

## BAĞIRSAK-BEYİN-DERİ EKSENİ: RETROSPEKTİF OLGU TAHLİLLERİ (2009-2024) VE TECRÜBELERİ

Kerem URAL<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.  
ORCID:0000-0003-1867-7143.

\*Sorumlu Yazar; Kerem URAL, E-Posta: uralkerem@gmail.com

### ÖZET

#### Anahtar Kelimeler

- Dermatoloji,
- Gastroenteroloji,
- Köpek,
- Komorbidite.

#### Makale Hakkında

Araştırma Makalesi

#### Gönderim Tarihi

13.07.2024

#### Kabul Tarihi

14.10.2024

**Amaç:** 'Beyin-bağırsak-deri eksenini' konseptinde bağırsakta allostatizinin ya da öbiyotik dengenin, deri sağlığını da etkilediği bilinmektedir. Kronik dejeneratif hastalıklarda düşük dereceli sistemik enflamasyonun yanı sıra paslanma-iltihaplanma-şekerlenme tiradına hem sızıntılı (geçirgen) bağırsak hem de sızıntılı deri eşlik edebilmektedir. Temelinde bağırsak-kendi mikrobiyomu ile beyin arasında gerçekleşen bilgisayar ağı-çalışma alanı (network) çeşitli yollarla deri tutulumuna da neden olabilmektedir. Yine gastrointestinal sistemde oluşabilecek disbiyozis, inflamatuvar hastalıklarla çift yönlü ilişkide olabilmektedir. Kedi ile köpeklerde ko-morbid gastroentero-dermatolojik hastalıklarla ilgili veri azlığı mevcuttur. Bu çalışmada retrospektif olarak kanıta dayalı veriler kapsamında kronik enteropatili kediler ile inflamatuvar bağırsak hastalıklı/kronik enteropatili köpeklerde ko-morbid olarak sırası ile felin atopik dermal sendrom ve kanin atopik dermatit başta olmak üzere deri tutulumu meydana gelip gelmediği araştırılmıştır.

**Yöntem:** Mevcut verilerle sağaltımda odakların intestinal permeabilite, geçirgen bağırsak, beyin-bağırsak-deri eksenini olması gerekliliği, yazarın ülkemiz sathında her platformda 25 yılı aşkın süredir anlattığı hali ile söylenebilir. Yıl bazlı (2009-2024 Haziran ayı başı) olarak 15 seneyi aşan veriler ile demografik analizler eşliğinde 'bağırsak-beyin-deri eksenini' kapsamında değerlendirilen 349 kedi ile 576 köpek gastroentero-dermatolojik yaklaşım ile bu çalışmaya ilgili kriterlerle dahil edildi.

**Bulgular:** Kanıta dayalı laboratuvar verileri eşliğinde kronik enteropatisi mevcut 349 kedinin 207'sinde Felin Atopik Deri Sendromu, 41'sinde gıda alerjisi saptanırken alt sınıflandırma ile klinik hastalık tablosu sınıflandırılırken eş zamanlı ko-morbiditeler de belirlendi. Yine Kanin inflamatuvar bağırsak hastalığı (n=576) bulunan olgularda eş zamanlı atopik dermatit (n=202) sekonder dermatomikozis (n=107) ve pyodermanın (n=61) yanı sıra 174 diğer olguda gıda alerjisi saptandı.

**Sonuç:** Elde edilen veriler gastroenterolojik bozuklukların dermatolojik yansımalarıyla beraber değerlendirilmesi gerekliliği ve gastroentero-dermatoloji tanımlamasının daha doğru olacağını sağaltımın da bu istikamette değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

## GUT-BRAIN-SKIN AXIS: RETROSPECTIVE CASE ANALYSES (2009-2024) AND EXPERIENCES

Kerem URAL<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Internal Medicine, Aydın, Türkiye.  
ORCID:0000-0003-1867-7143.

\*Corresponding Author; Kerem URAL, E-mail: uralkerem@gmail.com

### ABSTRACT

#### Keywords

- Dermatology,
- Gastroenterology,
- Dog,
- Comorbidity.

#### Article Info

Research article

#### Received

13.07.2024

#### Accepted

14.10.2024

**Aim:** In the concept of the 'gut-brain-skin axis,' it is known that allostasis or eubiotic balance in the gut also affects skin health. In chronic degenerative diseases, low-grade systemic inflammation is accompanied by the oxidation-inflammation-glycation triad, and both leaky gut and leaky skin may occur. Essentially, the network between the gut and its microbiome with the brain can lead to skin involvement through various pathways. Additionally, dysbiosis in the gastrointestinal system can have a bidirectional relationship with inflammatory diseases. There is a lack of data on comorbid gastroenterological and dermatological diseases in cats and dogs. In this study, within the scope of retrospective evidence-based data, it was investigated whether co-morbid skin involvement, especially feline atopic dermal syndrome and canine atopic dermatitis, occurred in cats with chronic enteropathy and dogs with inflammatory bowel disease/chronic enteropathy, respectively.

