



Inovatif Gastroentero-Dermatoloji Kapsamında Muhtelif Yöntem Geliştirme I: *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* ile Probiyotik Eneması Atopik Dermatitli Köpeklerde Anti-Pruritik Etkinlik Sağlar Mı?

Kerem URAL¹  Songül ERDOĞAN^{1,*}  Canberk BALIKÇI²  Hasan ERDOĞAN¹ 
Şükran Gözde İÇAÇAN¹ 

¹ Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, 09000, Aydın, Turkey

² Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, 63000, Sanliurfa, Turkey

Received: 24.05.2021

Accepted: 23.07.2021

ÖZ

İnsanlarda önemli bir dermatolojik problem olan atopik dermatit (Ad) köpekler içinde benzer durum teşkil etmektedir. Ad' li hastalarda sızıntılı bağırsak ilişkili intestinal permeabilite artışı ve bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının hastalıkta rol oynadığı bilinmesine rağmen hala bu konuda gerek tanı gerekse sağaltım anlamında bilinmeyenler mevcuttur. Bu çalışmada Ad ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki baz alınarak; 1) en önde gelen semptom olan kaşıntının sağaltımında *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* ile probiyotik enemasının kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi, 2) rol model sağaltım için umut vadeden yeni, güncel probiyoterapi seçeneklerinden birisinin oral uygulamadaki emilimdeki sorunların aksine rektal enema, diğer adıyla proktolizis, yolu ile uygulanmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza baskın klinik bulgu olarak kaşıntısı bulunan toplamda 12 farklı yaş, ırk ve her iki cinsiyetteki Ad'li köpek dahil edilmiştir. Daha önce sağaltım geçmiş 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 uygulandı. Ad' li ve rektal enema ile probiyoterapi uygulanan 12 olguda kaşıntı 0 ila 10. günler arasında belirgin şekilde kesildi. Sonuç olarak antipruritik laktik asit bakterileri içerisinde değerlendirilebilecek olan *L. plantarum* ve *L. paracasei* suşlarının, bu araştırmada önerilen ve uygulanan dozda/sürede, atopik dermatitli köpeklerde hem klinik iyileşme hem de kaşıntının giderilmesi amacıyla kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Kaşıntı, Köpek, Probiyotikler.

ABSTRACT

Development of Various Methods in Innovative Gastroentero-Dermatology I: Does Probiotic Enema with *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* Provide Anti-Pruritic Efficacy in Dogs with Atopic Dermatitis?

Atopic dermatitis (Ad), an important dermatological problem for humans, similar to dogs. Although it is known that leaky gut-related increase in intestinal permeability and deterioration of the intestinal microbiota play a role in the disease, there are still unknowns regarding in term of both diagnosis and treatment. In this study, based on the relationship between atopic dermatitis and intestinal microbiota; 1) determination of whether *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* and probiotic enema can be used in the treatment of itching, which is the leading symptom, 2) aimed to evaluate the administration of one of the new, up-to-date probiotherapy options that are promising for role model treatment by rectal enema, also known as proctolysis, in contrast to problems of absorption in oral administration. In our study, a total of 12 dogs with Ad as different ages, breeds, and both sexes were included. Cases which had no previous treatment history, showed clinical findings compatible with Favrot criteria and atopy accompanying with increasing allergen-specific IgE level, were determined in the light of allergen-specific IgE levels (before treatment), CADESI-04 scores and clinical findings, and then rectal enema with nutraceuticals. Probiotic enema with *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* was applied 10-15 cm forward from the rectum via foley catheter or rectal catheter. Pruritus of 12 dogs with Ad applied probiotherapy by rectal enema were ceased significantly between 0 and 10 days. In conclusion, it has been observed that *L. plantarum* and *L. paracasei* strains, which can be evaluated in antipruritic lactic acid bacteria, can be used for both clinical improvement and relief of itching in dogs with atopic dermatitis at the recommended and applied dose/time in this study.

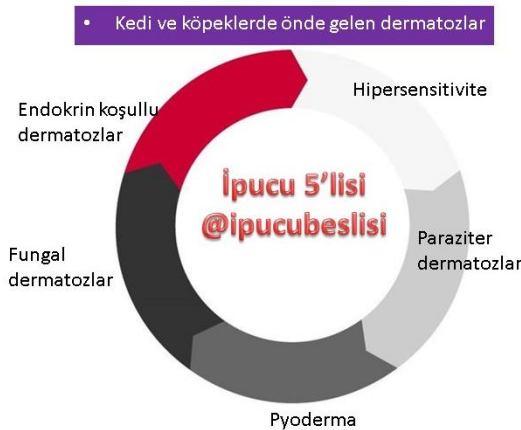
Keywords: Atopic dermatitis, Dog, Probiotics, Pruritis.



GİRİŞ

Gastroentero-dermatoloji yeni, az bilinen ve aydınlığa kavuşturulması elzem olan bir bütündür. Hipokrates'e atfedilen 'Bırak gıdan, ilacın olsun; ilacın gıdan olsun' söyleminden yola çıkarak 'bağırsak-beyin-deri eksenini göz önünde bulundurulmadan deri hastalıklarının sağaltımı pek mümkün gözükmemektedir (Gurvits ve Robilotti 2009; Lee ve ark. 2018; Ural 2019a; Ural 2019b; Ural ve ark. 2020a; Ural ve ark. 2020b). Bu bağlamda köpeklerde atopi ön plana çıkmakta olup kliniklerimize sıklıkla başvuran atopik dermatitli (Ad) olgularla karşılaşmaktayız (Şekil 1) (Ural 2016; Ural 2020). Bu sebeple 1990'lardan beri atopi ve ilişkili alerji, tüm dünyada önem kazanan bir hastalığı temsil etmektedir (Holgate 1999).

