

İnsanlarda ve Pet Hayvanlarında İntestinal İnflamasyona Yönelik Klinik Beslenme Stratejileri: İyileştirebilen Gıda Takviyeleri

Clinical nutrition strategies for intestinal inflammation in humans and pets: Ameliorative dietary supplements

Kerem URAL¹, Hasan ERDOĞAN¹, Songül ERDOĞAN¹, Serdar PAŞA¹, Tahsin Barış DEĞER², Ayşe İdil KIZILKANAT¹, Cansu BALIKÇI¹, Alper SUNGUR¹

Özet: Bağırsak inflamasyonu, ulusal ve uluslararası literatürde inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olarak adlandırılmakta olup, 'beyin-bağırsak-deri eksen' kapsamında değerlendirildiğinde çeşitli kronik hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır. İBH esas olarak kalın bağırsak etkiler, ancak gastrointestinal sistemi bir bütün olarak da etkileyebilir. İnsanlarda da, pet hayvanlarında da benzer nomenklatür kullanılabilir. İnsanlarda başlıca semptomlar ağrı, ishal ve kilo kaybıdır; genellikle makro ve mikro besin kayıplarıyla ilişkilidir. Pet hayvanlarında kusma ve/veya ishal hastalık tanımlanmasını ve histopatolojik lokasyonun değişimi ile doğru orantılı olduğundan klinik bulgu şiddeti, hastalık aktivitesine göre (endoskopi, ultrasonografi, sitoloji, skorlandırmalar ile biyopsi eşliğinde) değişebilmektedir. Klasik sağaltıma ilişkin olarak ya da baskılayıcı ilaç seçenekleri ile ne yazık ki, bir süre sonra vücutta direnç gelişmekte; bu nedenle, hastaların çoğu remisyonu sürdüremez ve remisyon vakaların %50'sinden azında sağlanır. Pet hayvanlarında yıllardır süregelen immunosupresif sağaltım girişimlerinin yarar sağlamadığı gün gibi aşikardır. Diyet (inflamatuvar/anti-inflamatuvar, glikemik indeks, yüksek karbohidratla beslenme, glifosfat, gluten içeriği vb.) bağırsak iltihabının en önemli belirleyicilerindendir. Dengesiz bir diyet, hem insan hem de pet hayvanlarında bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir ve düzensiz bir bağışıklık tepkisiyle ilişkili olan disbiyotik yol açabilir. Akdeniz diyeti (insanlarda), ev tipi ketojenik diyet (kedi ve köpekler için Felin Dermatoloji Grubu tarafından olgu özelinde hazırlanmakta) anti-enflamatuvar etkileri ve disbiyotik önleme yeteneği ile tanınır. İBH yönetimini ve tedavisini iyileştirmek için, bağırsak mikrobiyal dengesini koruyan ve mukozal bariyeri güçlendirerek İBH semptomlarını azaltan, anti-enflamatuvar etkiye sahip (probiyotikler, bütirat, laktoferrin, fosfatidilkolin, silimarin ve omega-3) takviyeler ya da trofik aminoasitler hastaların diyetlerine ilave edilmelidir. Besin takviyeleri, ilaç kullanımının yüksek maliyetlerini, yan etkilerini ve tekrarlayan nükslerini azaltmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Besin Takviyesi, Diyet, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.

Abstract: Inflammation of the intestine, known in all national/international nomenclature as inflammatory bowel disease (IBD), leads to various chronic diseases within the scope of the 'brain-gut-skin axis'. IBD mainly affects the large intestine, but can also affect the gastrointestinal system as a whole. Similar nomenclature can be used in humans and pets. The main symptoms in humans are pain, diarrhea and weight loss; usually associated with macro and micronutrient losses. Since vomiting and/or diarrhea in pets are directly proportional to the disease definition and the change in histopathological location, the severity of clinical findings can vary according to the disease activity (with endoscopy, ultrasonography, cytology, scoring and biopsy). Unfortunately, after a while, resistance develops in the body with classical treatment or suppressive drug options; therefore, most patients cannot maintain remission and remission is achieved in less than 50% of cases. It is clear that immunosuppressive treatment attempts that have been going on for years in pets have not been effective. Diet (inflammatory/anti-inflammatory, glycemic index, high carbohydrate diet, glyphosphate, gluten content, etc.) is one of the most important determinants of intestinal inflammation. An unbalanced diet can affect the intestinal microbiota in both humans and pets and lead to dysbiosis, which is associated with an irregular immune response. The Mediterranean diet (in humans), the home ketogenic diet (prepared by the Feline Dermatology Group for cats and dogs on a case-by-case basis) are known for their anti-inflammatory effects and ability to prevent dysbiosis. To improve IBD management and treatment, supplements or trophic amino acids with anti-inflammatory effects (probiotics, butyrate, lactoferrin, phosphatidylcholine, silimarin, and omega-3) that maintain intestinal microbial balance and reduce IBD symptoms by strengthening the mucosal barrier should be added to the patients' diets. Dietary supplements can help reduce the high costs, side effects, and relapses of medication use.

Keywords: Diet, Dietary Supplements, İnflammatory Bowel Disease

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Işıklı, Aydın /Türkiye

²Çankırı Karatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gerontoloji Ana Bilim Dalı, Çankırı/Türkiye



GİRİŞ

Yapılacak ya da halihazırda yapılmakta olan literatür taramalarında intestinal inflamasyon (öz dilimizde gerçekleştirilenlerde) yazıldığında Google search ya da akademik üst tarama verilerinde karşılaşılan hemen neredeyse tamamı aynı bilgi akışı İBH olacaktır. Bu tesadüf değildir. Şöyle ki PubMed taramalarında ‘intestinal inflamasyon’ anahtar kelimeleri karşılığını bulurken, diğer dizinlerde aynı anahtar kelimelere karşılık olarak İBH çıkmaktadır. İntestinal inflamasyonun tam tanımlanmasında yararlı ve çok net biyobelirteçlere halen ihtiyaç duyulmaktadır (Liu ve ark., 2022).

İnflamasyonun İnsanlarda Vücut Bulmuş Hali ile İBH’nin Tasniflendirilmesi

İnflamasyon, zararlı uyarıcılara, örneğin patojenik bakterilere karşı bağırsağın yanı sıra diğer vücut dokularının karmaşık biyolojik tepkisiyle tetiklenen bir doğuştan gelen bağışıklık mekanizmasıdır (Lauridsen, 2019). İBH, tüm gastrointestinal sistemi etkileyen Crohn hastalığı (CH) ve esas olarak kalın bağırsağı etkileyen ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki heterojen kronik bağışıklık bozukluğundan oluşur (Rossi ve ark., 2016). Teknolojinin gelişimi ve gastrointestinal fizyopatoloji, mukozal immünoloji ve mikrobiyoloji konularındaki gelişme ile birlikte, araştırma çalışmaları artık diyetin İBH patogenezi üzerine etkilerine odaklanmaktadır (Ghishan & Kiela, 2017). Bir dereceye kadar, artan İBH insidansı, daha yüksek yağ ve rafine şeker konsantrasyonlarıyla karakterize edilen yüksek

oranda işlenmiş gıdaları içeren bir diyetle (Batı diyeti) ilişkilendirilmiştir. İBH hastaları hem makro besinlerde hem de belirli mikro besinlerde eksiklikler göstermektedir. İBH 'nin başlıca semptomları arasında karın ağrısı, ishal ve bazen kilo kaybı yer alır (Rossi ve ark., 2016). Çok sayıda yeni İBH tedavisi ilacının mevcut olmasına rağmen, klinik remisyon hâlâ hastaların %50’sinden daha azında sağlanmakta ve başlangıçta tedaviye yanıt veren İBH hastaları bile zamanla yanıt vermemeye başlamaktadır, bu da hastalığın daha da ilerlemesine ve yaşam kalitesinin kötüleşmesine yol açmaktadır. Araştırmacılara göre, diyetin İBH hastalarının klinik yönetimindeki rolü hafife alınmaktadır. Diyet, bağırsak mikrobiyotasının en önemli belirleyici faktörlerinden biri olarak kabul edilir ve dengesiz bir diyet, disbiyozise ve konakçı homeostazisi üzerinde birçok başka etkiye yol açabilir (Chicco ve ark., 2021). Bağırsak disbiyozisi, çeşitli immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda konakçı bağışıklık yanıtının önemli bir katkı maddesidir (Jadhav ve ark., 2020). Ayrıca disbiyozisin doğrudan veya dolaylı olarak bağırsak iltihabını indüklediği ve sürdürdüğü aynı zamanda adipöz doku gelişimini teşvik ettiği bilinmektedir. Daha yüksek yağ içeriğine sahip bir diyet, bağırsak geçirgenliğini artırarak aşırı bakteri akışına yol açar; bu da İBH hastalarında mikrobiyota kaynaklı antijenlere tolerans eksikliğine ve bağırsak iltihabına neden olur (Chicco ve ark., 2021).