**Methods:** The focus in treatment should be on intestinal permeability, leaky gut, and the gut-brain-skin axis, as the author has been explaining across all platforms in our country for over 25 years. Demographic analyses of data spanning over 15 years (from 2009 to early June 2024) evaluated 349 cats and 576 dogs under gastroenterological-dermatological approaches within the scope of the 'gut-brain-skin axis'.

**Results:** Evidence-based laboratory data revealed that among the 349 cats with chronic enteropathy, 207 had Feline Atopic Skin Syndrome, and 41 had food allergies, with comorbidities being identified through sub-classification of clinical disease profiles. Similarly, in cases of Canine Inflammatory Bowel Disease (n=576), comorbidities included atopic dermatitis (n=202), secondary dermatophytosis (n=107), and pyoderma (n=61), along with food allergies in 174 other cases.

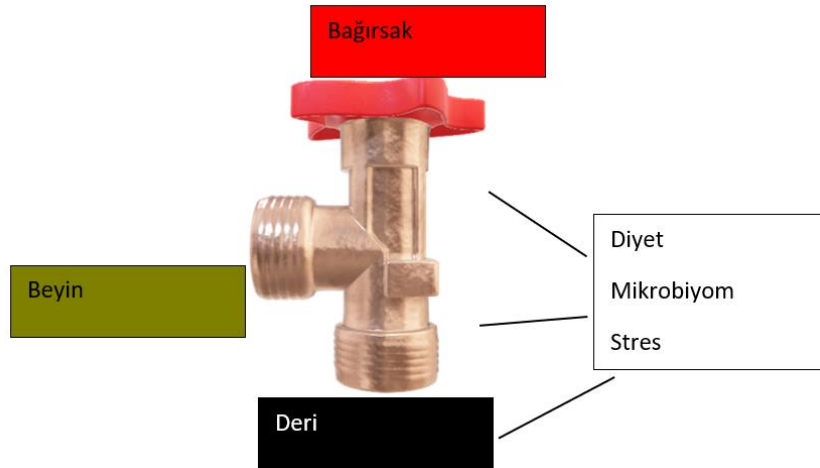
**Conclusion:** It can be said that the obtained data should be evaluated together with the dermatological reflections of gastroenterological disorders and that the definition of gastroentero-dermatology would be more accurate and the treatment should be evaluated in this direction.

## GİRİŞ

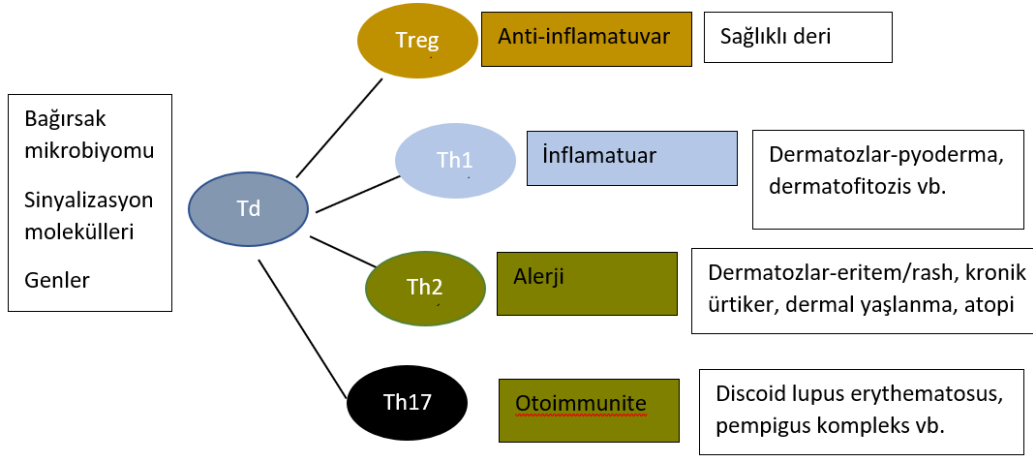
2000’li yılların ilk çeyreği dolmadan öne sürülen (1,2) aslında kinayeli ‘acaba bağırsak-beyin-deri eksenini’ var mı söylemi (3) bugün yerini hipotezden çıkararak kanıtla dayalı verilere (4-31) bırakmaktadır. Bu makalenin tek isimli yazarı (K.U.) uzun yıllardır ‘bağırsak-beyin-deri eksenini’ (Şekil 1) söylemini kanıtla dayalı verilerle sayısız bilimsel platformda öncü/ilk olarak ve uç bilgi formatında paylaşmıştır. Bilinen lokal intestinal etkiler dışında bağırsak-kendi mikrobiyomu ile beyin arasında sürekli fonksiyonel iletişim mevcuttur (1,2).

Gastrointestinal sistemde disbiyozis gelişimi, genel itibarı ile inflamatuvar bozukluklarla çift yönlü olduğu varsayılan bir ilişkidir (32-34). Gastrointestinal bozukluklar farklı dermatozlarla ilişkide olmakla birlikte, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan insanların % 7 ila 11’inde psoriasis ek hastalık olarak saptamıştır (35). Alanımızda bu konuya yönelik ciddi bir veri eksikliğinin bulunması, bu çalışmayı gerçekleştirmeye sevk etmiştir.