Barsak florasının alerji ya da atopi gelişimi üzerine etkileri izahata muhtaçtır. Alerjik hastalıkların sıklığı dünya çapında artmaktadır. Deneysel ve klinik araştırmaların bazılarında barsak florasının alerji ya da atopi gelişimi üzerine etkileri ile bağlantılı bulunmaktadır. Vücuttaki en büyük lenfoid doku ve mikrobik rezervuarı içeren gastrointestinal sistem, son yıllarda atopik hastalıkların gelişiminde potansiyel bir belirleyici olarak daha fazla dikkat çekmektedir. Barsak florasında meydana gelen değişiklikler hem alerjik hastalığı olan insanlarda hem de hayvanlarda saptanmaktadır. Barsak florasında *Bifidobakterium spp.* ve *Lactobacillus spp.* türlerinin gelişimindeki gecikme alerjik çocuklarda genel bir bulgudur (Prakoewa ve ark. 2017; Cukrowska ve ark. 2020). Bunu destekler mahiyette önceki bir çalışmada, perinatal dönemde uygulanan *Laktobasillus sp.* katkısının bebeklerde yaşamın ilk iki yılında atopik egzema gelişimini yarıya indirdiği belirlenmiştir (Prakoewa ve ark. 2017). Sağlıklı barsak florasındaki spesifik suşların, alerji tipi immün yanıt gelişiminde önemli bir düzenleyici rolü olan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- β ' nin üretilmesine neden olduğu gösterilmiştir (Penttila ve ark. 2010). Probiyotikler barsaklardaki savunma bariyerini güçlendirerek, antijenik yükü azaltmaktadır. Barsak epitelindeki yabancı bağlantıyı algılayan ve antijen sunan hücrelerin, konakçı ve barsak florası arasında devam eden irtibata aracılık ettiği kanıtlanmıştır (Craig 2016; Santoro ve Hoffmann 2016).



Şekil 1: Köpeklerde önde gelen dermatolojik bozukluklar (Ural 2016; Ural 2017a; Ural 2017b; Ural 2019a; Ural 2019b; Ural 2020).

Figure 1: Common dermatological disorders in dogs (Ural 2016; Ural 2017a; Ural 2017b; Ural 2019a; Ural 2019b; Ural 2020).

Yeterli miktarlarda alındığında konakçı üzerinde oldukça yararlı etkileri bulunan probiyotikler, bağırsakta epitelyumu ile mukozal yüzeylerde bariyer oluşturmada dolayısıyla da zararlı patojenlerin yapışmasını ve invaze olmalarını engellemektedir (Hill ve ark. 2014). Mikrobiyolojik uyarımlar intestinal yüzeyel alanda azalmaya, mukozal aracılıkla metabolizmada bozulma ve değişikliklere, bu sebeplede mukoazal bariyerde hassasiyete ve sekretorik mozakozal Ig A sisteminde duyarlılaşmaya neden olmaktadır. Th1/Th2 immün cevabında dengesizlik oluştuğunda alerjik hastalıkların patogenezisi şiddetlenmektedir (Massimini ve ark. 2020). Bu bağlamda alerjik hipersensitivite reaksiyonlarında önemli rol üstlenen probiyotikler; Th2 cevabını baskılayarak Th1/Th2 immün cevabının dengelenmesine ve Treg aracılıklı immün cevabın artırılmasına fayda sağlamaktadırlar (Kim ve ark. 2018).

Probiyotiklerle atopi arasındaki ilişki öne çıkabilmektedir. Bağırsak mikroflorasındaki değişiklikler nedeniyle bazı insanlarda astım, atopik egzama ve alerjik rinitis gibi atopik hastalıkların gelişebileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle bağırsak mikroflorasındaki değişikliklere bağlı atopik rahatsızlıkları tedavi etmek ve önlemeye yardımcı olmak için *Lactobacilli spp.* ve *Bifidobacterium spp.* içeren probiyotikler önerilmektedir (Cukrowska ve ark. 2020).

Tablo 1: Çalışmamızın da amacı ile doğru orantılı olarak seçilen ve uygulanan her iki suşa ait önceki çalışmalara ilişkin kısa kılavuz rehber.

Table 1: Previous studies of both strains selected and applied in direct proportion to the purpose of our study are a brief guideline.

<i>L. plantarum</i>	Etki mekanizması
	-Deri hidrasyonunda (su içeriğinde) artış (Lee ve ark. 2015)
	-Nutrikozmetik (Lee ve ark. 2015)
	-Akne lezyon hacminde gerileme (Muizzuddin ve ark. 2015)
	-Transepidermal su kaybında azalma (Lee ve ark. 2015)
İnsan keratinositlerinde deriyi nemlendirici aktivite (Kim ve ark. 2020)	-Deri elastisitesinde gelişim (Lee ve ark. 2015)
	Atopik dermatitli çocuklarda SCORAD'ı azaltmış (Prakoewa ve ark. 2017)

<i>L. paracasei</i>	Etki mekanizması
	- <i>L. fermentum</i> ile birlikte veya yalnız kullanımda atopik dermatitli çocuklarda SCORAD'ı azaltmış, yaşam kalitesini arttırmış (Wang ve Wang 2015)
	- <i>L. paracasei</i> KBL382 suşu dramatik olarak Ad' li farelerde bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek, semptomları belirgin olarak azaltmış (Kim ve ark. 2020a)

