ve kolonda bulunur. Varyasyonlar tür, beslenme ve yaş farklılıklarından kaynaklanmaktadır. *Firmicutes*'ler çoğunlukla spor oluşturan gram-pozitif bakterilerdir. Üyeler arasında faydalı veya patojen olabilecek *Clostridia* bulunmaktadır. Bunlar aynı zamanda potansiyel olarak patojenik *Streptokok* ve *Stafilokok*'ları da içermektedir. *Actinobacteria*'lar da gram pozitif bakterilerdir ancak *Firmicutes*'lerden farklı bir içeriğe sahiptirler. *Bacteroidetes* kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretmek için sindirilmeyen bitkisel karbonhidratları fermente eden gram-negatif bakterilerdir. *Proteobakteriler*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* gibi gram negatif enterobakterileri içermektedir.

Bağırsak mikrobiyotası kararsız veya dengesiz bir hale gelirse disbiyoz durumu ortaya çıkmaktadır. Köpeklerde kronik enteropati, ekzokrin pankreas yetmezliği veya antibiyotiğe bağlı olarak disbiyoz indeksinde bir artış yaşanmaktadır (Suchodolski, 2016). Çoğu durumda bu durum disbiyozun hastalığın bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ise her zaman net olmamaktadır. Ancak burada dikkat çeken en önemli nokta disbiyozun alerjik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğudur (Becattini ve diğerleri, 2016).

2.9. Bağırsak Mikrobiyotası ve Atopik Dermatit

Gastrointestinal mikrobiyota gastrointestinal sistemde yaşayan mikroorganizmaların toplamıdır ve insanlarda organizmadan olmayan antijenlerin en büyük kaynağını temsil etmektedir (Brown ve diğerleri, 2012). Geleneksel kültür teknikleriyle karmaşıklığı biraz daha aydınlatılmıştır (Suchodolski, 2011a). Son moleküler filogenetik ve metagenomik

çalışmalar sağlıklı köpeklerin gastrointestinal kanalında oldukça çeşitli bir mikrobiyal topluluğun olduğunu ortaya çıkarmıştır (Suchodolski ve diğerleri, 2012). Mikrobiyota bağırsağın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır (Furusawa ve diğerleri, 2014; Purchiaroni ve diğerleri, 2013). Mikrobiyotanın bozulması (disbiyoz) yalnızca gastrointestinal sistemde değil aynı zamanda diğer organ sistemlerinde de konak sağlığı üzerinde geniş kapsamlı sonuçlara yol açabilir (Sekirov ve diğerleri, 2010; Suchodolski ve Simpson, 2013). Bağırsak mikrobiyotası üzerine bugüne kadar yapılan araştırmaların çoğu tıp alanında yapılmış olsa da dışkı mikrobiyomu (mikroorganizmaların toplamı ve genomik yapısı) bileşiminde sağlıklı köpekler ile çeşitli akut ve kronik gastrointestinal hastalıkları olan köpekler arasında önemli farklılıklar olduğu ortaya çıkarılmıştır (Suchodolski ve diğerleri, 2012).

Bağırsak ve derinin nasıl iletişim kurduğuna dair mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olsa da insanlarda atopik dermatit dahil birçok dermatozun bağırsak-deri bağlantısına sahip olduğu görülmektedir (Ali ve diğerleri, 2014). Deri ile bağırsak arasındaki bağlantı anlaşıldığında atopik dermatit ve aslında tüm dermatolojik hastalıkların bağırsak disbiyozisi ve artan bağırsak geçirgenliğini içeren daha sistemik bir problemin olası bir sonucu olduğu daha anlaşılabilir olacaktır.

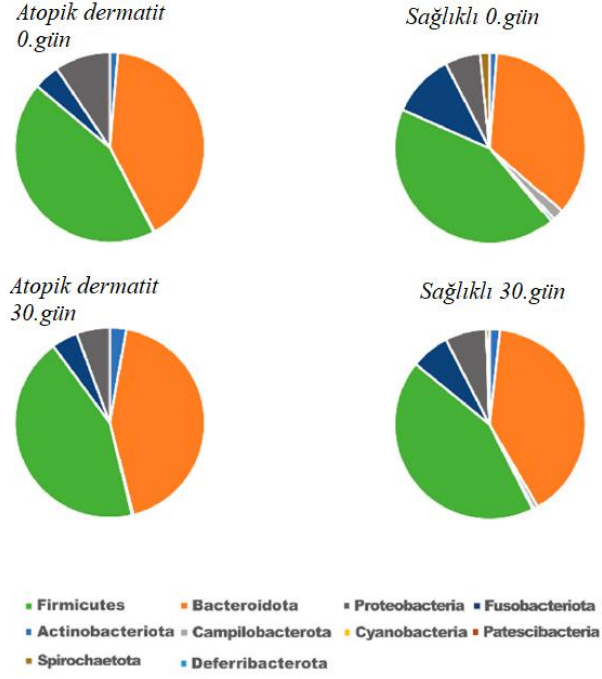
Bağırsak ve derinin birçok ortak noktası vardır ve yoğun bir şekilde etkileşime girmektedirler. Çok sayıda metabolit içeren bağırsak mikrobiyotası kutanöz değişikliklere neden olabilir. En önemli mekanizma Th17-Treg dengesindeki değişiklikler yoluyla gerçekleşirken, diğer etkilere retinoik asit veya A vitamini, D vitamini ve nöroendokrin etkileşimler aracılık edebilmektedir (O'Neill ve diğerleri, 2016; Plunkett ve Nagler, 2017). Atopik dermatit bu nedenle hem deride hem de bağırsakta disbiyoz ile ilişkilidir (Kennedy ve diğerleri, 2017; Kobayashi ve diğerleri, 2015).

Kutanöz mikrobiyom derinin bariyer fonksiyonlarını etkilemektedir (Bradley ve diğerleri, 2016). Örneğin Stafilokok kolonizasyonu derinin bariyer fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkilidir ve tedavi edildiğinde ve normal mikrobiyal çeşitlilik yeniden sağlandığında derinin normal fonksiyonlarının da düzeldiği görülmüştür (Bradley ve diğerleri, 2016). Bağırsak disbiyozu atopik dermatit gelişimini etkiler ve bağırsak mikrobiyotasının regüle edilmesi bu hastalığın tedavisine yardımcı olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler Th17-Treg dengesindeki değişiklikler yoluyla alerjik ve inflamatuvar yanıtların düzeyini etkilemektedir. Bu yüzden bazı probiyotiklere erken

maruziyet atopik dermatitli köpeklerde hem kısa vadeli hem de uzun vadeli etkilere sahip olmaktadır (Grzeskowiak ve diğerleri, 2015; Marsella, 2009; Marsella ve diğerleri, 2012). Yapılan bir çalışmada atopik dermatitli köpeklerde *Bifidobacterium longum*'un oral yoldan uygulanmasının deri lezyonlarını iyileştirmede etkili olduğu ve destekleyici bir tedavi olarak düşünülebileceği gösterilmiştir (Lee ve diğerleri, 2020).

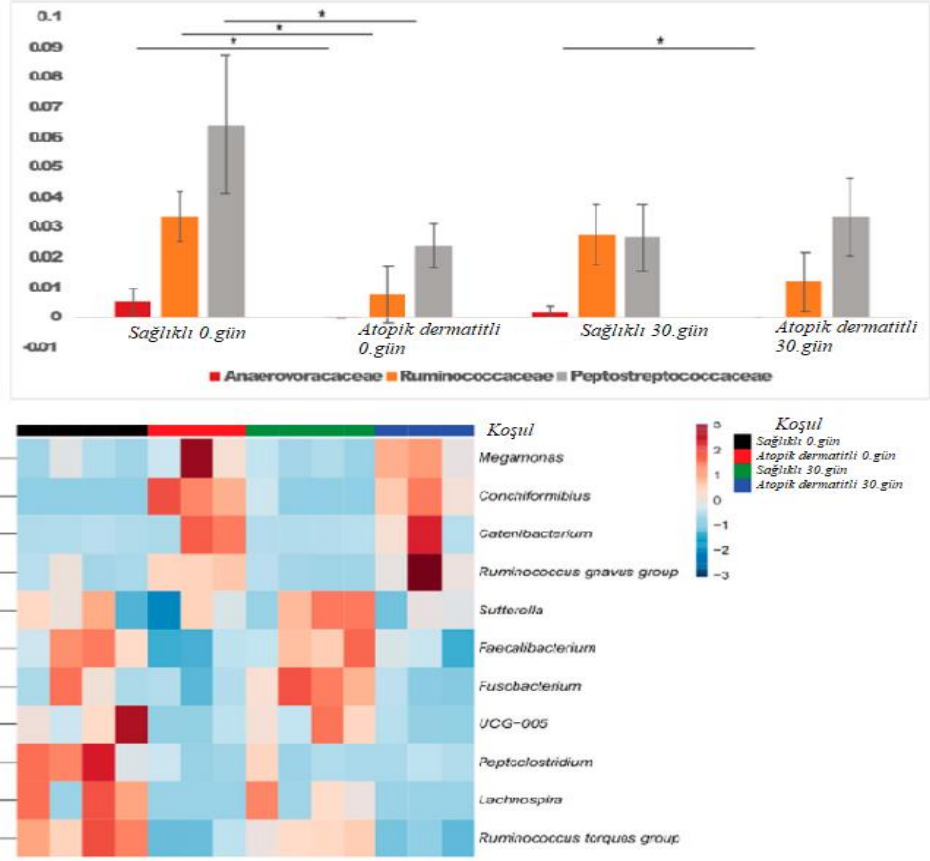
Atopik dermatite yatkın, spesifik bir ırk olan Shiba Inu köpeklerinde hem bağırsak hem de deri mikrobiyotasının kapsamlı analizinin yapıldığı bir çalışmada *Staphylococcus* etkenlerinin deride gözlenen en baskın bakteri türü olduğu, *Escherichia/Shigella* ve *Clostridium sensu stricto*'nun ise atopik dermatitten etkilenen köpeklerin bağırsağında oldukça bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında *Fusobacteria* ve *Megamonas*'ın sağlıklı köpeklerde oldukça fazla olduğu ancak atopik dermatitten etkilenen köpeklerde ise önemli ölçüde azaldığı görülmüştür Aynı çalışmada atopiden etkilenen köpeklerde oklasitinib (JAK inhibitörü) tedavisinin hasta hayvanlardaki mikrobiyotanın bileşimini sağlıklı köpeklerdekine doğru değiştirdiği görülmüştür (Thomsen ve diğerleri, 2023).

Köpeklerin gastrointestinal kanalında en çok bulunan filumlar beş filuma ayrılmaktadır. Bunlar *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria*'dır (Pilla ve Suchodolski, 2019). 2022 yılında atopik dermatitli köpeklerde bağırsak mikrobiyomunun bakteriyel çeşitliliği ve bileşiminin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır (Rostaher ve diğerleri, 2022). Atopik dermatitli yetişkin Beagle ırkı köpeklerden ve sağlıklı kontrol grubundan 0. ve 30. günlerde dışkı örnekleri toplanmıştır. İlk numunenin alınmasının ardından atopik köpeklere 30 gün boyunca günlük olarak oral oklasitinib uygulaması yapılmıştır. Atopik köpeklerin bağırsak mikrobiyotasındaki alfa çeşitliliğin sağlıklı köpeklere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür (Şekil 8 ve Şekil 9). Sağlıklı köpeklerde alfa çeşitliliğindeki ve bileşim düzeyindeki farklılıklar bir ay sonra da aynı kalmış bu da verilerin sağlamlığına katkıda bulunmuştur. Bu çalışma ile bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve bileşimindeki değişikliklerin atopik dermatit ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçları doğrulamak için tercihen multi-omik yaklaşımla ilişkili büyük ölçekli çalışmalara ve bağırsak mikrobiyotasını hedef alan müdahalelere ihtiyaç bulunmaktadır.



Şekil 8. Atopik dermatitli ve sağlıklı köpekler için filum düzeyinde mikrobiyota bileşimi. (Rostaher ve diğerleri, 2022).

Taksonomik sınıflandırmada on filum gösterilmiştir. Bakteriler arasında *Firmicutes* şubesi her iki grupta da en baskın olanıdır. *Bacteroidetes* ve *Proteobakteriler* diğer filumların %50'sine katkıda bulunmuştur.



Şekil 9. Alerjik ve sağlıklı köpekler arasındaki bakteriyel cins farklılıkları (Rostaher ve diğerleri, 2022).

Sağlıklı ve alerjik köpekler arasında filum düzeyinde anlamlı bir fark görülmemesine rağmen, sağlıklı köpeklerde *Firmicutes* şubesine ait 3 aile belirlenmiştir. Bunlar gram pozitif *Anaerovoracaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Peptostreptococcaceae*'dir. Cins düzeyinde gram pozitifler ; *Lachnospira* (*Firmicutes*, *Lachnospiraceae* familyası), *Ruminococcus* tork grubu (*Firmicutes*, *Lachnospiraceae* familyası), *Faecalibacterium* (*Firmicutes*, *Ruminococcaceae* familyası), *UCG-005* (*Firmicutes*, *Oscillospiraceae* familyası), *Peptoclostridium* (*Firmicutes*, *Peptostreptococcaceae* familyası) ve gram negatiflerden *Sutterella* (filum *Proteobacteria*, *Sutterellaceae* familyası) ve *Fusobacterium* (filum *Fusobacteriota*, *Fusobacteriaceae* familyası) alerjik köpeklerle karşılaştırıldığında sağlıklı köpeklerde gözlemlenmiştir. Buna karşılık atopili köpeklerde *Conchiformibius* cinsi (*Proteobacteria* şubesi, *Neisseriaceae* familyası), *Catenibacterium* (filum *Firmicutes*, *Coprobacillaceae* familyası), *Ruminococcus gnavus* grubu (filum *Firmicutes*, *Lachnospiraceae* familyası) ve *Megamonas* (filum *Bacteroidetes*, *Veillonellaceae* familyası) gözlemlenmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasının köpek atopik dermatitinin patogenezindeki rolü ile ilgili bir başka çalışmada atopik dermatitli köpeklerde hem bağırsak mikrobiyotasını karakterize

etmek için hem de tek bir oral fekal mikrobiyota transplantasyonunun (FMT) atopinin klinik belirtileri ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için atopik dermatitli 12 ve sağlıklı 20 köpek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada dışkı mikrobiyotasının 16S rRNA analizi atopik dermatitli köpekler ve sağlıklı köpekler arasında önemli farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Atopik dermatitli köpeklere oral FMT uygulamasının Köpeklerde Atopik Dermatit Kapsam ve Şiddet İndeksi (CADESI-04) skorlarını azalttığı görülmüştür. Tüm bu sonuçlar bağırsak mikrobiyotasının köpeklerde atopik dermatitin patogeneğinde çok önemli bir rol oynadığını ve oral FMT uygulamasının ise bağırsak mikrobiyotasını hedef alan yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (Sugita ve diğerleri, 2023). Yapılan bir başka çalışmada atopik dermatitli köpeklerde bağırsak mikrobiyotasının FMT kapsülleri yoluyla restorasyonunun klinik iyileşme ile sonuçlandığı ve bunun da yine tedavi yöntemleri için yol gösterici olacağı ortaya konulmuştur (Ural, 2022).

Deri ve bağırsakların her ikisi de immünolojik bariyer görevi görmektedir ve immün düzenlemede önemli rollere sahiptirler. Bağırsak mikrobiyotası bağırsağın sistemik bağışıklık üzerindeki modülatör etkisi yoluyla deriyi etkilemektedir (O'Neill ve diğerleri, 2016). Artan kanıtlar bağırsak-deri ekseninin varlığını desteklemektedir. Atopik dermatit, sedef hastalığı, rosacea (gül hastalığı) ve akne vulgaris gibi inflamatuvar deri hastalıkları bağırsak mikrobiyomundaki olumsuz değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler deriyi iyileştirebilmektedir. (Szántó ve diğerleri, 2019).

Atopik dermatitin tedavisinde FMT uygulamasının beşerî tıpta da çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada atopik bireylere iki plasebo nakli ve ardından ikişer hafta arayla dört FMT uygulaması gerçekleştirilmiştir. Atopik dermatit skorlamasında her FMT uygulamasından önce ve son FMT uygulamasından 1-8 ay sonra değerlendirmeler yapılmıştır. Dokuz hasta çalışma protokolünü tamamlamış yalnızca iki plasebo nakli sonrasında skorlarda değişiklik görülmemiştir. Ortalama olarak atopik dermatit skorlamasında 4-12.haftalarda %50 ve %75 düşüş kaydedilmiştir. Hastalarda topikal kortikosteroid kullanımı takip döneminde azalmıştır. İki hastada nüks görülüp başka bir tedaviye geçilmiş, iki hastada ek bir FMT uygulamasından sonra atopik dermatit belirtilerinde iyileşmeler görülmüştür. FMT atopik bireyler için güvenli ve etkili bir terapötik müdahale olabilir ve bu sonuçların yeniden doğrulanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Mashiah ve diğerleri, 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Veteriner hekimlik alanında atopik dermatit köpeklerde en sık rastlanan dermatolojik hastalıkların başında gelmektedir. Atopik dermatitin gelişiminde genetik, bağışıklık tepkisi, epidermal epitelyal disfonksiyon ve çeşitli çevresel risk faktörleri yer almaktadır. Bunların yanı sıra son yıllarda bağırsak mikrobiyomunun da dermatolojik hastalıklarla olan ilişkisi incelendiğinde atopik dermatit ile ilişkisinin ortaya konulması hem hastalığın patofizyolojisinin ortaya çıkarılmasında hem de tedavi kısmında izlenecek yol açısından önem arz etmektedir.