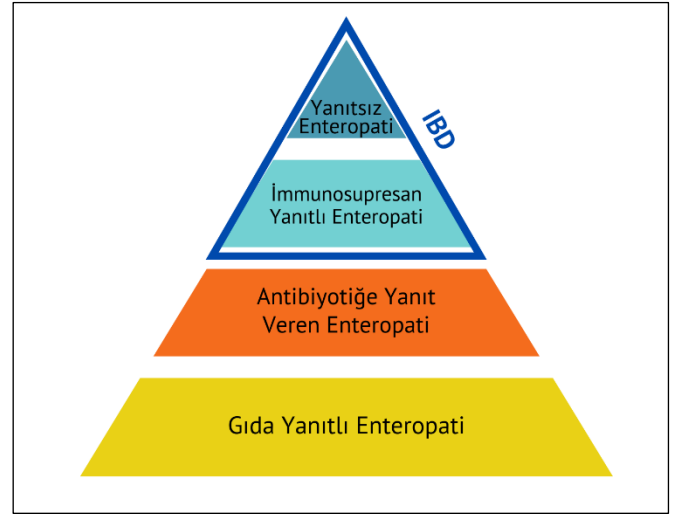
Akdeniz diyeti, zeytinyağı, sebzeler, meyveler, tam tahıllar, yoğurt ve kırmızı şaraptan oluşan ve inflamasyonun azaltılmasıyla ünlü olan bir diyet

olup İBH hastalarında olumlu etkiler göstermiştir (Chicco ve ark., 2021). Özellikle, sıзма zeytinyağı (EVOO), besleyici özellikleri ve sağlık yararları, özellikle de inflamasyon ve gastrointestinal (GI) sistem hastalıklarına karşı olan etkileriyle tanınmaktadır (Romani ve ark., 2019). Deneysel kanıtlar, Akdeniz diyetinin, belirli anti-enflamatuar özelliklere sahip bakteri türlerinin varlığını destekleyerek disbiyozisin başlangıcında önleyici bir rol oynayabileceğini önermektedir (Chicco ve ark., 2021). Son zamanlarda, probiyotikler, bütirat, fosfatidilkolin, laktoferrin, palmitoiletanolamid (PEA), silimarin ve omega-3 içeren çeşitli takviyelerin, inflamatuvar hastalıklardan muzdarip hastalara güçlü bir şekilde önerildiği görülmüştür (Rossi ve ark., 2016). Bu diyet takviyelerinin medikal tedavisi mümkün olmayan inflamatuvar bağırsak hastalığında anlamlı terapötik potansiyel taşıdığına dair güçlü gerekçeler bulunmaktadır (Jadhav ve ark., 2020). Genellikle reçete edilen ilaçlarla ilişkili yüksek maliyet, olumsuz yan etkiler ve tekrarlayan nüksler, birçok İBH hastası için alternatif tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı artırmıştır (Rossi ve ark., 2016).

İBH açısından tüm bu sınıflandırmalara rağmen halen insanlarda bile optimum klinik cevap için yeterli olup, olmadığı tartışılmaktadır (Verstockt ve ark., 2022).

İBH'nini Köpeklerde Sınıflandırılması

Köpeklerde kronik inflamatuvar enteropati (KIE), 3 hafta veya daha uzun süreli kronik veya tekrarlayan gastrointestinal klinik bulgulara yol açan bir dizi hastalıktır. Bu bulgular arasında ishal, kusma, mide



Şekil 1. Köpeklerdeki kronik inflamatuvar enteropatilerin mevcut sınıflandırmasının temsili. Gıda yanıtlı enteropati, antibiyotiğe yanıt veren enteropati, immünosupresan yanıtlı enteropati, yanıtsız enteropati ve İBH: mukozal iltihaplanma gösterildiğinde iltihaplı bağırsak hastalığı (J. R. S. Dandrieux, 2016) kaynaktan izinle yeniden basılmıştır. Telif Hakkı 2016, British Small Animal Veterinary Association.

bulantısı, barboritm, gaz, geğirme, karın ağrısı, kilo kaybı veya bu bulguların bir kombinasyonu yer alabilir. Tanı, ekstra-digestif bozuklukların, bağırsak parazitlerinin ve sindirim kanseri ile enfeksiyon hastalıklarının dışlanması ardından konur (Dandrieux, 2016). Köpeklerdeki kronik inflamatuvar enteropatiler, genetik olarak yatkın bireylerde, bağışıklık toleransını değiştiren ve konakçının doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtını aşırı şekilde aktive eden epigenetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mikrobiota-bağırsak-beyin eksenini, merkezi sinir sistemi ile sindirim sistemi arasındaki çift yönlü etkileşimleri ile tanınmaktadır ve iltihaplı bağırsak hastalıklarının başlangıcında giderek daha fazla ilgi görmektedir (Günther ve ark., 2021).

Kronik inflamatuvar enteropatiler (KIE), klinik tedaviye yanıtlarına göre dört ana kategoriye ayrılmaktadır: gıda yanıtlı enteropatiler (GRE), antibiyotik yanıtlı enteropatiler (AYRE),

immünosupresan yanıtı enteropatiler (İYRE) ve yanıt vermeyen veya dirençli enteropatiler (YVE) (Şekil 1). İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ise hem İYRE hem de YVE gruplarını kapsamakta olup mukozal iltihaplanma ile karakterizedir. Ayrıca, protein kaybı enteropatisi (PKE) adı verilen başka bir KIE alt grubu, hipoalbuminemiye neden olan tüm kronik enteropatileri içermektedir (Dandrieux & Mansfield, 2019; Heilmann & Steiner, 2018).

Mevcut sınıflandırma doğrultusunda, KIE şüphesi bulunan hastalarda öncelikli olarak beslenme temelli tedavi uygulanmaktadır. Bu kapsamda, yüksek sindirilebilirlikte ticari diyetler, hidrolize proteinli diyetler, lif açısından zengin diyetler ve/veya sınırlı içerikli ev yapımı yeni protein kaynakları içeren diyetler denenmektedir (Dandrieux, 2016). Eğer klinik belirtiler diyet denemesi ile düzelirse, bu durum gıda yanıtı enteropati (FRE) olarak sınıflandırılır.

Diyet tedavisine yanıt alınamaması durumunda, genellikle antibiyotik tedavisi (örn. metronidazol veya tetrasiklin) önerilmektedir. Eğer antibiyotik tedavisine olumlu yanıt alınırsa, hastalık antibiyotik yanıtı enteropati (AYRE) olarak değerlendirilir. Ancak antibiyotiklere yanıt alınamazsa, gastrointestinal sistemde odaklanmış bir hastalığı dışlamak amacıyla ultrason muayenesi yapılır ve mukozal inflamasyonun derecesini belirlemek amacıyla gastrointestinal biyopsilerin histopatolojik incelemesi gereklidir.

Biyopsi sonuçlarına dayanarak, hastalara immünosupresan sağaltım başlanır ve enteropati

inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak değerlendirilir. Hastanın verdiği klinik yanıtı göre, İYRE veya YVE kategorilerine ayrılmaktadır. Şu anda kullanılan KIE sınıflandırmalarının grafiksel temsili, ilgili çalışmalarda detaylandırılmıştır (Dandrieux, 2016).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı köpeklerde üç haftadan uzun süren kronik enteropatiler arasında yer almakta olup, histolojik olarak mukozal iltihaplanma ile karakterizedir (Cave, 2003; Washabau & Holt, 2005). Tanı koymadan önce, enterit veya infiltrasyonun diğer olası nedenleri araştırılıp dışlanmalıdır (Kleinschmidt ve ark., 2007; Schreiner ve ark., 2008; Hall & German, 2009). İBH'nin sınıflandırılması, bağırsak duvarında hangi hücrelerin infiltrasyon yaptığı ve bu infiltrasyonun hangi bölgede meydana geldiğine bağlı olarak yapılmaktadır (German ve ark., 2003). Köpeklerde kalın bağırsak hastalıkları kapsamında dört ana inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlanmıştır. Bunlar, lenfositik-plazmasitik kolit, eozinofilik kolit, histiyositik ülseratif kolit (HUC) ve bölgesel granümatöz kolittir. HUC, çoğunlukla periodik asit-Schiff (PAS) pozitif makrofajlar içerirken, bölgesel granümatöz kolitte PAS-negatif makrofajlar hakimdir (Zoran, 2001; Scherding, 2003; Jergens & Zoran, 2005; Willard, 2007; Hall & German, 2009; Leib, 2009).

Köpeklerde İBH'nin gelişiminin, yatkın hayvanlarda mukozal bağışıklık düzeninin bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Jergens & Zoran, 2005). Antijenlere (örn. gıda proteinleri, bağırsak bakterileri) tolerans kaybı, kronik bağırsak

inflamasyonunun gelişimini açıklayabilecek en çok araştırılan mekanizmalardan biridir (German ve ark., 2003; Luckschander ve ark., 2006; Kleinschmidt ve ark., 2007).

Bağışıklık aracılı bir hastalık olan İBH, immünomodülatör ilaçlara verilen yanıtlar doğrultusunda değerlendirilmektedir. Hasta köpeklerde, sağlıklı köpeklere kıyasla artmış IgE-pozitif hücrelerin varlığı, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (Locher ve ark., 2001). Eozinofilik gastroenterit (EGE) olan birçok köpekte, eozinofil ve mast hücrelerinin artmış konsantrasyonları gözlemlenmiştir (Kleinschmidt ve ark., 2007). Mukozal bariyerin kesintiye uğraması (primer nedenin bakteriyel, kimyasal vb. olmasından bağımsız olarak), daha fazla antijen maruziyetine yol açabilir ve sürecin kronikleşmesine neden olabilir (Greger ve ark., 2006). Bu durum, İBH'li köpeklerde kontrol grubu köpeklerine kıyasla lenfositlerin apoptozunun azalması ile desteklenmiştir (Dandrieux ve ark., 2008).

Sindirim sistemi içerisindeki homeostaz, patojenlere ve kommensal bakterilere veya diğer zararsız luminal antijenlere karşı verilen tepkiler arasındaki denge ile korunur (tolerans). Bu durum, çeşitli moleküller tarafından düzenlenmektedir (Luckschander ve ark., 2010). Zararsız antijenlere karşı mukozal toleransın varlığı, çok önemlidir, çünkü bu toleransın eksikliği durumunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıt aşırı olabilir ve hatta zararlı hale gelebilir. Bu tolerans muhtemelen, antijenin diğer tehlike sinyalleriyle birlikte sunulup

sunulmadığına bağlıdır (Burgener ve ark., 2008; Himmel ve ark., 2008).

