

Short-Term Antipruritic Treatment with Aprepitant in Dogs Diagnosis of Atopic Dermatitis

Kerem URAL

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

ORCID: 0000-0003-1867-7143

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the short-term treatment efficacy of aprepitant, a neurokinin-1 antagonist, in dogs diagnosed with atopic dermatitis but suffering from chronic pruritus which had not been resolved within at least for the last 6 months. **Method:** For the diagnosis of atopic dermatitis; a) canine atopic dermatitis severity index-04 [CADESI-04] scoring in 8 dogs [0 to 3 scoring from 20 regions in 12 different anatomical localizations of related clinical findings such as erythema, excoriation, alopecia, lichenification] b) based on Favrot criteria, c) Polychex in vitro allergen specific Ig E concentrations (for detection of 20 different allergens with rapid test cassettes), d) sampling with deep skin scraping and/or tape stripping for the differential diagnosis of external parasitic factors (Nivea Clear Up Strips), e) and dermatoscopic examination [via DermLite DL4 dermatoscope, smartphone application etc.] were all performed. **Results and Discussion:** Pruritus scores recorded by the patient owners with aprepitant administration in dogs with atopic dermatitis remained between 8-10 on the basis of all cases (at the 0th hour) before treatment, and decreased to 1-5 levels after the treatment (at the 72th hour). In line with patient satisfaction and behavioral observations of the patients, it was observed that they were more active and more interested in the environment at the post-treatment examination. The CADESI-04 scores which were observed to be in the range of 49-171 before the treatment were determined to be in the range of 26-81 at the end of the 72nd hour following the short-term treatment with the aprepitant.

Key words: Aprepitant, Atopic Dermatitis, Dog, Pruritus.

Atopik Dermatitis Tanısı Konulan Köpeklerde Aprepitant ile Kısa Dönem Antipruritik Sağaltım

Öz

Amaç: Bu çalışmada, atopik dermatit tanısı konulmuş ama kronik kaşıntıdan muzdarip ve en az son 6 ay içerisinde bu problemi çözülememiş 8 köpekte, nörokinin-1 antagonisti olan aprepitant'ın kısa dönem sağaltım etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Atopik dermatit tanısına yönelik a) 8 köpekte atopik dermatit yaygınlık ve şiddet indeksi-04 numaralı bülten CADESI-04 skorlaması [ilişkili klinik bulgular olan eritem, ekskoriyasyon, alopesi, likenifikasyon gibi lezyonların 12 farklı anatomik lokalizasyonda 20 bölgeden 0 ile 3 arası skorlanması], b) Favrot kriterlerinin baz alınması, c) Polychex in vitro alerjen spesifik IgE konsantrasyonları (hızlı test kasetleri ile 20 farklı alerjenin tespitine yönelik), d) dış parazitler etmenlerin ayırıcı tanısına yönelik olarak derin deri kazıntısı ve/veya selefobant ile örnekleme (Nivea Burun Bölgesi Temizlik Bantları), e) dermatoskopik muayene [DermLite DL4 dermatoskop ile akıllı telefon uygulaması ve benzeri] ile gerçekleştirildi. **Bulgular ve Sonuç:** Atopik dermatit'li köpeklerde aprepitant uygulaması ile hasta sahipleri tarafından kayıt altına alınan kaşıntı skorları sağaltım öncesi tüm olgular bazında (0. saatte) 8-10 arasında seyrederken, sağaltım sonrası (72. saatte) 1-5 seviyeleri arasına geriledi. Hasta sahibi memnuniyeti, olguların davranışsal gözlemleri doğrultusunda sağaltım sonrası muayenede daha hareketli, çevreye karşı daha ilgili oldukları gözlemlendi. Sağaltım öncesi 49-171 aralığında belirlenen CADESI-04 skorları aprepitant ile kısa dönem sağaltım sonrası 72. saatin sonunda 26-81 aralığında belirlendi.

Anahtar kelimeler: Aprepitant, Atopik Dermatis, Köpek, Pruritus.

GİRİŞ

Gerek insan gerekse hayvanlarda kronik pruritus, sağaltımı kolay olmayan, yaşam/refah kalitesini azaltan farklı komorbiditelerle ilişkili durumdur. Kronik kaşıntı sağaltımında tercih edilebilen kortikosteroid, antihistaminik/naltrekson, gabapentin, ultraviyole ışık tedavisi ile azatiyoprin, metotreksat ve mikrofönik asit dahil immünomodülatör uygulamalar özellikle insanlarda mevcut olsa da geleneksel sağaltıma direnç belirebilmektedir (He ve ark., 2017). Küçük hayvan hekimliğinde periferik hücreler ile prötojenik mediyatörleri hedef alan geniş hedefli antipuritikler [kortikosteroidler (Gonzales ve ark., 2011; Otsuka ve ark., 2011), kalsinörin inhibitörleri (Stull ve ark., 2016; Vincenzi ve ark., 2010) ya da fosfodiesteraz inhibitörleri (DeVane, 2001)] sıklıkla tercih edilmektedir. Anılan ilaçların yan etkileri, iç organlar düzeyinde meydana getirebileceği değişiklikler göz önünde bulundurulduğunda veteriner iç hastalıkları alanına yönelik olarak güvenilir, hızlı aksiyon vererek kaşıntıyı kesebilecek, hasta sahibi memnuniyeti ile hayvan refahına yönelik katkı sunabilecek moleküler ajanlara ihtiyaç olmakla birlikte, mümkünse yan etkiye neden olmayacak etken maddelere ihtiyaç artmaktadır.