Mikrobiyom santral sinir sistemini nöroimmün ve nöroendokrin sistem yolları ile vagal siniri dahil ederek primer kanaldan regüle edebilir (36,37). Son sözü edilen bu iletişim çeşitli mikrobiyel metabolitlerle (kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), sekonder safra asitleri ile triptofan metabolitleri) (37-39) ilişkidir. Bunun yanı sıra endojen santral sinir sistemi, mikrobiyot tarafından üretilen GABA, dopamin, 5-hidroksitriptamin ile norepinefrin başta olmak üzere bazı nöroaktif molekülleri içeren mikrobiyel metabolitlerle sinyalizasyonu sonrası aktive olabilmektedir. Ancak bu metabolitlerin konakçı cevabını nasıl uyardığı tam olarak açıklanamasa da ilgili resptörler aracılığıyla ya da yeterince sayıya ulaşmaları ile gösterecekleri etkinlikle ilişkilendirilebilir (4). Bağırsak mikrobiyomu, sinyalizasyon molekülleri, genler ile T hücre farklılaşması arasındaki ilişki Şekil 2’de gösterildi.



Şekil 1. ‘Bağırsak-Beyin-Deri Eksenini’nin şematik görünümü ve dışarıdan etkileyen bazı faktörler.



**Şekil 2.** Bağırsak mikrobiyomu, sinyalizasyon molekülleri, genler ile T hücre farklılaşması (Td) arasındaki ilişki.

## YÖNTEM

Çalışmanın gerçekleştirilmesi sırasında etik kurallara uyulmuştur ve kayıtlı hayvanlar için sözlü sahip onayı alındı. Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 30/01/2018 tarihinde 64583101/2018/014 referans numarasıyla onaylandı.

Veriler araştırmacının dermatoloji [epidermal kormeometrik analizler (Caglegari Soft Plus cihazı), DL4 dermatoskopi, Polychek in vitro Alerji Testi vb.] ile gastroenteroloji [serum biyokimyasal biyobelirteçleri, ultrasonografi, kolonoskopi-özel sektör işbirliğinde ile klinik skorlamalar – Kanin inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivite indeksi (CIBDAI) (40-43) ve Kanin kronik enteropati klinik aktivite indeksi (CCECAI)-(40)] alanlarına yönelik tam konsensüs ve klinik katılım ile her nöbet haftası/her günü arşiv kayıtlarında kanıta dayalı veri tabanı girişi yapılmış, özel Word belgeleri ve excel metinleri tüm teşhis protokolleri eksiksiz tutulan olgular arasından retrospektif olarak seçildi. Yıl bazlı (2009-2024 Haziran ayı başı) olarak 15 seneyi aşan veriler ile demografik analizler mümkün kılındı. Toplamda ‘bağırsak-beyin-deri eksenı’ kapsamında değerlendirilen 349 kedi ile 576 köpek gastroentero-dermatolojik yaklaşım ile bu çalışma kapsamına alındı (Tablo 1 ve 2). Ana Bilim Dalında makale yazarının kendi imkanları ya da projelerden kazandırdığı cihazların tamamı (Callegari Soft Plus Epidermal Korneometrik Analiz Cihazı, Quantum Pet Analiz Cihazı, Healvet USG Cihazı, DermLite DL4 Dermatoloji, Sandwich ELISA [RDA Gruğ, İstanbul) tayini ile geçirmiş bağırsak (zonulin tayini) ve intestinal mukozal hasarlanma ile histamin intoksikasyonu ve evvelki polifarmazi uygulamalarına ait yan etkilerinin belirlenmesine (diamin oksidaz) yönelik biyobelirteçlerle, Vcheck Serum Biyokimyasal Analizatörü, 12 kanallı BTL elektrokardiyografi Cihazı, endoskopi, ekokardiyografi gibi tüm imkanlar seferber edildi. Yine son dönemde çalışmanın son 1/8 lik döneminde Diagno Hızlı hasta başı tanısı test kitleri dahil edildi. Tüm olgulara çalışma takvimi sonuçlandırılması ile beraber gerekli nutrasötik takviyeler [reçetelendirme sıklığına göre Gut-cumin I oral süspansiyon (Ocak 2024 itibarı ile), Pet Clinique Easy Digestive sol., Pet clinique Metabolique Tablet, Pet Clinique Neonatologique sol. vb.) yanı sıra yine önceki literatür dahilinde değişmeli takvim probiyoterapi önerildi ve takip ile monitarizasyon süreci başlatıldı. Hiçbir olgu sağaltımsız bırakılmadı.

**Tablo 1.** Çalışma kapsamına alınan kedilerde demografik dağılım ve eşkal bilgileri. Gastroentero-dermatolojik tutulum mevcut kedilerin dağılımı.