İnsanlardaki duruma benzer şekilde, İBH'li köpeklerde yapılan araştırmalar, genetik faktörler ve enterik bakterilerin bu hastalıkların patogeneizinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezine yol açmıştır. Bunun nedeni, kommensal mikrofloraya karşı anormal bağırsak yanıtıdır (Burgener ve ark., 2008). Uyarıldıklarında, bakteriler tarafından tetiklenen Toll-like reseptörler (TLR) gibi PRR'ler, pro-inflamatuvar aktivitelerini başlatmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, İBH'li köpeklerde üç TLR'nin bakteriler tarafından uyarıldığında yukarı regüle olduğu gösterilmiştir (Burgener ve ark., 2008). Bu bulgular, İBH'li insanlarda TLR4'ün aktivasyonu ile elde edilen sonuçlara benzerdir (Tanaka, 2008).

İnsanlarda bu hastalıkların gelişiminde genetik yatkınlık ve çevresel faktörler önemli unsurlar olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, insanlar üzerinde iyi bilinen bir durum olarak (Ott ve ark., 2004; Takaishi ve ark., 2008), yakın tarihli bir çalışma, İBH'li köpeklerin ince bağırsak bakterilerinin sağlıklı köpeklerden farklı olduğunu göstermiştir (Xenoulis ve ark., 2008). Bu durum, mikroflora ile İBH arasındaki ilişki fikrini güçlendirmektedir.

Bu nedenle, küçük hayvanlarda da, insanlardaki durumla benzer şekilde, bağırsak lenfosit alt küme dağılımı ve majör histokompatibilite kompleksi sınıf II antijenleri, sitokin gen ekspresyonu ve diğer belirteçler ilginç ve bazen örtüşen sonuçlar vermiştir (German ve ark., 1998, 1999; Peters ve

ark., 2005; Schreiner ve ark., 2008; Jergens ve ark., 2009). Örneğin, bir çalışma, İBH'li köpeklerin sağlıklı köpeklerden daha fazla sayıda IgE-pozitif hücreye sahip olduğunu göstermiştir. Bu, insanlarda İBH ile interlökin-4 (IL-4) ekspresyonuna benzer bir durumdur (Locher ve ark., 2001).

Ek olarak, bağırsak lamina propria lenfositlerinin P-glikoprotein (P-gp) ekspresyonunun modülasyonu, hem insan hem de köpeklerde İBH'de benzer bir rol oynuyor gibi görünmektedir. İBH hastalarında steroid tedavisine düşük yanıt verenlerde P-gp yüksek düzeyde ekspre edilirken, tedaviye iyi yanıt veren köpeklerde bu protein daha ekspre edildiği bildirilmektedir (Allenspach ve ark., 2006).

İnsanlarda daha önce belgelenmiş olduğu gibi, İBH'li köpeklerde belirli hücre popülasyonu alt kümelerinin araştırılması, mast hücrelerinin (MC'ler) azalmış sayısı ve CD3+ hücrelerin ve IgG+ plazma hücrelerinin artışı ile sonuçlanmıştır (German ve ark., 2001).

Veteriner hekimlikte, insanlarda İBH'nin oluşumunda da yer aldığı düşünülen nükleer reseptörlerin (NR'ler) incelenmesinden cesaret verici sonuçlar elde edilmektedir. Bu reseptörler arasında, özellikle peroksizom proliferatör ile ilişkili reseptör α (PPAR α), çoklu ilaç direnci geni-1 (MDR1), çoklu ilaç direnci ile ilişkili proteinler (MRP2), sitokrom P450 (CYP3A12) ve fenol sülfatlama enzimi (SULT1A1) bulunmaktadır (Wu, 2003; Dubuquoy ve ark., 2006).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, MRP2, CYP3A12, SULT1A1 ve PPAR α 'nın FRD (gıda duyarlılığına bağlı ishal) ve/veya İBH'li köpeklerde daha fazla ekspresyon olduğu ve MDR1'in bu iki durum arasında ayırım yapabileceği vurgulanmıştır (Greger ve ark., 2006).

Ayrıca, İBH'li Alman çoban köpekleri üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-2, IL-5, IL-12p40, interferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve transformasyon büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) gibi birçok sitokin mRNA ekspresyonunun, hastalıklı hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (German ve ark., 2000). Ancak, bazı sitokinlerin İBH'li köpeklerde artan ekspresyonunu yeniden değerlendiren başka çalışmaların da bulunduğu unutulmamalıdır (Peters ve ark., 2005; Jergens ve ark., 2009).

Probiyotikler

Probiyotikler, fermente gıdalara eklenen ve bağırsak mikrobiyal topluluğunun genel stabilitesini artırarak sağlık için faydalı olan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyal topluluğunu etkileyen ve Clostridium perfringens ve Klebsiella pneumonia gibi bağırsak patobiontlarının aktivitesini azaltan immünmodülatör özelliklere sahiptir (Vitetta ve ark., 2018).

"Yeni nesil probiyotikler" veya "novel probiyotikler" olarak bilinen bazı kommensal türler, inflamasyonu inhibe ederek ve epitel bariyerini onararak bağırsak sağlığını geri kazandırır. Bu hedefler, probiyotik/bakteriyoterapötik preparatlar yoluyla

bağırsakta belirli mikroorganizma türlerinin yeniden uygulanması ya da diyetle bu türlerin büyümesinin hızlandırılması veya bu yöntemlerin birleştirilmesiyle başarılabılır. Bağırsaktaki ana filumlar, toksin üreten bağırsak bakterilerinin sayısında önemli bir azalma sağlayan ve yaşam süresinde artış sağlayan *Lactobacilli* türleri ve salgıladıkları maddeler veya hücre dışı yapıları sayesinde bağırsak sağlığını koruyan *Bifidobacteria*'dır. *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Rosaburia intestinalis*, diyet liflerini metabolize eder ve enterositler için enerji sağlarken bağırsakta anti-enflamatuar etkiler sunar. *Akkermansia muciphila*, metabolik sendrom üzerinde faydalı bir etki gösterir ve bağırsak mukozal bariyerini güçlendirir. Yakın zamanda, *Bacteroides* türlerinin bağırsaklık düzenleyici moleküller salgılayarak daha fazla fayda sağladığı bildirilmiştir (Abraham & Quigley, 2017).

Klinik çalışmalar, probiyotiklerin hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda birçok gastrointestinal hastalığın önlenmesi ve tedavisindeki olumlu etkilerini desteklemektedir. Bu nedenle, kanıta dayalı probiyotik formülasyonlar, patojenik bakteriler tarafından modüle edilen bağırsak iltihaplarını önlemek veya şiddetini azaltmak için kullanılabilir. Ayrıca, probiyotik takviyesi, inflamatuvar bağırsak hastalıklarına bağlı inflamasyonla ilişkili komplikasyonların tedavisinde de kullanılabilir. In vivo çalışmalar, kolit ile ilişkili inflamatuvar yanıtların önlenmesi veya azaltılmasında probiyotiklerin etkinliğini de

rapor etmiştir (Abraham & Quigley, 2017; Vitetta ve ark., 2018).

Probiyotik takviyelerinin olası etki mekanizmaları hem in vivo hem de in vitro çeşitli deneysel koşullar altında incelenmiştir. Probiyotiklerin etkinliği, kullanılan ajanlar, toplam doz ve dozlama modeli, metabolizmaları, ürettikleri metabolitler, yüzeylerinde ekspre ettikleri moleküller, konakçının özellikleri ve luminal mikrobiyal ortam gibi birçok faktöre bağlıdır (Abraham & Quigley, 2017). Son bir araştırmada, Kim ve arkadaşları, *Lactobacillus acidophilus* (LA1) probiyotiğinin endoplazmik retikulum stresi üzerinde önemli etkiler yarattığını ve NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak (İBH patogeneze yol açan), İBH tedavisinde potansiyel bir immünmodülatör olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Kim ve ark., 2019).

Probiyotikler ayrıca çölyak hastalığını tedavi etmek için de kullanılmaktadır. Bu yaygın sistemik bozukluk, ince bağırsağı etkiler ve gluten tüketimine karşı anormal bir bağırsaklık yanıtından kaynaklanır. Probiyotikler, mikrobiyotanın bileşimini ve işlevlerini düzenleyebildiğinden, takviyeleri hastalığın başlangıcını geciktirebilir veya hatta önleyebilir. Probiyotikler, bağırsaklık yanıtını, toksin reseptörlerinin yıkımını, besin rekabetini, yapışma bölgelerinin blokajını ve patojenlere karşı inhibitör maddelerin üretimini modüle eder (Vanderpool ve ark., 2008; Marasco ve ark., 2020).

Lindfors ve arkadaşları (2008), *Bifidobacterium lactis* veya *Lactobacillus fermentum* gibi bazı

probiyotiklerin, bağırsak hücre kültürlerinde gliadin toksik etkilerine karşı koruyucu bir rol oynadığını ve doza bağımlı olarak gliadin tarafından indüklenen ve T-regülatör hücreler tarafından üretilen IL-10 kaynaklı bağırsak geçirgenlik artışını durdurduğunu göstermiştir (Lindfors ve ark., 2008; Marasco ve ark., 2020). Durumun ana semptomları, NF-kB yolları aracılığıyla sitokin kaskadının indüksiyonu ile inflamasyon aktivasyonu ile ilişkilidir.