İnsanlarda atopinin, bağırsak mikroflorasındaki spesifik suşların değişmesiyle şekillenen disbiyozisin, bağışıklık sistemini etkilemesinden ileri geldiği düşünülmektedir (Cukrowska ve ark. 2020). Diğer yandan bağırsak epiteliyumunda geçirgenlik artışı, bariyer fonksiyonunda değişimler ile 'bağırsak-deri eksenini' kapsamında bağırsak ve deri mikrobiyomları arasındaki etkileşime dair mekanizma Lee ve ark. (2018) tarafından sunulmuştur. İlâveten çalışmamızın da amacı ile doğru orantılı olarak seçilen ve uygulanan her iki suşa ait önceki çalışmalar kısa kılavuz rehber olarak Tablo 1'de sunulmuş, çalışmamızın amacı ve hipotezi ile doğru orantılı olarak seçilen her 2 probiyotik suşunun Ad'li köpeklerde kaşıntıya yönelik etkinliği araştırılarak sağaltımında önceki araştırmalarda saptanan etkinliğine farklı bir açıdan destekleyici unsur sağlanmıştır. Bu araştırma ile Ad'li köpeklerde rektal yolla uygulanan laktik asit bakterilerinden *L. plantarum* ve *L. paracasei* probiyotiklerinin rektal enema şeklinde uygulanmasıyla kaşıntı ve klinik iyileşme üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 64583101/2021/058 sayısı ile Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Araştırmanın hayvan materyalini 12 Ad'li (herhangi bir sağaltım geçmişi olmayan) köpek oluşturmuştur. Ad'li köpekler, Favrot ve ark. (2010)'nin belirttiği atopi ile uyumlu klinik kriterlere sahip olgular arasında seçilmiştir. Atopi ön tanısı alan köpeklerin serum örneklerinin hızlı ELISA prensibiyle çalışan test kiti (Biocheck, Distirbitör RDA Grup Medikal, Polycheck Alerji Testi, Almanya) pozitifliği (Mueller ve ark. 1999; Ural ve ark. 2018) ile atopi tanısı önden desteklenmiş, ilâveten altta yatan herhangi bir alerjen olup olmadığı (seçilmiş 20 alerjene karşı) kesinleştirilmiştir (Bosznay 2011). Hastalığın bazı mikolojik (*Malassezia sp.*) ya da bakteriyel (pyoderma) etkenlerle birlikte seyredildiği göz önünde bulundurularak, çalışmada uygulanan nutrasötik etkinliğine yönelik yetersizlik ya da olumsuzluk doğurmaması adına yalnızca Ad bulunan ve anılan etkenlerle ko-enfekte olamamış köpekler çalışmaya dahil edilmiştir. Yeter sayıda olguya ulaşıldığı düşünüldüğü anda veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Klinik Tanıyı Takiben Yapılan İşlemler

Kaşıntının tespitine yönelik olarak köpeklerde kaşıntı skoru olarak belirlenmiş gözleme dayalı analog cetvel kullanılmıştır (Cosgrove ve ark. 2013). On cm uzunluğunda ve her 2 cm'de bir kelime tanımlamaları içeren ölçek kullanılmıştır.

Rectal Enema Uygulaması

Rectal enema ile probiyotik uygulama prosedürü:

1. Gerekli malzemelerin temini sonrası *L. plantarum* ve *L. paracasei* içeren çiğneme tableti (Probest Defense probiyotik çiğneme tableti, Abdiibrahim, Türkiye) havanda dövülerek toz haline getirilir getirilmez 20 ml distile su içerisine eklendi
2. Karışıma zerdeçal baharat tozu (8 gr.), çörek otu (değirmenden geçirilerek ya da havanda dövülerek 10 gr.) ve meyan kökü tozu (0.5 gr.) eklendi.
3. Olgu lateral pozisyonda tercihen sola yatık vaziyette Foley kateteri ya da rektal kateterinin uç tarafı (rektuma ilk girilen kısmı) lubrikanla boyanarak, rektumdan (rektal kanaldan) ileri 10-15 cm nazıkçe ilerletilerek yerleştirildi.

Foley kateteri kullanıldığında kateterin balon kısmı yeteri miktarda steril su ya da hava ile şişirildi. Kateterin diğer kısmına 50 ml'lik enjektör yerleştirilerek, hemen öncesinde taze olarak hazırlanmış olan nutrasötik karışım proktolizis şeklinde uygulandı.

4. Prosedür esnasında olguların en ufak ağrı duyumuna müsaade edilmeden hekim centilmenliği ile kibar ve iyi uygulamalarda bulunulduktan hemen sonra, foley kateterinde yer alan steril su ya da hava geri çekilerek, işlem sonlandırıldı ve kateter geri çıkarıldıktan sonra rektum, tuşe yolu ile 10-15 dakika kapalı tutularak, defekasyona izin verilmedi.

5. Herhangi bir yan etki olup olmadığı, kalp ve solunum frekanslarında değişim şekillenip şekillenmediği belirlendi.

6. Rektal hasar, intestinal zedelenme, sekonder infeksiyon vb. herhangi bir yan etki için hastalar klinik ortamında 1 saat gözlemlendi.

Ayrıca tüm olgularda minimum 6 hafta süreyle kullanılmak üzere glütensiz mamaya geçildi (Tablo 2).

Her bir hayvana ait kaşıntı skorlarının kayıtları elde edildikten sonra Excel (Microsoft, Amerika) programından yararlanılarak veriler tanımlandı. Hayvanlara ait verilerin değişimlerinin görsel tanımlamaları şekil üzerinde grafikleştirilerek sunuldu. Takip edilen hastalara ait değişimler bireysel bazda gözlemlenerek tanımlayıcı istatistik şeklinde sunuldu.

Tablo 2: Rectal enema probiyoterapi ile nutrasötik kombinasyonuna ait sağaltım protokolü.

Table 2: Rectal enema treatment protocol for the combination of probiotherapy and nutraceuticals.

Probiyotik çiğneme tableti (toz halinde 1x1 rektal yolla)	Zerdeçal toz 8 gr.	Meyan kökü toz 0.5 gr	Çörek otu öğütülmüş toz	Glütensiz mama min 6 hafta

BULGULAR

Ortak Sağaltım Protokolü

Atopik dermatit tanısı konularak tek uygulama rektal enema probiyoterapi ile nutrasötik kombinasyonuna ait sağaltım protokolü oluşturulan olguların bazılarında (Şekil 2-6) uygulama bütünlüğü Tablo 2' de gösterilmiştir.

Kaşıntı Skorlarında Saptanan Değişim

Atopik dermatitli ve rektal enema ile probiyoterapi uygulanan 12 olguda kaşıntıyı seyri 0 ile 10. günler arasında materyal ve metot kısmında anlatıldığı üzere analog cetvel yardımı ile (Cosgrove ve ark. 2013) önceki çalışmaya benzer şekilde (Ural ve ark. 2019b), 5 farklı zaman diliminde değerlendirildi. Şekil 7' de gösterildiği üzere kaşıntı skorlarında başlangıç değerlerine göre ciddi manada değişim, uygulanan nutrasötik ve özellikle de probiyoterapi ile temin edildi. Çalışma kapsamında kaşıntının, iki olguda ilk 24 saat, üç olguda da 3. günden önce kesildiği görüldü. Skorlamının gerçekleştirildiği çalışma sonu 10. günde tüm olgularda kaşıntı ile karşılaşılmadı.