Aprepitant, kemoterapinin neden olduğu ve ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın önlenmesi için onaylanmış bir nörokinin-1 (NK1) reseptör antagonistidir. Son zamanlarda, aprepitant diğer vakalara karşı dirençli olan hastalar için pruritusun hafifletilmesinde çeşitli vaka serilerinde ve açık etiketli denemelerde etkinlik göstermiştir. Farklı hastalıklarda primer ya da sekonder pruritusun giderilmesine yönelik olarak aprepitantın kısa süreli kullanımıyla (insanlar için 2 haftaya kadar) semptomlarda belirgin hafifleme kaydedilmiştir. İlaç etkilerinin raporlanmasındaki ve değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeniyle, aprepitantın rol mekanizmasının mevcut literatüre dayanarak anlaşılması zordur. Aprepitant'ın, konvansiyonel tedaviden yeterince semptom iyileşmesi sağlamayan prurituslu hastalar için bir alternatif olduğu önerilmektedir (He ve ark., 2017).

Aprepitant ilk olarak ABD'de Mart 2003'te kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önlemek için onaylanmıştır (Santini ve ark., 2012). Söz konusu etken madde ilk çıkış notasında depresyonu tedavi etmek için geliştirilmiş, klinik çalışmalarla toksik olmayan posoloji ile etki gösterdiği

belirlenmiştir (Weisshaar, 2016a). Aprepitant, NK1 reseptör antagonistleri içerisinde kullanımı onaylanan ilk ilaçtır. Aprepitant, NK1 reseptörünün endojen bir ligandı olan P maddesini bloke ederek etkisini göstermektedir. P maddesi ağrı, depresyon, bulantı, kusma ve kaşıntı gibi çeşitli fizyolojik süreçlere aracılık etmektedir (Weisshaar, 2016b).

Bu çalışmada atopik dermatit (AD) tanısı konulmuş ama kronik kaşıntıdan muzdarip ve en az son 6 ay içerisinde bu problemi çözülememiş olgularda nörokinin-1 antagonisti olan aprepitantın kısa dönem sağaltım etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

AD tanısına yönelik (aynı zamanda dışlama kriterlerini de içine alacak şekilde) a) farklı ırk, yaş (2-7 yıl) ve her iki cinsiyetten köpeklerde (Şekil 1-6) AD yaygınlık ve şiddet indeksi-04 numaralı bülten—CADESI-04 skorlaması—ilişkili klinik bulgular olan eritem, ekzoriyasyon, alopesi, likenifikasyon gibi lezyonların 12 farklı anatomik lokalizasyonda 20 bölgeden 0 ila 3 arası skorlama, b) Favrot kriterlerinin baz alınması, c) Polychex in vitro alerjen spesifik Ig E konsantrasyonları (hızlı test kasetleri ile 20 farklı alerjenin tespitine yönelik), d) dış parazitler etmenlerin ayırıcı tanısına yönelik olarak derin deri kazıntısı ve/veya selefobant ile örnekleme (Nivea burun bölgesi T bandı), e) dermatoskopik muayene [DermLite DL4 dermatoskop ile akıllı telefon uygulaması vb.] ile gerçekleştirildi. Akıllı telefon uygulamasına yönelik olarak Hills's Atopy İndeksi'ten yararlanıldı. Söz konusu program farklı vücut bölgelerinden uygun skorlama sistemine dayandırıldı. Polychex in vitro alerjen spesifik test (Polychex, Almanya, yurt içi temin RDA Grup, İstanbul) ile alerjen spesifik IgE testi uygulandı. Bu çalışma 'Helsinki Deklerasyonu' prensiplerine uygun olarak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 21.12.2023 tarih ve 64583101/2023/165 numaralı etik onam belgesi ile gerçekleştirilmiştir.