Diğer Bifidobacteria türlerinin, çölyak hastalığında bağırsak bakterilerinin bileşimini iyileştirdiği ve inflamasyonu azalttığı açıkça bildirilmiştir (Laparra & Sanz, 2010). Laparra ve arkadaşlarının bir başka araştırması, Bifidobacteria ve gliadin sindirim parçalarının, NF-kB, IL-1beta, TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ekspresyonunun baskılanmasına neden olduğunu göstermiştir (Laparra ve ark., 2010). Ayrıca, *Lactobacillus casei*, bağırsak ilişkili lenfoid doku (BİLD) iyileşmesi ve homeostazı için faydalı etkiler göstermiş ve sağlıklı bir mukozal yapıyı yeniden sağlamıştır (D'Arienzo ve ark., 2011).

Bu geleneksel olmayan ve umut verici probiyotikler, gelecekte biyoterapötik stratejilere daha fazla katkıda bulunabilir (D'Arienzo ve ark., 2011; Marasco ve ark., 2020).

Bütirat

Bütirik asit, diyet lifinin fermentasyonu ile kolonik bakteriler tarafından üretilen bir yağ asididir (Lauridsen, 2019). Bütirat, anti-enflamatuvar ve rejeneratif özellikleri nedeniyle bağırsak sağlığında önemli bir rol oynar. Kolon motilitesini, kan akışını

ve pH'ı düzenlemenin yanı sıra bütirik asit, bağırsak mukozal işlevini ve epitel bariyerini de iyileştirir. Ayrıca, anti-enflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve antineoplastik özelliklere sahiptir ve kolonositler için önemli bir enerji kaynağıdır (Roda ve ark., 2007).

Hareketsiz ülseratif kolit (ÜK) hastalarının kalın bağırsak mukozasından alınan biyopsilerde bütirat oksidasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, Sodyum bütirat'ın (NaB) IL-12p40 ve IL-12p35 mRNA birikimini baskılayarak IL-12 üretimini inhibe ettiğini ve *S. aureus* ile indüklenen insan monositlerinde IL-10 salınımını artırarak anti-enflamatuvar özellikler sergilediğini göstermiştir (Säemann ve ark., 2000). Karbonhidrat açısından fakir diyetlerde NaB eksikliği, klinik olarak önemli fonksiyonel değişikliklere neden olabilir (Coradini ve ark., 2000; Roda ve ark., 2007). Bütirat, mukoza tamirinde transglutaminaz aracılı ve transglutaminaz aracılı olmayan yollarda önemli bir rol oynar; arteriyollerin genişlemesini, oksijen alımını ve mukozal kan akışını artırır, mukozal geçirgenliği azaltır ve mukozal üretimi artırır. NaB mukozal lezyonların onarımını artırmadaki ve ilişkili semptomları azaltmadaki etkinliği, ülseratif kolit ve diğer kolon mukozası bozukluklarının tedavisinde ve yönetiminde rolünü güçlendirmektedir (Vernia ve ark., 2000).

Araştırmalar, bütirat eksikliğinin bağırsak homeostazını bozarak lümen oksijen konsantrasyonunu artırabileceğini ve bütirat üreten bakterilerin konsantrasyonunu azaltabileceğini vurgulamaktadır (Scheppach ve ark., 1992; Di

Sabatino ve ark., 2005; Facchin ve ark., 2020). Son zamanlarda, bütiratın, bağırsakta yayılımını arttıran ve aktif bileşenin kademeli salınımını kolaylaştıran, bütiratın lipofilik bir mikroenkapsül içinde kapsüllendiği yeni bir oral bütirat formülasyonu (ButyroseR Lsc Microcaps-BLM) geliştirilmiştir (Lorenzon, 2010). Birçok çalışma, mikroenkapsüle sodyum bütirat (MNaB) uygulamasıyla irritabl bağırsak sendromu (İBS) semptomlarının azalmasını, bağırsak reseptörlerinin aşırı duyarlılığının azalmasıyla ve buna bağlı olarak bağırsak içi basınç genliğinin düşmesiyle bağlantılı olabileceğini göstermiştir (Garland ve ark., 2012). Yan etkilerin olmaması, MSB sağaltımının standart İBS tedavisi için tamamlayıcı bir tedavi olarak iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu göstermektedir (Bengtsson ve ark., 2011; Garland ve ark., 2012; Banasiewicz ve ark., 2013).

Bağırsakta, kolon, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium* gibi fibrolitik ve bütirat üreten mikroorganizmalar tarafından sindirilemeyen liflerin fermente edildiği birincil bölgedir. Bu mikroorganizmalar, oksijen varlığına oldukça duyarlıdır (Manson ve ark., 2008).

Fonksiyonel katkı maddeleri, köpek beslenmesinde hayvan sağlığına odaklanarak yaygın bir uygulama haline gelmiştir. *Bacillus subtilis* ve *Bacillus licheniformis* ve NaB tek başına veya birlikte kullanımının hematolojik parametrelere ve birçok yangısal parametre üzerinde olumlu etkileri ile birlikte köpek sağlığını daha fazla iyileştirdiğini göstermektedir (Schnorr ve ark., 2024). Kaplanmış

bütiratın köpeklerin diyetlerine eklenmesi, dışkı kıvamı skoru, kuru madde içeriği, dışkı üretimi veya sindirilebilirlik katsayıları üzerinde bir etki göstermediğini buna karşın bakteriyel protein içeriğini belirgin düzeylerde azalttığı belirtilmektedir (Hesta ve ark., 2008). 1-kestoz, frukto-oligosakkaritlerin yapısal bir bileşeni olup, β 2-1 bağlarıyla sukroza bağlanmış 2 fruktoz kalıntısından oluşur. Söz konusu maddenin köpek diyetlerine ilave edilmesi ile bifidobakterilerin sayısında belirgin artışları şekillendirdiği ve bununla birlikte bütirat üreten bakterilerin sayısında önemli artışları sağladığı tespit edilmiştir (Shinohara ve ark., 2020). Yine yapılan araştırmalarda diyabetik kedilerin bağırsak mikrobiyotası, azalmış çeşitlilik ve bütirat üreten bakteri cinslerinin kaybıyla karakterize olduğu ifade edilmektedir (Kieler ve ark., 2019). Benzer şekilde kronik enteropatili kedilerde mikrobiyota değişimlerinin varlığı ve kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonlarında belirgin dalgalanmaların olduğu ortaya konulmuştur (Miller ve ark., 2023).

Fosfatidilkolin

Mukozal bariyerdeki herhangi bir bozulma, kommensal kolonik bakteriyel floradan saldırılara yol açan ve mukozal inflamasyona neden olan bir başlangıç faktörü olarak hareket eder. Mukozanın ana bileşenlerinden biri olan fosfolipitlerin yaklaşık %90'ı fosfatidilkolin (PC) ve lizofosfatidilkolin (LPC) içerir. Fosfatidilkolin, koruyucu bir hidrofobik tabaka oluşturarak mukozal savunmada önemli bir rol oynar; bu nedenle, kusurlu bir PC tabakası inflamasyona veya hatta ülserasyona yol açabilir (Stremmel ve ark., 2005).

Ayrıca fosfatidilkolin, diğer lipitlerle birlikte makrofaj kaynaklı fagozom model sistemlerinde proinflamatuvar sinyalleri inhibe eder. Bununla birlikte, ÜK mukozal inflamasyonun derecesine bakılmaksızın mukusun intrinsik fosfatidilkolin içeriği önemli ölçüde azalır (Stremmel ve ark., 2010). Kolonik mukusta fosfatidilkolin konsantrasyonundaki yerel bir artış, bağırsak bariyerinin işlevlerini iyileştirebilir ve ülseratif kolit hastalarında inflamasyonu azaltabilir (Stremmel ve ark., 2005). Bu nedenle, fosfatidilkolin takviyesi, mukusun koruyucu bir mekanik bariyer olarak işlev görmesi için gerekli yapıyı ve yoğunluğu geri kazandırmak amacıyla yardımcı olabilir. Ayrıca, fosfatidilkolin mukozal hücre zarına da entegre olabilir ve burada inflamasyonla ilişkili sinyal süreçlerini etkileyebilir. Fagozomal analiz model sistemini içeren son in vitro çalışmalar, fosfatidilkolinin proinflamatuvar sinyalizasyonun inhibisyonuna bağlı sinyal ağlarındaki rolünü doğrulamaktadır (Anes ve ark., 2003; Ehehalt ve ark., 2004; Stremmel ve ark., 2005).

Fosfatidilkolin takviyesi, kolonik mukus için en umut verici terapötik stratejilerden biri olarak değerlendirilmektedir. Stremmel ve arkadaşları (Stremmel ve ark., 2007) steroidlere dirençli ülseratif kolit hastalarının %80'inde fosfatidilkolinin steroid tedavisinin yerini başarıyla aldığını göstermiştir. Fosfatidilkolin takviyesi alan hastaların yaklaşık yarısı, histolojik ve endoskopik aktivitelerle ilişkili klinik aktivite indeksinde %50'den fazla iyileşme göstermiş ve yaşam kalitesi nihayetinde artmıştır. Fosfatidilkolin, güvenli bir

profil sergiler ve 6-merkaptopurin veya azatioprine kıyasla daha kısa sürede etkili görünmektedir (Stremmel ve ark., 2007). Fosfatidilkolinin oral alımı takiben üst Gİ kanalda tamamen emilirken, topikal rektal uygulamada mukusa entegre olamaz. Bu nedenle, fosfatidilkolin uygulamanın en iyi yolu, bağırsak kanalının distal bölgesinde pH'ya bağlı salınım sağlamak için Eudragit-S100 (Rohm Pharma, Darmstadt, Almanya) ile kapsüllenmesi olmuştur (Stremmel ve ark., 2005, 2007). Bu geciktirilmiş salınımlı fosfatidilkolin (rPC) preparatının temel fikri, kolonik mukusta fosfatidilkolin eksikliğinin ülseratif kolitte inflamasyona neden olmasıdır. Daha önceki iki çalışma, aktif steroid dışı tedavi uygulanan ve steroidlere dirençli ülseratif kolit hastalarında rPC'nin inflamasyonu kontrol etmedeki terapötik etkinliğine dair kanıt sağlamıştır.