	Yaş aralıkları	Cinsiyet dağılımı	En fazla getirilen ırkların anlık dağılımı	Ön tanı
Kronik enteropati ve dermatolojik tutulum (n=349)	(1-11 yıl)	215 dişi, 134 erkek	British short hair, İran, Himalaya, Egzotik kısa tüylü	Kronik enteropati, dermatolojik komorbidite

**Tablo 2.** Çalışma kapsamına alınan köpeklerde demografik dağılım ve eşkal bilgileri. Gastroentero-dermatolojik tutulum mevcut kedilerin dağılımı.

	Yaş aralıkları	Cinsiyet dağılımı	En fazla getirilen ırkların anlık dağılımı	Ön tanı
Kanin inflamatuvar bağırsak hastalığı ve dermatolojik tutulum (n=576)	(9 ay-14 yıl)	271 dişi, 305 erkek	Terrier, Alman Çoban, Danaua, Bokser	Inflamatuvar bağırsak hastalığı, dermatolojik ek hastalık

15

## BULGULAR

Kanıtı dayalı laboatuvar verileri eşliğinde lezyon haritası ile havuzunun oluşturulması Demografik veriler materyal ve metot bölümünde ana hatları ile sunulsa da lezyon haritası ile havuzunun oluşturulması amacıyla Şekil 3’de kediler, Şekil 4’de seçilmiş bazı olgular sunuldu. Aşağıda gösterildiği hali ile olgu havuzuna taban teşekkül ettiği hali ile gerek kediler (Tablo 3) gerekse köpeklerde (Tablo 4) tanısal bütünlüğe yönelik gastroentero-dermatolojik tutulum ile etiyolojik tabanlı değerlendirmeler sunuldu.



**Şekil 3.** ‘Bağırsak-Beyin-Deri Eksenini’ odaklı değerlendirilen olgular [Prof. Dr. Kerem URAL’ın arşivinden, II. uluslararası Online Kedi Hekimliği Kongresi Sözlü sunumundan]. Mevcut gruplandırma baş ve boyun bölgesi dermatitli kedilere ait.





**Şekil 4.** ‘Bağırsak-Beyin-Deri Eksenini’ odaklı değerlendirilen olgular [Prof. Dr. Kerem URAL’ın arşivinden]. Mevcut gruplandırma gıda alerjisi bulunan köpeklere ait.

**Tablo 3.** Felin Dermatoloji grubu olarak Fakülte pratiğimizde 2009-2024 yılları arasında sıklıkla karşılaştığımız gastroentero-dermatolojik bozukluklar ve yansımalarını kedilerde gösterir.

		FaDs (n=207)	Eş zamanlı ko-morbidite
Kediler (n=349)	Kronik enteropati (n=349)	1. bBd (n=123) 2. EozGk (n=45) 3. kiAlop (n=39)	Notoedrik uyuz Otoimmün dermatoz
	Felin gıda alerjisi	Felin gıda alerjisi (n=142) 1. ku-R: (n=74) 2. kiAlop (n=14) 3. bBd (n=25) 4. mi-D (n=29)	Otoimmün dermatoz

FaDs: Felin atopik dermal sendromu, EozGk: Eozinofilik granüloma kompleksi, kiAlop: Kendi indüklenen alopesi, bBd: Baş ve boyun bölgesi dermatiti, ku-R: Kutanöz reaksiyonlar, mi-D: Miliyer dermatit

**Tablo 4.** Felin Dermatoloji grubu olarak Fakülte pratiğimizde 2009-2024 yılları arasında sıklıkla karşılaştığımız gastroentero-dermatolojik bozukluklar ve yansımalarını köpeklerde gösterir.

Köpekler (n=576)		1. kaD (n=202) 2. sekonder dermatomükosis (n=107) 3. pyoderma n=(61) 4. diğer (n=32)	Eş zamanlı ko-morbidite
	Kanin inflamatuvar bağırsak hastalığı (n=576)		Endokrin bozukluklar İnfeksiyöz ko-morbidite Nutrisyonel eksiklikler
	Kronik enteropati (yeterli laboratuvar veri tam değilse inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak adlandırılrsa da aynı gruba dahil edildi)	Gıda alerjisi (n=174)	
		1.pyoderma (n=58) 2. endokrinopati (n=19) 3.demodetik uyuz (n=40) 4. sarkoptik uyuz (n=57)	Vektör aracılıklı infeksiyöz hastalıklar [Kanin Visceral Leishmaniasis vb.] Egzogrin pankreatik yetmezlik