Köpeklerde yapılan bu çalışmanın benzer patofizyolojiyle seyreden farklı dermatolojik hastalıklarda beşerî hekimliğe fayda sağlayacağı ise aşikardır. Bu tez çalışmasında kullanılan gruplardan I. grupta Favrot kriterleri doğrultusunda atopik dermatiti bulunan köpekler (n=14), II. grupta ise sağlıklı köpekler (atopik dermatit ya da başka herhangi bir hastalığı bulunmayan) (n=12) olarak toplam 26 köpek yer almıştır. Canlı hayvan kullanma gerekçesi çalışmanın amacıyla uygun olarak tez çalışması kapsamında hayvanlarda hastalık/sağlık aktivitesindeki değişimin ilgili analizlerle saptanmış olmasıdır (HADYEK Rapor No: 64583101/2022/80).

3.1.1. Cihazlar

Çalışma kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunan buzdolabı/derin dondurucu (Bosch KSU40631NE), santrifüj (LC-04B), inkübatör, bistüri ucu, Nivea burun bölgesi bandı, asetat bant, wood lambası, Dermlite DL100 dermatoskop, otoskop, oftalmoskop (Resim 8-10), lam, lamel, steril tüpler, etilen glikol, antikoagülanlı serum tüpleri, kateter, Polycheck Alerji Testi ve test ekipmanları, MiDOG® mikrobiyal test ve test ekipmanları ve verilerin işlenmesi için bilgisayar kullanılmıştır.



Resim 8. Ayırıcı tanıda kullanılan oftalmoskop ve otoskop.



Resim 9. Dermatolojik muayenede kullanılan Wood Lambası.



Resim 10. Dermatolojik muayenede kullanılan 3Gen Dermatoskop.

3.1.2. Hayvan Materyali

Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Kliniğine atopik dermatit ön tanısı (kaşıntı, alopesi, kabuklanma, kepeklenme, hiperpigmentasyon, vb.) anamnezi ile getirilen farklı yaşta, her iki cinsiyetten köpekler oluşturmuştur. Farklı etiyolojik nedenlere bağlı dermatozu bulunan köpeklerde alerjen spesifik *in vitro* IgE analizleri ölçülmesi ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tablo 8’de de belirtildiği üzere I. grupta Favrot kriterleri doğrultusunda atopik dermatit bulunan köpekler (n=14), II. grupta ise sağlıklı köpekler (atopik dermatit ya da başka herhangi bir hastalığı bulunmayan) (n=12) olarak 26 köpek yer almıştır.

Tablo 8. Çalışma kapsamına alınan köpekler.

I. grupta	Atopik dermatiti bulunan köpekler (n=14)
II. grupta	Sağlıklı köpekler (n=12)

3.2. Yöntem

Olgularda ilişkin hastalıklara yönelik derin deri kazıntısı ya da asetat bant yöntemi uygulanmıştır. Ayırıcı tanı ve ko-infeksiyonların ekarte edilmesi amacıyla diğer dermatolojik muayene yöntemlerine de (asetat bant, wood lambası, trikoscopi, impresyon smear/temas frotisi, bakteriyolojik ve fungal kültür) başvurulmuş, böylelikle yalnızca yukarıda bahsedilen etiyolojik etkenler yönünden mono-infekte olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Tüm gruplardaki köpeklerde *Vena cephalica antebrachii*’den antikoagulantsız serum tüplerine 0.2’şer mL (mililitre) kan örneği alınıp santrifüje tabi tutulduktan sonra 20 farklı alerjene spesifik IgE düzeyleri *in vitro* Polycheck alerji testi ile belirlenmiştir.

3.2.1. Polycheck Test İçeriği

In vitro Polycheck alerji testi (Polycheck, Biocheck, Almanya; Türkiye distribütörü Atateknik/RDA grup) (Resim 11-12) Tablo 9’da yer alan antijenlere yönelik IgE içermektedir. Antijen türlerine yönelik IgE konsantrasyon değerleri ve seviyelerine Tablo 10’da yer verilmiştir.

Tablo 9. Polycheck testinin tespit ettiği etkenler ve alerjenlerin geleneksel isimleri.

<i>Dermatophagoides farinae</i> (Ev Akarı Tip-1)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Ev Akarı Tip-2)
<i>Malassezia</i> (Malessezia)
<i>Lepidoglyphus</i> (Gıda Paraziti)
<i>Aspergillus/ Penicillium</i> (Aspergillus/ Penicillium)
<i>Alternaria/ Cladosporium</i> (Klado Küfü)
<i>Ragweed (Ambrosia) pollen</i> (Saman Nezlesi Polenleri)
<i>Birch/ Alder/ Hazel pollen</i> (Gürgen Familyası Ağaçların Polenleri)
<i>Plantane/ Willow/ Poplar pollen</i> (Söğüt Familyası Ağaçların Polenleri)
<i>Parietaria (Wall pellitory) pollen</i> (Yapışkan Otu Polenleri)
<i>Rye pollen</i> (Çavdar Polenleri)
<i>6 Grass-Mix</i> (Çimen/Ot Tiplerinin Polenleri)
<i>Stinging nettle pollen</i> (Isırgan Otu Polenleri)
<i>Lambs quarter pollen</i> (Albüm Otu Polenleri)
<i>Plantain pollen</i> (Muz Familyası Bitki Polenleri)
<i>Mugwort pollen</i> (Pelin Otu Polenleri)
<i>Sorrel pollen</i> (Kuzukulağı Polenleri)
<i>Acarus siro</i> (Bitki Akarı)
<i>Tyrophagus</i> (Un Akarı)
<i>Flea (Ctenocephalides)</i> (Pire)

Hayvan:
Sahibi
Yasi/ Cinsi.
Bilgi adi/ Veril adi:

Test: Canis 1
Siparis-Nr: / Kaynak /
Siparis-Tarihi:
Baski Tarihi:

Alerjenler	Sinifi	Konzentra [kU/l]	[kU/l]
D.farinae	3	42	0,15 0,5 2,0 20,0 100
D.pteronyssinus	2	2,0	
Malassezia	0	<0,15	
Lepidoglyphus	1	0,86	
Aspergillus/ Penicillium	0	<0,15	
Alternaria/ Cladosporium	0	<0,15	
Ragweed (Ambrosia)	0	<0,15	
Kayin/Kizilagac/Findik agaci	0	<0,15	
Cinar/ Sögüt/ Kavak	0	<0,15	
Parietaria (Wall pellitory)	0	<0,15	
Cavdarpoleni	0	0,25	
Otkarisimi	0	<0,15	
Isirgainotu	0	<0,15	
Beyazkazayagi	0	<0,15	
Sinirli ot	0	0,17	
Adi pelin	0	<0,15	
Kuzukulagi	0	<0,15	
Acarus siro	2	2,1	
Tyrophagus	1	0,78	
Flea (Ctenoceph.)	0	0,30	

Sinif 0 (<0,5): negatif; Sinif 1 (0,5 - 2,0): hafif/sayif; Sinif 2 (2,0 - 20): belirgin; Sinif 3,4 (>20): kuvvetli

Tekstil Kent İş Merkezi B-16 Blok
No:34 Esenler/İSTANBUL
www.rda.com.tr
rda@rda.com.tr
s.kilic@rda.com.tr
02126322041

Resim 11. Polycheck alerji testi formu (Biocheck, Almanya: Atateknik/RDA Grup, Türkiye).



Resim 12. Polycheck Alerji Testi.

Tablo 10. Alerjenlere spesifik IgE konsantrasyon değerleri (kU/L) ve seviyeleri.

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

3.2.1.2 Polycheck Alerji Testinin Uygulanışı

Test başlatılmadan hemen önce test kitlerini içeren paket bütünüyle oda sıcaklığına getirilmiştir. Toz buffer'ı test başlatılmasından yarım saat öncesinde 1 litre demineralize suda çözülmüş, analizler boyunca test alerjenlerinin bulunduğu kasetlerin kurumamasına dikkat edilmiştir. İnkübasyon süreci oda sıcaklığında 24°C'de ve sabit hızla gerçekleştirilmiştir. Kaset tutucusu (kaset plate), sallayıcının (shaker) tam ortasına yerleştirilmiştir.

Test Aşamaları:

i-) Gerekli miktarda (aynı anda çalışılacak köpek sayısına göre) alerjen kaseti poşetinden çıkartılarak olgu isimleri ya da numaraları kasetin uzun eksenine işaretlenmiştir.

ii-) Yıkama solüsyonu kaset üzerine 250 µL miktarda yayıldıktan sonra kaset tersine döndürülerek absorban havlu kâğıt üzerine vurmak suretiyle kurulanmıştır.

iii-) Mavi kapaklı solüsyondan 250 µL kasetteki hazneye ilave edilerek 1 dakika bekletilmiş, kaset tekrar ters çevrilerek absorban kâğıda doğru vurulmuştur.

iv-) Hasta olguya ait 200 µL serum (plazma tercih edilmemiş) kasete yayılıp ardından sallayıcı üzerinde 1 saat inkübasyona bırakılmış, sallayıcı üzerine konulan kaset tutucunun aynı yönde bırakılmasına özel ihtimam gösterilmiştir.

v-) Bir saatin ardından kaset 1 mL Polycheck® yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandıktan sonra;

-Kaset üzerine tekrar 250 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5 dakika inkübe edilip ardından kaset tekrar 1 mL yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır.

-Kaset üzerine yeniden 250 µL yıkama solüsyonu yerleştirilerek 5 dakika inkübe edilmiştir. Kaset tekrar 1 mL yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandıktan sonra ters çevrilerek absorban kâğıt üzerine vurulmuş ve kurulanmıştır.

vi-) Kaset üzerine yeşil kapaklı şişeden 250 µL IgE antikoruna koyulmuş ve 45 dakika sallayıcı üzerinde inkübe edilmiştir. Süre sonlanınca kaset yeniden 1 mL yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkanmış ve ters çevrilerek absorban kâğıt üzerine vurulup kurulanmıştır.

vii-) Kaset üzerine beyaz kapaklı şişeden 250 µL enzim işaretli anti-ligand eklenmiştir. Sallayıcı üzerinde tekrar 20 dakika inkübe edilmiş süre sonunda kaset tekrar 1 mL yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanmış ve sonra kaset ters çevrilip absorban kâğıt üzerine vurularak kurulanmıştır.

viii-) Süre sonunda kaset üzerine siyah şişeden 250 µL substrat solüsyonu eklenmiştir. Kaset ışık görmeyecek şekilde özel tasarlanmış siyah kapak altında 20 dakika yeniden inkübe edilmiştir. Kaset bir kez daha 1 mL yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandıktan sonra ters yönde çevrilerek absorban kâğıt üzerine vurulmak suretiyle kurulanmıştır.

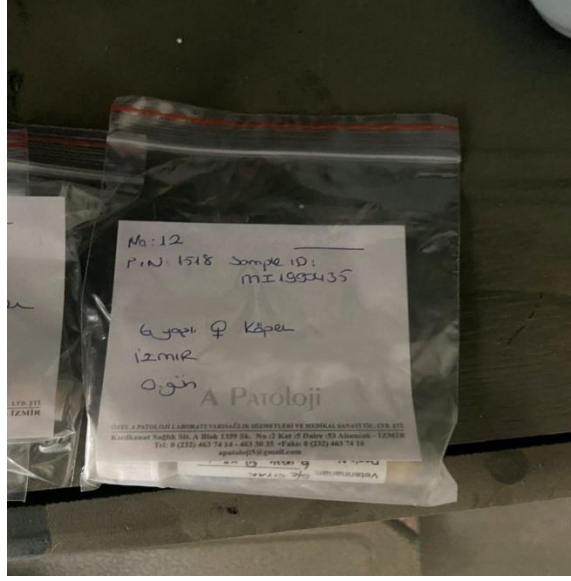
ix-) Son aşamada kurutma makinası vasıtasıyla kaset kurutulmuştur. Kaset, tarayıcı (Canon E154 scanner) yardımı ile okutularak önceden bilgisayara yüklenmiş Biocheck Software'de değerlendirilmiş ve pdf formatında sonuç raporu alınmıştır.

3.2.2. Mikrobiyota Analizleri

Yeni nesil DNA dizileme testi ile yurtdışı hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir. Her olgundan 2 mL defekasyon örneği steril tüplere alınarak ve etilen glikolle muamele edilerek 4°C'de muhafaza edilmiştir. Analizler için MiDOG Mikrobiyal Test kullanılmıştır (Resim 13-14).



Resim 13. MiDOG Mikrobiyal Test için toplanan örnek numune.



Resim 14. MiDOG Mikrobiyal Test için toplanan örnek numuneler.

3.2.2.1. MiDOG Mikrobiyal Test ve Çalışma Prensibi

MiDOG® Hepsi Bir Arada Mikrobiyal Test, belirli bir mikroorganizmanın kimliğine ve karakterine özgü moleküler işaretleri tanımlayabilen hedefli ve yeni nesil DNA dizileme testidir. Bu test toplanan numunelerin güvenli bir şekilde korunmasına ve taşınmasına, numunede bulunan tüm mikroorganizmalardan kapsamlı DNA ekstraksiyonuna, mikrobiyal DNA'nın seçili amplifikasyonuna ve ardından Illumina'nın® (Illumina, Inc., San Diego, CA). en son teknolojilerini kullanarak yeni nesil DNA dizilimine dayanmaktadır.

Veri işleme numunede bulunan tüm bakteri ve mantarların kesin ve doğru (tür düzeyinde) tanımlanmasını sağlamak için ve DNA dizilerini doğru şekilde saptamak için kütatörlü mikrobiyal veri tabanları aracılığıyla yapılmaktadır.

Taksa kompozisyon grafikleri, filumdan türe doğru farklı taksonomi seviyelerinde mikrobiyal kompozisyonu göstermektedir. Analiz hizmetleri şunları içermektedir:

- 1) Bakteri ve mantarlar için tüm taksonomik seviyeler için tablolar
- 2) Alfa çeşitliliği
- 3) Beta çeşitliliği
- 4) Takson parselleri
- 5) İki veya daha fazla grup belirtilmişse Lefse analizi/grafikleri
- 6) Isı haritaları

Örnekler MiDOG LLC hizmeti tarafından ayrıntılı talimatlarla birlikte sunulan bir swap toplama kiti kullanılarak toplandı. Steril DNA içermeyen swap (HydraFlock®, Puritan® Cat. No. 25-3406-H, Guilford, Maine) poşetten aseptik olarak çıkartıldı ve örnek üzerinde 10 kez yavaşça ileri geri döndürüldü. Daha sonra swabın ucu bir DNA/RNA koruyucusu (DNA/RNA Shield™ Zymo Research Corporation; Cat. No. R1108, Irvine, California) ile önceden doldurulmuş steril numune toplama tüpünün içerisine doğru eğilerek bırakıldı. Örnekler işlenmek üzere MiDOG LLC test tesisine gönderildi (Irvine, California). Genomik DNA bir Hamilton Star® sıvı işleme robotu (Hamilton Company, Reno, NV) kullanılarak ZymoBIOMICS™-96 DNA kiti (Cat. No. D4304, Zymo Research Corporation) ile saflaştırıldı. (Tang ve diğerleri, 2020).

Bakteriyel profil ve mantar profili çıkarmaya yönelik örnek dizinleri hazırlama ve veri analizi, Quick-16S NGS veri hazırlama kiti (Cat. No. D6400, Zymo Research Corp.) kullanılarak Zymo Research Corp. (Corporation) tarafından gerçekleştirildi. Bakteriyel analiz için 16S rRNA V1-V3 bölgesi, mantar analizi için ise ITS2 bölgesi hedeflendi. Primer dizileri MiDOG LLC hizmetine aittir. Dizinler Illumina HiSeq 1500 sıralayıcı kullanılarak sıralandı. Okumalar analizden önce zayıf okunan kimerik dizileri çıkarmak için Dada2 (R paket versiyon 3.4) aracılığıyla filtrelendi (Callahan ve diğerleri, 2016). Mutlak mikrobiyal kantifikasyon, bakteriyel ve fungal kantifikasyon için sırasıyla V1-V3 ve ITS bölgelerini hedef alan primerler gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yaklaşımı kullanılarak elde edildi (Tang ve diğerleri, 2020).

Mikrobiyota profili MiDOG LLC biyoinformatik analiz hattı kullanılarak belirlendi. Filotipler her numunedeki toplam dizi sayısına dayalı olarak yüzde oranlar olarak hesaplandı. Mantarlara kıyasla bakterinin nispi bolluğu bir 16S rRNA kopyasının bir mantar ITS kopyasına eşdeğer olduğu varsayılarak belirlendi (Tang ve diğerleri, 2020).