Şekil 2: Kaşıntıdan yerinde duramayan, günün çok büyük bir kısmında 9-10 arası kaşıntı skorları mevcut, geceleri uykudan uyandıran şiddetli kaşıntı ve ilişkili semptomları (ısıрма, koparmaya çalışma ve yaygın yalama) bulunan olgumuz.

Figure 2: Case that is unable to stay still most of the day due to itching with scores between 9-10, severe itching that awakens from sleep at night and associated symptoms (biting, snapping, and common licking).



Şekil 3: Rektal enema ile Tablo 2'deki takvim uygulandıktan hemen sonraki 24. saat bile dolmadan ve 1. haftadaki görünümleri. Çevreye ilgi farklı ve normal. Karlofsky skoru da normal sınırlarda.

Figure 3: Appearances of within 24 hours and 1st week after rectal enema applied medical calender in Table 2. Conscious was different and normal. The Karlofsky score was also within normal score.



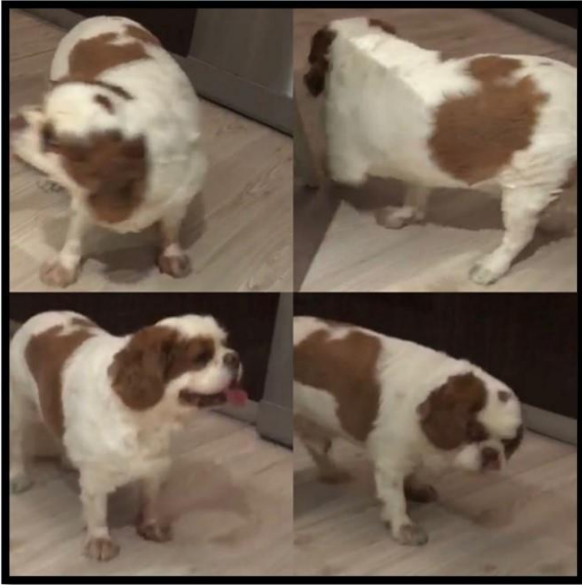
Şekil 4: Aynı olguda lezyon karakteristiğinde (eritem ve alopesi) gerileme ile belirgin iyileşme.

Figure 4: In the same case, marked improvement with regression of the characteristics lesion (erythema and alopecia).



Şekil 5: Rektal enema ile probiyoterapi uygulaması öncesi kaşıntı skorları 10 üzerinden 10 olan olgumuz.

Figure 5: Case that pruritus scores of 10 out of 10 before applicaiton of probiotherapy with rectal enema.

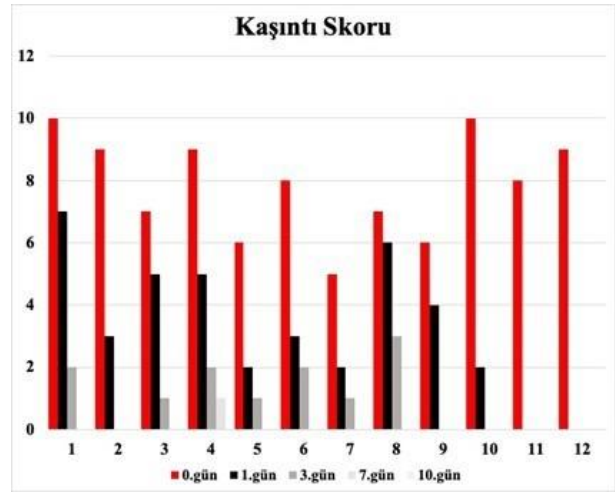


Şekil 6: Sağaltım sonrası kaşıntının tamamen ortadan kalktığı görülen Şekil 5'deki olgumuz.

Figure 6: Case in Figure 5, in which itching completely disappeared after the treatment.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner İç Hastalıkları Alanında probiyotiklerin önemi giderek artmaktadır (Ural 2016; Ural 2017a; Ural 2017b; Ural 2019a; Ural 2019b; Ural 2020). Probiyotikler alındığında besin değerinin ötesinde sağlığa yararlı etkileri olan mikroorganizmalardan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* türleri ve bazı *Enterococcus* türleri ya da toprak bazlı olanlar (ki henüz mesleğimizde yeterince yaygınlıkta bilinmemekte ya da kullanılmamaktadır) örnek gösterilebilir (Jugan ve ark. 2017; Refeld ve ark. 2020). Probiyotikler, konakçı tarafından sindirilemeyen (inülin veya fruktooligosakkaritler/FOS gibi) ancak bağırsağın mikrobik bileşimini etkileyen yararlı bakterileri destekleyen bağırsak bakterilerince fermente edilebilen gıda maddeleridir; sinbiyotik kombinasyon, prebiyotik ve probiyotikleri içeren bir üründür (Gibson ve ark. 2017). Probiyotik bakteriler, mide bağırsak kanal lümeninin içinde enteropatogenik organizmaların ürettiği organik asitlerin kontrolüne yardım eder veya bağırsak mukozasındaki reseptörlere bağlanır. Probiyotiklerin mekanizmasının sağlık üzerine etkileri tam anlaşılacakla birlikte, ancak mide bağırsak kanalındaki bakteri ile bu kanaldaki epitel ve immun hücrelerin etkileşimlerini, gıda ürünlerinin fermentasyonunu, gıdaların sindirim ve emilimini, bakteriyel vitamin B ve folat sentezini ve immun sistem modülasyonunu içerdiği düşünülmektedir (Jugan ve ark. 2017; Refeld ve ark. 2020). Mide bağırsak kanalı vücudun en büyük bağışıklık organıdır ve immun tolerans ile cevabı hafifleten spesifik probiyotik türlerinin karakteristik sitokin tepkilerini ortaya çıkarmada gastrointestinal sistem immun hücreleri toll like reseptörlerle etkileşim halindedir (Jugan ve ark. 2017; Refeld ve ark. 2020). İdeal probiyotik, etkilenen konakçıda aynı türde doğal olarak bulunan, patojenik olmayan, mide bağırsak kanalı içinden geçebilen/depolanabilen, üretim sırasında canlılığını koruyabilen, mide bağırsak epitel mukozasına yapışan/kolonize olabilen ve konakçıda yararlı etki gösteren bir bakteri türüdür (Jugan ve ark. 2017; Refeld ve ark. 2020). Bu çalışmada kanıta dayalı veriler kapsamında