kaD:kanin atopik dermatitis

## TARTIŞMA

Dengesiz bağırsak minicanlı topluluklarının mevcudiyetinde patolojik koşullara geçiş olarak tanımlanabilecek intestinal disbiyozis, deri fonksiyonları ve bütünlüğü üzerinde negatif etkileşimde bulunabilir (44,45). Henüz mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamasa da, bağırsak mikrobiyomunun koordinat epidermal farklılaşma ve immun sistemi regüle ederek deri homeostazisine tesir etmektedir (46). Deride kalıcı konakçı ya da ev sahibi durumunda olan mikrobiyota, integümenter immun homeostazisi sağlarken; değişik anatomik bölgelerinde yer alan farklı mini canlı toplulukları komensal olarak mikrobiyel ürünler üretmekte (örneğin stafilokokal lipoteikoik asit) ve bu sayede anti-inflamatuvar etkinlik sağlamaktadırlar. İlaveten kutanöz patojenlere karşı korunma derinin görevi olmakla birlikte, optimum deri sağlığı için deri işe bağırsak birlikte çalışmalıdır (46). Bunun yanı sıra gerçekleştirilen çalışmalar bağırsak mikrobiyomunun dermatolojik fizyoloji, patoloji ile immun yanıtının teşekkülünde etkilerini aydınlatmaya yönelik literatürde yerini alsada temel de intestinal mikrobiyotanın ve onlara ait metabolitlerin bağırsaktan deriye yayılımı/saçılımı çok büyük önem arz etmektedir (46,47). Bazı patojenik bakteriler çeşitli metabolitler [fenol ve kresol vb.] üretmektedirler. Bu metabolitler deri bariyer bütünlüğü ile epidermal farklılaşmayı bozarak, deri hidrasyonunu azaltır ve keratinizasyonu bozarlar ki, bu durum metabolitlerin kan akımına karışarak, deride akümüle olmasına kadar gider (48,49). Yukarıda sözü edilen veriler ‘beyin-bağırsak-deri ekseninde’ değerlendirildiğinde bu çalışmada yer verilen olguların önemi daha da iyi

anlaşılabilecek, olgu havuzu ileride gerçekleştirilecek araştırmalarda mihmandar/kılavuz olabilecektir. Veteriner hekimler kendi klinik pratik ölçeklerinde gastroentero-dermatolojik olguları daha iyi özümseyerek bütüncül sağaltıma ya da mikrobiyom odaklı terapiye yönelebilecektir. Yine bu çalışmada kanıta dayalı veri kapsamında tam teşekküllü laboratuvar imkanları seferber edilmiş (bu noktada Prof. Dr. Kerem URAL geçen 15 yıllık süreçte doktora ve yüksek lisans öğrencilerinin eğitim süreçlerinde vaka tahlillerine değişen oranlarda pratik katılım ve katkıları için ziyadesiyle memnundur) ancak yine de yukarıda sözü edilen metabolitler ölçülemedi. İleride gerçekleştirilecek çalışmada yazar bunu gündemine ve ajandasına almıştır.

Konunun öneminin daha iyi anlaşılabilmesi açısından bağırsak-beyin ya da bağırsak-beyin-deri eksenine yönelik literatür tartışması yerinde olacaktır. Son yıllarda beyin-bağırsak ekseninin önemi vurgulanmıştır. Bağırsak ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında konakçı homeostazı elde etmek için gerekli olan bir bağlantı kurulmuştur ve bu “Beyin-bağırsak eksenini” (GBA) olarak adlandırılmakla birlikte: MSS, nöroendokrin ve nöroimmün sistemler, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kolları, enterik sinir sistemi ve bağırsak mikrobiyotasını içermektedir (50). Bağırsak-beyin eksenini, merkezi ve enterik sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimden oluşmaktadır ve beyinin duygusal ve bilişsel merkezlerini periferik bağırsak işlevleriyle birbirine bağlanmaktadır. Mikrobiyota ve GBA arasındaki bu etkileşim, yani bağırsak mikrobiyotasından beyne ve beyinden bağırsak mikrobiyotasına nöral, endokrin, bağışıklık ve hümorale bağlantılar aracılığıyla sinyalizasyon yoluyla çift yönlü gibi görünmektedir. Bu çift yönlü iletişim ağı, MSS’yi, hem beyin hem de omuriliği, otonom sinir sistemini (OSS), enterik sinir sistemini (ESS) ve hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksenini içermektedir. Sempatik ve parasempatik uzuvlara sahip otonom sistem hem lümen kaynaklı hem de enterik, spinal ve vagal yollardan MSS’ye iletilen afferent sinyalleri ve MSS’den bağırsak duvarına efferent sinyalleri yönlendirmektedir (51,52). Beyinle mikrobiyota iletişimi, lümen ortamından MSS’ye bilgi ileten vagus siniri ile gerçekleşmektedir (53).

18

İnsanlarda yapılan gastrointestinal araştırmalar, özellikle irritabl bağırsak sendromu gibi fonksiyonel bağırsak bozuklukları ile ilgili olarak “bağırsak-beyin eksenini” önemini uzun yıllardır vurgulamıştır (54-56). Ayrıca nörolojik hastalıklarda da bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ve iki sistem arasındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmalar mevcuttur (57,58).

Bağırsaktaki yararlı mikroorganizmalar, bağışıklığın düzenlenmesi, nörotransmitterlerin metabolizması, KZYA’lar ve vagal afferentler (59,60) dahil olmak üzere çeşitli yollarla beyinle sürekli etkileşime girmektedir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası, HPA eksenini (61) etkileyerek stres duyarlılığını belirler ve stres kortizol yanıtları birkaç probiyotik tarafından değiştirilebilir (62,63).