MiDOG® hizmeti tarafından oluşturulan hedefli dizileme yoluyla köpek mikrobiyotasının tür kimliğini doğrulamak için klinik numunelerin bir alt kümesine uzun okumalı DNA dizilimi uygulandı. Hasta numuneleri ZymoBIOMICS™ yeni nesil DNA dizileme hizmeti tarafından gerçekleştirilen ve dizilim için yeterli DNA ve çeşitlilik sağlamak üzere çeşitli temsili taksonlarla birlikte yüksek mikrobiyal yüke göre seçildi. Kısaca DNA, ZymoBIOMICS™ DNA MagBead 96 kitiyle ekstre edildi ve Nextera Flex kiti (Cat. No. 20018705, Illumina, San Diego, California) kullanılarak dizinler hazırlandı. Numuneler barkodlandı ve eşleştirilmiş uç dizilimi (okuma başına 101 baz çifti) olan Illumina HiSeq 1500 kullanılarak dizildi. Taksonomi tahmini kısmen NCBI Genbank

tarafından temin edilebilen taslak veya tam genomik dizilerden seçilmiş özel bir referans veri tabanı (Zymo Research, sürüm 24) ile birleştirilmiş santrifüj aracı ile gerçekleştirildi (Tang ve diğerleri, 2020).

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına her iki cinsiyetten ve farklı ırklardan atopik dermatit ön tanısı (kaşıntı, alopesi, kabuklanma, kepeklenme, hiperpigmentasyon, vb.) anamnezi ile getirilen 26 adet köpek dahil edilmiştir. Olgulara ait resimlere sonuçlardan sonra yer verilmiştir.

4.1. *İn Vitro* Polycheck Test Sonuçları

Materyal metod kısmında anlatıldığı hali ile *in vitro* Polycheck alerji testi sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir.

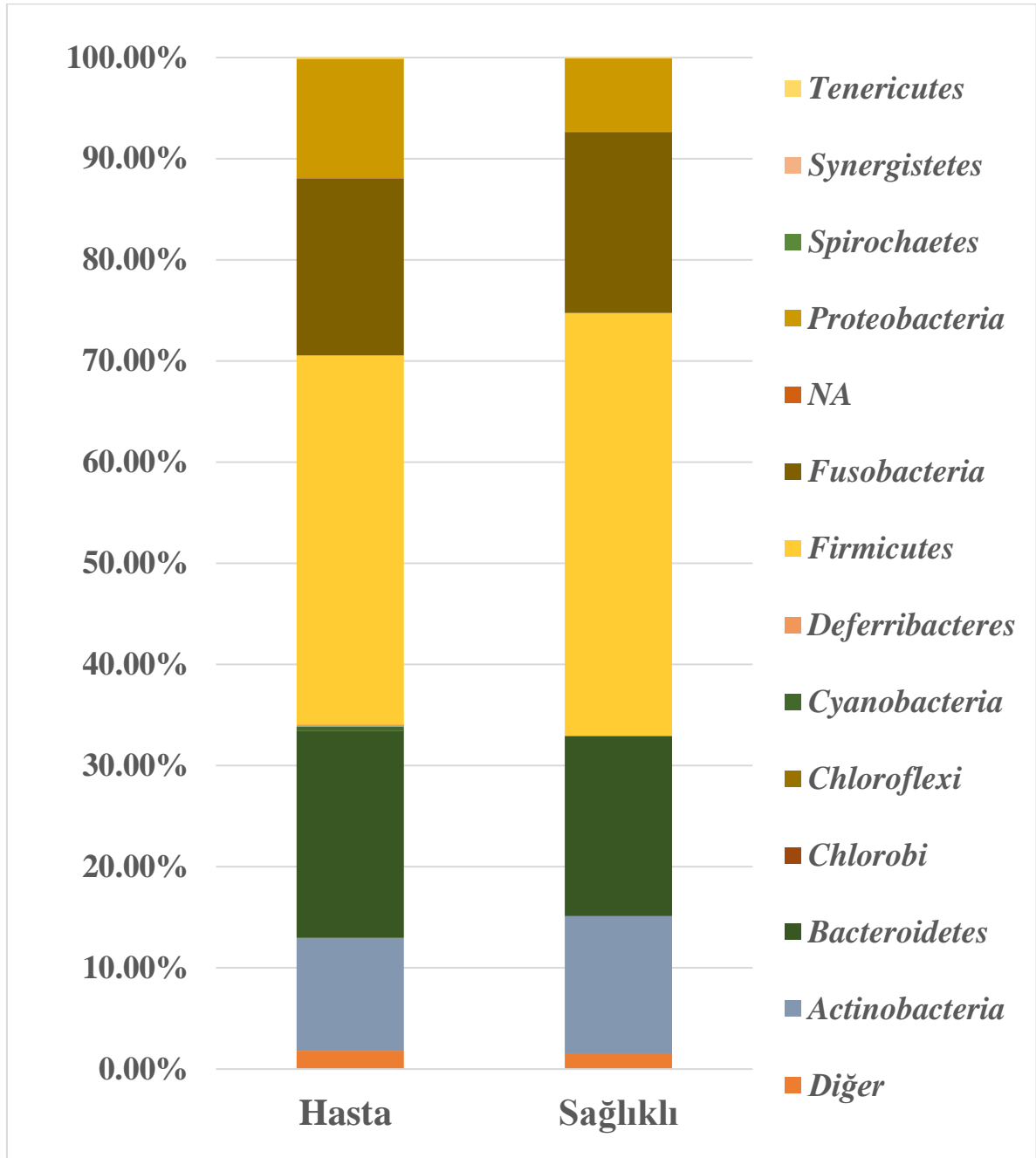
Tablo 11. Polycheck testi istatistik sonuçları.

Alerjen Etkenler	Hasta	Sağlıklı	P değeri
<i>Dermatophagoides farinae</i> (Ev Akarı Tip-1)	14,8200±6,34	0,6183±0,11	0,000
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Ev Akarı Tip-2)	2,8636±1,13	0,5025±0,06	0,297
<i>Malassezia</i> (Malessezia)	0,9293±0,32	0,2358±0,05	0,009
<i>Lepidoglyphus</i> (Gıda Paraziti)	1,2786±0,40	0,3650±0,79	0,118
<i>Aspergillus/ Penicillium</i> (Aspergillus/ Penicillium)	2,8471±1,89	0,2492±0,05	0,031
<i>Alternaria/ Cladosporium</i> (Klado Küfü)	0,6157±0,23	0,2058±0,27	0,020
<i>Ragweed (Ambrosia) pollen</i> (Saman Nezlesi Poleni)	2,7850±1,55	0,2350±0,31	0,013
<i>Birch/ Alder/ Hazel pollen</i> (Gürgen Familyası Ağaçların Polenleri)	2,0421±0,66	0,2567±0,31	0,011
<i>Plantane/ Willow/ Poplar pollen</i> (Söğüt Familyası Ağaçların Polenleri)	1,3514±0,46	0,2250±0,33	0,095
<i>Parietaria (Wall pellitory)</i>	0,7464±0,25	0,2442±0,41	0,085

<i>pollen</i> (Yapışkan Otu Polenleri)			
<i>Rye pollen</i> (Çavdar Polenleri)	2,7507±1,47	0,4208±0,81	0,095
6 <i>Grass-Mix</i> (Çimen/Ot Tiplerinin Polenleri)	2,1743±0,85	0,3808±0,91	0,053
<i>Stinging nettle pollen</i> (Isırgan Otu Polenleri)	1,5229±0,49	0,3217±0,78	0,176
<i>Lambs quarter pollen</i> (Albüm Otu Polenleri)	2,0457±0,81	0,2650±0,55	0,076
<i>Plantain pollen</i> (Muz Familyası Bitki Polenleri)	2,5264±0,82	0,3975±0,75	0,053
<i>Mugwort pollen</i> (Pelin Otu Polenleri)	3,1600±1,67	0,3175±0,78	0,085
<i>Sorrel pollen</i> (Kuzukulağı Polenleri)	4,4421±2,51	0,3375±0,78	0,095
<i>Acarus siro</i> (Bitki Akarı)	4,8257±1,48	0,5892±0,17	0,060
<i>Tyrophagus</i> (Un Akarı)	3,5843±0,90	0,4867±0,10	0,095
<i>Flea (Ctenocephalides)</i> (Pire)	2,9157±0,94	0,5050±0,12	0,085

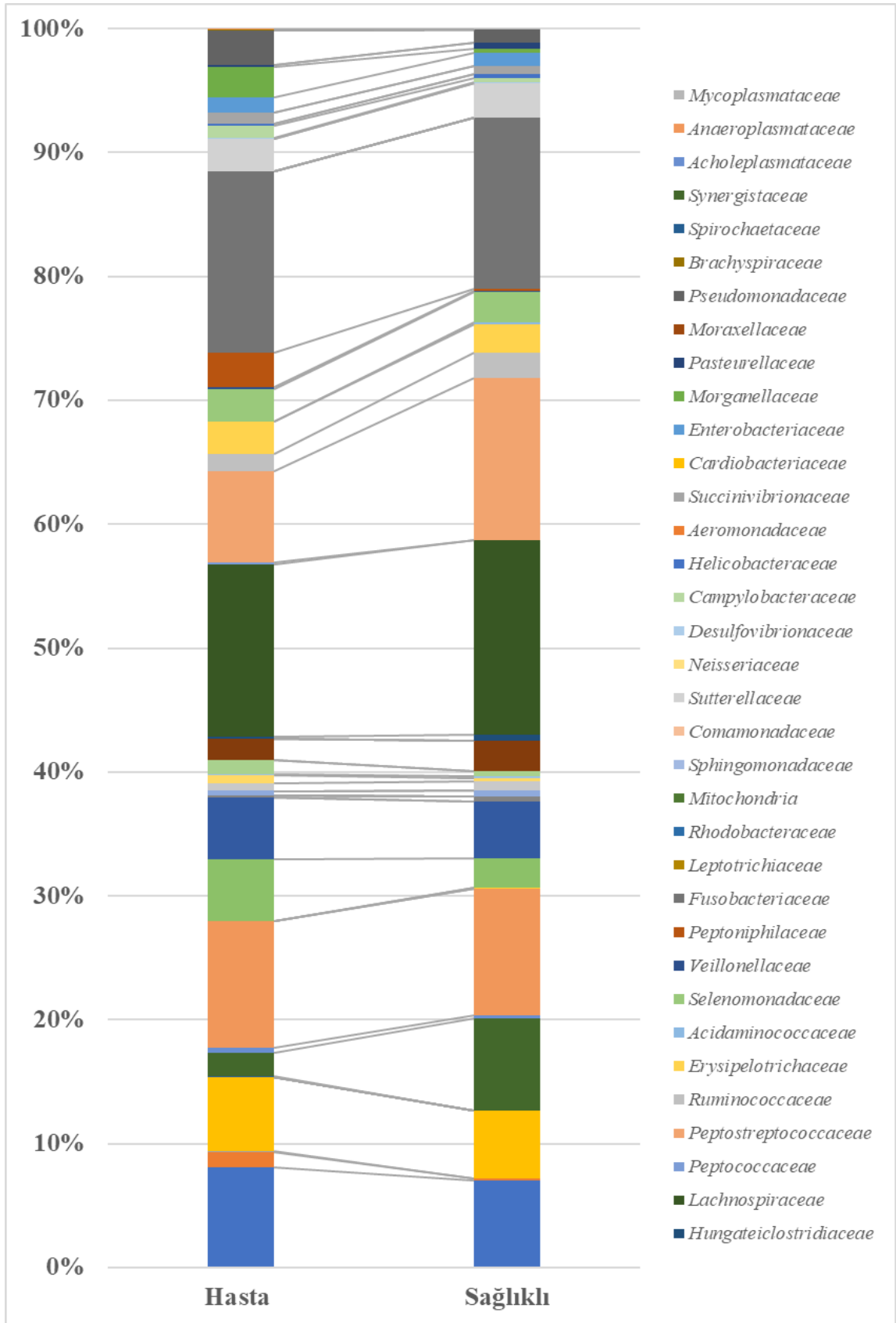
In vitro alerjen spesifik IgE test ile atopik dermatitli köpekler ve sağlıklı köpekler arasında arasında *D. farinae* (Ev akarı Tip-1) (P<0.000), *Malassezia* (Malessezia) (P=0.009), *Aspergillus/Penicillium* (Aspergillus/Penicillium) (P=0,031), *Alternaria/Cladosporium* (Klado Küfü) (P=0,020), *Ragweed (Ambrosia) pollen* (Saman Nezlesi Polenleri) (P=0,013), *Birch/Alder/Hazel pollen* (Gürgen Familyası Ağaçların Polenleri) (P=0,011) değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin farklılıklar tespit edilmiştir.

4.2. Bağırsak Mikrobiyotası Analiz Sonuçları



Şekil 10. Filum bazında bağırsak mikrobiyota kompozisyonu. Yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile 26 köpeğe ait bağırsak mikrobiyotasının sunumu.

Filum bazında mikrobiyota kompozisyonu sonuçlarında atopik dermatitli köpeklerin olduğu grupta yüzdesel anlamda *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'nın sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bunun aksine sağlıklı grupta ise *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Fusobacteria*'nın hasta gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 10).



Şekil 11. Aile bazında bağırsak mikrobiyota kompozisyonu. Yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile 26 köpeğe ait bağıl bolluğun sunumu.

Aile bazında atopik dermatitli hayvanlarda *Actinomycetaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Streptococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Campylobacteraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* üyeleri sağlıklı hayvanlardan sayısal anlamda daha yüksekken sağlıklı hayvanlarda ise *Coriobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* familyaları hasta hayvanlardan daha yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 11).

Tablo 12. Sağlıklı hayvanların tür bazında mikrobiyom sonuçları.

Olgu	Gözlemlenen bakteriyel tür sayısı	Sırasıyla en çok görülen ilk 5 bakteri türü ve yüzdesi	Bakterilerin filum, sınıf (class), takım (order), aile (family), cins (genus) bazında gözlemlendiği tür sayısı
Olgu 1	55	% 19,60; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 11,50; <i>Bacteriodales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 9,30; <i>Bacteroides sp12233</i> % 8,70; <i>Peptoclostridium sp34341</i> % 3,60; <i>Collinsella intestinalis</i>	21
Olgu 2	78	% 13,80; <i>Peptoclostridium sp34341</i> % 8,90; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 5,70; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 5,60; <i>Prevotella copri</i> % 5,20; <i>Blautia hansenii</i>	32
Olgu 3	98	% 23,70; <i>Porphyromonas cangingivalis</i> % 12,30; <i>Pseudomonadales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 8,30; <i>Catenibacterium mitsuokai</i> ve	36

		<i>Peptoclostridium sp34341</i> %4,20; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %2,20; <i>Collinsella intestinalis</i>	
Olgu 4	47	%19,90; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %13,10; <i>Megamonas funiformis</i> %11,10; <i>Collinsella stercoris</i> %5,40; <i>Collinsella intestinalis</i> %5,00; <i>Sutterella wadsworthensis</i>	19
Olgu 5	47	%22,40; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %8,60; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %8,40; <i>Fusobacterium mortiferum</i> %7,70; <i>Sutterella wadsworthensis</i> %6,40; <i>Bacteroidales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	16
Olgu 6	49	%20,30; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %11,90; <i>Clostridium perfringens</i> %10,40; <i>Collinsella intestinalis</i> ve <i>Peptoclostridium sp34341</i> %7,50; <i>Bacteroides sp12233</i> %5,80; <i>Lachnoclostridium sp32430</i>	17
Olgu 7	85	%15,80; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %12,60; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %9,30; <i>Bacteroides sp12233</i> %6,10; Diğer %5,80; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	25
Olgu 8	42	%47,40; <i>Corynebacterium amycolatum</i> %24,00; <i>Proteus mirabilis</i> %7,30; <i>Bacteroides stercoris</i> %2,20; <i>Bacteroides vulgatus</i> %1,90; <i>Peptostreptococcus canis</i>	19
Olgu 9	36	%36,10; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür	18

		tanımlaması yapılamamış % 14,20; <i>Peptoclostridium sp34341</i> % 9,00; <i>Fusobacterium mortiferum</i> % 7,10; <i>Bacteroides sp12233</i> % 3,50; <i>Proteus mirabilis</i> ve <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteri	
Olgu 10	31	% 26,60; <i>Peptoclostridium sp34341</i> % 10,90; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 10,70; <i>Bacteroides vulgatus</i> % 9,90; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 9,30; <i>Collinsella stercoris</i>	16
Olgu 11	55	% 19,90; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 19,10; <i>Collinsella intestinalis</i> % 12,00; <i>Peptoclostridium sp34341</i> % 5,50; <i>Lachnoclostridium sp32443</i> % 5,00; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	20
Olgu 12	63	% 57,70; <i>Corynebacterium jeikeium</i> % 4,90; <i>Bacteroides fragilis</i> % 3,10; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış % 2,80; <i>Escherichia coli</i> % 2,70; <i>Staphylococcus hominis</i>	18

Tablo 13. Atopik Dermatitli Köpeklerin Tür Bazında Mikrobiyom Sonuçları.