Aprepitant Uygulama Bütünlüğü

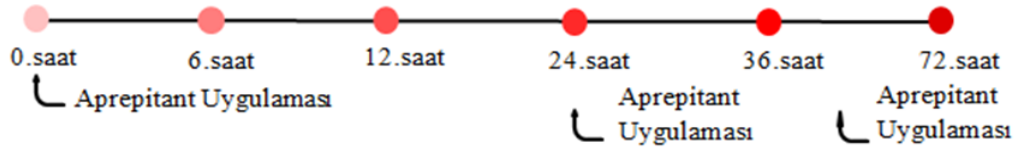
Tüm olgulara klinik muayeneyi ve tanıyı müteakip aprepitant (Emend 80 mg kapsül; Merck, Sharp & Dohme, İrlanda) oral yolla sabah, akşam 1'er kapsül (Şekil 1), 3 gün süre ile uygulandı. Kısa dönem uygulama tercihi çalışma koşulları ile sabit ve uygun tutuldu.

Çalışma Takvimi Ve Ölçülebilen Kriter ile Parametreler

Önceden geliştirilmiş gözlemsel analog skala ile (VAS) gerek hasta sahipleri gerekse çalışma kapsamında faaliyet gösteren veteriner hekimler değerlendirmede bulundu. Sözü edilen VAS her 2 cm'de bir üzerinde kelimelerle açıklanan şekli ile toplamda 10 cm uzunlukta idi (Şekil 2). Hasta sahiplerine 'kaşıntının şiddeti' (HSKS) skoru ve ilgili veteriner hekimlere de 'dermatit- şiddet skorunu' (DS VAS) daha sonradan karşılaştırılmak üzere değerlendirildi (10).

Geliştirilmiş HSKS üzerinde 6 farklı tanımlama içerecek şekilde ikişer cm aralıklarla; 'normal köpekler' için 0 cm ve 'ileri derecede kaşıntıyı' tanımlayacak şekilde 10 cm olacak şekilde

skorlamalar gerçekleştirildi. Diğer yandan DS VAS skorları benzer şekilde 6 farklı tanımlama içerecek şekilde, ikişer cm aralıklarla 'normal köpekler' için 0 cm ve 'ileri derecede dermatit'i tanımlayacak olan 10 cm noktasında olacak şekilde tanımlandı. Gerek hasta sahipleri (0., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde) gerekse veteriner hekimler (0. ve 72. saatlerde) ilgili çalışma takvimine uygun olacak şekilde DS VAS üzerine kaşıntı skoru ya da dermatit skoruna en uygun gördükleri noktada (puana) işaretlemeye bulunmaları hususunda görsel örnekler üzerinde değerlendirmede bulundular (Şekil 2) (Aziz, 2012). Çalışma tamamlanmak üzere iken ilgili VAS cetvellerinde cm olarak kayıt altına alınan puanlar soldan sağa değerlendirilerek excel tablolarına aktarıldı.



Şekil 1. Çalışma Takvimine Göre Aprepitant Uygulaması



Şekil 2. Kaşıntı Cetveli. Pratikte Veteriner Hekim Klinisyenlerin İşini Kolaylaştıracak Unsurlar Arasında. Çalışmamıza da Önceki Çalışmadan Adapte Edildi.

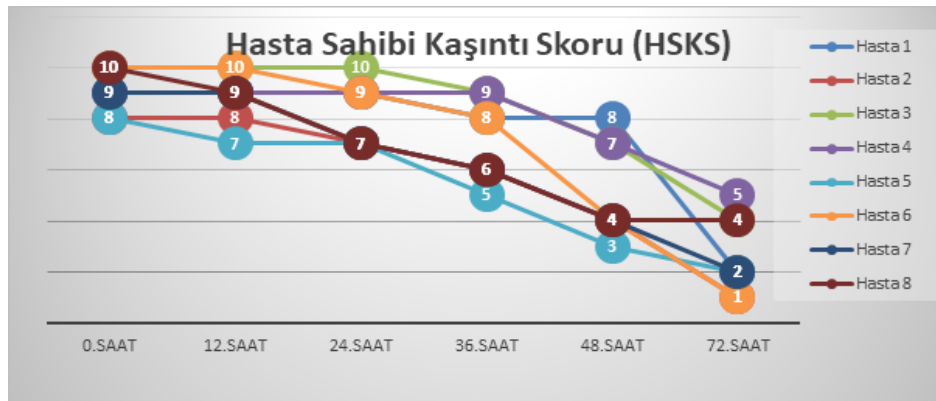
BULGULAR

Bu çalışma kapsamına alınan AD'li köpeklerde farklı ırk (n=3 melez, n=1'er Beagle, cocker spaniel, terrier, Napoliten mastiff, French bulldog), yaş (2-7 yıl) ve her iki cinsiyetten (4 dişi, 4 erkek) olgu mevcuttu. Tüm olgular Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniğine (n=7) ya da Ankara'da Pet 312 Veteriner Polikliniğinde (n=1) muayene edilen olgulardan oluşturuldu.