Probiyotiklerin patojenleri baskılayarak ve konakçı mikrobiyotası ile etkileşime girerek dengeli bir bağırsak ortamına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bazı bakteri türleri, sağlıklı konakçılarda küçük miktarlarda buldukları için doğal olarak patojenik değildir; ancak bağırsak ortamında baskın bir tür haline gelirse hastalığa yol açabilmektedirler. Bu nedenle, çeşitli bir ortam önemlidir ve probiyotiklerin bu çeşitliliğe katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bağışıklık sistemini regüle ederek metabolizma ve hormon işlevi üzerinde etkileri vardır (64,65).





**Şekil 5.** Şekil Prof. Dr. Kerem URAL'ın sunum arşivinden ve gözünden kanıta dayalı veriler kapsamında intestinal mikrobiyota ve deri lezyonlarının gelişimi arasındaki mekanizmaları gösteren şekil.

## SONUÇ

Aslında deri sağlığı dışında, bağırsak mikrobiyal metabolit üretimi, konakçının sağlık ve hastalık durumlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu, sırasıyla diyetle alınan kompleks karbonhidratların ve kolinin bakteriyel metabolizması yoluyla kısa zincirli yağ asidi ve trimetilamin üretimi örnekleriyle gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalıklarının yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi hastalıkların gelişimini etkilediği bilinmektedir (66). Ayrıca, belirli bağırsak mikropları, retinoik asit ve polisakkarit A gibi belirli metabolitler yoluyla anti-inflamatuvar yanıtı teşvik etmek için düzenleyici T hücrelerini ve lenfositleri toplayabilir (67). Metabolit türlerinden biri olan kısa zincirli yağ asitleri, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve apoptozu ile ilişkilidir. Hayvanlarda biriken kanıtlar, artan epitel geçirgenliği ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasından kaynaklanan aktif efektör T hücreleri arasındaki dengesizlik nedeniyle bağırsak disbiyozisinin ana sonucunun kronik sistemik inflamasyon olduğunu göstermiştir; bu durum, kronik sistemik inflamasyonun kısır döngüsüne yol açar (46,68). Bu, bağırsak mikrobiyomunun deri hasarını indüklemeye mekanizmalarından biri olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Romijn, J. A., Corssmit, E. P., Havekes, L. M., & Pijl, H. Gut–brain axis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2008; 11(4): 518-521.
2. Shanahan, F. Brain-gut axis and mucosal immunity: a perspective on mucosal psychoneuroimmunology. In *Seminars in gastrointestinal disease*. 1999 Jan; 10(1): 8-13.
3. Arck, P., Handjiski, B., Hagen, E., Pincus, M., Bruenahl, C., Bienenstock, J, et al. Is there a 'gut–brain–skin axis'?. *Experimental dermatology*, 2010; 19(5): 401-405.
4. Chen, G., Chen, Z. M., Fan, X. Y., Jin, Y. L., Li, X., et al. Gut–brain–skin axis in psoriasis:

a review. *Dermatology and therapy*, 2021; 11: 25-38.

5. De Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B., & Callewaert, C. Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*, 2021; 9(2): 353.

6. Ural, K. Farklı dermatolojik bozukluklarda ayırıcı tanı: İpucubeşlisi. Çağrılı ve sözlü tebliğ. 11. Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, İstanbul, Türkiye, 2016.

7. Ural, K. 360 degree Veterinary Dermatology Erşan Kureri against Sean Connery (probiotic therapy). II. International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics. Skopje, Macedonia, 2017.

8. Ural, K. Kedi ve köpeklerde dermatoloji çalıştay: güncel ve pratik yaklaşımlar. 12. Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Derneği Sürekli Eğitim Kongresi, İstanbul, Turkey, 2017.

9. Ural, K. Veteriner İç Hastalıkları Günleri-Mikrobiyota diyalogları 08.09.2019 (tam gün sunum) Aydın. Veteriner İç Hastalıkları Akademisi ve Felin Dermatoloji Grubu organizasyonu, Aydın, Türkiye, 2019.

10. Ural, K. Küçük hayvan hekimliğinde dermatoloji alanında yeni dönem: Bağırsak-beyin-deri eksen-i ve II. Uluslararası Vetexpo Veteriner Bilimleri Kongresi Sözlü sunumları. İstanbul, Türkiye, 2019.

11. Ural, K. Veteriner İç Hastalıklarında Probiyotikler: Probiyotik Kullanımı rehber Kitabı ve Olgu Atlası. 1. Baskı. Atalay konf ve Matb, Ankara, 2020.

12. Ural, K. Kedi ve Köpeklerde beslenme bozukluklarına bağlı farklı hastalıklar, sızıntılı barsak ve konvensiyonel sağaltıma karşı pre ve probiyotik uygulamaları. Yayın Yeri:NoeVet Düzenli Eğitim Seminerleri, 2017 (17.09.2017-17.09.2017).