Olgular	Gözlemlenen bakteriyel tür sayısı	Sırasıyla en çok görülen ilk 5 bakteri türü ve yüzdesi	Bakterilerin filum, sınıf (class), takım (order), aile (family), cins (genus) bazında gözlemlendiği tür sayısı
Olgu 1	37	%15,30; <i>Megamonas funiformis</i> %13,30; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %12,30; <i>Blautia hansenii</i> %9,30; <i>Bacteroides vulgatus</i> %8,70; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	18
Olgu 2	70	%38,50; <i>Pseudomonadales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %8,20; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %6,10; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %3,70; <i>Enterococcus canintestini</i> %3,00; <i>Escherichia coli</i> ve <i>Bacteroides sp12233</i>	28
Olgu 3	43	%47,40; <i>Corynebacterium amycolatum</i> %24; <i>Proteus mirabilis</i> %7,30; <i>Bacteroides stercoris</i> %2,20; <i>Bacteroides vulgatus</i> %1,90; <i>Peptostreptococcus canis</i>	18
Olgu 4	58	%22,50; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %14,60; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %7,30; <i>Bacteroides sp12233</i> %6,60; <i>Bacteroidales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %5,90; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	21

Olgu 5	61	%22,70; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %15,40; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %12,10; <i>Bacteroides sp12233</i> %4,30; <i>Fusobacterium mortiferum</i> %3,20; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış iki bakteri aynı oranlarda saptanmıştır	25
Olgu 6	48	%35,00; <i>Porphyromonas cangingivalis</i> %12,20; <i>Finegoldia magna</i> %9,40; <i>Proteus mirabilis</i> %6,20; <i>Actinomyces europaeus</i> %5,80; <i>Peptostreptococcus canis</i>	23
Olgu 7	92	%10,40; <i>Campylobacter helveticus</i> %9,30; <i>Aeromonadales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %6,50; Diğer %5,70; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %4,90; <i>Bacteroides vulgatus</i>	29
Olgu 8	47	%15,60; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %10,70; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %9,60; <i>Bacteroides plebeius</i> %9,20; <i>Streptococcus equinus-infantarius-lutetiensis</i> %8,20; <i>Escherichia coli</i>	22
Olgu 9	81	%19,00; <i>Corynebacterium lactis</i> %8,90; <i>Porphyromonas cangingivalis</i> %8,80; Diğer %8,30; <i>Bacteroides pyogenes</i> %4,90; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	32

Olgu 10	77	%10,60; <i>Bacteroides plebeius</i> %8,70; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %7,70; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %7,00; <i>Collinsella stercoris</i> %5,80; <i>Blautia hansenii</i>	28
Olgu 11	52	%20,60; <i>Prevotella copri</i> %11,00; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %9,00; <i>Bacteroidales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %6,60; <i>Erysipelotrichales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %5,40; <i>Bacteroidales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış	16
Olgu 12	46	%18,50; <i>Fusobacterium mortiferum</i> %9,20; <i>Bacteroidales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %7,80; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %7,30; <i>Actinobacteria</i> sınıfından, familyası ve türü tanımlanamamış %6,80; <i>Megamonas funiformis</i>	21
Olgu 13	61	%13,80; <i>Blautia hansenii</i> %11,90; <i>Clostridiales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %9,00; <i>Fusobacterium mortiferum</i> %8,90; <i>Porphyromonas cangingivalis</i> %5,90; <i>Brassica napus</i>	24
Olgu 14	64	%29,80; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış %8,70; <i>Peptoclostridium sp34341</i> %7,20; <i>Lactobacillus delbrueckii</i> %5,60; <i>Bacteroides sp12233</i> ve <i>Corynebacterium lactis</i> %4,30; <i>Fusobacteriales</i> familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteri ve <i>Porphyromonas cangingivalis</i>	28

Sağlıklı hayvanların tür bazında (Tablo 12), atopik dermatitli köpeklerin tür bazında (Tablo 13) bağıl bollukları gösterilmiştir. Bu sonuçlar dikkate alındığında sağlıklı 12 köpekte gözlemlenen tür sayısının (minimum-maksimum) 31-98 arasında değiştiği belirlenirken, hasta hayvanlarda aynı oranların 37-92 arasında değiştiği tespit edilmiştir.

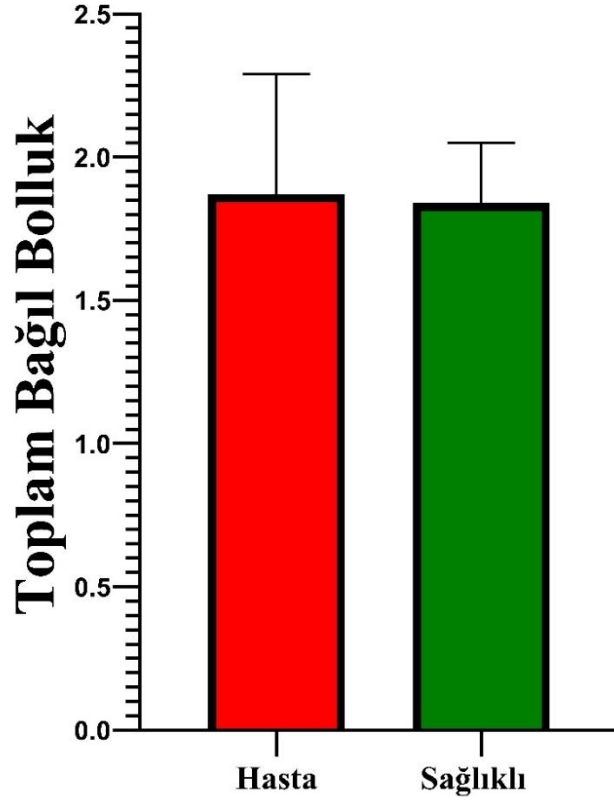
Sağlıklı hayvanların tür bazında mikrobiyom sonuçlarına bakıldığında en çok görülen türler arasında *Fusobacteriales* familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteriler, *Peptoclostridium sp34341*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Corynebacterium amycolatum* ve *Corynebacterium jeikeium* yer almıştır (Tablo 12).

Atopik dermatitli köpeklerin tür bazında mikrobiyom sonuçlarına bakıldığında en çok görülen türler arasında *Megamonas funiformis*, *Pseudomonadales* ve *Fusobacteriales* familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteriler, *Corynebacterium amycolatum*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Campylobacter helveticus*, *Corynebacterium lactis*, *Bacteroides plebeius*, *Prevotella copri*, *Fusobacterium mortiferum* ve *Blautia hansenii* yer almıştır (Tablo 13).

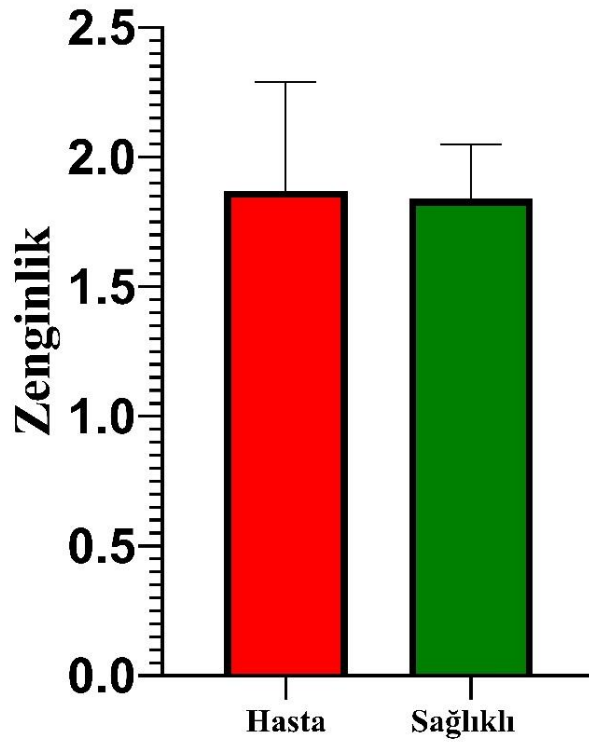
Atopik dermatitli ve sağlıklı köpeklere ait toplam bağıl bolluk, zenginlik ve eşitlik açısından ortalama ve standart hata değerleri Tablo 14'te, ilgili grafikler ise Şekil 12-14'te sunuldu. Sağlıklı ve hasta hayvanlarda Bakterioidetes/Firmicutes oranına ait pasta grafik Şekil 15'te gösterildi.

Tablo 14. Hasta ve sağlıklı hayvanlara göre grupların ortalama ve standart hata değerleri.

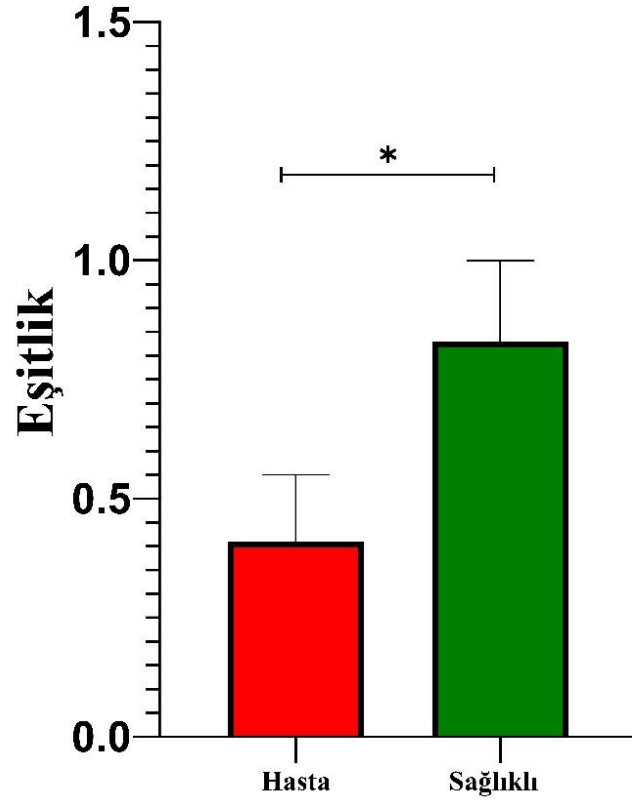
Parametre	Hasta Median \pm SD (min- max)	Sağlıklı Median \pm SD (min- max)	P değeri
Toplam Bağıl Bolluk	1,88 \pm 0,42 (1,02 – 2,67)	1,69 \pm 0,74 (0,86 – 3)	0,755
Zenginlik	53,5 \pm 17,18 (37 – 92)	50 \pm 20,35 (31 – 98)	0,000
Eşitlik	0,60 \pm 0,14 (0,19 – 0,69)	0,81 \pm 0,17 (0,56 – 1)	0,755



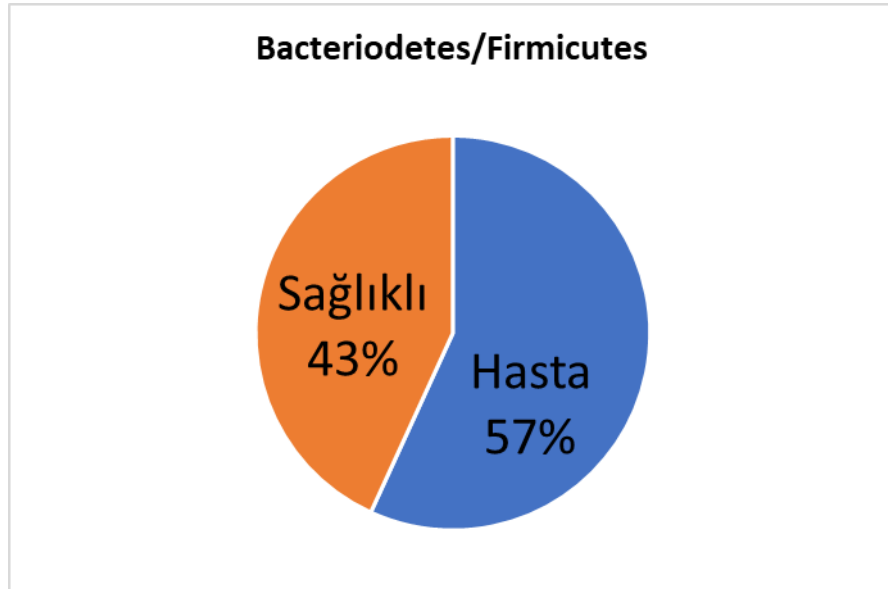
Şekil 12. Hasta ve sağlıklı gruplara ait mikrobiyotada toplam bağıl bolluğun sütun grafiği.



Şekil 13. Hasta ve sağlıklı gruplara ait mikrobiyotada zenginliğin sütun grafiği.



Şekil 14. Hasta ve sağlıklı gruplara ait mikrobiyotada eşitliğin sütun grafiği.



Şekil 15. Sağlıklı ve hasta hayvanlarda Bakterioidetes/Firmicutes oranına ait pasta grafik.

4.3. Olgulara Ait Görseller

Çalışma kapsamına alınan 26 köpekten oluşturulan 2 gruptan, hasta olan gruba ait örnek görsel kayıtları Resim 15-23 arasında sunuldu.



Resim 15. Perioküler bölgede krut, kabuklanma, hiperpigmentasyon ve hafif eriteminin görüldüğü 1.olgu.



Resim 16. Patilerde renk değişikliklerinin görüldüğü 2.olgu.



Resim 17. Sirkumskript, multifokal, alopesik ve eritamatöz tutulumun görüldüğü 3.olgu.



Resim 18. Baş boyun bölgesi dermatiti ve periauriküler alopesinin görüldüğü 4.olgu.



Resim 19. Eritem ve kaşıntıya bağlı ekskoriyasyonun görüldüğü 5.olgu.



Resim 20. Abdominal bölgede hiperpigmentasyon, sekonder *Malassezia* invazyonu ve likenifikasyonun (kronik atopik dermatit) görüldüğü 6.olgu.



Resim 21. Pati etrafında krut ve alopesinin görüldüğü 7.olgu.



Resim 22. Perioküler bölgede eritemin görüldüğü 8.olgu.



Resim 23. Boyun bölgesinde multifokal ve eritematöz lezyonların görüldüğü 9.olgu.

4.4. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirilerek ortanca standart hata minimum ve maksimum değerler olacak şekilde tablolaştırılmıştır. İncelenen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. $P < 0.05$ değerinin altında elde edilen sonuçlar istatistiksel anlamda kabul edildi. Analizlerde GraphPad 9.0.2 (Amerika), SPSS 20.0 (Amerika) ve Microsoft Excel programlarından yararlanıldı.

5. TARTIŞMA

Atopik dermatit dünya çapında milyonlarca insanı ve köpeği etkileyen çok faktörlü bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan beşerî çalışmalar deri bariyeri ve bağışıklık hücresi işlev bozukluğuna ek olarak hem kutanöz hem de bağırsak mikrobiyotasının atopik dermatit patogenezinde ilave stratejik oyuncular olduğunu göstermiştir (Fang ve diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında bu amaçla öncü olduğu düşünülerek (özellikle tez danışmanı Prof. Dr. Kerem Ural'ın 25 seneyi aşan bağırsak-beyin-deri eksenine odaklı mikrobiyota analizleri ve mikrobiyom çalışmaları gerek dışkı gerekse deride mikrobiyota ve mikrobiyom analizleri dahilinde) atopik dermatitli köpeklerde bağırsak mikrobiyota analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda elde edilen örnekler yöntem kapsamında da anlatıldığı üzere önce Almanya sonra Amerika Birleşik Devletleri'ne kargo usulü ile (yasal anlaşmalar gereği) MİDOG Test Merkezi'ne gönderilmiştir. Bu minvalde bu çalışma ülkemizde gerçekleştirilen veteriner dahiliye alanına yönelik ilk doktora tezidir.

Bağırsak mikrobiyotası alerjen toleransını ya doğrudan T düzenleyici (Treg) hücrelerle etkileşime girerek etkilemekte ya da kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, translasyon sonrası konakçı protein modifikasyonu ve epigenetik seviyedeki aktiviteler yoluyla birçok farklı yoldan etkilemektedir (Lee ve diğerleri, 2018; Los-Rycharska ve diğerleri, 2020). Birçok çalışma köpek atopik dermatit patogenezinin insandakine çok benzer olduğunu ve bu nedenle köpek modellerinin beşerî araştırmalar için paha biçilmez bir araç temsil ettiğini göstermiştir (Olivry, 2012). Yaptığımız çalışmada elde edilen mikrobiyota ile ilişkili veriler gerek veteriner hekimliği gerekse beşerî hekimlikte faydalı sonuçlara yol açacaktır.