Şekil 7: Atopik dermatitli ve rektal enema ile probiyoterapi uygulanan 12 olguda sırası ile 0. ve 10. günler arası kaşıntı skorlarındaki değişime ait çizgi grafiği.

Figure 7: Line chart of the pruritus scores variation of 12 dogs with atopic dermatitis that applied probiotherapy with rectal enema between the 0th and 10th days.

Laktobasil grupları içerisinde yer alan ve öne çıkan suşlardan ikisi olarak *L. paracasei* ve *L. plantarum* tercih sebebi oldu. Yukarıda sözü edildiği üzere şayet probiyotiklerden beklenen etki en azından gastrointestinal kanalda yapışabilme ve kolonize olabilme ise, 3 farklı Laktobasil türü içerisinde (*L. acidophilus*, *L. plantarum* ve *L. rhamnosus*), gerek *L. plantarum* gerekse *L. rhamnosus*, proksimal/distal kolonun hem luminal hem de mukozal kompartmanlarında kolonize ve prolifer olmaktadır (Moens ve ark. 2019). Çalışmamızda yer alan 2 şüstan birisi olan *L. plantarum*, bu yönüyle etkinlik sağlamış olabilir. Kaşıntıya yönelik elde edilen bu mühim sonucu destekler mahiyette, gerek *L. paracasei* (Franciosi ve ark. 2015; Zhuang ve ark. 2018), gerekse *L. plantarum* (Franciosi ve ark. 2015; Zhuang ve ark. 2018) tarafından bolca sentezlenen GABA konsantrasyonunda muhtemel artış, çalışma takvimi süresi içerisinde, Şekil 1'de de gösterildiği üzere kaşıntıda azalmaya sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda tercih edilen suşların Th1/Th2 immun cevabına ilişkin laboratuvar analizleri gerçekleştirilemese de, kaşıntının seyirindeki azalma ile ilişkide olabileme ihtimali bulunmaktadır.

Roessler ve ark. (2008) çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çapraz çalışmalarında probiyotik kombinasyonu (*L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* 74-2, and *B. animalis subsp. lactis* DGCC 420) ile 8 haftalık sağaltım sürdürmüş, Ad' li insanlarda SCORAD değerlerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada probiyotik uygulamaları sonrası dışkıda artan sayıda *L. paracasei* ile *B. lactis* izole edildiğini belirtmişlerdir (Roessler ve ark. 2008). Diğer bir çalışmada Yoshida ve ark. (2010) *B. breve* suşunu 8 hafta süre ile kullanarak atopik dermatitte belirgin klinik iyileşme ile hastalık şiddet skorlarında düzelmeye saptamışlardır. Drago ve ark. (2011) *L. salivarius* suşunu orta ya da şiddetli atopik dermatiti olan insanlarda 16 hafta süre ile kullanmış hem SCORAD değerlerinin düzeldiğini hem de Th1 sitokinleri ile Th1/Th2 oranlarının azaldığını bildirmişlerdir.

Yine aynı çalışmada dikkat çekici olarak dışkıda belirgin şekilde stafilokokal yükün azalışı probiyotik sağaltımı ile ilişkilendirilmiştir. Lemoli ve ark. (2012) spesifik probiyotik (*L. salivarius* LS01/ *B. breve* BR03) kombinasyonunu 12 hafta süresince 48 Ad' li yetişkinde kullanarak SCORAD skorlarında ve immünolojik profilde [Th1/Th2 oranı, T-yardımcı hücre 17/regulator T hücreleri (Treg) oranında] düzleme sağlayarak, mikrobiyel translokasyonu azaltmıştır. Bu makale konusuna da bahis olduğu üzere Matsumoto ve ark. (2014) oral yolla *B. animalis subsp. lactis* LKM512 suşunu uygulayarak atopik dermatitte antipruritik etki sağlamışlardır. Bizim çalışmamızda Laktobasil grubu iki probiyotik tercih konusu olmuş, kaşıntı skorlarında değişen günlere göre tüm olgularda cevap alınmıştır.

Çalışmamızda probiyotik enemasının neden uygulandığı sorusu gündeme gelebilir. Konuya ilişkin bizim çalışmamızdan bağımsız (ve bu çalışmanın planlandığı esnada ilgili makaleden habersiz ve ulaşılmış olarak) önceki bir çalışmada probiyotik sağaltımında yeni bir uygulama yolu olarak rektal müdahale gösterilmektedir (Amit-Romach ve ark. 2015). Probiyotığın rektal girişimsel uygulanması ile deneysel kolitise karşı doku hasarı eradike edilmiş, enteral uygulamada ise sadece doku hasarının iyileştiği gözlemlenmiştir. Sadece rektal yolla probiyotik uygulanan grupta myeloperoksidaz aktivitesi belirgin derecede azalmış, musin ve toll-benzeri reseptör mRNA ekspresyonu kolonda değişmiştir. Rektal hedefli bu uygulamaların, bu çalışmada bizim de önerdiğimiz ve uyguladığımız şekli ile destekler mahiyette, sadece probiyotikler için değil, aynı zamanda besinsel bileşenler ve aminoasit/vitaminlerin de kolona ya da bağırsaklara direkt uygulanabileceği önerilmiştir. Bu sayede inflamasyonun tetikleyici unsurları olan luminal bakteriler ile intestinal mikrobiyotaya ancak probiyotiklerle modifiye edilebilir (Amit-Romach ve ark. 2015). Bu çalışmanın ana hedefi dışında araştırmacı grubu farklı birçok nutrasötik rektal yolla başarı ile uygulamaktadır.