İlk çalışmanın sonuçları, steroid dışı tedavi uygulanan kronik aktif ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivitesinde %70 oranında iyileşme olduğunu ortaya koymuştur. İkinci çalışmanın sonuçları ise, steroidlere dirençli kronik ülseratif kolit hastalarının %50'sinde klinik remisyon sağlandığını ve bu hastaların sonunda steroid tedavisini bırakabildiğini göstermiştir (Stremmel ve ark., 2005, 2007, 2010).

Ayrıca bazı hayvan çalışmaları, fosfatidilkolin kolon bölgesine topikal olarak uygulandığında, bu hayvan modellerini trinitrobenzensülfonik veya asetik asit ile indüklenen kolite karşı koruduğunu bildirmiştir (Stremmel ve ark., 2005, s. 200).

Stremmel ve arkadaşları (Stremmel ve ark., 2007), prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, kronik, steroid bağımlı olmayan ve aktif ülseratif kolite sahip 60 hastada oral fosfatidilkolin preparatının geciktirilmiş salınımının klinik etkinliğini değerlendirmiştir. Sonuçlar, fosfatidilkolin takviyesinin ülseratif kolite karşı önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğunu güçlü bir şekilde önermektedir (Stremmel ve ark., 2005). Fosfatidilkolinin uzun süreli takviyesi, immünsüpresif ve steroid tedavilerinden sonra genellikle gözlemlenen yan etkiler olmadan klinik remisyonun sürdürülmesine yardımcı olabilir (Stremmel ve ark., 2005).

Kalenyak ve arkadaşları (2019) yaptığı çalışmada, köpeklerde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının fosfatidilkolin metabolizmasıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Çalışma, hastalık sürecinde fosfatidilkolin ve lizofosfatidilkolin seviyelerindeki değişimlerin inflamasyonun düzenlenmesi ve hastalık yönetimi açısından önemli ipuçları sunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, poliansatüre yağ asitlerinden zengin diyetlerin fosfolipid profilleri üzerindeki etkileri, inflamatuvar süreçlerin yönetiminde dikkate alınması gereken bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, fosfatidilkolinin bağırsak sağlığı ve hastalık tedavisindeki potansiyel rolünü desteklemektedir (Kalenyak ve ark., 2019).

Laktoferrin

Laktoferrin, anne sütü ve mukozal salgılarda yüksek konsantrasyonda bulunan, demir bağlayıcı

bir glikoproteindir. Anne sütü protein içeriğinin %25'ini oluşturur, demir şelasyonu yaparak bakteriyel büyümeyi engeller. Antimikrobiyal etkileri hem in vitro hem de in vivo olarak kanıtlanmıştır. Ayrıca, hematokrit seviyelerini iyileştirir ve bebeklerde alt solunum yolu ile bağırsak enfeksiyonlarını azaltır, üstelik yan etki göstermeden (Cheng ve ark., 2017).

İnsan laktoferrin içeren transgenik süt takviyesinin yetersiz beslenen domuzlarda bağırsak geçirgenliğini azalttığı, jejunal yapıyı iyileştirdiği ve kilo artışı sağladığı gösterilmiştir (Garas ve ark., 2016). Laktoferrin, lizozim ile birleştiğinde hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterir. Demir şelasyonu ve bakteriyel membran lipopolisakkaritlerine bağlanma özelliği sayesinde dış membranı bozarken, lizozim peptidoglikan hücre duvarını hedef alır. Laktoferrin ve lipopolisakkaritler, proteolitik parçalanmaya direnç gösterdiğinden, oral terapötik ajanlar için uygun bir bileşendir (Kuwata ve ark., 2001).

Peru'da yapılan bir çalışmada, laktoferrin içeren rehidrasyon solüsyonlarının akut ishal ve dehidrasyonu olan çocuklarda ishal süresini ve şiddetini azalttığı, yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (Zavaleta ve ark., 2007). Bu özellikleri nedeniyle laktoferrin, çevresel enterik disfonksiyonun önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Özellikle anne sütü alamayan veya sütten kesilme sürecinde olan yenidoğanlar için terapötik bir takviye olabileceği düşünülmektedir (Cheng ve ark., 2017).

Ural ve ark., (2019) kaşıntılı köpeklerde laktoferrin B uygulaması sonrasında epidermal pH ve hidrasyon değerlerinin düzelme eğiliminde olduğunu ve bunun yanında da kaşıntı skorlarında belirgin bir gerilemenin mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Söz konusu çalışmada laktoferrin uygulamasının epidermal bariyerin fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında yardımcı bir ajan olabileceği vurgulanmaktadır (Ural ve ark., 2019).

Palmitoiletanolamid (PEA)

Bağırsak bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve endokanabinoid sistemdeki dengesizlik, İBH fizyopatolojisinde rol oynar. Bu nedenle, endokanabinoid benzeri bileşiklerin takviyesi, özellikle karın ağrısı olmak üzere İBH semptomlarını hafifletebilir. PEA, yer fıstığı ve yumurta sarısında bol miktarda bulunan, anti-enflamatuar ve analjezik özellikleri kanıtlanmış bir yağ asidi amididir (Aloe ve ark., 1993; Cremon ve ark., 2017). PEA tedavisinin, İBH’de karın ağrısını belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir. PEA ve polidatin, mast hücresi aktivasyonunu azaltarak sinerjik etki gösterir (Cremon ve ark., 2017).

PEA, kanabinoid reseptörlerine düşük afinite ile bağlanarak inflamasyonu ve ağrı algısını düzenler. Bu etkisini esas olarak mast hücresi aktivitesini baskılayarak gerçekleştirir. Rita Levi-Montalcini, PEA’nın mast hücreleri üzerinde modülatör rol oynadığını ve aynı zamanda PPAR- α , CB2, TRPV1 ve yetim GPCR reseptörleri için potansiyel bir agonist olabileceğini belirtmiştir. Araştırmalar, PEA-polidatin tedavisinin karın ağrısı şiddetini azalttığını, ancak ağrı sıklığı üzerinde benzer bir

etki göstermediğini ortaya koymuştur (Aloe ve ark., 1993; Kiani ve ark., 2020).

Ultra-mikronize palmitoiletanolamidin (PEA-um), orta şiddette atopik dermatitli 160 köpekte yürütülen sekiz haftalık çok merkezli açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Pruritus şiddeti, deri lezyonları (CADLI) ve yaşam kalitesi (QoL) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler kaydedilmiştir; köpeklerin %58’inde pruritus VAS skorunda ≥ 2 cm azalma, %62’sinde CADLI skorunda remisyon düzeyine ulaşılmış ve %45’inde QoL değerleri sağlıklı hayvanlarla uyumlu bulunmuştur. Tedavi iyi tolere edilmiş, yalnızca dört köpekte geri dönüşümlü advers etkiler gözlenmiştir. Sonuçlar, PEA-um’un etkin ve güvenli bir destekleyici yaklaşım olduğunu göstermektedir (Noli ve ark., 2015).

Silimarin

Silimarin, Silybum marianum tohumlarından elde edilen, güçlü antioksidan özelliklere sahip doğal bir flavanolignan kompleksidir. Hepatoprotektif etkilerinin yanı sıra, bağışıklık aracılı murin kolitinde bağırsak histolojisini onararak ve inflamatuvar sitokinleri (NF-kB, TNF- α , IL-1 β) azaltarak faydalı etkiler gösterir. Sıçan modellerinde, silimarinin ana bileşeni silibinin ve ursodeoksikolik asit tedavisinin NF-kB inhibisyonu ile kolit aktivitesini azalttığı gözlemlenmiştir (Miroliaee ve ark., 2011; Rastegarpanah ve ark., 2015).

Klinik çalışmalar, silimarinin ÜK hastalarında remisyonun korunmasına yardımcı

olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermektedir. Bu etkilerin büyük ölçüde silymarinin antioksidatif özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hayvan ve insan çalışmalarında, silymarinin TNF- α , IL-1 β , lipid peroksidasyonu, eritrosit sedimantasyon hızı ve bağırsak hücre histolojisi üzerinde olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir. Klinik veriler, silymarin takviyesinin ÜK yönetiminde faydalı olabileceğini desteklemektedir (Esmaily ve ark., 2011).

Omega-3

Diyetteki omega-3'ün inflamasyon üzerindeki önemli ve faydalı rolü iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bu çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA'lar) tüketenlerde inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların görülme sıklığının azaldığına dair epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. TNF- α ve IL-1 inflamasyonun ana mediyatörleri olduğu için, bu sitokinlerin üretimindeki azalma, omega-3 takviyesi alan hastalarda inflamatuvar semptomların iyileşmesine katkıda bulunmaktadır; ancak bu terapötik ajanların inflamasyon yolunda maksimum etki gösterdiği basamak henüz tam olarak tanımlanmamıştır (Simopoulos, 2002). Stenson ve arkadaşlarının (Stenson ve ark., 1992), balık yağı takviyesini ve bir plasebo grubunu içeren çift kör, plasebo kontrollü çaprazlama çalışması, balık yağı takviyesinin B5 üretimini artırdığını, B4 üretimini azalttığını ve rektal diyalizatlarda lökotrien içeriğini düşürdüğünü göstermiştir. Benzer şekilde, Belluzzi ve arkadaşları (1996), 2.7 gram enterik kaplı omega-3 balık yağı hazırlığı ile takviye edilen

CH hastalarında nüks oranının azaldığını bildirmiştir. Endres ve arkadaşları (1999) IBH hastalarında omega-3 yağ asidinin terapötik etkisini değerlendirmiş ve birçok çalışmanın klinik aktivitede anlamlı bir iyileşme ve steroid kullanımını azaltıcı etkiler rapor ettiğini belirtmiştir. Ancak, diğer bazı çalışmalar sadece iyileşme eğilimi göstermiş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (Endres ve ark., 1999; Simopoulos, 2002). Ural ve ark., (2024) yürüttüğü bir araştırmada, IBH tanılı 59 köpeğe 1 hafta süreyle oral yolla Gut-cumin I verilmiş ve dışkı kıvamında anlamlı bir düzelme elde edilmiştir.