Köpek atopik dermatitinde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve bileşimini değerlendiren çalışmalar eksiktir. Bağırsak mikrobiyomu ile dermatolojik bozukluklar arasındaki bağlantı göze alındığında “bağırsak-deri eksenine” kavramı akla gelmektedir. Bağırsağın restorasyonu sayesinde köpeklerde atopik dermatit kontrol altına alınabilmektedir. Yurdumuzda bizim bu çalışmamız öncesi yalnızca bir makalede atopik dermatitli köpeklerin bağırsak mikrobiyom analizlerine yer verilmiştir (Ural, 2022). Yapılan bu çalışmada dört haftalık, açık uçlu, kontrol grubu bulunmayan ve çalışmaya daha önceden tedavi edilmemiş atopik dermatitli 8 köpek incelenmiştir. Değerlendirmede köpeklerde atopik dermatitis yaygınlığı ve şiddetine ait indeks 4.versiyonu (CADESI-04) skorları,

gözlemsel analog kaşıntı skalası (GAS) ve Polycheck *in vitro* alerjen spesifik testler kullanılmıştır. Dışkı örnekleri, 4 hafta boyunca günde ikişer kez uygulanan fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) kapsül sağaltımı öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişimleri değerlendirmek üzere çift indeksli tek-aşamalı PZR ve 16S rRNA hedefli metagenomik analizlerine dayandırılmıştır. Her olguda kaşıntı saptanırken bu köpeklerin tamamında artan IgE seviyeleri görülmüştür. CADESI-04 skorlarının 28. günde (4-21), 0. gündeki (50-128) çıkış değerlerine oranla azaldığı tespit edilmiştir. Benzer olarak 28. günde belirlenen GAS skorlarının (0-2), önceki değerlere (6-10) göre azaldığı belirlenmiştir. Epidermal bariyer fonksiyonlarına ilişkin olarak epidermal hidrasyon (55-100'e karşılık 4-24) ve pH (6-7,8'e karşılık 4,2-5,7) değerleri sırası ile FMT sağaltımı sonrası, öncesine oranla değişmiştir. Alfa dağılımı mikrobiyotada hem zenginliğin hem de çeşitliliğin tüm olgularda 28. günde geliştiğini göstermiştir. Bunun da ötesinde sağlıklı köpeklerde referans noktası kabul edilen *Firmicutes: Bacteroidetes* <8 oranları tespit edilmiştir. Atopik dermatitli 8 köpeğin tümü filum seviyesinde yüksek *Firmicutes* seviyeleri göstermiştir (Ural, 2022). *Bacteroidetes* oranlarının azalması ve *Firmicutes* oranlarının artması *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında artışa neden olur ve bu artış bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz olduğunu göstermektedir (Fang ve diğerleri, 2020). Artmış *Firmicutes* seviyeleri atopik dermatitin semptomlarının (tedaviden önce) tetiklendiğini gösterebilir ve bu durum 28. günde FMT kapsülleri ile tedavi edilen tüm köpekler arasında *Firmicutes: Bacteroidetes* oranının (ve buna bağlı olarak klinik iyileşmenin) azalması, FMT tedavisinin destekleyici kanıtı olarak görülmüştür ve atopik dermatit tedavisinde FMT kapsüllerinin potansiyel yararını destekleyici özellik göstermektedir (Ural, 2022). Yaptığımız bu tez çalışmasında bu oranlara bakıldığında sağlıklı hayvanlarda *Bakteriodetes/Firmicutes* oranı %43 iken atopik dermatitli köpeklerin olduğu grupta %57 oranında görüldü.

Mikrobiyotanın çeşitli hastalık süreçlerinde değişikliklere uğraması göz önüne alındığında, mikrobiyota dengesizliğinin gastrointestinal ve dermatolojik bozukluklarla iyi bilinen bir bağlantısı olduğuna dair şüphe yoktur ve çalışmamız bu anlamda mikrobiyomun atopik dermatit üzerindeki etkisinin yadsınamaz bir etkisi olduğunu belgelemektedir. Bağırsak mikrobiyotasının hastalık patogenezinde önemli bir oyuncu olduğu yakın zamanda atopik dermatitli hastalarda fekal mikrobiyal transplantasyonunun kullanıldığı girişimsel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar FMT'nin köpeklerde ve insanlarda atopik dermatitin klinik belirtilerini kontrol etmede güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir

(Mashiah ve diğeri, 2022; Ural, 2022). Bu nedenle gelecekte bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç oldukça fazladır. Şöyle ki FMT uygulaması planlanan olgulara öncesinde bağırsak mikrobiyota analizlerinin yapılması isabetli olacaktır.

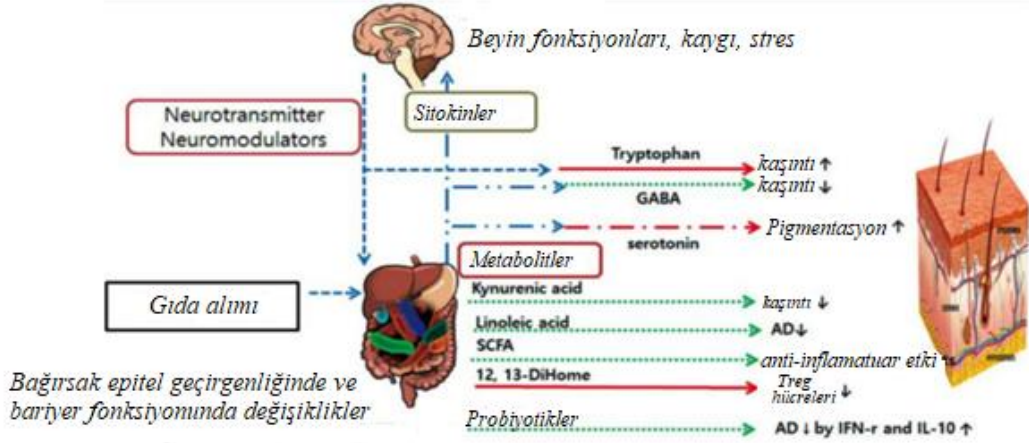
Bağırsak mikrobiyotası ve deri arasındaki ilişkinin patogenezindeki netlik belirsizliğini korusa da bağırsak-deri ilişkisi yani bağırsak-deri eksenini, atopik dermatitinin yanı sıra birçok farklı dermatozla ilişkilendirilmiştir (Ali ve diğeri, 2014; Rostaher ve diğeri, 2022; Thomsen, 2023). Bağırsak disbiyozisi ve bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla atopik dermatitinin gelişimi arasında bir ilişki olduğuna yönelik bir ön sonuç çıkarılmalıdır (Craig, 2016). Bu nedenle atopik köpeklerde bağırsak mikrobiyotasının FMT kapsülleri yoluyla restorasyonu klinik iyileşme ile sonuçlanmıştır ve bu durum elde edilen kanıtları desteklemektedir (Ural, 2022). FMT kapsülleri bağırsak mikrobiyotasının restorasyonu sağlar, disbiyozu öbiyozise hızlandırır ve içindeki anti-inflamatuvar etkinliğe sahip probiyotikler (kapsüllerdeki yararlı bakteriler) vasıtasıyla atopik dermatitin patogenezinde yer alan bağırsak mukozal bariyerinin olası bozulmasını ve ince bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalmayı (SIBO) engellemektedir (Bowe ve Logan, 2011; Guo ve diğeri, 2013; Kell ve Pretorius, 2015; Majamaa ve Isolauri, 1996; Marsella ve diğeri, 2011; Rosenfeldt ve Linden, 2004). SIBO ve deri lezyonları arasındaki ilişki bağırsakla ilişkili lenfoid doku hasarı, değişen lipit metabolizması (intralümenal bakteriler nedeniyle), bağışıklık sistemi, bağırsak geçirgenliğinin artması, beslenme yetersizliği ve epidermal bariyere karşı hasara neden olan lipopolisakkaritin sistemik yayılımı ile ilgili olabilmektedir. (Guo ve diğeri, 2013; Kell ve Pretorius, 2015). Bu tez çalışmamızda bütçe kısıtlılığı nedeniyle SIBO yönünden değerlendirme yapılamasa da ileriki çalışmalarımızda araştırmalar yapılacaktır.

Yapılmış bir araştırmada gastrointestinal bozuklukların köpeklerde atopik dermatit gelişimindeki önemli fizyolojik temellerden biri olduğu tanımlanmıştır (Favrot ve diğeri, 2020). İnce bağırsağın bütünlüğünün ve mukozal fonksiyonun bir aynası görevi gören diamin oksidaz değerli bir biyobelirteçtir. Atopik dermatitli köpeklerde diamin oksidaz aktivitesi ile bağırsak bütünlüğünün değerlendirilmesi üzerine yapılan bir çalışmada köpekler CADESI-04'e dayalı olarak hafif (10), orta (35), ve şiddetli (60) deri lezyonları puanlaması için önerilen kriterlere göre sınıflandırılmıştır. Diamin oksidaz analizleri için ticari olarak temin edilebilen Canine Diamin Oksidaz ELISA Kiti kullanılmıştır. Diamin oksidaz düzeyleri gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılıklar göstermiştir. Bu da atopik dermatitin şiddeti arttıkça dolaşımdaki diamin oksidaz düzeylerinin azaldığını

göstermiştir. Çalışma sonuçları diamin oksidaz düzeylerinin atopik köpeklerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak değişebildiğini göstermiştir. Şiddetli olarak sınıflandırılan gruptaki köpekler, diğer sınıflandırılmış hastalık gruplarına kıyasla en düşük diamin oksidaz seviyelerine sahip olarak bulunmuştur (Ural, 2023).

Köpeklerin gastrointestinal kanalında en çok bulunan filumlar *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* olarak tanımlanmıştır (Pilla ve Suchodolski, 2019). Yapılan çalışmalarda ana çalışma bulgularından birisi de atopik dermatitli köpeklerin daha düşük alfa çeşitliliğine dayanan ve daha önceki beşerî çalışmalar ile uyumlu olan disbiyotik bağırsak mikrobiyotasıdır (Abrahamsson ve diğerleri, 2012; Wang ve diğerleri, 2008). Çalışmamızın tür bazında sonuçlarına bakıldığında sağlıklı hayvanlarda en çok görülen türler arasında *Fusobacteriales* familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteriler, *Peptoclostridium* sp34341, *Porphyromonas cangingivalis*, *Corynebacterium amycolatum* ve *Corynebacterium jeikeium* yer almışken hasta hayvanlarda ise *Megamonas funiformis*, *Pseudomonadales* ve *Fusobacteriales* familyasından tür tanımlaması yapılamamış bakteriler, *Corynebacterium amycolatum*, *Porphyromonas cangingivalis*, *Campylobacter helveticus*, *Corynebacterium lactis*, *Bacteroides plebeius*, *Prevotella copri*, *Fusobacterium mortiferum* ve *Blautia hansenii* yer almıştır (Tablo 12 ve Tablo 13). Aile bazında ise atopik dermatitli hayvanlarda *Actinomycetaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Streptococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Campylobacteraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* üyeleri sağlıklı hayvanlardan sayısal anlamda daha yüksekken sağlıklı hayvanlarda ise *Coriobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* familyaları hasta hayvanlardan daha yüksek olarak görülmüştür (Şekil 11).

Atopik dermatit tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada Janus kinaz inhibitörü oclacitinib ile 30 günlük oral tedavinin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Rostaher ve diğerleri, 2022). Bu bulgu Janus kinaz yolunu hedef alan küçük bir molekül olan barisitininib ile tedavi edilen farelerde yapılan önceki bir çalışmayla ve köpeklerde oral prednizolon kullanılan bir çalışmayla uyumlu bulunmuştur (Collotta ve diğerleri, 2020; Igarashi ve diğerleri, 2014). Bu veriler atopik köpeklerde bağırsak mikrobiyotasını hedef alan gelecekteki girişimsel çalışmalar için ve bağırsak mikrobiyotası sonuçları üzerindeki kafa karıştırıcı faktörlerin (antibiyotik olmayan ilaçlar) potansiyelini daha iyi anlamak için faydalı olacaktır.



Şekil 16. Atopik dermatitte bağırsak ve deri mikrobiyomları arasındaki etkileşimin mekanizmaları (Lee ve diğerleri, 2018)

(AD: atopik dermatit, GABA: Gama aminobütirik asit, SCFA: kısa zincirli yağ asidi, 12,13-DiHome: 12,13-dihidroksi-9Z-oktadesenoik asit, Treg: düzenleyici T, IFN: interferon, IL: interlökin)

Çalışmalar bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen nöroendokrin moleküllerin aracılık ettiği bağırsak-deri ekseninin varlığını desteklemektedir (Cryan ve Dinan, 2012; Jin ve diğerleri, 2014; Thomsen ve diğerleri, 2023). Veriler bağırsak mikrobiyomundaki bileşimsel ve orantısal farklılıkların atopik dermatitin semptomlarının derecesi ile ilişkili olan çeşitli olumlu nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin üretimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu farklılıkların atopik dermatitin gelişiminde anahtar patofizyolojiler olan deri bariyeri fonksiyon bozukluğunu ve bağışıklık sistemi düzensizliğini de etkileyebildiği düşünülmüştür (Lee ve diğerleri, 2018). Atopik dermatitte beyin-bağırsak-deri ilişkisi Şekil 16’da gösterilmiştir.

Bağırsak mikrobiyomu bağırsak-deri eksenini doğrudan ve dolaylı yollardan düzenleyebilir (Yokoyama ve diğerleri, 2015). Bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen triptofan deride kaşıntı hissine neden olmaktadır (Jin ve diğerleri, 2014). Bunun aksine *Lactobacillus* türleri ve *Bifidobacterium* türleri ise kaşıntı hissini inhibe eden gama aminobütirik asit (GABA) üretmektedir (Akiyama ve diğerleri, 2011; Jin ve diğerleri, 2014). Yapılan bir çalışmada klinik bulgu olarak kaşıntısı bulunan toplamda 12 farklı yaş, ırk ve her iki cinsiyetteki atopik dermatitli köpek ele alınmıştır. Daha önce sağaltım geçirmiş olmayan, Favrot kriterleri ve atopi ile uyumlu klinik bulgulara eşlik eden alerjen-spesifik IgE düzeyinde artış şekillenmiş olgular (sağaltım öncesi), CADESI-04 skorları ve klinik

bulgular eşliğinde belirlendikten sonra rektal enema yolu ile nutrasötiklerle desteklenmiş *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* ile probiyotik eneması foley kateteri ya da rektal kateter vasıtası ile rektumdan 10-15 cm ileriye uygulanmıştır. Atopik dermatitli ve rektal enema ile probiyoterapi uygulanan 12 olguda kaşıntı 0 ila 10. günler arasında belirgin şekilde kesilmiştir. Antipruritik laktik asit bakterileri içerisinde değerlendirilebilecek olan *L. plantarum* ve *L. paracasei* suşlarının atopik dermatitli köpeklerde hem klinik iyileşme hem de kaşıntının giderilmesi amacıyla kullanılabileceği görülmüştür (Ural ve diğerleri, 2021b). *Escherichia* türleri ve *Enterococcus* türleri deri pigmentasyonunda rol oynayan serotonin üretmektedir (Cryan ve Dinan, 2012; Lee ve diğerleri, 2011) (Şekil 16). Bağırsak mikrobiyomu dolaylı olarak kan dolaşımındaki sitokin düzeylerini modüle edebilmekte ve böylece beyin fonksiyonunu, kaygıyı ve stresi etkileyebilmektedir (Yokoyama ve diğerleri, 2015). Genellikle stres koşulları altında salınan kortizol bağırsak mikrobiyomunun bileşimini değiştirerek bağırsak epitelinin geçirgenliğini ve bariyer fonksiyonunu değiştirmektedir (Cryan ve Dinan, 2012). Bu aynı zamanda triptamin, trimetilamin ve serotonin gibi dolaşımdaki nöroendokrin moleküllerin düzeylerini de değiştirmekte ve böylece deri bariyerine ve derideki inflamasyona da etki etmektedir (Jin ve diğerleri, 2014; O'Neill ve diğerleri, 2016). Bu nöroendokrin moleküller atopik dermatit için gelecekte tedavi edici olarak düşünülebilir. Bizim bu tez çalışmamız alt yapısı nedeniyle gelecekteki araştırmalara ışık tutacaktır.

Yapılan bir çalışmada atopik dermatitli köpeklerde *Conchiformibius*, *Catenibacterium*, *Ruminococcus gnavus* grubu ve *Megamonas* hastalıkta daha yüksek prevalans ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra köpek dışkısında *Conchiformibius*'un (*Neisseraceae* familyası) varlığına ilişkin ilk rapor olarak sunulmuş ve bu tür vücudun diğer bölgelerinde bulunamamıştır (Rostaher ve diğerleri, 2022). Aynı aileden *Vitreoscilla filiformis* içeren bir probiyotik topikal preparatın insanlarda atopik dermatitin klinik belirtilerini iyileştirdiği rapor edilmiştir (Gueniche ve diğerleri, 2021). *Catenibacterium* (*Coprobaillaceae* familyası) cinsinden bakteriler özellikle kilo kaybıyla ilişkili olarak köpek dışkısından izole edilmiştir ancak şu anda alerjik hastalıklardaki rolüne ilişkin hiçbir rapor bulunmamaktadır (Phungviwatnikul ve diğerleri, 2022). Bu tez çalışmamızda ise bu familyanın bir üyesi olan *Catenibacterium mitsuokai*'nin atopik dermatitli köpeklerde sağlıklı hayvanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Mukolitik bakterilerden oluşan *Ruminococcus gnavus* grubunun bugüne kadar alerjik durumlarla ilişkili olmadığı ancak köpeklerde parvoviral enfeksiyonlar ve insanlarda Crohn hastalığıyla pozitif ilişkili olduğu

ve bu durumun da bariyer bozucu bir potansiyele yol açtığı görülmüştür (Vacca ve diğerleri, 2020; B.Wang ve Wang, 2019). *Veillonellaceae* familyasının bir üyesi olan *Megamonas*'ın, prebiyotik fruktooligosakarit (FOS) olan inülini tüketen köpeklerde en yüksek sekans yüzdesine sahip olduğu gösterilmiştir ve insanlarda sağlıklılara kıyasla alerjik rinit hastalarında göreceli olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. (Beloshapka ve diğerleri, 2013; Zhu ve diğerleri, 2020). Bu çelişkili sonuçlara dayanarak farklı *Megamonas* türlerinin bağırsak mikrobiyotasından etkilenen hastalıklardaki rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ve deri arasındaki iletişimin kesin patogenezi belirsizliğini korusa da bağırsak-deri ilişkisi yani bağırsak-deri eksenini atopik dermatitin yanı sıra birçok farklı dermatozla ilişkilendirilmiştir (Ali ve diğerleri, 2014). Bu tez çalışmamız bunu destekler mahiyettedir.