13. Ural, K. Kedi ve Köpeklerde dermatolojik Rahatsızlıklar ve Bu Rahatsızlıklarda Dermatolojinin Önemi. Yayın Yeri:Mopsan Veteriner Ürünleri Tanıtım Lansmanı, 2017 (09.05.2017-09.05.2017).

14. Ural, K. 360 degree Veterinary Dermatology Erşan Kureri against Sean Connery (probiotic therapy). Yayın Yeri:II. International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics, 2017 (04.10.2017-08.10.2017).

15. Ural, K. İçimizdeki İyi ve Mini Canlılar: Probiyotikler. Yoksa Ev Sahibi Onlar Mı?. Yayın Yeri:CAB Yaşam Eğitim Semineri, 2020 (08.07.2020).

16. Ural, K. Gastroentero-Dermatoloji. Yayın Yeri:Veteriner İç Hastalıkları Günleri Gastroenteroloji Çalıştay, 2020 (29.03.2020).

17. Ural, K. Baharat Yolu. Yayın Yeri:CAB Yaşam Eğitim Semineri, 2020 (01.07.2020).

18. Ural, K. Beslenme-Bağırsak Mikrobiyotası Etkileşimi ve Hastalıklarla İlişkisi. Yayın Yeri:Hill's Eğitim Semineri, 2020 (02.05.2020).

19. Ural, K. Kritik Gastrointestinal Hastalıklarda Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ve Probiyoterapi. Yayın Yeri: 4.Veteriner Tıp Acil & Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi ve 2.Acil&Yoğun Bakım Kurslar Sempozyumu, Gastrointestinal Aciller, 2021 (18.12.2021).

20. Ural, K. Beyin-Bağırsak Eksen-i, Mikrobiyota ve Antibiyotik Direnci: Olgulardan Edindiğimiz Dersler. Yayın Yeri:Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim, 2021 (18.11.2021).

21. Ural, K. Yoğun Bakımdaki Kedi ve Köpeklerde Mikrobiyota. Yayın Yeri: 4.Veteriner Tıp Acil & Yoğun Bakım Tuvecca Kongresi ve 2.Acil&Yoğun Bakım Kurslar Sempozyumu, Gastrointestinal Aciller, 2021 (19.12.2021).

22. Ural, K. Bağırsak Mikrobiyotası İmmun Sistem Ve Diyet Etkileşiminde Bağırsak-Beyin Eksen-i. Yayın Yeri:Royal Canin Student Academy, 2021 (26.02.2021).

23. Ural, K. "Safkan Kedi Irklarında Sıklıkla Görülen Hastalıklar " Vital Devamlılık ve Ötesi:

Hastalıktan Sağlığa Geri Dönüş Kısa Yolları. Yayın Yeri:2.Uluslararası Kedi Hekimliği Kongresi, 2022 (22.03.2022).

24. Ural, K. Veteriner İç Hastalıklarında Mikrobiyota, Değişmeli Takvim Probiyoterapi ve Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu: Ancak Mümkün Olanda Israrıcı Olmak. Yayın Yeri:2.Uluslararası Katılımlı Mikrobiyom Terapileri Kongresi, 2022 (18.03.2022).

25. Ural, K. Defelice'den bu yana kedilerde ölçülü nutrasötik kullanımı: Vardiyalı Problemler feline atopi sendromu: Bağırsak-Beyin-Deri ekseninde biyolojik kapı. Yayın Yeri: 2.Uluslararası Online Kedi Hekimliği Kongresi, 2022 (05.12.2022).

26. Ural, K. Kalın Bağırsak Oratoryosu. Yayın Yeri:Veteriner Hekimliğinde Mesleki Paylaşım Günleri, 2022 (27.03.2022).

27. Ural, K., Erdoğan, H., & Gültekin, M. Allergen specific IgE determination by in vitro allergy test in head and facial feline dermatitis: a pilot study. Veteriner Fak Derg. 2018; 65(4): 379-386.

28. Ural, K., Erdoğan, S., Balıkçı, C., Erdoğan, H., & İçaçan, Ş. G. 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 VET J. 2021; 32(2): 74-81.

29. Ural, K., Erdoğan, S., Erdoğan, H., Gültekin, M., Gül, G., Türk, E., et al.Köpeklerde Atopinin İyi, Kötü ve Çirkin Yönleri: Çoklu Olgu Serisi ile Retrospektif Çalışma. Türkiye Klinikleri J Vet. 2020; 11(1).

30. Ural, K., Gültekin, M., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Gül, G., & Türk, E. (2020c). Kısa Dönem Değişmeli Takvim Probiyotik Sağaltımıyla Atopik Dermatitli Köpeklerde Kaşıntı Giderilebilir mi?. Türkiye klinikleri journal of veterinary sciences, 11(1). <https://doi.org/10.5336/vetsci.2019-71390>

31. Ural, K., Paşa, S., Erdoğan, H., Erdoğan, H. (2017f). Melatonin For Treatment Of The Good, The Bad And The Ugly Dermatological Disorders In Dogs And Cats: Pratical Clues. (04.10.2017-08.10.2017), Yayın Yeri: II. International Congress On Advances In Veterinary Sciences Technics.