Dışkı skorunun ortalama 2.9'dan 3.5'e yükselmesi, gastrointestinal sağlığın toparlandığını ve omega 3 destekli bu formülasyonun bağırsak fonksiyonlarını düzenleyebildiğini göstermektedir (Ural ve ark., 2024a). Aynı ekibin farklı bir araştırmasında ise, IBH tanısı almış 21 köpekte 10 gün süreyle rektal yolla Gut-cumin I uygulanmış; bu uygulama sonrası medyan Canine IBH Aktivite İndeks skoru 6'dan 2'ye düşmüştür ($P < 0.001$). Bu sonuç, hastalığın klinik şiddetinde anlamlı bir gerilemeye işaret etmektedir (Ural ve ark., 2024b). Her iki çalışmada da formülasyonda yer alan omega 3'ün, bağırsak-beyin eksenini üzerinden inflamasyon kontrolü ve mukozal onarım süreçlerine katkı sunduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, Omega-3 destekli doğal nutrasötiklerin, klasik tedavilere alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olarak IBH yönetiminde değerlendirilebileceği öne sürülmektedir.

SONUÇ

İBH, ÜK ve CH oluşur ve kronik bağırsak inflamasyonu ile karakterizedir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminden etkilenen İBH, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Mevcut tedavilerde kullanılan ilaçların çoğu zamanla yanıtsız hale gelmekte ve hastaların %50'sinden fazlasında remisyon sağlanamamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının korunmasında diyet önemli bir rol oynadığından, özellikle sızma zeytinyağı gibi Akdeniz diyeti bileşenleri üzerine yapılan araştırmalar, anti-

enflamatuvar özellikleri ve bağırsak sağlığına faydalarını ortaya koymuştur. Son zamanlarda, probiyotikler, bütirat, fosfatidilkolin, laktoferrin, PEA, silimarin ve omega-3 içeren çeşitli takviyelerin, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Bu takviyelerin bağırsakta anti-enflamatuvar etkiler gösterdiği, bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirdiği, mukozal bariyer fonksiyonunu güçlendirdiği ve yan etkilerinin olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle, bağırsak inflamasyonunun tedavisi ve yönetimi için bu takviyeler (Tablo 1) dikkate alınmalıdır.

Tablo 1. Ülkemizde intestinal enflamasyona yönelik etken madde içerikleriyle öne çıkan seçilmiş* bazı nutrasötik kombinasyonları

Preparat	İçerik	Firma
Gut-cumin I Likit Solüsyon* Eco Pure NATURAL Flaxseed Ground® Powder Cat&Dog 40g	Zerdeçal, zencefil, meyan kökü, trofik aminoasitler, EPA-DHA Öğütülmüş Ketan Tohumu; Omega-3 ve 6	Larek Tarım, Ankara Eco Pure NATURAL, İstanbul
Pet Clinique Easy Digestive	Gliserin, Kabak Çekirdeği Ekstraktı, Karahindiba Ekstraktı, Ananas Ekstraktı, Pelin Otu Ekstraktı, Karanfil Ekstraktı, Kekik Ekstraktı, Tarçın Ekstraktı, Sarımsak Ekstraktı	Güney Pet
Pet Clinique Metabolique Tablet	İyot, Krom, L-Arjinin, L-Karnitin, Gymnema Slyvestre Yaprak Ekstraktı, Tarçın Ekstraktı, Zerdeçal Ekstraktı, Zencefil Ekstraktı, Arnavut Biberi Ekstraktı, Karahindiba Ekstraktı, Çemenotu Ekstraktı, Sarımsak Ekstraktı	Güney Pet
Pet Clinique Neonatologie Damla	Vit B2, Vit B6, Çinko, Vit B12, Metil folat, Magnezyum, İyot, Vit D3	Güney Pet
Pet Clinique Cognitive Support	Vit E, Fosforilserin %20, Vit B6, Vit B3, Vit B2, Vit B1, Vit B12, Glukozamin sülfat, MSM, Hidrolize Kolajen, Hiyaluronik Asit, Magnezyum, Omega	Güney Pet
Dr. Gusto food grade aktif karbon	Aktif kömür	Gusto Pastacılık Gıda Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Curcubent Rc Farma Fatex	Curcumin, Bentonit Garcinia Cambogia Ekstraktı, L-Triptofan, Asetil L-karnitin, Bromelain ekstraktı, Guarana ekstraktı, Karahindiba ekstraktı, Ayı üzümü ekstraktı, Turunc ekstraktı, Krom pikolinat, Vanadil Sülfat, <i>Bacillus Subtilis</i>	Alya Mineral Sağlık RC Farma İlaç Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti.
Rc Farma Newday magnezyum	Magnezyum Biglisinattan, Magnezyum malat, Magnezyum taurat, Magnezyum sitrat, Pridoksal-5-fosfat	RC Farma İlaç Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti.
Pet Clinique Symbiotic	<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Lactobasillus paracasei</i> , <i>Lactobasillus plantarum</i> , <i>Lactobasillus reuteri</i> , Boswellia Ekstraktı, İnülin, Maltodekstrin	Güney Pet
RC Farma Ligone Probiyotik	<i>Lactobacillus Acidophilus</i> , <i>Lactobacillus Plantarum</i> , <i>Lactobacillus Rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus Bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus Paracasei</i> , <i>Lactobacillus Brevis</i> , <i>Bifidobacterium Longum</i> , <i>Bifidobacterium Bifidum</i> , <i>Streptococcus Thermophilus</i>	RC Farma İlaç Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti.
RC Farma Ligone MCT oil	MCT OIL (%99) 5.000 mg Caprylic Acid (Kaprilik Asit) C8 (% 60) Capric Acid (Kaprik Asit) C10 (%40)	RC Farma İlaç Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti.
Florentero Act	Fruktooligosakkaritler, Maya ürünleri (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 'den elde edilir), Mayalar [bira mayası], Pirinç unu (silajlanmış) %4, Organik asitlerle esterleştirilmiş yağ asitlerinin mono ve diglisitleri (Gliseril dibehenat), Sodyum pirofosfat, Lignoselüloz (<i>Pinus pinea</i>), Magnezyum stearat, Lupin protein unu, Sodyum klorür, Potasyum sülfat, Dikalsiyum fosfat, Magnezyum oksit, Peynir altı suyu proteini tozu, Bitkisel yağ ve katı yağ (Ayçiçek yağı), Dekstrin	Candioli Pharma

*İntestinal Permabilite Ölçüm Merkezi İPÖM tarafından temin edilen/edilmiş, klinik olarak en az 100 vakada tespit edilmiş, herhangi bir yan etkinin saptanmadığı ve klinik etkinliği belirlenmiş müstahzarlardır.

KAYNAKLAR

- Abraham, B. P., & Quigley, E. M. M. (2017). Probiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(4), 769-782. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.003>
- Allenspach, K., Bergman, P. J., Sauter, S., Gröne, A., Doherr, M. G., & Gaschen, F. (2006). P-glycoprotein expression in lamina propria lymphocytes of duodenal biopsy samples in dogs with chronic idiopathic enteropathies. *Journal of Comparative Pathology*, 134(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.06.003>
- Aloe, L., Leon, A., & Levi-Montalcini, R. (1993). A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents and Actions*, 39 Spec No, C145-147. <https://doi.org/10.1007/BF01972748>
- Anes, E., Kühnel, M. P., Bos, E., Moniz-Pereira, J., Habermann, A., & Griffiths, G. (2003). Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria. *Nature Cell Biology*, 5(9), 793-802. <https://doi.org/10.1038/ncb1036>
- Banasiewicz, T., Krokowicz, Ł., Stojcev, Z., Kaczmarek, B. F., Kaczmarek, E., Maik, J., Marciniak, R., Krokowicz, P., Walkowiak, J., & Drews, M. (2013). Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 15(2), 204-209. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03152.x>
- Belluzzi, A., Brignola, C., Campieri, M., Pera, A., Boschi, S., & Miglioli, M. (1996). Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, 334(24), 1557-1560. <https://doi.org/10.1056/NEJM199606133342401>
- Bengtsson, M., Hammar, O., Mandl, T., & Ohlsson, B. (2011). Evaluation of gastrointestinal symptoms in different patient groups using the visual analogue scale for irritable bowel syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterology*, 11, 122. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-122>
- Burgener, I. A., König, A., Allenspach, K., Sauter, S. N., Boisclair, J., Doherr, M. G., & Jungi, T. W. (2008). Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 553-560. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0093.x>
- Cave, N. J. (2003). Chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract of companion animals. *New Zealand Veterinary Journal*, 51(6), 262-274. <https://doi.org/10.1080/00480169.2003.36380>
- Cheng, W. D., Wold, K. J., Benzoni, N. S., Thakwalakwa, C., Maleta, K. M., Manary, M. J., & Trehan, I. (2017). Lactoferrin and lysozyme to reduce environmental enteric dysfunction and stunting in Malawian children: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(1), 523. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2278-8>
- Chicco, F., Magri, S., Cingolani, A., Paduano, D., Pesenti, M., Zara, F., Tumbarello, F., Urru, E., Melis, A., Casula, L., Fantini, M. C., & Usai, P. (2021). Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(1), 1-9. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa097>
- Coradini, D., Pellizzaro, C., Marimpietri, D., Abolafio, G., & Daidone, M. G. (2000). Sodium butyrate modulates cell cycle-related proteins in HT29 human colonic adenocarcinoma cells. *Cell Proliferation*, 33(3), 139-146. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.2000.00173.x>
- Cremon, C., Stanghellini, V., Barbaro, M. R., Cogliandro, R. F., Bellacosa, L., Santos, J., Vicario, M., Pigrau, M., Alonso Cotoner, C., Lobo, B., Azpiroz, F., Bruley des Varannes, S., Neunlist, M., DeFilippis, D., Iuvone, T., Petrosino, S., Di Marzo, V., & Barbara, G. (2017). Randomised clinical trial: The analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(7), 909-922. <https://doi.org/10.1111/apt.13958>
- D'Arienzo, R., Stefanile, R., Maurano, F., Mazzarella, G., Ricca, E., Troncone, R., Auricchio, S., & Rossi, M. (2011). Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. *Scandinavian Journal of Immunology*, 74(4), 335-341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02582.x>
- Dandrieux, J. R. S. (2016). Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: Are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*, 57(11), 589-599. <https://doi.org/10.1111/jsap.12588>
- Dandrieux, J. R. S., & Mansfield, C. S. (2019). Chronic Enteropathy In Canines: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*, 10, 203-214. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S162774>
- Dandrieux, J. R., Bornand, V. F., Doherr, M. G., Kano, R., Zurbriggen, A., & Burgener, I. A. (2008). Evaluation of lymphocyte apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*, 69(10), 1279-1285. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.10.1279>
- Di Sabatino, A., Morera, R., Ciccocioppo, R., Cazzola, P., Gotti, S., Tinozzi, F. P., Tinozzi, S., & Corazza, G. R. (2005). Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22(9), 789-794. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02639.x>
- Ehehalt, R., Wagenblast, J., Erben, G., Lehmann, W. D., Hinz, U., Merle, U., & Stremmel, W. (2004). Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in intestinal mucus of ulcerative colitis patients. A quantitative approach by nanoElectrospray-tandem mass spectrometry. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39(8), 737-742. <https://doi.org/10.1080/00365520410006233>
- Endres, S., Lorenz, R., & Loeschke, K. (1999). Lipid treatment of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2(2), 117-120. <https://doi.org/10.1097/00075197-199903000-00004>