Güvenli mikroorganizmalar olan laktik asit bakterileri, bozulan mikrofloranın düzenlenmesinde (Matei ve ark. 2020), yaralı mikroorganizma havuzunun yeniden tesisinde, anti-kolitik etkisi (Hong ve ark. 2010) ile konakçı immun sisteminin nonspesifik aktivasyonunda (Matei ve ark. 2020) rol almaktadır. Önemli literatür eşliğinde rahatlıkla anlaşıldığı üzere intestinal mikrobiyotaya içerisinde düzenli sayıda yer alan laktik asit bakterileri atopik dermatitin prevalansı ile korelasyon içerisindedir (Cukrowska ve ark. 2020). Henüz çok yeterli seviyede literatür bulunmasa da, ümit vaadeden çalışmalar eşliğinde alerjik hastalıklardan, özellikle Ad'den korunmada ve sağaltımında gıdalar içerisinde katılan probiyotiklerin olumlu etkileri bilinmektedir (Jang ve ark. 2011). *L. paracasei* (Roessler ve ark. 2008) ile *L. plantarum* (Prakoeswa ve ark. 2020) suşlarının atopik dermatit ya da gıda alerjilerinde kullanımına ilişkin olgu serileri mevcuttur. Oral yolla uygulanan *L. plantarum* PM008 suşunun, fare kolonunda IL-4 üretimine yönelik inhibitör etki araştırılmıştır. Oral *L. plantarum* uygulamasının fare kolonunda IgE-değiştirici sitokini, IL-4 ve pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve TNF- α 'nın ekspresyonunu doza ve uygulama süresine bağımlı olarak değiştirmiştir. İlgili çalışmada ilginç olarak, bizim çalışmamızı da destekler mahiyette, *L. plantarum* kaşıntı davranışını baskılamıştır. İlgili çalışmada 1 \times 10 (Cho ve ark. 2006) kob *L. plantarum* PM008 suşu 14 günlük sürede histaminle ilişkili kaşıntı davranışını %32,8 azaltmıştır. Sağaltım kesildikten sonraki 7. günde bile bu inhibitör etki azalsa da devam etmiştir. Anılan etki IL-4

ekspresyonundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (Jang ve ark. 2011).

Geçen yıllar içerisinde hem probiyotik hem de antimikrobiyel özelliklerinden dolayı büyük ilgi gören laktik asit bakterileri, ümit vaat eden birer nutrasötik olarak kimyasal ilaçlara alternatif olarak değerlendirilmektedir (Sirichokchatchawan ve ark. 2018). Bunlar içerisinde *L. plantarum* YML009 suşu doğal gastrik ve safra suyuna önemli derecede dirençli olması ile avantaj sahibidir (Rather ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda tercih sebebi olmasının sebeplerinden birisi de budur. Yine de her probiyotığın rastgele, özensiz şekilde standart olarak kullanılmaması gerektiğini hatırlatmak istiyoruz. Çalışmamız bu yönü ile rol model olabilecek, arşivde mühim veri tabanı oluşturacaktır. Özellikle rektal enema/proktolizis uygulaması gelecekte daha da iyi anlaşılacak, uygulama pratiğine girecektir.

Çalışmamızda Şekil 7'den de anlaşılacağı üzere probiyotik uygulamasında bulunan 12 olgunun tamamında çalışma takvimi ile uyumlu olarak günlere dayalı kaşıntı skorunda azalma tespit edilmiştir. Bazı olgularda çok kısa sürede (ilk 24 saatin hemen sonunda), diğer olguların büyük çoğunluğunda ise 3. günden itibaren saptanan belirgin azalma karşılaştırmalı kontrol grupları olmasa da tercih sebebi olan probiyotik suşların etkinliği ile yorumlanabilir. Kaşıntının köpeklerde, hasta sahibi nezdinde ne kadar üstesinden gelinmesi zor ve etiolojisi geniş olsa da yan etkiye neden olmaksızın gastroentero-dermatoloji kapsamında sağaltımda önemli bir unsur olacağı aşikardır. Şöyle ki çalışmamızı destekler mahiyette önceki bir araştırma ile *L. plantarum* IS-10506 suşu Ad' li çocuklarda klinik bulguları azaltmış, bu hastalığın sağaltımında muhtemel potansiyele sahip reçeteler arasında gösterilmiştir (Prakoeswa ve ark. 2017).

Distal aktif ülseratif kolitisi bulunan çocuklarda rektal yolla 8 hafta boyunca standart oral mesalazin ile birlikte uygulanan *L. reuteri* ATCC 55730 suşu (1 \times 10¹⁰ CFU içeren enema solüsyonu) Mayo hastalık aktivite indeksi-DAI skorlarında belirgin azalmaya neden olmuştur. İlgili çalışmada plasebo grubuna oranla rektal yolla *L. reuteri* uygulanan çocuklarda tam bir klinik iyileşme sağlamıştır (Oliva ve ark. 2012). Rektal mukozal ekspresyon seviyelerine bakıldığında IL-10 belirgin derecede artarken, sadece *L. reuteri* uygulanan grupta IL-1 β , TNF- α ve IL-8 seviyelerinde belirgin azalmada tespit edilmiştir (Oliva ve ark. 2012). Bir başka çalışmada hafif sol taraflı ülseratif kolitisi bulunan insanlarda yine 8 hafta boyunca oral ve/veya rektal yolla uygulanan *L. casei* suşunun kolonla ilişkide olan mikrobiyotaya, sitokin dengesi ve TLR ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Histolojik hastalık şiddeti skorları açısından gerek oral gerek rektal yolla probiyotik uygulanan hastalarda belirgin bir iyileşme saptanırken, oral yolla uygulamanın aksine rektal yolla uygulamada biyopsi örneklerine ait kültürde Enterobacteriaceae veya Lactobacillus sırası ile artmış ve azalmıştır. İlaveten rektal uygulamaya ilişkin olarak *L. casei* DG suşu TLR-4 ve IL-1 β seviyeleri azalmış, mukozal IL-10 belirgin olarak artmıştır (D'Inca ve ark. 2011).