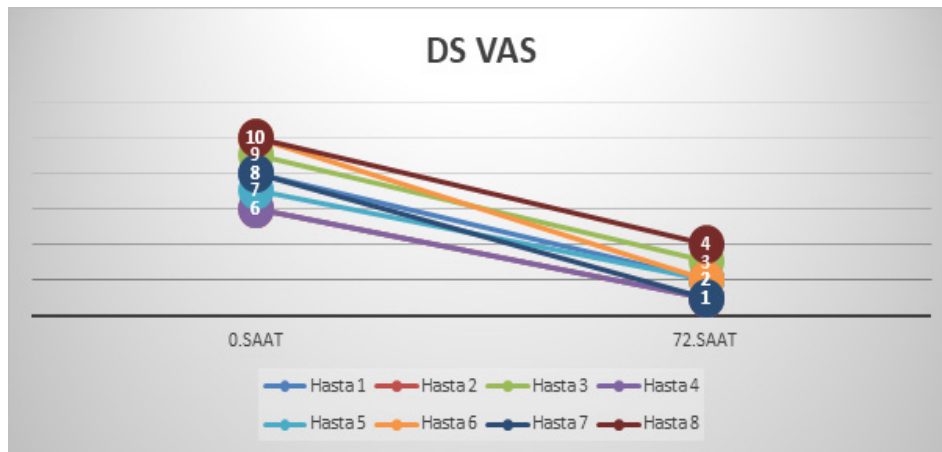
Ölçülebilen Kriter ile Parametrelerdeki Değişim

HSKS (Şekil 3) ile DS VAS'lara (Şekil 4) ait değişimin oldukça çarpıcı ve belirgin şekilde azalma eğiliminde olduğu gösterildi (Şekil 5).

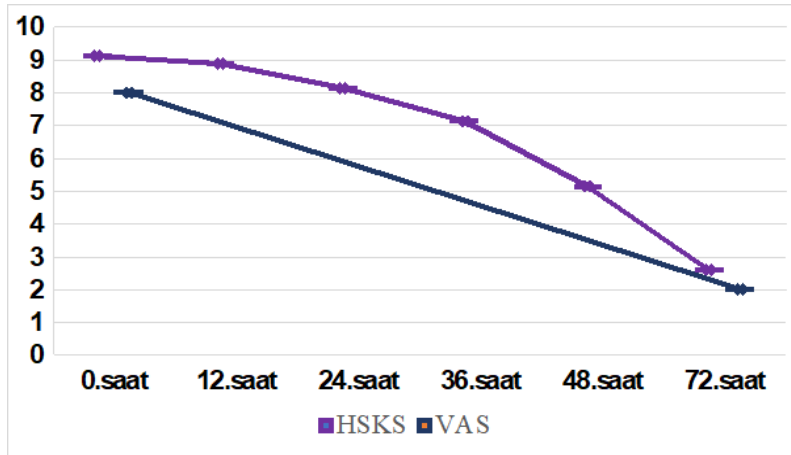
AD'li köpeklerde aprepitant uygulaması ile hasta sahipleri tarafından kayıt altına alınan kaşıntı skorları sağıltım öncesi tüm olgular bazında (0. saatte) 8-10 arasında seyrederken, sağıltım sonrası (72. saatte) 1-5 seviyeleri arasına geriledi. Hasta sahibi memnuniyeti, olguların davranışsal gözlemleri doğrultusunda sağıltım sonrası muayenede daha hareketli, çevreye karşı daha ilgili oldukları gözlemlendi.



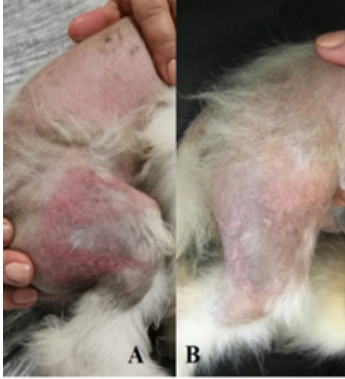
Şekil 3. Hasta Sahibi Kaşıntı Skorlarının (HSKS) Saatlik Değişimi.



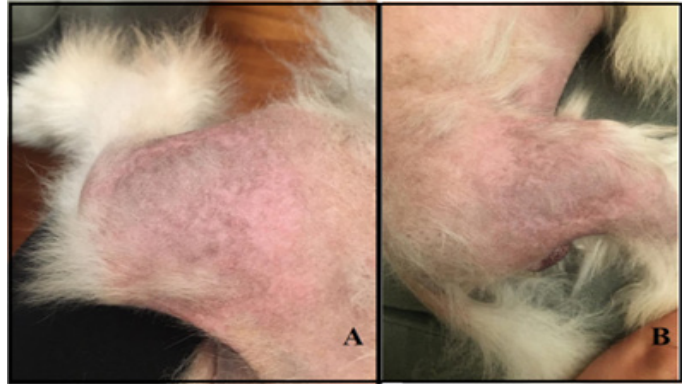
Şekil 4. Atopik Dermatit Şiddet Skorunun (DS VAS) Saatlere Göre Yansıması.