- Esmaily, H., Vaziri-Bami, A., Miroliaee, A. E., Baeeri, M., & Abdollahi, M. (2011). The correlation between NF- κ B inhibition and disease activity by coadministration of silibinin and ursodeoxycholic acid in experimental colitis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 25(6), 723-733. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00893.x>
- Facchin, S., Vitulo, N., Calgaro, M., Buda, A., Romualdi, C., Pohl, D., Perini, B., Lorenzon, G., Marinelli, C., D'Inca, R., Sturniolo, G. C., & Savarino, E. V. (2020). Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology and Motility*, 32(10), e13914. <https://doi.org/10.1111/nmo.13914>
- Garas, L. C., Feltrin, C., Hamilton, M. K., Hagey, J. V., Murray, J. D., Bertolini, L. R., Bertolini, M., Raybould, H. E., & Maga, E. A. (2016). Milk with and without lactoferrin can influence intestinal damage in a pig model of malnutrition. *Food & Function*, 7(2), 665-678. <https://doi.org/10.1039/c5fo01217a>
- Garland, E. L., Gaylord, S. A., Palsson, O., Faurot, K., Douglas Mann, J., & Whitehead, W. E. (2012). Therapeutic mechanisms of a mindfulness-based treatment for IBS: Effects on visceral sensitivity, catastrophizing, and affective processing of pain sensations. *Journal of Behavioral Medicine*, 35(6), 591-602. <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9391-z>
- German, A. J., Bland, P. W., Hall, E. J., & Day, M. J. (1998). Expression of major histocompatibility complex class II antigens in the canine intestine. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 61(2-4), 171-180. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(97\)00144-x](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(97)00144-x)
- German, A. J., Hall, E. J., & Day, M. J. (1999). Analysis of leucocyte subsets in the canine intestine. *Journal of Comparative Pathology*, 120(2), 129-145. <https://doi.org/10.1053/jcpa.1998.0262>
- German, A. J., Hall, E. J., & Day, M. J. (2001). Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 14-25. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2001\)015<0014:icpwt>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2001)015<0014:icpwt>2.3.co;2)
- German, A. J., Hall, E. J., & Day, M. J. (2003). Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 8-20. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017<0008:ciiid>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017<0008:ciiid>2.3.co;2)
- German, A. J., Helps, C. R., Hall, E. J., & Day, M. J. (2000). Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Digestive Diseases and Sciences*, 45(1), 7-17. <https://doi.org/10.1023/a:1005436721798>
- Ghishan, F. K., & Kiela, P. R. (2017). Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(4), 797-808. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.011>
- Greger, D. L., Gropp, F., Morel, C., Sauter, S., & Blum, J. W. (2006). Nuclear receptor and target gene mRNA abundance in duodenum and colon of dogs with chronic enteropathies. *Domestic Animal Endocrinology*, 31(4), 327-339. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.12.002>
- Günther, C., Rothhammer, V., Karow, M., Neurath, M. F., & Winner, B. (2021). The Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease—Current and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/ijms22168870>
- Hall, E. J., & German, A. J. (2005). Diseases of the small intestine. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (6th ed., pp. 1332–1378). Elsevier Saunders.
- Hall, E. J., & German, A. J. (2009). Malattia infiammatoria intestinale. In J. M. Steiner (Ed.), *Gastroenterologia del cane e del gatto* (pp. 296–311). Elsevier.
- Heilmann, R. M., & Steiner, J. M. (2018). Clinical utility of currently available biomarkers in inflammatory enteropathies of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1495-1508. <https://doi.org/10.1111/jvim.15247>
- Hesta, M., Arnouts, S., & Janssens, G. (2008). Dietary supplementation of coated butyrate in healthy dogs: Effect on apparent digestibility, faecal flora and faecal volatile fatty acids. *VETERINARNI MEDICINA*, 53(3), Article 3.
- Himmel, M. E., Hardenberg, G., Piccirillo, C. A., Steiner, T. S., & Levings, M. K. (2008). The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease. *Immunology*, 125(2), 145-153. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02939.x>
- Jadhav, P., Jiang, Y., Jarr, K., Layton, C., Ashouri, J. F., & Sinha, S. R. (2020). Efficacy of Dietary Supplements in Inflammatory Bowel Disease and Related Autoimmune Diseases. *Nutrients*, 12(7), 2156. <https://doi.org/10.3390/nu12072156>
- Jergens, A. E., & Zoran, D. L. (2005). Diseases of the colon and rectum. In E. J. Hall, J. W. Simpson, & D. A. Williams (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline gastroenterology* (2nd ed., pp. 203–212). British Small Animal Veterinary Association.
- Jergens, A. E., Sonea, I. M., O'Connor, A. M., Kauffman, L. K., Grozdanic, S. D., Ackermann, M. R., & Evans, R. B. (2009). Intestinal cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease: A meta-analysis with critical appraisal. *Comparative Medicine*, 59(2), 153-162.
- Kalenyak, K., Heilmann, R. M., van de Lest, C. H. A., Brouwers, J. F., & Burgener, I. A. (2019). Comparison of the systemic phospholipid profile in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease or food-responsive diarrhea before and after treatment. *PloS One*, 14(4), e0215435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215435>
- Kiani, A. K., Miggiano, G. A. D., Aquilanti, B., Velluti, V., Matera, G., Gagliardi, L., & Bertelli, M. (2020). Food