Alerjik köpeklerde, *Lachnospiraceae* familyasının iki üyesi olan *Lachnospira* ve *Ruminococcus torques* grubunun bolluğunda önemli ölçüde azalma görülmüştür ve bu atopik insanlardaki bulgularla da uyumlu görülmüştür (Galazzo ve diğerleri, 2020). *Lachnospiraceae* ailesi esas olarak kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ve müsin yıkımlanması yoluyla bağırsak epitel bariyer bütünlüğünde ve bağışıklık düzenlemesinde rol oynuyor gibi görünmektedir (Vacca ve diğerleri, 2020). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri için önemli bir kaynak olan ve aynı zamanda Toll-like reseptör 2 ve 4 aracılı TNF- α üretimi aracılığıyla da doğuştan gelen bağışıklığı şekillendiren *Ruminococcaceae* familyasının sayısı daha düşük görülmüştür (Pascal ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda ise bu değer hasta hayvanlarda sağlıklı köpeklere oranla daha az bulunmuş ve bu da atopili köpeklerdeki değerlerin sağlıklı hayvanlardan daha düşük olduğunu göstererek bu çalışmayı destekler bir nitelik göstermiştir. Bu aile insanlarda ise atopi ile de negatif ilişkilendirilmiştir (West ve diğerleri, 2015). *Faecalibacterium prausnitzii*'nin insan ve veteriner hekimliğinde bildirildiği gibi antiinflamatuvar etkilere sahip olan ve kolonositler için ana enerji kaynağı olarak hizmet eden özellikle bütirat olmak üzere SCFA'ların (kısa zincirli yağ asitleri) üretimi yoluyla bağırsak sağlığına faydalı olduğu düşünülmektedir (Miquel ve diğerleri, 2013; Pilla ve Suchodolski, 2019).

Firmicutes şubesinin bir üyesi olan *UCG 005* (*Oscillospiraceae* familyası) alerjik köpeklerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. *UCG 005* daha önce köpek mikrobiyomu çalışmalarında bildirilmemiştir ancak alerjik insanlarda daha fazla miktarda bulunduğu gösterilmiştir (Reddel ve diğerleri, 2019). Çalışmamızın filum bazında mikrobiyota kompozisyonu sonuçlarında hasta grupta yüzdesel anlamda *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'nin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bunun aksine sağlıklı grupta ise

Firmicutes, *Actinobacteria* ve *Fusobacteria*'nın hasta gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 10). *Peptostreptococcaceae* familyası ve yakın zamanda köpek dışkıında tanımlanan *Peptoclostridium* cinsinin alerjik köpeklerde önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Phungviwatnikul ve diğerleri, 2022). Bu tez çalışmasında *Peptostreptococcaceae* familyası sağlıklı hayvanlarda %13,06 oranlarındayken atopik dermatitli köpeklerde %7,38 oranında saptanmıştır ve bu değer hastaya hayvanlarda daha da düşük olması bu çalışmayla paralellik göstermiştir.

MiDOG® teknolojisi gibi spesifik patojenlerin tanımlanmasına yönelik olarak özel olarak tasarlanmış bir moleküler teşhis yaklaşımı polimikrobiyal enfeksiyonların veya biyofilmlerin oluşumu ve bunların hastalığındaki etkileri hakkındaki anlayışımızı geliştirebilmektedir (Abdullahi ve diğerleri, 2016). Nitekim bu tez çalışmamız MiDOG teknolojisine dayalı mikrobiyota analizlerini içermektedir.

Atopik dermatitli köpekler lezyonlu deride baskın tür olan *Staphylococcus* ile önemli bir disbiyoz sergilemektedirler (Bradley ve diğerleri, 2016). Ancak bu deri mikrobiyota değişikliklerinin, hastalığın nedeninden ziyade bir sonuç olduğu düşünülmektedir (Rodriguez-Campos ve diğerleri, 2020). Sağlıklı ve klinik olarak etkilenmiş köpekler üzerine yapılan bir çalışmada 589 köpek dahil edilerek köpeklerin kulak ve deri örneklerinin bakteriyel ve fungal mikrobiyomu analiz edilmiştir ve bu karşılaştırma çalışmasında *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (yalnızca kulak örnekleri), *Corynebacterium auriscanis* ve *Malassezia pachydermatis* analiz edilmiş ancak bunun yanı sıra kulak ve deri enfeksiyonlarında genel olarak patojen olarak kabul edilmeyen *F. magna* gibi başka türlerin de tespit edildiği gözlemlenmiştir (Aalbæk ve diğerleri, 2010; Brüggemann ve diğerleri, 2018; Tang ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmamız sonuçlarında hasta hayvanlarda *Streptococcaceae* familyasının sağlıklı hayvanlardan yüksek olması *Streptococcus* türlerinin bağırsak ve deri arasında bir ilişkisi olduğunu destekler nitelik göstermektedir. Atopik dermatite yatkın spesifik bir cins olan Shiba Inu köpeklerinin hem bağırsak hem de deri mikrobiyotasının kapsamlı olarak incelendiği bir çalışmada *Staphylococcus*'un deride gözlenen en baskın bakteri olduğu görülmüştür ve köpeklerde atopik dermatitte hem deride hem de bağırsakta disbiyoz olduğu gözlemlenmiştir (Thomsen, 2023). Bu bulgular ise deri mikrobiyotasının yanı sıra bağırsak mikrobiyotasını da manipüle ederek atopik dermatit tedavisi için potansiyel bir temel sağlamaktadır. Ural (2022) atopik dermatitli köpeklerde sağaltımı FMT ile başarılı bir şekilde yürütmüştür. Bunun yanı sıra probiyotik sağaltımının atopik dermatitli köpeklerde başarı ile kullanılması, bağırsak

mikrobiyota modülasyonunun hastalık aktivitesi üzerine etkinliğini göstererek beyin-bağırsak-deri eksenini ispatlar nitelik göstermektedir (Ural ve diğerleri, 2020; Ural 2021a, 2021b). Yapılan bir çalışmada değişmeli takvim probiyotik sağaltımının kaşıntılı köpeklerde antipruritik amaçla kullanımının araştırılması için öncelikle atopik dermatitli köpeklerin ayırıcı tanısında *in vitro* alerjen spesifik IgE konsantrasyonları, Favrot kriterleri, CADESI-04 skorlaması, derin deri kazıntısı, sitolojik muayene ve dermatoskopik değerlendirme gerçekleştirilmiştir. Kaşıntının skorlanması için geliştirilmiş gözlemsel analog kaşıntı skalası kullanılmıştır. Dört farklı probiyotik kürü (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 belirlenmiştir. Bu da kısa dönem değişmeli takvim probiyotik sağaltımı ile, kaşıntılı köpeklerde antipruritik etkinliğin sağlanabileceğini göstermiştir (Ural ve diğerleri, 2020).

Mikrobiyal çeşitliliğin eksikliği mikrobiyomun patojen edinimine direnme yeteneğini etkileyebilir ve bu nedenle hastalığa duyarlılık veya diğer fenotipik özellikler ile ilişkilendirilmektedir. Eğer gelecekte gerçekten de disbiyozun köpeklerde deri lezyonlarından önce ortaya çıktığı gösterilirse burada açıklanan teknolojiyle bu teşhis konulabilir, mikrobiyomu iyileştirmek için tedavi yöntemleri erkenden uygulanabilir, potansiyel olarak deri lezyonlarının gelişmesi engellenebilir ve sistemik antibiyotik kullanımı da azaltılabilir (Huttenhower ve diğerleri, 2012).

Antibiyotikler bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisi kolaylaştırır ve bu da inflamatuvar bozukluklara zemin hazırlayabilir (Clemente ve diğerleri, 2012; Korpela ve diğerleri, 2016). Atopi açısından erken yaşamda bir kür antibiyotik alan insan deneklerde atopik dermatit gelişimi için %41'lik genel bir risk artışı rapor edilmiştir (Flohr ve Mann, 2014). Burada antibiyotikler mikrobiyotadaki bireyler arası varyasyonun kaynağıdır ve bu da bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmayı göstermektedir. Bu tez çalışmasında geçmişinde antibiyotik ya da immünosupresif ilaç kullanımı bulunmayan köpeklerin teşekkülü, mikrobiyota analizlerinin çekirdek mikrobiyoma ait olabileceğinin bir göstergesidir. Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda genetik faktörler tarafından da kontrol edildiğinden atopinin genetik belirleyicilerinin mikrobiyal toplulukları etkileyebileceği beklenmektedir (Benson ve diğerleri, 2010; Hufeldt ve diğerleri, 2010). Mikrobiyotadaki kompozisyon farklılıkları ve bireyler arası varyasyonun yanı sıra ırklar arasındaki farklı atopi prevalansı

da bazı genetik katkıları göstermektedir. (Anturaniemi ve diğeri, 2017; Sousa ve Marsella, 2001; Wood ve diğeri, 2009). Atopik bireylerin bağırsak mikrobiyotasının yaşam tarzlarının bir göstergesi olup olmadığını, genetik faktörleri veya atopik koşulları kendi başına ayırt etmek, bağırsak mikrobiyotasını manipüle ederek atopiyi tedavi etmek için önem arz etmektedir (De Meij, 2016).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsanlarda olduğu gibi köpeklerde atopik dermatit kronik, tekrarlayan bir durumdur ve bu nedenle etkilenen köpeklerin çoğu iyi bir yaşam kalitesi için ömür boyu tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Terapötik yaklaşımlardan birisi de bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin modülasyonudur ve insanlarda atopik dermatit hastalığına probiyotik tedavisi önerilmiş ve denenmiştir. Bu tedavi köpekler için de bir seçenek olacaktır ancak köpeklerde deri mikrobiyal profilinin çıkarılması çeşitli çalışmalarda gerçekleştirilmiş olmasına rağmen bağırsak disbiozu ile ilgili kanıtlar hala eksiktir (Thomsen ve diğerleri, 2023).

Montreal Üniversitesi Küçük Hayvan Kliniğinde yapılan bir çalışmada köpeklerin %18,8'inin dermatolojik bozukluklar nedeniyle kliniğe getirildiği ve bunların %12,7'sinin atopik olduğu görülmüştür (Scott ve Paradis, 1990). Brezilya'da yapılan retrospektif bir çalışmada ise kliniğe getirilen tüm köpeklerde %25,65 atopik dermatit vakasıyla hastalığın artış eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Couceiro ve diğerleri, 2021).

Köpeklerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde yaşam tarzının (diyet, antibiyotik kullanımı, barınma) etkisinin incelendiği bir çalışma sonuçlarında atopik ve sağlıklı köpeklerin bağırsak mikrobiyal bileşiminin zıt olduğu gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası, çalışma için seçilen Labrador Retriever ve Finland Lapphund adlı iki cins arasında da farklılık göstermiştir (Sinkko ve diğerleri, 2023). İncelenen tüm yaşam tarzı faktörleri arasında diyet, bağırsak mikrobiyotasıyla en anlamlı şekilde ilişkiliyken, atopik semptomlarla zayıf bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla mikrobiyotadaki diyet ve atopi ile ilişkili değişiklikler birbiriyle ilişkili görülmemiştir. Semptomların ciddiyeti antibiyotik kullanımıyla pozitif olarak ilişkili görülmüş ve bu da mikrobiyota bileşimiyle bağdaştırılmıştır. Kentsel yaşam tarzı artan alerji prevalansı ile önemli ölçüde ilişkili iken bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkili görülmemiştir. Köpeklerden elde edilen sonuçlar insanlardan elde edilen önceki kanıtları desteklemiş ve antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının ve atopik belirtilerin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu benzerlik köpek atopisinin insan alerjisinin etiyolojisini anlamak için umut verici bir model olabileceğini düşündürmektedir (Sinkko ve diğerleri, 2023).

Evcil hayvanlarda mikrobiyota dengesizliğinin (disbiyoz) alerjik hastalıklarla ilişkili olduğundan şüphelenilmektedir (Craig, 2016; Rostaher ve diğerleri, 2022; Tizard ve Jones, 2018). Bağırsak mikrobiyomunun immün modülatör özellikleri bağırsak ve deri arasında

ortaya çıkan ilişki ve bunun kaşıntılı dermatit patogenezindeki artan rolü göz önüne alındığında kolonik mikrobiyotayı değiştiren bileşenlerin sırasıyla klinik belirtiler üzerinde iyileşme gösterebileceği varsayılmaktadır (Craig, 2016; Guidi ve diğerleri, 2021; Marchegiani ve diğerleri, 2020; Wernimont ve diğerleri, 2020). Ayrıca insanlarda atopik dermatitli kişiler ile sağlıklı kontroller arasında dışkı mikrobiyom profillerinde farklılıklar tespit edilmiştir ve son zamanlarda bu farklılık atopik köpeklerde de benzer şekilde gösterilmiştir ve bu noktada bir müdahale fırsatı olabileceğine ışık tutmaktadır. (Rostaher ve diğerleri, 2022; Uchiyama ve diğerleri, 2022; Ye ve diğerleri, 2021; Watanabe ve diğerleri, 2003).

Yapılan bir çalışmada probiyotik ve nutrasötik bir karışım alan kaşıntılı dermatitli köpeklerde klinik ve mikrobiyomik değişiklikler gözlemlenmiştir. Deneme kapsamındaki köpekler çeşitli derecelerde klinik bulgulara sahip olmanın yanı sıra çeşitli ırktan ve yaştan köpekler olduğu için sonuçların genel evcil hayvan popülasyonuna uygulanabilirliğini de göstermektedir. Probiyotik ve nutrasötik uygulaması kaşıntılı dermatitin şiddeti ve eritemde hızlı iyileşmeleri desteklerken aynı zamanda bağırsak mikrobiyomunu altı takviyeli probiyotikten üçüyle zenginleştirmiş ve sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası ile yaygın olarak ilişkilendirilen türleri de azaltmıştır. Bu çalışmanın sonuçları deri alerjisinin klinik belirtilerindeki iyileşmelerin iki haftalık takviyeden sonra görülebileceğini ve 10 hafta boyunca devam edebileceğini ve 10. haftada gözlemlenen bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerle ortaya çıktığını göstermektedir (Tate ve diğerleri, 2024).

Yaptığımız çalışmada atopik dermatit tanısı koyulan köpeklerde bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı köpeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Atopik dermatit gelişiminde diyet ve yaşam tarzı faktörlerinin etkisi oldukça yüksektir. Bu durum hem atopik dermatitli köpeklerin bağırsak mikrobiyotası ile sağlıklı köpeklerin bağırsak mikrobiyotasını farklı kılmakta hem de iki hasta veya iki sağlıklı köpeğin bağırsak mikrobiyomunu birbirlerinden farklılaştırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının dermatolojik hastalıklarla olan ilişkisinin gelecekte hem insan sağlığında hem de dermatolojik hastalıklara sahip köpekler üzerinde tanı noktasında bir araç olarak kullanılabileceği aşikardır. Atopik dermatitin erken tanısı ile hastanın hayat tarzı olumlu yönde değişecek ve bu çalışma ile diğer dermatolojik hastalıklara sahip köpekler için bağırsak mikrobiyotasının deri ile yakın ilişkide olması hastalıklara ve tedavi aşamasına olan bakış açısına yön verecektir.

KAYNAKLAR

- Aalbæk, B., Bemis, D.A., Schjærff, M., Kania, S.A., Frank, L.A., Guardabassi, L. (2010). Coryneform bacteria associated with canine otitis externa. *Veterinary Microbiology*, 145, 292–298.
- Abdullahi, U.F., Igwenagu, E., Mu'azu, A., Aliyu, S., Umar, M.I. (2016). Intrigues of biofilm: a perspective in veterinary medicine. *Veterinary World*, 9(1), 12–18. doi: 10.14202/vetworld.2016.12-18
- Abrahamsson, T.R., Jakobsson, H.E., Andersson, A.F., Björkstén, B., Engstrand, L., Jenmalm, M.C. (2012). Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(2), 434–440. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
- Akiyama, T., Iodi Carstens, M., Carstens, E. (2011). Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One*, 6(7), e22665. doi: 10.1371/journal.pone.0022665.
- Ali I.A., Foolad, N., Sivamani, R.K. (2014). Considering the Gut-Skin Axis for Dermatological Diseases. *Austin Journal of Dermatology*, 1, 1024-1025.
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0178771.
- Arpaia, N., Rudensky, A.Y. (2014). Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(6), 2058–2059. doi: 10.1073/pnas.1323183111.
- Becattini, S., Taur, Y., Pamer, E.G. (2016). Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 22(6), 458–478. doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
- Beloshapka, A.N., Dowd, S.E., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., Duclos, L., Swanson, K.S. (2013). 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 Microbiology Ecology*, 84, 532–541. doi: 10.1111/1574-6941.12081

- Benson, A.K., Kelly, S.A., Legge, R., Ma, F., Low, S.J., Kim, J., ... Pomp, D. (2010). Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(44), 18933-18938. doi: 10.1073/pnas.1007028107.
- Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., Nuttall, T., Eisenschenk, M.N., Puceu-Haston, C.M. (2015). Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 79-e24. doi: 10.1111/vde.12196.
- Bjerre, R.D., Bandier, J., Skov, L., Engstrand, L., Johansen, J.D. (2017). The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 177(5), 1272-1278. doi: 10.1111/bjd.15390.
- Bowe, W.P., Logan, A.C. (2011). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathogens*, 31;3(1):1. doi: 10.1186/1757-4749-3-1.
- Bradley, C.W., Morris, D.O., Rankin, S.C., Cain, C.L., Mistic, A.M., Houser, T., ... 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. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.023.
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., Gibson, D.L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4(8), 1095-1119. doi: 10.3390/nu4081095.
- Brown, R.L., Clarke, T.B. (2017). The regulation of host defences to infection by the microbiota. *Immunology*, 150(1):1-6. doi: 10.1111/imm.12634.
- Brüggemann, H., Jensen, A., Nazipi, S., Aslan, H., Meyer, R.L., Poehlein, A., ... Söderquist, B. (2018). Pan-genome analysis of the genus *Fingoldia* identifies two distinct clades, strain-specific heterogeneity, and putative virulence factors. *Scientific Reports*, 8(1), 266. doi: 10.1038/s41598-017-18661-8.
- Callahan, B.J., McMurdie, P.J., Rosen, M.J., Han, A.W., Johnson, A.J., Holmes, S.P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, 13(7), 581-583. doi: 10.1038/nmeth.3869.