Şekil 5 Atopik Dermatitli Köpeklerde Aprepitant İle Kısa Süreli Sağaltım Esnasında Gerek Hasta Sahibi Kaşıntı Skorlarının (HSKS) Gerekse Dermatit Şiddet Skorunu (DS VAS) Gösteren Çizgisel Grafik. Ortalama Değişim Tüm Olgulara Aittir.



Resim 1. A: Bir numaralı olguda ilaca başlamadan önce B: başladıktan 6 saat sonra



Resim 2. Resim 1'de gösterilen 1 numaralı olguda sırası ile A: 48.saat, B: 72.saat. Eritematöz zeminde lezyonların kaybolmaya başlaması, kaşıntının seyrindeki azalma ile doğru orantılı.



Resim 3. Resim 1'deki olguda sağlıklı ve erken likenifiye lezyonlar iç içe ve yan yana. Deri biyopsisi için ideal lezyon olabilir. Olguda erken likenifikasyon lezyonları kronikleşmeye yüz tutan atopik dermatit için bir gösterge.



Resim 4. Yaklaşık 1.5 senedir çözülmemeyen kaşıntısı mevcut (görsel videodan resim olarak kaydedilerek, olguda kaşıntının süreklilik arz ettiğini kayıt altına almamıza yardımcı olmuştur) AD'li olgunun aprepitant uygulamasından hemen önce 9 olan kaşıntı skoru, uygulama sonrası 72. saatte 2'ye indi.



Resim 5. Resim 4'teki olguda aprepitant uygulamasından hemen önce 9 olan kaşıntı skoru, uygulama sonrası 72. saatte 2'ye indi. Lezyonlarda belirgin gerilemenin asıl sebebi kaşıntının kesilmesi ile birlikte self travmanın önüne geçilmesi mümkün kılınmıştır.

CADESI-04 Skorlaması

Sağaltım öncesi 49-171 aralığında belirlenen CADESI-04 skorları aprepitant ile kısa dönem sağaltım sonrası 72. saatin sonunda 26-81 aralığında belirlendi, yararlanıldı.

Polychex Alerjen Spesifik -in vitro Ig E Analizi

Polychex in vitro alerjen spesifik test ile 8 olgunun tamamında en az bir alerjene karşı orta ya da şiddetli seviyede IgE reaksiyonu belirlendi. Sekiz olgunun 2'sinde 16 farklı alerjene karşı, 3'ünde 7'den fazla ve farklı alerjene karşı reaksiyon gözlemlendi. Diğer 3 olgudan her birinde farklı alejenlere karşı IgE reaksiyonu pozitif. Yaygın karşılaşılan alerjen tipleri olarak depo akarları (*Tyrophagus* (n=5) ve *Acarus siro* (n=4)) ile nadiren karşılaşılan alerjenler [kuzu kulağı (sorrel) (n=3) ve adi pelin otu (*mugwort*) (n=4)] dikkati çekti.

TARTIŞMA

Aprepitant, NK1 reseptörlerinin selektif, yüksek afiniteli bir antagonistidir; serotonin, dopamin ve kortikosteroid reseptörleri için afinitesi yoktur veya çok azdır (He ve ark., 2017). Aprepitantın ana antipruritik etkisi, P maddesini antagonize ederek ortaya çıkar. P maddesi deride pruritusun indüksiyonunda ve korunmasında büyük rol oynayan (Prignano ve ark., 2009; Santini ve ark., 2012; Tattersall ve ark., 1996; Yosipovitch ve ark., 2000, 2002), santral sinir sistemi ile immün hücrelerde, kutanöz keratinositlerde ve mast hücrelerde eksprese edilen NK1 reseptörüne tercihen bağlanan kısa



Resim 6. Kaşıntı skoru 8 olan ve arka sol bacağına ısırıldığı belirtilen olgumuzda aprepitant uygulamasından hemen önce akut eritem, alopesi. Olguda 72. saat kaşıntı skoru 1 olarak belirlendi.

bir nöropeptit özelliği taşımaktadır (Wallengren, 2005). Kaşıntılı deri bozukluklarında keratinositlerde NK1 reseptörü ekspresyonunda bir artış olduğu bildirilmektedir (Huh ve ark., 2016). P maddesi derideki keratinositler, fibroblastlar ve mast hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlandıktan sonra, interferon-P, IL-1, IL-8, histamin, lökotrien B4, prostaglandin D2 ve vasküler endotel büyüme faktöründe dahil olmak üzere çeşitli enflamatuar faktörlerin salgılanmasını uyarır. Bu klinik olarak eritem, ödem ve kaşıntı olarak ortaya çıkan damarların ve nörojenik inflamasyonun giderilmesini sağlayabilir (Wallengren, 2005). Bunu destekler mahiyette bu çalışma kapsamında alınan 8 olgunun tamamında ADile ilişkide lezyonlarda kısa sürede gerileme tespit edilmesi, kaşıntının seyrindeki azalma ile eritem ve ödemde gerileme belirgindi.