Enema özdeşimizde 'içeri yollamak' manasında tıp terminolojisi içerisinde değerlendirilebilirken aynı zamanda 'lavman'; yıkama olarak da bahis konusu olabilmektedir. Her 2 etnolojik kullanımda da iki farklı enema tipi (retensiyon enema=medikal bir unsurun topikal etki ya da mukoza tarafından emilimi amacıyla kolorektuma yollanması ile temizleme eneması=kolondaki içeriğin temizlenerek yıkanması) mevcut olabilmektedir.

Pratikte enema olarak adlandırılan prosedür, bağırsak hareketlerinin stimüle etmeye üzere solüsyonların rektumdan ileri uygulanması olarak kısaca tanımlanabilmektedir. Günümüze değin konspasyon sağaltımına yönelik öncelik kazanan rektal enema/proktolizis; acil durumlarda rektal sıvı infüzyonu insanlarda (Honasoge ve ark. 2016) ve atlarda (Khan ve ark. 2019) tercih edilebilmektedir. Yine güncel çalışmalarda probiyotik enemalarına az da olsa yer verilmekte (Matthes ve ark. 2010), bizim bu çalışmamızda da rektal enema ile tercih edilen probiyoterapide hızlı etkinlik ve muhtemel bağırsak geçirgenliğinin azaltılması, uygulamaya esas teşkil eden 2 farklı Laktobasil grubu suşlar ile anti-patojenik etki sağlanması, kaşıntının engellenmesi (muhtemel radikal önlemler öncesi alternatif sağaltım tedariki) ile sitokin cevabının düzenlenmesi amaçlanmış, buna yönelik etkinlikte sağlandığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak antipruritik laktik asit bakterileri içerisinde değerlendirilebilecek olan *L. plantarum* ve *L. paracasei* suşlarının, en azından bu çalışma periyodundan önerilen ve uygulanan dozda/sürede, Ad'li köpeklerde hem hastalığın klinik iyileşmesi hem de kaşıntının giderilmesi amacıyla kullanılabilir önemli katma değer sağlayabilir. Probiyotiklerin doğal yapısı, kimyasal moleküler ajanlarla rekabete ve kıyaslanacak kadar mühim etkiye sahip olabilir. Probiyotiklerin oral uygulanması esnasında çoğunluğunun mide asidine (özellikle de Laktobasil türlerinin aksine) dayanıklı olmaması, rektal enema uygulama kolaylığı ile ilk etki ve mide by pass sayesinde etkinlik azalmadan hedef başarıya ulaşmayı kolaylaştırabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada araştırmacılar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKILARI

Fikir/Kavram: KU
Denetleme/Danışmanlık: KU
Veri Toplama ve/veya İşleme: KU, HE, CB, SE, ŞGİ
Analiz ve/veya Yorum: KU, HE, CB, SE, ŞGİ
Makalenin Yazımı: KU, HE, SE
Eleştirel İnceleme: KU, HE, CB, SE

KAYNAKLAR

- Amit-Romach E, Uni Z, Friedman M, Aizenberg I, Berkovich Z, et al. (2015).** A new mode of probiotic therapy: Specific targeting. *J Funct Foods*, 16, 386-392.
- Cho J, Lee D, Yang C, Jeon J, Kim J, et al. (2006).** Microbial population dynamics of kimchi, a fermented cabbage product. *FEMS Microbiol Lett*, 257, 262-267.
- Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, et al. (2013).** Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol*, 24(5), 479-e114.
- Craig JM (2016).** Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Vet Med Sci*, 2(2), 95-105.
- Cukrowska B, Biera JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E (2020).** The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of bifidobacterium breve and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*, 12(4), 946.
- D'Inca R, Barollo M, Scarpa M, Grillo AR, Brun P, et al. (2011).** Rectal administration of Lactobacillus casei DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, 56(4), 1178-1187.
- Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, et al. (2011).** Effects of Lactobacillus salivarius LS01 (DSM 22775) treatment on

- adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 24(4), 1037-1048.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F (2010).** A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*, 21(1), 23-31.
- Franciosi E, Carafa I, Nardin T, Schiavon S, Poznanski E, et al. (2015).** Biodiversity and γ -aminobutyric acid production by lactic acid bacteria isolated from traditional alpine raw cow's milk cheeses. *Biomed Res Int*, 625740, 1-11.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, et al. (2017).** Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14(8), 491.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, et al. (2014).** The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11(8), 506-514.
- Holgate ST (1999).** The epidemic of allergy and asthma. *Nature*, 402, 182-184.
- Hong HJ, Kim E, Cho D, Kim TS (2010).** Differential suppression of heat-killed lactobacilli isolated from kimchi, a Korean traditional food, on airway hyper-responsiveness in mice. *J Clin Immunol*, 30(3), 449-458.
- Iemoli E, Trabattini D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, et al. (2012).** Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*, 46, S33-S40.
- Jang SE, Hyun YJ, Trinh HT, Han MJ, Kim DH (2011).** Anti-scratching behavioral effect of Lactobacillus plantarum PM008 isolated from kimchi in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 33(3), 539-544.
- Jugan MC, Rudinsky AJ, Parker VJ, Gilor C (2017).** Use of probiotics in small animal veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*, 250(5), 519-528.
- Khan A, Hollowell GD, Underwood C, van Eps AW (2019).** Continuous fluid infusion per rectum compared with intravenous and nasogastric fluid administration in horses. *Equine Vet J*, 51(6), 767-773.
- Kim H, Jeon B, Kim WJ, Chung DK (2020a).** Effect of paraprobiotic prepared from Kimchi-derived Lactobacillus plantarum K8 on skin moisturizing activity in human keratinocyte. *J Funct Foods*, 75, 104244.
- Kim WK, Jang YJ, Han DH, Jeon K, Lee C, et al. (2020b).** Lactobacillus paracasei KBL382 administration attenuates atopic dermatitis by modulating immune response and gut microbiota. *Gut Microbes*, 12(1), 1819156.
- Kim HW, Hong R, Choi EY, Yu K, Kim N, et al. (2018).** A probiotic mixture regulates T cell balance and reduces atopic dermatitis symptoms in mice. *Front Microbiol*, 9, 2414.
- Lee DE, Huh CS, Ra J, Choi ID, Jeong JW, Kim SH, Ahn YT, et al. (2015).** Clinical evidence of effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol*, 25(12), 2160-2168.
- Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ (2018).** Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 10(4), 354.
- Massimini M, Dalle Vedove E, Baccetti B, Di Piero F, Ribecco C, et al. (2021).** Polyphenols and Cannabidiol Modulate Transcriptional Regulation of Th1/Th2 Inflammatory Genes Related to Canine Atopic Dermatitis. *Front Vet Sci*, 8, 146.
- Matei MC, Buza V, Neagu D, Popovici CP, Szakacs AR, et al. (2020).** Comparative ionogram assessment before and after probiotic treatment for healthy dogs and dogs with apparent dysbiosis. *Lucr. ştiinţ. - Inst. Agron. "Nicolae Bălcescu", Ser. C Zooteh med Vet*, 63(1), 2020.
- Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, et al. (2014).** Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 113(2), 209-216.
- Matthes H, Krummnerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J (2010).** Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*, 10(1), 1-8.
- Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodo C, Chatterjee R, et al. (2019).** A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm*, 555, 1-10.
- Mueller RS, Burrows A, Tsohalis J (1999).** Comparison of intradermal testing and serum testing for allergen-specific IgE using monoclonal IgE antibodies in 84 atopic dogs. *Aust Vet J*, 77(5), 290-294.
- Penttila IA (2010).** Milk-derived transforming growth factor- β and the infant immune response. *J Pediatr*, 156(2), 21-25.
- Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, et al. (2017).** Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*, 8(5), 833-840.

- Prakoeswa CRS, Bonita L, Karim A, Herwanto N, Umborowati MA, et al. (2020).** Beneficial effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*, 1-8.
- Rather IA, Choi KH, Bajpai VK, Park YH (2015).** Antiviral mode of action of *Lactobacillus plantarum* YML009 on Influenza virus H1N1. *Bangladesh J Pharmacol*, 10(2), 475-82.
- Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, et al. (2008).** The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin Exp Allergy*, 38(1), 93-102.
- Santoro D, Hoffmann AR (2016).** Canine and human atopic dermatitis: two faces of the same host-microbe interaction. *J Invest Dermatol*, 136(6), 1087-1089.
- Sirichokchatchawan W, Pupa P, Praechansri P, Am-In N, Tanasupawat S, et al. (2018).** Autochthonous lactic acid bacteria isolated from pig faeces in Thailand show probiotic properties and antibacterial activity against enteric pathogenic bacteria. *Microb Pathog*, 119, 208-215.
- Ural K (2016).** Farklı dermatolojik bozukluklarda ayırıcı tanı: ipucubeşlisi. Çağrılı ve sözlü tebliğ. 11. Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, İstanbul, Türkiye.
- Ural K (2017a).** 360 degree Veterinary Dermatology Erşan Kureri aganist Sean Connery (probiotic therapy). II. International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics. Skopje, Macedonia.
- Ural K (2017b).** Kedi ve köpeklerde dermatoloji çalıştay: güncel ve pratik yaklaşımlar. 12. Küçük hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, İstanbul, Turkey.
- Ural K, Erdoğan H, Gültekin M (2018).** Allergen specific IgE determination by in vitro allergy test in head and facial feline dermatitis: A pilot study. *Vet J Ankara Univ*, 65, 379-386.
- Ural K (2019a).** Veteriner İç Hastalıkları Günleri-Mikrobiyota diyalogları 08.09.2019 (tam gün sunum) Aydın. Veteriner İç Hastalıkları Akademisi ve Felin Dermatoloji Grubu organizasyonu, Aydın, Türkiye.
- Ural K (2019b).** Küçük hayvan hekimliğinde dermatoloji alanında yeni dönem: Bağırsak-beyin-deri eksen-i ve II. Uluslararası Vetexpo Veteriner Bilimleri Kongresi Sözlü sunumları. İstanbul, Türkiye.
- Ural K (2020).** Veteriner İç Hastalıklarında Probiyotikler: Probiyotik Kullanımı rehber Kitabı ve Olgu Atlası. 1. Baskı. Atalay konf ve Matb, Ankara.
- Ural K, Erdoğan S, Erdoğan H, Gültekin M, Gül G, Türk E, Arslan N, ve ark. (2020a).** Köpeklerde Atopinin İyi, Kötü ve Çirkin Yönleri: Çoklu Olgu Serisi ile Retrospektif Çalışma. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 11(1),18-29
- Ural K, Gültekin M, Erdoğan H, Erdoğan S, Gül G, Türk E ve ark. (2020b).** Kısa Dönem Değişmeli Takvim Probiyotik Sağaltımıyla Atopik Dermatitli Köpeklerde Kaşınıtı Giderilebilir mi? *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 11(1), 1-8
- Refeld A, Bogdanova A, Prazdnova E, Beskopylny A, Olshevskaaya A, et al. (2020).** Immunobiotics mechanisms of action and prospects of use in veterinary medicine. E3S Web of Conferences; Innovative Technologies in Science and Education Rostov-On-Don, Russia.
- Yoshida Y, Seki T, Matsunaka H, Watanabe T, Shindo M, et al. (2010).** Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium breve* supplementation in adult patients with atopic dermatitis. *Yonago Acta Med*, 53(2), 37-45.
- Zhuang K, Jiang Y, Feng X, Li L, Dang F, et al. (2018).** Transcriptomic response to GABA-producing *Lactobacillus plantarum* CGMCC 1.2437 T induced by L-MSG. *PLoS One*, 13(6), e0199021.