- Catanzaro, R., Anzalone, M., Calabrese, F., Milazzo, M., Capuana, M., Italia, A., ... Marotta, F. (2015). The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Medica*, 57(3),127-143.
- Chermprapai, S., Ederveen, T.H.A., Broere, F., Broens, E.M., Schlotter, Y.M., van Schalkwijk, S., ... 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. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.12.022.
- Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W., Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148,1258–1270. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035.
- Collotta, D., Hull, W., Mastrocola, R., Chiazza, F., Cento, A.S., Murphy, C., ... Collino, M. (2020). Baricitinib counteracts metaflammation, thus protecting against diet-induced metabolic abnormalities in mice. *Molecular Metabolism*, 39,101009. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101009.
- Costa, M.C., Silva, G., Ramos, R.V., Staempfli, H.R., Arroyo, L.G., Kim, P., Weese, J.S. (2015). Characterization and comparison of the bacterial microbiota in different gastrointestinal tract compartments in horses. *The Veterinary Journal*, 205(1), 74-80. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.03.018.
- Couceiro, G.A., Ribeiro, S.M.M., Monteiro, M.M., Meneses, A.M.C., Sousa, S.K.S., 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. doi: 10.1590/1678-5150-pvb-6778
- Craig, J.M. (2016). Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 23;2(2),95-105. doi: 10.1002/vms3.24.
- Cryan, J.F. ve Dinan, T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10),701-712. doi: 10.1038/nrn3346.
- DeBoer, D.J. (2004). Canine atopic dermatitis: new targets, new therapies. *Journal of Nutrition*, 134(8 Suppl), 2056S-2061S. doi: 10.1093/jn/134.8.2056S.

- DeBoer, D.J. (2017). The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. *Veterinary Dermatology*, 28(1),25-e6. doi: 10.1111/vde.12416. PMID: 28133873.
- De Meij, T. (2016). The intestinal microbiota and allergic and auto-immune disorders in children. In *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood* (pp. 179–195). The Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Deng, P., Swanson, K.S. (2015). Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *British Journal of Nutrition*, 113(Suppl),6–17.
- Desai, A.R., Musil, K.M., Carr, A.P., Hill, J.E. (2008). Characterization and quantification of feline fecal microbiota using cpn60 sequence-based methods and investigation of animal-to-animal variation in microbial population structure. *Veterinary Microbiology*,137(1-2):120-128. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.12.019.
- Deusch, O., O'Flynn, C., Colyer, A., Morris, P., Allaway, D., Jones, P.G., Swanson, K.S. (2014). Deep Illumina-based shotgun sequencing reveals dietary effects on the structure and function of the fecal microbiome of growing kittens. *PLoS One*,9(7),e101021. doi: 10.1371/journal.pone.0101021.
- Deusch, O., O'Flynn, C., Colyer, A., Swanson, K.S., Allaway, D., Morris, P. (2015). A Longitudinal Study of the Feline Faecal Microbiome Identifies Changes into Early Adulthood Irrespective of Sexual Development. *PLoS One*, 10(12), e0144881. doi: 10.1371/journal.pone.0144881.
- Dharmage, S.C., Lowe, A.J., Matheson, M.C., Burgess, J.A., Allen, K.J., Abramson, M.J. (2014). Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*, 69(1),17–27. doi: 10.1111/all.12268.
- Dolpady, J., Sorini, C., Di Pietro, C., Cosorich, I., Ferrarese, R., Saita, D., ... Falcone, M. (2016). Oral Probiotic VSL#3 Prevents Autoimmune Diabetes by Modulating Microbiota and Promoting Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Enriched Tolerogenic Intestinal Environment. *Journal of Diabetes Research*, 7569431. doi: 10.1155/2016/7569431.

- Fang, Z., Lu, W., Zhao, J., Zhang, H., Qian, L., Wang, Q., Chen, W. (2020). Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *European Journal of Nutrition*, 59(5),2119-2130. doi: 10.1007/s00394-019-02061-x.
- Fang, Z., Li, L., Zhang, H., Zhao, J., Lu, W., Chen, W. (2021). Gut Microbiota, Probiotics and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Frontiers in Immunology*, 12, 720393. doi: 10.3389/fimmu.2021.720393.
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23-31. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x.
- Favrot, C., Fischer, N., Olivry, T., Zwickl, L., Audergon, S., Rostaer, A. (2020). Atopic dermatitis in West Highland white terriers - part I: natural history of atopic dermatitis in the first three years of life. *Veterinary Dermatology*, 31(2),106-110. doi: 10.1111/vde.12801.
- Flohr, C., Mann, J. (2014). New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 69, 3–16. doi:10.1111/all.12270.
- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., ... Ohno, H. (2014). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446-450. doi: 10.1038/nature12721.
- Galazzo, G., van Best, N., Bervoets, L., Dapaah, I.O., Savelkoul, P.H., Hornef, M.W., ...Penders, J. (2020). Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*, 158(6),1584-1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024.
- Garcia-Mazcorro, J.F., Castillo-Carranza, S.A., Guard, B., Gomez-Vazquez, J.P., Dowd, S.E., Brighthsmith, D.J. (2017). Comprehensive Molecular Characterization of Bacterial Communities in Feces of Pet Birds Using 16S Marker Sequencing. *Microbial Ecology*, 73(1),224-235. doi: 10.1007/s00248-016-0840-7.
- Gensollen, T., Iyer, S.S., Kasper, D.L., Blumberg, R.S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285),539-544. doi: 10.1126/science.aad9378.

- Gonzales, A.J., Humphrey, W.R., Messamore, J.E., Fleck, T.J., Fici, G.J., Shelly, J.A., ...McCall. R.B. (2013). Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, (1),48-53.e11-2. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01098.x.
- Gonzales, A.J., Bowman, J.W., Fici, G.J., Zhang, M., Mann, D.W., Mitton-Fry, M. (2014). Oclacitinib (APOQUEL(®)) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(4),317-324. doi: 10.1111/jvp.12101.
- Grzeskowiak, L., Endo, A., Beasley, S., Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, 34, 14-23. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.04.002.
- Guard, B.C., Barr, J.W., Reddivari, L., Klemashevich, C., Jayaraman, A., Steiner, J.M., ...Suchodolski, J.S. (2015). Characterization of microbial dysbiosis and metabolomic changes in dogs with acute diarrhea. *PLoS One*, 22,10(5),e0127259. doi: 10.1371/journal.pone.0127259.
- Gueniche, A., Liboutet, M., Cheilian, S., Fagot, D., Juchaux, F., Breton, L. (2021). Vitreoscilla filiformis Extract for Topical Skin Care: A Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 16,11:747663. doi: 10.3389/fcimb.2021.747663.
- Guidi, E.E.A., Gramenzi, A., Persico, P., Di Prinzio, R., Di Simone, D., Cornegliani, L. (2021). Effects of Feeding a Hypoallergenic Diet with a Nutraceutical on Fecal Dysbiosis Index and Clinical Manifestations of Canine Atopic Dermatitis. *Animals*, 16;11(10),2985. doi: 10.3390/ani11102985.
- Guo, S., Al-Sadi, R., Said, H.M., Ma, T.Y. (2013). Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *The American Journal of Pathology*, 182(2):375-87. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014.
- Hakanen, E., Lehtimäki, J., Salmela, E., Tiira, K., Anturaniemi, J., Hielm-Björkman, A., ...Lohi, H. (2018). Urban environment predisposes dogs and their owners to allergic symptoms. *Scientific Reports* ,8,1585. doi:10.1038/s41598-018-19953-3.
- Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114,207–208. doi:10.1016/j.vetimm.2006.08.013

- Hand, T.W. (2016). The role of the microbiota in shaping infectious immunity. *Trends in Immunology*, 37(10), 647–658. doi: 10.1016/j.it.2016.08.007.
- Handl, S., Dowd, S.E., Garcia-Mazcorro, J.F., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S. (2011). Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiology Ecology*, 76(2),301-310. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01058.x.
- 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. doi: 10.1111/vde.12782.
- Hayashiya, S., Tani, K., Morimoto, M., Hayashi, T., Hayasaki, M., Nomura, T., ...Taura, Y. (2002). Expression of T helper 1 and T helper 2 cytokine mRNAs in freshly isolated peripheral blood mononuclear cells from dogs with atopic dermatitis. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, 49(1),27-31. doi: 10.1046/j.1439-0442.2002.00413.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, 11:196. doi: 10.1186/s12917-015-0515-5.
- Hillier, A. ve Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4):147-51. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00296-3.
- Hooda, S., Minamoto, Y., Suchodolski, J.S., Swanson, K.S. (2012). Current state of knowledge: the canine gastrointestinal microbiome. *Animal Health Research Reviews*,13(1),78-88. doi: 10.1017/S1466252312000059.
- Hufeldt, M.R., Nielsen, D.S., Vogensen, F.K., Midtvedt, T., Hansen, A.K. (2010). Variation in the gut microbiota of laboratory mice is related to both genetic and environmental factors. *Comparative Medicine*, 60(5),336-347.
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Al, E. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486, 207–214.

- Igarashi, H., Maeda, S., Ohno, K., Horigome, A., Odamaki, T., Tsujimoto, H. (2014). Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs. *PLoS One*, 17;9(9):e107909. doi: 10.1371/journal.pone.0107909.
- Inness, V.L., McCartney, A.L., Khoo, C., Gross, K.L., Gibson, G.R. (2007). Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp. *The Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 91(1-2),48-53. doi: 10.1111/j.1439-0396.2006.00640.x.
- Jin, U.H., Lee, S.O., Sridharan, G., Lee, K., Davidson, L.A., Jayaraman, A., ...Safe, S. (2014). Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Molecular Pharmacology*, 85(5),777-788. doi: 10.1124/mol.113.091165.
- Ka, D., Marignac, G., Desquilbet, L., Freyburger, L., Hubert, B., Garelik, D., Perrot, S. (2014). Association between passive smoking and atopic dermatitis in dogs. *Food and Chemical Toxicology*, 66,329-333. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.015.
- Kell, D.B., Pretorius, E. (2015). On the translocation of bacteria and their lipopolysaccharides between blood and peripheral locations in chronic, inflammatory diseases: the central roles of LPS and LPS-induced cell death. *Integrative Biology*, 7(11):1339-77. doi: 10.1039/c5ib00158g.
- Kennedy, E.A., Connolly, J., Hourihane, J.O., Fallon, P.G., McLean, W.H.I., Murray, D., ...Irvine, A.D. (2017). Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(1), 166-172. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
- Kobayashi, T., Glatz, M., Horiuchi, K., Kawasaki, H., Akiyama, H., Kaplan, D.H., ...Nagao, K. (2015). Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 21;42(4),756-766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
- Koch, S.N. (2015). Canine Atopic Dermatitis?. *Today's Veterinary Practice*, 95-102.

- Korpela, K., Salonen, A., Virta, L.J., Kekkonen, R.A., Forslund, K., Bork, P., de Vos, W.M. (2016). Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nature Communications*, 26;7:10410. doi: 10.1038/ncomms10410.
- Langan, S.M., Irvine, A.D., Weidinger, S. (2020). Atopic dermatitis. *Lancet*, 1;396(10247),345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- Lee, H.J., Park, M.K., Kim, S.Y., Park Choo, H.Y., Lee, A.Y., Lee, C.H. (2011). Serotonin induces melanogenesis via serotonin receptor 2A. *British Journal of Dermatology*, 165(6),1344-1348. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10490.x.
- Lee, S.Y., Lee, E., Park, Y.M., Hong, S.J. (2018). Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 10(4), 354-362. doi: 10.4168/aair.2018.10.4.354.
- Lee, Kang-II., Yun, Taesik., Ham, Junsang., Lee, Wan-Kyu., Kang, Ji-Houn., Yang, Mhan-Pyo., Kang, Byeong-Teck. (2020). Clinical trial of oral administration of *Bifidobacterium longum* in dogs with atopic dermatitis. *Korean Journal of Veterinary Research*, 60(1),19-24. doi: <https://doi.org/10.14405/kjvr.2020.60.1.19>
- Looringh van Beeck, F.A., Hoekstra, H., Brunekreef, B., Willemse, T. (2011). Inverse association between endotoxin exposure and canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 190(2), 215-219. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.10.027.
- Los-Rycharska, E., Golebiewski, E., Grzybowski, T., Rogalla-Ladniak, U., Krogulska, A. (2020). The microbiome and its impact on food allergy and atopic dermatitis in children. *Advances in Dermatology and Allergology*, 37(5), 641–650. doi: 10.5114/ada.2019.90120.
- Lubbs, D.C., Vester, B.M., Fastinger, N.D., Swanson, K.S. (2009). Dietary protein concentration affects intestinal microbiota of adult cats: a study using DGGE and qPCR to evaluate differences in microbial populations in the feline gastrointestinal tract. *The Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 93(1),113-121. doi: 10.1111/j.1439-0396.2007.00788.x.
- Luger, T., Amagai, M., Dreno, B., Dagnelie, M.A., Liao, W., Kabashima, K., ... Schmuth, M. (2021). Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *The Journal of Dermatological Science*, 102(3),142-157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007.

- 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):1336-41.
- Maeda, S., Fujiwara, S., Omori, K., Kawano, K., Kurata, K., Masuda, K., ...Tsujiimoto, H. (2002). Lesional expression of thymus and activation-regulated chemokine in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 6,88(1-2),79-87. doi: 10.1016/s0165-2427(02)00140-x.
- Maeda, S., Ohmori, K., Yasuda, N., Kurata, K., Sakaguchi, M., Masuda, K., ...Tsujiimoto, H. (2004). Increase of CC chemokine receptor 4-positive cells in the peripheral CD4+ cells in dogs with atopic dermatitis or experimentally sensitized to Japanese cedar pollen. *Clinical and Experimental Allergy*, 34(9):1467-73. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02039.x.
- Maeda, S., Tsukui, T., Saze, K., Masuda, K., Ohno, K., Tsujimoto, H., Iwabuchi, S. (2005). Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 10;103(1-2),83-92. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.08.021.
- Majamaa, H., Isolauri, E. (1996). Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 97(4):985-90. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80074-1.
- Marchegiani, A., Fruganti, A., Spaterna, A., Dalle Vedove, E., Bachetti, B., Massimini, M., ...Cerquetella, M. (2020). Impact of Nutritional Supplementation on Canine Dermatological Disorders. *Veterinary Sciences*, 3;7(2):38. doi: 10.3390/vetsci7020038.
- Marsella, R. (2009). Evaluation of Lactobacillus rhamnosus strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70(6),735–740. doi: 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. doi: 10.2147/VMRR.S28488.

- Marsella, R., Nicklin, C., Lopez, J. (2006) Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Veterinary Dermatology* 17, 306-312. doi: 10.1111/j.1365-3164.2006.00541.x.
- Marsella, R., Olivry, T., Carlotti, D.N. (2011). International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(3),239-248. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.00967.x.
- Marsella, R., Santo Ro, 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. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.02.013.
- Mashiah, J., Karady, T., Fliss-Isakov, N., Sprecher, E., Slodownik, D., Artzi, O., ...Maharshak, N. (2022). Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Immunity, Inflammation and Disease*, 10(3):e570. doi: 10.1002/iid3.570.
- Meason-Smith, C., Diesel, A., Patterson, A.P., Older, C.E., Mansell, J.M., Suchodolski, J.S., Hoffmann, A.R. (2015). What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. *FEMS Microbiology Ecology* , 91(12):fiv139. doi: 10.1093/femsec/fiv139.
- Meason-Smith, C., Olivry, T., Lawhon, S.D., Hoffmann, A.R. (2020). Malassezia species dysbiosis in natural and allergen-induced atopic dermatitis in dogs. *The Journal of Medical Mycology*, 58(6), 756-765. doi: 10.1093/mmy/myz118.
- Mentula, S., Harmoinen, J., Heikkilä, M., Westermarck, E., Rautio, M., Huovinen, P., Könönen, E. (2005). Comparison between cultured small-intestinal and fecal microbiotas in beagle dogs. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(8),4169-4175. doi: 10.1128/aem.71.8.4169-4175.2005.
- Merryman-Simpson, A.E., Wood, S.H., Fretwell, N., Jones, P.G., McLaren, W.M., McEwan, N.A., ...Nuttall, T. (2008). Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Veterinary Dermatology*, 19(2),59-66. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00653.x.