Kronik pruritus, çeşitli dermatolojik durumlar ve sistemik hastalıklar ile ilişkili ve bazı vakalarda bilinen bir temel rahatsızlık ile ilişkili yaygın bir semptomdur. Kronik pruritus , klinik sunum (örneğin; hastalıklı/yanısal veya normal/ yanısal deri ve ikincil abraziv lezyonlarının varlığı) ve altta yatan nedene (örneğin; dermatolojik, sistemik, nörolojik, psikojenik/psikosomatik, karışık veya saptanmamış menşeli) göre sınıflandırılır (Ferrer ve ark., 1999). Bu çalışmada tüm ADli olgularda kaşıntının hastalık aktivitesi ile ilişkide olduğu gerek dermatolojik gerekse gastroenterolojik tabanlı değerlendirilmesi gerekliliği öne sürülebilir.

Sağaltımda geleneksel uygulamalar çoğu zaman yetersiz

kaldığından, kronik pruritus hem olgular hem de sahipleri için rahatsızlık yaratabilir ve sık sık kronik ağrı ile karşılaştırılabilir düzeyde yaşam kalitesinde düşüşe neden olabilir (Patel & Lindley, 2003). Genel popülasyonda yaşam boyu kronik pruritus prevalansının insanlarda %22-26 olduğu, yani yaklaşık dört kişiden birinde görüldüğü tahmin edilmektedir (Bergström ve ark., 2004; Keller ve ark., 2006). İnsidens verileri, altta yatan koşullara bağlı olarak, AD'li hastaların %87'sinde ve günlük olarak sedef hastalığı olan hastaların %83-84'ünde (Booken ve ark., 1998; Kramer ve ark., 1998; Kulka ve ark., 2008), hemodiyaliz tedavisi gören hastaların %35'inde ve HIV'de kronik kaşıntı bildiren hastaların % 45'inde değişiklik göstermektedir (Ständer & Luger, 2015; Ständer ve ark., 2010). Bu çalışmada genel tahminlerin ötesinde AD tanısı konulan 8 olgunun tamamında aprepitant sağaltımına dereceli cevap veren kaşıntı mevcuttu.

İlk olarak 2003 yılında bulunan ve geliştirilerek onaylanan aprepitant, kemoterapi kaynaklı kusmanın engellenmesinde günde 3 kez kullanılması önerilen bir moleküler ajandır (Ständer ve ark., 2007). Kusma kesici etkisi dışında farklı birçok çalışma ile antiprurititik etkinliği araştırılmıştır. Değişik çalışmalar ile değişen dozlarda aprepitant uygulamalarında bulunulsa da kaşıntının genel itibarı ile yan etkiye neden olmaksızın azaldığı tespit edilmiştir (Chang ve ark., 2007; Cosgrove ve ark., 2013; Kaushik ve ark., 2014).

Kini ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada kaşıntısı mevcut bir insanda 1. günde 125 mg aprepitant ve 2. 3. ve 4. günde 80 mg uygulanmıştır. İlk uygulamadan yirmi dört saat sonra hasta pruritusunun önemli ölçüde azaldığını belirtilmiş (VAS 8 ila 4) ve antiprurititik etki 6 hafta sürmüştür. Kini ve ark. (2011) aprepitantın uzun süreli bir etki gösterdiğini bildirmiştir. Mevcut bu çalışmada kısa dönem (3 günlük) aprepitant uygulamasında bulunulmasına, dayanak teşkil etmiştir. VAS, HSKS ve DS VAS'larına ait değişimin oldukça çarpıcı ve belirgin şekilde azalma eğiliminde olduğu gösterildi. AD'li köpeklerde aprepitant uygulaması ile hasta sahipleri tarafından kayıt altına alınan kaşıntı skorları sağaltım öncesi tüm olgular bazında (0. saatte) 8-10 arasında seyrederken, sağaltım sonrası (72. saatte) 1-5 seviyeleri arasına geriledi. Yine sağaltım öncesi 49-171 aralığında belirlenen CADESI-04 skorları aprepitant ile kısa dönem sağaltım sonrası 72. saatin sonunda 26-81 aralığında

belirlendi. Tüm bu sonuçlar aprepitant sağaltım etkinliği ile ilişkilendirilebilir. Hiçbir olguda yan etki gözlemlenmedi.