- supplements based on palmitoylethanolamide plus hydroxytyrosol from olive tree or *Bacopa monnieri* extracts for neurological diseases. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 91(13-S), e2020007. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i13-S.10582>
- Kieler, I. N., Osto, M., Hugentobler, L., Puetz, L., Gilbert, M. T. P., Hansen, T., Pedersen, O., Reusch, C. E., Zini, E., Lutz, T. A., & Bjørnvad, C. R. (2019). Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Scientific Reports*, 9(1), 4822. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41195-0>
- Kim, D. H., Kim, S., Lee, J. H., Kim, J. H., Che, X., Ma, H. W., Seo, D. H., Kim, T. I., Kim, W. H., Kim, S. W., & Cheon, J. H. (2019). *Lactobacillus acidophilus* suppresses intestinal inflammation by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(1), 178-185. <https://doi.org/10.1111/jgh.14362>
- Kleinschmidt, S., Meneses, F., Nolte, I., & Hewicker-Trautwein, M. (2007). Characterization of mast cell numbers and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 120(3-4), 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2007.07.006>
- Kuwata, H., Yamauchi, K., Teraguchi, S., Ushida, Y., Shimokawa, Y., Toida, T., & Hayasawa, H. (2001). Functional fragments of ingested lactoferrin are resistant to proteolytic degradation in the gastrointestinal tract of adult rats. *The Journal of Nutrition*, 131(8), 2121-2127. <https://doi.org/10.1093/jn/131.8.2121>
- Laparra, J. M., & Sanz, Y. (2010). Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *Journal of Cellular Biochemistry*, 109(4), 801-807. <https://doi.org/10.1002/jcb.22459>
- Lauridsen, C. (2019). From oxidative stress to inflammation: Redox balance and immune system. *Poultry Science*, 98(10), 4240-4246. <https://doi.org/10.3382/ps/pey407>
- Leib, M. S. (2009). Il grosso intestino. In J. M. Steiner (Ed.), *Gastroenterologia del cane e del gatto* (pp. 205–212). Elsevier.
- Lindfors, K., Blomqvist, T., Juuti-Uusitalo, K., Stenman, S., Venäläinen, J., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2008). Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clinical and Experimental Immunology*, 152(3), 552-558. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03635.x>
- Liu, D., Saikam, V., Skrada, K. A., Merlin, D., & Iyer, S. S. (2022). Inflammatory bowel disease biomarkers. *Medicinal research reviews*, 42(5), 1856-1887.
- Locher, C., Tipold, A., Welle, M., Busato, A., Zurbriggen, A., & Griot-Wenk, M. E. (2001). Quantitative assessment of mast cells and expression of IgE protein and mRNA for IgE and interleukin 4 in the gastrointestinal tract of healthy dogs and dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*, 62(2), 211-216. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.211>
- Lorenzon, M. (2010). Process for the Production of an N-Butyric Acid Compound in Micro Encapsulated Form, for Animal or Human Consumption. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2010060914>
- Luckschander, N., Allenspach, K., Hall, J., Seibold, F., Gröne, A., Doherr, M. G., & Gaschen, F. (2006). Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 221-227. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[221:pacaar\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[221:pacaar]2.0.co;2)
- Luckschander, N., Hall, J. A., Gaschen, F., Forster, U., Wenzlow, N., Hermann, P., Allenspach, K., Dobbelaere, D., Burgener, I. A., & Welle, M. (2010). Activation of nuclear factor-kappaB in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 133(2-4), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.08.014>
- Manson, J. M., Rauch, M., & Gilmore, M. S. (2008). The commensal microbiology of the gastrointestinal tract. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 635, 15-28. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09550-9_2
- Marasco, G., Cirotta, G. G., Rossini, B., Lungaro, L., Di Biase, A. R., Colecchia, A., Volta, U., De Giorgio, R., Festi, D., & Caio, G. (2020). Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients*, 12(9), 2674. <https://doi.org/10.3390/nu12092674>
- Miller, J., Żebrowska-Róžańska, P., Czajkowska, A., Szponar, B., Kumala-Ćwikła, A., Chmielarz, M., & Łaczmański, Ł. (2023). Faecal microbiota and fatty acids in feline chronic enteropathy. *BMC Veterinary Research*, 19(1), 281. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03824-9>
- Miroliaee, A. E., Esmaily, H., Vaziri-Bami, A., Baeri, M., Shahverdi, A. R., & Abdollahi, M. (2011). Amelioration of experimental colitis by a novel nanoselenium-silymarin mixture. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 21(3), 200-208. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.547887>
- Noli, C., Della Valle, M. F., Miolo, A., Medori, C., Schievano, C., & Skinalia Clinical Research Group. (2015). Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: An open-label multi-centre study. *Veterinary Dermatology*, 26(5), 319–e68. <https://doi.org/10.1111/vde.12250>
- Ott, S. J., Musfeldt, M., Wenderoth, D. F., Hampe, J., Brant, O., Fölsch, U. R., Timmis, K. N., & Schreiber, S. (2004). Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 53(5), 685-693. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.025403>

- Peters, I. R., Helps, C. R., Calvert, E. L., Hall, E. J., & Day, M. J. (2005). Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 644-653. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[644:cmqdm\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[644:cmqdm]2.0.co;2)
- Rastegarpanah, M., Malekzadeh, R., Vahedi, H., Mohammadi, M., Elahi, E., Chaharmahali, M., Safarnavadeh, T., & Abdollahi, M. (2015). A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 21(12), 902-906. <https://doi.org/10.1007/s11655-012-1026-x>
- Roda, A., Simoni, P., Magliulo, M., Nanni, P., Baraldini, M., Roda, G., & Roda, E. (2007). A new oral formulation for the release of sodium butyrate in the ileo-cecal region and colon. *World Journal of Gastroenterology*, 13(7), 1079-1084. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i7.1079>
- Romani, A., Ieri, F., Urciuoli, S., Noce, A., Marrone, G., Nediani, C., & Bernini, R. (2019). Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. *Nutrients*, 11(8), 1776. <https://doi.org/10.3390/nu11081776>
- Rossi, R. E., Whyand, T., Murray, C. D., Hamilton, M. I., Conte, D., & Caplin, M. E. (2016). The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: A systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(12), 1357-1364. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000728>
- Säemann, M. D., Böhmig, G. A., Osterreicher, C. H., Burtscher, H., Parolini, O., Diakos, C., Stöckl, J., Hörl, W. H., & Zlabinger, G. J. (2000). Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: Potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 14(15), 2380-2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>
- Scheppach, W., Sommer, H., Kirchner, T., Paganelli, G. M., Bartram, P., Christl, S., Richter, F., Dusel, G., & Kasper, H. (1992). Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 103(1), 51-56. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91094-k](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91094-k)
- Scherding, R. G. (2003). Diseases of the large intestine. In T. R. Tams (Ed.), *Handbook of small animal gastroenterology* (2nd ed., pp. 251-285). Saunders.
- Schreiner, N. M. S., Gaschen, F., Gröne, A., Sauter, S. N., & Allenspach, K. (2008). Clinical signs, histology, and CD3-positive cells before and after treatment of dogs with chronic enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1079-1083. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0153.x>
- Shinohara, M., Kiyosue, M., Tochio, T., Kimura, S., & Koga, Y. (2020). Activation of butyrate-producing bacteria as well as bifidobacteria in the cat intestinal microbiota by the administration of 1-kestose, the smallest component of fructooligosaccharide. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 82(7), 866-874. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0640>
- Simopoulos, A. P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495-505. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719248>
- Stenson, W. F., Cort, D., Rodgers, J., Burakoff, R., DeSchryver-Kecsckemeti, K., Gramlich, T. L., & Beeken, W. (1992). Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine*, 116(8), 609-614. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-8-609>
- Stremmel, W., Braun, A., Hanemann, A., Ehehalt, R., Autschbach, F., & Karner, M. (2010). Delayed release phosphatidylcholine in chronic-active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, dose finding study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(5), e101-107. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c29860>
- Stremmel, W., Ehehalt, R., Autschbach, F., & Karner, M. (2007). Phosphatidylcholine for steroid-refractory chronic ulcerative colitis: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(9), 603-610. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00004>
- Stremmel, W., Merle, U., Zahn, A., Autschbach, F., Hinz, U., & Ehehalt, R. (2005). Retarded release phosphatidylcholine benefits patients with chronic active ulcerative colitis. *Gut*, 54(7), 966-971. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.052316>
- Takaishi, H., Matsuki, T., Nakazawa, A., Takada, T., Kado, S., Asahara, T., Kamada, N., Sakuraba, A., Yajima, T., Higuchi, H., Inoue, N., Ogata, H., Iwao, Y., Nomoto, K., Tanaka, R., & Hibi, T. (2008). Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 298(5-6), 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.07.016>
- Tanaka, K. (2008). Expression of Toll-like receptors in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2(2), 193-196. <https://doi.org/10.1586/17474124.2.2.193>
- Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., Paşa, S., Gültekin, M., & Balıkcı, C. (2024b). Anti-leaky gut recipe 'Gut-cumin I' could have helped hastening clinical signs and disease remission among dogs with inflammatory bowel disease. 3(1), 10-17 <https://doi.org/10.5281/zenodo.14538072>
- Ural, K., Erdoğan, H., Paşa, S., & Erdoğan, S. (2024a). Semi-elemental diet Gut-cumin I is capable of switching fecal scoring to fabric settings to those of acceptable levels in dogs with inflammatory bowel disease: Further evidence of proof for gut-brain axis. 3(2), 46-52. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14754748>
- Ural, K., Yağcı, B. B., Erdoğan, H., Paşa, S., Gültekin, M., Gül, G., Adak, H. İ., & Türk, E. (2019). Doğal peptid analogu laktoferrisin B'nin kaşıntılı köpeklerde antipruritik amaçla kullanımı ve epidermal hidrasyon ile pH üzerine

etkileri.Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences, 10(1), 11–20. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2019-70049>

Vanderpool, C., Yan, F., & Polk, D. B. (2008). Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(11), 1585–1596. <https://doi.org/10.1002/ibd.20525>

Vernia, P., Fracasso, P. L., Casale, V., Villotti, G., Marcheggiano, A., Stigliano, V., Pinnaro, P., Bagnardi, V., & Caprilli, R. (2000). Topical butyrate for acute radiation proctitis: Randomised, crossover trial. *Lancet (London, England)*, 356(9237), 1232–1235. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02787-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02787-2)

Verstockt, B., Bressler, B., Martinez-Lozano, H., McGovern, D., & Silverberg, M. S. (2022). Time to Revisit Disease Classification in Inflammatory Bowel Disease: Is the Current Classification of Inflammatory Bowel Disease Good Enough for Optimal Clinical Management? *Gastroenterology*, 162(5), 1370–1382. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.246>

Vitetta, L., Vitetta, G., & Hall, S. (2018). Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. *Frontiers in Immunology*, 9, 2240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02240>

Washabau, R. J., & Holt, D. E. (2005). Diseases of the large intestine. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (6th ed., pp. 1378–1407). Elsevier-Saunders.

Willard, M. D. (2007). Patologie dell'apparato digerente. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Medicina interna del cane e del gatto* (3rd ed., pp. 255–482). Elsevier Masson.

Wu, G. D. (2003). Is there a role for PPAR gamma in IBD? Yes, no, maybe. *Gastroenterology*, 124(5), 1538–1542. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00345-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00345-7)

Xenoulis, P. G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J. M., Van House, A. M., & Suchodolski, J. S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 579–589. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00556.x>

Zavaleta, N., Figueroa, D., Rivera, J., Sánchez, J., Alfaro, S., & Lönnerdal, B. (2007). Efficacy of rice-based oral rehydration solution containing recombinant human lactoferrin and lysozyme in Peruvian children with acute diarrhea. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 44(2), 258–264. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31802c41b7>

Zoran, D. L. (2001). Fisiopatologia e trattamento delle colopatie nel cane. *Suppl Veterinaria*, 15, 19–30.f