- Meury, S., Molitor, V., Doherr, M.G., Roosje, P., Leeb, T., Hobi, 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. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x.
- Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L.G., Chatel, J.M., Sokol, H., ... Langella, P. (2013). Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*,16(3),255-261. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003.
- Morris, D.O., Loeffler, A., Davis, M.F., Guardabassi, L., Weese, J.S. (2017). Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary Dermatology* 28(3), 304-e69. doi: 10.1111/vde.12444.
- Mueller, R.S. ve Olivry, T. (2018). Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (6): prevalence of noncutaneous manifestations of adverse food reactions in dogs and cats. *BMC Veterinary Research*, 14, 341. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1656-0>
- Mueller, R.S. ve Olivry, T. (2019). Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (7): Signalment and cutaneous manifestations of dogs and cats with adverse food reactions. *BMC Veterinary Research*,15,140. doi:<https://doi.org/10.1186/s12917-019-1880-2>
- Nødtvedt, A., Egenvall, A., Bergvall, K., Hedhammar, A. (2006). Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Veterinary Record*,159(8),241-246. doi: 10.1136/vr.159.8.241.
- Nødtvedt, A., Guitian, J., Egenvall, A., Emanuelson, U., Pfeiffer, D.U. (2007). The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 78(3-4),210-222. doi: 10.1016/j.prevetmed.2006.10.007.
- Nodtvedt, A., Bergvall, K., Sallander, M., Egenvall, A., Emanuelson, U., Hedhammar, A. (2007a). 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. doi: 10.1111/j.1365-3164.2007.00617.x.

- Nodtvedt, A., Guitian, J., Egenvall, A., Emanuelson, U., Pfeiffer, D.U. (2007b). The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 78(3-4),210-222. doi: 10.1016/j.prevetmed.2006.10.007.
- Noli, C., Colombo, S., Cornegliani, L., Ghibaud, G., Persico, P., Vercelli, A., Galzerano, M. (2011). Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Veterinary Dermatology*, 22(4),344-351. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.00956.x.
- Nuttall, T. (2013). The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? *Veterinary Dermatology*, 24(1),10-8.e3-4. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01094.x.
- Nuttall, T.J., Knight, P.A., Mcaleese, S.M., Lamb, J.R., Hill, P.B. (2002). Expression of T-helper 1, T-helper 2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*, 32(5),789-795. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01356.x.
- Nuttall, T.J., Knight, P.A., Mcaleese, S.M., Brown, J., Lamb, J.R., Hill, P.B. (2004). Expression of T-helper 1 cytokine mRNA in canine atopic dermatitis correlates with clinical severity. *Advances in Veterinary Dermatology* 5, 17-27. doi:10.1111/j.1365-3164.2004.00410_1-3.x
- Nuttall, T., Uri, M., Halliwell, R. (2013). Canine atopic dermatitis - what have we learned? *Veterinary Record*,172(8),201-207. doi: 10.1136/vr.f1134.
- Olivry, T. (2012). What can dogs bring to atopic dermatitis research? *Chemical Immunology and Allergy*, 96, 61–72. doi: 10.1159/000331884.
- Olivry, T., Dean, G.A., To Mpkins, M.B., Dow, J.L., Moore, P.F. (1999a). Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine-gene transcripts in the skin of atopic dogs. *Experimental Dermatology* 8(3), 204-211. doi: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00372.x.

- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T., Prélaud, P. (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. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x.
- Olivry, T., Deboer, D.J., Prélaud, P., Bensignor, E. (2007). Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology*, 18(6),390-391. doi: 10.1111/j.1365-3164.2007.00625.x.
- Olivry, T., Foster, A.P., Mueller, R.S., McEwan, N.A., Chesney, C., Williams, H.C. (2010a). Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology*, 21(1),4-22. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00784.x.
- Olivry, T. ve Mueller, R.S. (2003). Evidence-based veterinary dermatology: A systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 14(3),121-146. doi: 10.1046/j.1365-3164.2003.00335.x.
- O'Neill, C.A., Monteleone, G., McLaughlin, J.T., Paus, R. (2016). The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*. 2016, 38(11), 1167-1176. doi: 10.1002/bies.201600008.
- Outerbridge, C.A., Jordan, T.J.M. (2021). Current Knowledge on Canine Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Treatment. *Advances in Small Animal Care*, 2,101-115. doi: 10.1016/j.yasa.2021.07.004.
- Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escribese, M.M., Lopez Longo, M.N., Luengo, O., ...Mayorga, C. (2018). Microbiome and Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*, 17,9,1584. doi: 10.3389/fimmu.2018.01584.
- Phungviwatnikul, T., Lee, A.H., Belchik, S.E., Suchodolski, J.S., Swanson, K.S. (2022). Weight loss and high-protein, high-fiber diet consumption impact blood metabolite profiles, body composition, voluntary physical activity, fecal microbiota, and fecal metabolites of adult dogs. *Journal of Animal Science*, 1;100(2):skab379. doi: 10.1093/jas/skab379.

- Picco, F., Zini, E., Nett, C., Naegeli, C., Bigler, B., Rüfenacht, S., ...Favrot, C. (2008). A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*, 19(3),150-155. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x.
- Pilla, R., Suchodolski, J.S. (2019). The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6,498. doi: 10.3389/fvets.2019.00498.
- Plager, D.A., Torres, S.M., Koch, S.N., Kita, H. (2012). Gene transcription abnormalities in canine atopic dermatitis and related human eosinophilic allergic diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 149(1-2),136-142. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.06.003.
- Plunkett, C.H., Nagler, C.R. (2017). The influence of the microbiome on allergic sensitization to food. *Journal of Immunology*, 198(2),581–589. doi: 10.4049/jimmunol.1601266.
- Pucheu-Haston, C.M., Bizikova, P., Eisenschenk, M.N., Santoro, D., Nuttall, T., Marsella, R. (2015b). Review: The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2),115-e30. doi: 10.1111/vde.12201.
- Pucheu-Haston, C.M., Bizikova, P., Marsella, R., Santoro, D., Nuttall, T., Eisenschenk, M.N. (2015a). Review: Lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper 1-T-helper 2 balance in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2),124-e32. doi: 10.1111/vde.12205.
- Pucheu-Haston, C.M., Jackson, H.A., Olivry, T., Dunston, S.M., Hammerberg, B. (2008). Epicutaneous sensitization with *Dermatophagoides farinae* induces generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*, 38(4),667-679. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02949.x.
- Pucheu-Haston, C.M., Shuster, D., Olivry, T., Brianceau, P., Lockwood, P., McClanahan, T., ...Hammerberg, B. (2006). A canine model of cutaneous late-phase reactions: prednisolone inhibition of cellular and cytokine responses. *Immunology*, 117(2),177-187. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02276.x.

- Purchiaroni, F., Tortora, A., Gabrielli, M., Bertucci, F., Gigante, G., Ianiro, G., ...Gasbarrini, A. (2013). The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(3), 323-333.
- Reddel, S., Del Chierico, F., Quagliariello, A., Giancristoforo, S., Vernocchi, P., Russo, A., ...El Hachem, M. (2019). Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Scientific Reports*, 21,9(1),4996. doi: 10.1038/s41598-019-41149-6.
- Ritchie, L.E., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S. (2008). Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3),590-598. doi: 10.1111/j.1574-6941.2008.00609.x.
- Rodriguez-Campos, S., Rostaher, A., Zwickl, L., Fischer, N., Brodard, I., Vidal, S., ...Perreten, V. (2020). Impact of the early-life skin microbiota on the development of canine atopic dermatitis in a high-risk breed birth cohort. *Scientific Reports*, 10(1),1044. doi: 10.1038/s41598-020-57798-x.
- Rodrigues Hoffmann A. (2017). The cutaneous ecosystem: the roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals. *Veterinary Dermatology*, 28,60.e15. doi: 10.1111/vde.12408. PMID: 28133874.
- Rodrigues Hoffmann, A., Patterson, A.P., Diesel, A., Lawhon, S.D., Ly, H.J., Elkins Stephenson, C., ...Suchodolski, J.S. (2014). The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One*. 8;9(1):e83197. doi: 10.1371/journal.pone.0083197.
- Rosenfeldt, E.J., Linden, K.G. (2004). Degradation of endocrine disrupting chemicals bisphenol A, ethinyl estradiol, and estradiol during UV photolysis and advanced oxidation processes. *Environmental Science & Technology*, 5;38(20):5476-83. doi: 10.1021/es035413p.
- Rostaher, A., Dolf, G., Fischer, N.M., Silaghi, C., Akdis, C., Zwickl, L., ... 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. doi: 10.1111/vde.12843.

- Rostaher, A., Morsy, Y., Favrot, C., Unterer, S., Schnyder, M., Scharl, M., Fischer, N.M. (2022). Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs- Preliminary Data. *Animals (Basel)*. 12(18), 2377. doi: 10.3390/ani12182377.
- Rutten, N.B., Gorissen, D.M., Eck, A., Niers, L.E., Vlieger, A.M., Besseling-van der Vaart. I., ... Rijkers. G.T. (2015). Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *PLoS One*. 10(9):e0137681. doi: 10.1371/journal.pone.0137681.
- 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. doi:https://doi.org/10.1111/vde.12197
- Scott, D.W., Paradis, M. (1990). A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: small animal clinic, University of Montreal, Saint-hyacinthe, Quebec (1987–1988). *Canadian Veterinary Journal*, 1990;31(12):830.
- Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., Finlay, B.B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3),859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Shaw, S.C., Wood, J.L., Freeman, J., Littlewood, J.D., Hannant, D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *The American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1014-1020. doi: 10.2460/ajvr.2004.65.1014.
- Sinkko, H., Lehtimäki, J., Lohi, H., Ruokolainen, L., Hielm-Björkman, A. (2023). Distinct healthy and atopic canine gut microbiota is influenced by diet and antibiotics. *Royal Society Open Science*, 26;10(4):221104. doi: 10.1098/rsos.221104.
- Sousa, C.A. ve Marsella, R. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 20;81(3-4),153-157. doi: 10.1016/s0165-2427(01)00297-5.
- Stahl, J., Paps, J., Bäumer, W., Olivry, T. (2012). Dermatophagoides farinae house dust mite allergen challenges reduce stratum corneum ceramides in an experimental dog model of acute atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(6),497-e97. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01114.x.
- Ständer S. (2021). Atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 384,1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911.

- Suchodolski, J.S. (2011a). Companion animals symposium: Microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *Journal of Animal Science*, 89(5),1520–1530. doi:10.2527/jas.2010-3377.
- Suchodolski, J.S. (2011b). Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 41(2), 261–272. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.12.006.
- Suchodolski, J.S. (2016). Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 215,30–37. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.04.011.
- Suchodolski, J.S., Camacho, J., Steiner, J.M. (2008). Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3),567-578. doi: 10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x.
- Suchodolski, J.S., Dowd, S.E., Westermarck, E., Steiner, J.M., Wolcott, R.D., Spillmann, T., Harmoinen, J.A. (2009). The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiology*, 2,9,210. doi: 10.1186/1471-2180-9-210.
- Suchodolski, J.S., Markel, M.E., Garcia-Mazcorro, J.F., Unterer, S., Heilmann, R.M., Dowd, S.E., ...Toresson, L. (2012). The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 7(12):e51907. doi: 10.1371/journal.pone.0051907.
- Suchodolski, J.S. ve Simpson, K. (2013). Canine gastrointestinal microbiome in health and disease. *Veterinary Focus* 23, 22–28.
- Sugita, K., Shima, A., Takahashi, K., Ishihara, G., Kawano, K., Ohmori, K. (2023). Pilot evaluation of a single oral fecal microbiota transplantation for canine atopic dermatitis. *Scientific Reports*. 31,13(1),8824. doi: 10.1038/s41598-023-35565-y.
- Szántó, M., Dózsa, A., Antal, D., Szabó, K., Kemény, L., Bai, P. (2019). Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management? *Experimental Dermatology*, 28(11),1210-1218. doi: 10.1111/exd.14016.

- Swanson, K.S., Dowd, S.E., Suchodolski, J.S., Middelbos, I.S., Vester, B.M., Barry, K.A., ...Fahey GC, Jr. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *ISME Journal*, 5(4),639-649. doi: 10.1038/ismej.2010.162.
- Tang, S., Prem, A., Tjokrosurjo, J., Sary, M., Van Bel, M.A., Rodrigues-Hoffmann, A., ...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. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108764.
- Tannock, G.W. (2005). New perceptions of the gut microbiota: Implications for future research. *Gastroenterology Clinics of North America*. 34(3),361–382. doi:10.1016/j.gtc.2005.05.006
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H.C., Clemente, J.C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine*, 22(7),713-722. doi: 10.1038/nm.4142.
- Tate, D.E., Tanprasertsuk, J., Jones, R.B., Maughan, H., Chakrabarti, A., Khafipour, E., ...Honaker, R.W. (2024). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Impact of a Novel Probiotic and Nutraceutical Supplement on Pruritic Dermatitis and the Gut Microbiota in Privately Owned Dogs. *Animals (Basel)*, 30;14(3):453. doi: 10.3390/ani14030453.
- Thomsen, M., Künstner, A., Wohlers, I., Olbrich, M., Lenfers, T., Osumi, T., ...Hirose, M. (2023). A comprehensive analysis of gut and skin microbiota in canine atopic dermatitis in Shiba Inu dogs. *Microbiome*, 11(1),232. doi: 10.1186/s40168-023-01671-2.
- Tizard, I.R., Jones, S.W. (2018). The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(2),307-322. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.10.008.
- Uchiyama, J., Osumi, T., Mizukami, K., Fukuyama, T., Shima, A., Unno, A., ...Sakaguchi, M. (2022). Characterization of the oral and faecal microbiota associated with atopic dermatitis in dogs selected from a purebred Shiba Inu colony. *Letters in Applied Microbiology*, 75(6),1607-1616. doi: 10.1111/lam.13828.

- Ural, K. (2022). Fecal microbiota transplantation capsule therapy via oral route for combatting atopic dermatitis in dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 69,211–219. doi:10.33988/auvfd.822971
- Ural, K. (2023). Intestinal Integrity Assessment with Diamine Oxidase Activity in Dogs with Atopic Dermatitis. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 6(3), 83–86. do:10.5281/zenodo.10443431
- 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. doi:10.5336/vetsci.2019-71390
- Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Camkerten, İ., Şahin, N. (2021a). Circulating Serum Zonulin Levels Before and After Probiotic Enema Treatment in Dogs with Atopic Dermatitis: Randomized Clinical Study. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 12(2),70-78. doi: 10.5336/vetsci.2021-85829
- Ural K., Erdoğan, S., Balıkçı, C., Erdoğan, H., İçaçan, Ş.G. (2021b). İnovatif 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),74-81. doi:10.36483/vanvetj.941978
- Vacca, M., Celano, G., Calabrese, F.M., Portincasa, P., Gobbetti, M., De Angelis, M. (2020). The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*, 8(4),573. doi: 10.3390/microorganisms8040573.
- Ye, S., Yan, F., Wang, H., Mo, X., Liu, J., Zhang, Y., ...Chen, D. (2021). Diversity analysis of gut microbiota between healthy controls and those with atopic dermatitis in a Chinese population. *The Journal of Dermatology*, 48(2),158-167. doi: 10.1111/1346-8138.15530.
- Yokoyama, S., Hiramoto, K., Koyama, M., Ooi, K. (2015). Impairment of skin barrier function via cholinergic signal transduction in a dextran sulphate sodium-induced colitis mouse model. *Experimental Dermatology*, 24(10),779-784. doi: 10.1111/exd.12775.

- Zur, G., Ihrke, P.J., White, S.D., Kass, P.H. (2002). 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. doi: 10.1046/j.1365-3164.2002.00285.x.
- Zhu, L., Xu, F., Wan, W., Yu, B., Tang, L., Yang, Y., ...Xu, H. (2020). Gut microbial characteristics of adult patients with allergy rhinitis. *Microbial Cell Factories*, 19(1),171. doi: 10.1186/s12934-020-01430-0.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., ...Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*,464(7285), 59-65. doi: 10.1038/nature08821.
- Wang, M., Karlsson, C., Olsson, C., Adlerberth, I., Wold, A.E., Strachan, D.P., ...Ahrné, S. (2008). Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(1), 129-134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
- Wang, B., Wang, X.L. (2019). Species diversity of fecal microbial flora in *Canis lupus familiaris* infected with canine parvovirus. *Veterinary Microbiology*, 237:108390. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.108390.
- Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamatsu, H., Ikenaga, T., Tajiri, Y., Kumemura, M. (2003). Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(3),587-591. doi: 10.1067/mai.2003.105.
- Web_1 (2024). <https://www.vetdepot.com/in-depth-look-at-atopic-dermatitis-dogs.html>
adresinden erişildi
- Wekerle, H. (2015). Nature plus nurture: the triggering of multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*, 2,145,14189. doi: 10.4414/smw.2015.14189.
- Wernimont, S.M., Radosevich, J., Jackson, M.I., Ephraim, E., Badri, D.V., MacLeay, J.M., ...Suchodolski, J.S. (2020). The Effects of Nutrition on the Gastrointestinal Microbiome of Cats and Dogs: Impact on Health and Disease. *Frontiers in Microbiology*, 25;11,1266. doi: 10.3389/fmicb.2020.01266.

- West, C.E., Rydén, P., Lundin, D., Engstrand, L., Tulic, M.K., Prescott, S.L. (2015). Gut microbiome and innate immune response patterns in IgE-associated eczema. *Clinical & Experimental Allergy*, 45(9),1419-1429. doi: 10.1111/cea.12566.
- Wilhem, S., Kovalik, M., Favrot, C. (2011). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(2),143-149. doi: 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. (2009a). Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *The Journal of Dermatological Science*, 55(1), 27-33. doi: 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, 765–772. doi: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*, 1,138(3), 193-197. doi: 10.1016/j.vetimm.2010.07.020.