Bazı çalışmalar ile ilk uygulamadan sonraki 1 ila 7 gün içerisinde aprepitant'ın antiprurititik etkisini gösterdiği ifade edilmektedir (Chang ve ark., 2007; Cosgrove ve ark., 2013; Kaushik ve ark., 2014). Pruritus açısından nüks için ortalama zaman ilk dozdan sonraki 7. hafta olmuştur (Kaushik ve ark., 2014). Aprepitant sağaltımının yan etkileri klinik çalışmalarda (Andoh ve ark., 1998; Lotts & Ständer, 2014; Santini ve ark., 2012) izlenmektedir. Depresyona karşı 8 haftaya kadar 300 mg oral aprepitant alan toplam 2739 hastada, aprepitant ve plasebo arasındaki advers olaylarda anlamlı bir fark bulunmamış ve aprepitantın uzun bir süre boyunca genellikle iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (sekiz haftaya kadar) (Keller ve ark., 2006). Bu çalışmada kısa dönem aprepitant uygulamasında bulunulmuş, herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır. Bu noktadan hareketle uzun dönem (3 günden daha fazla) deneme ile olası yan etkiler araştırılabilir.

Kemoterapinin neden olduğu mide bulantısı, kusma vb. klinik tablolarda, NK1 reseptör antagonisti olan aprepitant sağaltımı destekleyebilir (He ve ark., 2017). NK1 reseptör antagonistlerinin, P maddesi tarafından aktivasyonlarının bloke edilerek, sorumlu beyin bölgelerine bağlandıkları ve bu sayede kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önlemek için merkezi olarak hareket ettikleri gösterilmiştir (Scholzen ve ark., 1998). Bu nedenle, NK1 reseptör antagonizmasının beyinin, kaşıntı işlemlerinden sorumlu bölgelerindeki benzer bir etkisinin, etkili antiprurititik sağaltım ile sonuçlanması olasıdır. Klinik öncesi çalışmalar (Almeida ve ark., 2004; Archer ve ark., 2011; Frenkl ve ark., 2010), NK1R antagonistlerinin kan-beyin bariyerini (KBB) etkili bir antiemetik olarak geçmesi gerektiğini gösterdiği gibi, aynı durum antiprurititikler için en azından merkezi etkiler açısından geçerli olabilir. Özellikle kaşıntı için araştırılan yeni bir NK1R antagonisti olan aprepitantın KBB'yi geçtiği gösterilmiştir.

NK1R'nin uyarılmasının kaşıntı hissiyatı için önemli bir yol olduğuna dair kanıt olduğundan, yapılan araştırmalar (Andoh ve ark., 1998; Matterna ve ark., 2011) kaşıntı sinyalinin NK1R antagonizması yoluyla bloke edilmesinin kaşıntı sinyalini bozabileceğini ve kaşıntıyı azaltabileceğini göstermektedir. Prurigo nodularisli (PN) 13 hasta da dahil olmak üzere,

refrakterik kronik pruritus hastalarında (n = 20) yapılan çalışmada, aprepitantın kaşıntı yoğunluğunda belirgin bir azalmaya neden olduğunu bildirilmektedir (VAS başlangıçta: 8.4, tedaviden sonra:4.9 puan) (Matterne ve ark., 2011). Bu çalışmada DS VAS'ın saatlere göre yansıması çalışma öncesi 6-10 arasından aprepitant uygulaması sonrası 1-4 arasında, anlamlı düşüşe neden olmuştur. Bu durum aprepitantın etkinliği ile ilişkilendirilebilir.

SONUÇ

AD'li köpeklerde oluşagelen pruritus hem dermatokozmetik hem de iritan etkileri ile ciddi problemlere yol açmaktadır. Kliniklere bu yönü ile getirilen köpeklerin sahipleri ivedilikle sorunun çözümüne yönelik talepte bulunsa da, pruritusu terine çevirmek her zaman kolay olmamaktadır. Bu çalışmada AD'li 8 köpekte elde edilen sonuçlar aprepitant'ın çözüme katkı sunabileceğine dair klinik katkı sunabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

ETİK BEYAN

Bu çalışma 'Helsinki deklarasyonu' prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Kaidesine uygun olarak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 21.12.2023 tarih ve 64583101/2023/165 numaralı etik onam belgesi ile gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Almeida TA, Rojo J, Nieto PM, Pinto FM, Hernandez M, Martin JA. (2004). Tachykinins and tachykinin receptors: Structure and activity relationships. *Curr Med Chem*, 11(15): 2045-2081.
- Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y. (1998). Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 286(3): 1140-1145.
- Archer TM, Fellman CL, Stokes JV, Pinchuk LM, Lunsford KV, Evans TE. (2011). Pharmacodynamic monitoring of canine T-cell cytokine responses to oral cyclosporine. *J Vet Intern Med*, 25(6): 1391-1397.

Aziz F. (2012). Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*, 1: 130-136.