32. Gloster, Jr.(Hugh Morris), Gebauer, L. E., & Mistur, R. L. Absolute Dermatology Review: Mastering Clinical Conditions on the Dermatology Recertification Exam. Springer International Publishing. pp. 2016; 171-179.

33. Shah, K. R., Boland, C. R., Patel, M., Thrash, B., & Menter, A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. JAAD. 2013; 68(2): 189-e1.

34. Thrash, B., Patel, M., Shah, K. R., Boland, C. R., & Menter, A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. JAAD.2013; 68(2): 211-e1.

35. Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. Frontiers in physiology. 2012; 3: 17855.

36. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. PNAS. 2011; 108(38); 16050-16055.

37. Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. Diabetes. 2012; 61(2): 364-371.

38. Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C., et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. PNAS. 2009; 106(10): 3698-3703.

39. Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015; 161(2): 264-

276.

40. Allenspach, K., Wieland, B., Gröne, A., & Gaschen, F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med.* 2007; 21(4): 700-708.
41. Craven, M., Simpson, J. W., Ridyard, A. E., & Chandler, M. L. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995–2002). *J Small Anim Pract.* 2004; 45(7): 336-342.
42. Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., Niyo, Y., Ahrens, F. E., Eckersall, P. D., et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(3): 291-297.
43. Titmarsh, H., Gow, A. G., Kilpatrick, S., Sinclair, J., Hill, T., Milne, E., et al. Association of vitamin D status and clinical outcome in dogs with a chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2015; 29(6): 1473-1478.
44. Kim, H. J., Lee, S. H., & Hong, S. J. Antibiotics-induced dysbiosis of intestinal microbiota aggravates atopic dermatitis in mice by altered short-chain fatty acids. *Allergy, asthma & immunology research.* 2020; 12(1): 137.
45. Polkowska-Pruszyńska, B., Gerkowicz, A., & Krasowska, D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases—an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(3): 455-464.
46. O'Neill, C. A., Monteleone, G., McLaughlin, J. T., & Paus, R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *Bioessays.* 2016; 38(11): 1167-1176.
47. Samuelson, D. R., Welsh, D. A., & Shellito, J. E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in microbiology.* 2015; 6: 158648.
48. Dawson, L. F., Donahue, E. H., Cartman, S. T., Barton, R. H., Bundy, J., McNerney, R., et al. The analysis of para-cresol production and tolerance in *Clostridium difficile* 027 and 012 strains. *BMC microbiology.* 2011; 11: 1-10.
49. Miyazaki, K., Masuoka, N., Kano, M., & Iizuka, R. Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota. *Beneficial microbes.* 2014; 5(2): 121-128.
50. Dinan, T. G., & Cryan, J. F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37(9): 1369-1378.
51. Takakura, W., & Pimentel, M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome—an update. *Frontiers in psychiatry.* 2020; 11: 558965.
52. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002; 53(4): 865-871.
53. Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in neuroscience.* 2018; 12: 336468.
54. Ancona, A., Petite, C., Iavarone, I., Petite, V., Galasso, L., Leonetti, A. The gut–brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease.* 2021; 53(3): 298-305.
55. Mukhtar, K., Nawaz, H., & Abid, S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold?. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(5): 552.
56. Wood, J. D. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol: WJG.* 2007; 13(9): 1313.
57. Benakis, C., Martin-Gallausiaux, C., Trezzi, J. P., Melton, P., Liesz, A., & Wilmes, P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Current opinion in neurobiology,* 2020; 61: 1-9.
58. Giurgiu, G., & Cojocaru, M. The Role of Intestinal Microbiote in Neuromuscular Diseases



- in Paralyzed Dogs. *Annals of the academy of romanian scientists*. 2022; 9(1): 88-96.
59. Wang, Y., Yuan, X., Kang, Y., & Song, X. Tryptophan-kynurenine pathway as a novel link between gut microbiota and schizophrenia: A review. *Trop J Pharm Res*. 2019; 18(4): 897-905.
60. Yuan, X., Kang, Y., Zhuo, C., Huang, X. F., & Song, X. The gut microbiota promotes the pathogenesis of schizophrenia via multiple pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 512(2): 373-380.
61. Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of stress*. 2016; 4: 23-33.
62. Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational psychiatry*. 2016; 6(11): e939-e939.
63. Takada, M., Nishida, K., Kataoka-Kato, A., Gondo, Y., Ishikawa, H., Suda, K., et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterology & motility*. 2016; 28(7): 1027-1036.
64. El Aidy, S., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *Clinical therapeutics*. 2015; 37(5): 954-967.
65. Patterson, E., Ryan, P. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2015; 92(1087): 286-300.
66. Shen, T. C. D. Diet and gut microbiota in health and disease. *Intestinal microbiome: functional aspects in health and disease*. 2017; 88: 117-126.
67. Forbes, J. D., Van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front Microbiol*. 2016; 7: 208415.
68. Kosiewicz, M. M., Dryden, G. W., Chhabra, A., & Alard, P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS letters*. 2014; 588(22): 4195-4206.