Bergström M, Hargreaves RJ, Burns HD, Goldberg MR, Sciberras D, Reiss TF, O'Neill BP, Howard JR, Petty KJ, Hamacher K, Syvönen S, Eskola O, Solin O, Majumdar AK, Constanzer ML, Bradstreet TE, Gargano C, Hoffmann K, Sadeh J, de Paulis T, Williams W, Hill RG, Maier DL, Stemp G, Wyman PA, McLean S, Wilson S, Wan H, Rigby AJ, Crossman DC, Porter RA, Bock MG, McCleverty D, Rance MJ, Rupniak NMJ, Owen SJ, Swain CJ, Davies DE, Hargreaves RJ. (2004). Human positron emission tomography studies of brain neurokinin 1 receptor occupancy by aprepitant. *Biol Psychiatry*, 55(10): 1007-1012.

Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. (2011). Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 164(3): 665-667.

Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. (2007). Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol*, 156(6): 1272-1277.

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Dawes S, Scorza A, Partridge L. (2013). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol*, 24(5): 479-e114.

DeVane CL. (2001). Substance P: a new era, a new role. *Pharmacotherapy*, 21(9): 1061-1069.

Ferrer L, Alberola J, Queralt M, Brazis P, Rabanal R, Puigdemont A. (1999). Clinical anti-inflammatory efficacy of arofyline, a new selective phosphodiesterase-4 inhibitor, in dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec*, 145(7): 191-194.

Frenkl TL, Zhu H, Reiss T, Seltzer O, Rosenberg E, Liu W, Tan JY. (2010). A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a neurokinin-1 receptor antagonist for overactive bladder. *J Urol*, 184(2): 616-622.

Gonzales AJ, Fleck TJ, Humphrey WR, Galvan BA, Aleo MM, Mahabir SP, Tena JK, Greenwood KG, McCall RB. (2016). IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet Dermatol*, 27(1): 34-e10.

He A, Alhariri JM, Sweren RJ, Kwatra MM, Kwatra SG. (2017). Aprepitant for the treatment of chronic refractory pruritus. *Biomed Res Int*, 2017(1): 4790810.

Huh JW, Jeong YI, Choi KH, Park HJ, Jue MS. (2016). Treatment for refractory pruritus using oral aprepitant. *Ann Dermatol*, 28(5): 684-685.

Kaushik SB, Cerci FB, Miracle J, Pokharel A, Chen SC, Grover CB, Thompson AR. (2014). Chronic pruritus in HIV-positive patients in the southeastern United States: Its prevalence and effect on quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 70(4): 659-664.

- Keller M, Montgomery S, Ball W, Morrison M, Snavelly D, Liu G, Hargreaves RJ, Hietala J, Lines C, Reines SA. (2006). Lack of efficacy of the substance P (neurokinin1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 59(3): 216-223.
- Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Wollstein K. (2011). The impact of pruritus on quality of life: The skin equivalent of pain. *Arch Dermatol*, 147(10): 1153-1156.
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavelly D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ. (1998). Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*, 281(5383): 1640-1645.
- Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP. (2008). Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology*, 123(3): 398-410.
- Lotts T, Ständer S. (2014). Research in practice: Substance P antagonism in chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12(7): 557-559.
- Matterne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, Loerbroks A, Weisshaar E, Soder S, Oh SK. (2011). Incidence and determinants of chronic pruritus: A population-based cohort study. *Acta Derm Venereol*, 93(5): 463-469.
- Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K. (2011). Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*, 21(5): 816-817.
- Patel L, Lindley C. (2003). Aprepitant-a novel NK1-receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother*, 4(12): 2279-2296.
- Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. (2009). Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2: 9-13.
- Santini D, Vincenzi B, Guida FM, Imperatori M, Schiavon G, Tonini G. (2012). Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol*, 13(10): 1020-1024.
- Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Anand SJ, Callahan MD. (1998). Neuropeptides in the skin: Interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol*, 7(2-3): 81-96.
- Ständer S, Luger TA. (2015). NK-1 antagonists and itch. *Pharmacol Itch*, 237-255.
- Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. (2010). Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel antipruritic strategy. *PLoS One*, 5(6): e10968.
- Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepletowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darrow U, Streit M, Metzger D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. (2007). Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*, 87(4): 291.
- Stull C, Lavery MJ, Yosipovitch G. (2016). Advances in therapeutic strategies for the treatment of pruritus. *Expert Opin Pharmacother*, 17(5): 671-687.
- Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, Pearce D, Merchant K, Macleod AM. (1996). Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology*, 35(8): 1121-1129.
- Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. (2010). Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer*, 18: 1229-1230.
- Wallengren J. (2005). Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther*, 18(4): 292-303.
- Weisshaar E. (2016a). Epidemiology of itch. *Curr Probl Dermatol*, 50: 5-10.
- Weisshaar E. (2016b). Epidemiology of uraemic itch: new data. *Eur J Pain*, 20: 32-36.
- Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. (2000). The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*, 143(5): 969-973.
- Yosipovitch G, Goon ATJ, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. (2002). Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol*, 41(4): 212-216.