


Doğal Peptid Analogu Laktoferrisin B'nin Kaşıntılı Köpeklerde Antipruritik Amaçla Kullanımı ve Epidermal Hidrasyon ile pH Üzerine Etkileri

The Use of Natural Peptide Analogue Lactoferrin B for Antipruritic Purposes in Pruritic Dogs and its Effects on pH with Epidermal Hydration

 Kerem URAL^a,
 Buğrahan Bekir YAĞCI^b,
 Hasan ERDOĞAN^a,
 Serdar PAŞA^a,
 Mehmet GÜLTEKİN^a,
 Gizem GÜL^a,
 Halil İbrahim ADAK^a,
 Elif TÜRK^a

^aİç Hastalıkları ABD,
 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
 Veteriner Fakültesi,
 Aydın, TÜRKİYE
^bİç Hastalıkları ABD,
 Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
 Kırıkkale, TÜRKİYE

Received: 11 Jun 2019

Received in revised form: 22 Aug 2019

Accepted: 02 Sep 2019

Available online: 16 Sep 2019

Correspondence:

Gizem GÜL
 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
 Veteriner Fakültesi,
 İç Hastalıkları ABD, Aydın,
 TÜRKİYE/TURKEY
 gzmvet93@hotmail.com

ÖZET Amaç: Dermatolojik rahatsızlıkların yarattıkları görsel kusurun yanı sıra hayvan sağlığı üzerine olumsuz etkileri göz önünde bulundurulursa, alerjik dermatitli köpeklerde en sık karşılaşılan bulgu olan kaşıntının giderilmesi önem arz etmektedir. Kronikleşmeye yüz tutan alerjik dermatitli köpeklerde kaşıntı ile beraber epidermal pH ve hidrasyonun bozulması (epidermal koruyucu bariyerin ortadan kalkması) komplikasyonlara neden olmaktadır. Hasta sahipleri en az köpekleri kadar kaşıntıdan ve lezyonların doğal görünümünden rahatsız olmaktadır. Etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde kaşıntı; dermatolojik, nörolojik, psikojenik, sistemik, karışık veyahutta bilinmeyen sebeplere göre sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada, doğal peptid analogu laktoferrisin B'nin kaşıntılı köpeklerde antipruritik amaçla kullanımı ve epidermal hidrasyon ile pH üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Olgularımızda kaşıntının skorlanması için geliştirilmiş (adapte edilmiş) gözlemsel analog ölçek (cetvel) kullanıldı. **Bulgular ve Sonuç:** Callegari Soft Plus korneometre analizi kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmada, karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, kaşıntı skoruna ilişkin ortanca (aralık) değerleri sağaltım öncesinde 8 (5-10), tedavi sonrasında ise 2 (0-4) olarak belirlendi ($p<0,001$). Diğer yandan (ortalama±standart sapma) sağaltım öncesi ve sonrası epidermal pH ($4,4\pm 0,4$ vs. $5,4\pm 0,2$; $p<0,001$) ile hidrasyon değerleri ($21,3\pm 11,6$ $94,0\pm 9,5$; $p<0,001$) açısından belirgin istatistiksel farklılıklar saptanması laktoferrisin B'nin etkinliği ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak, doğal peptid analogu laktoferrisin B'nin kaşıntılı köpeklerde antipruritik etkinliğinin yüksek olduğu ve epidermal hidrasyon ile pH üzerine de tamir edici, düzenleyici (böylelikle epidermal bariyerin fonksiyonel bütünlüğünü sağlayıcı ve düzenleyici) etkiler sağlayabileceği rahatlıkla öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Laktoferrisin b; pH; hidrasyon; deri

ABSTRACT Objective: In view of the negative effects on animal health beyond the cosmetic defect caused by dermatological diseases, it is important to remove the most common finding in dogs with allergic dermatitis. Epidermal pH and degradation of the hydration (removal of the epidermal protective barrier) cause complications in dogs with chronic allergic dermatitis. Patient owners suffer from at least as small dogs as itching and natural appearance of the lesions. From an etiological point of view, itching might be classified in dermatological, neurological, psychogenic, systemic, mixed or unknown reasons. In this study, the effects of natural peptide lactoferricin on antipruritic purposes and epidermal hydration were investigated. **Material and Methods:** In our cases, an observational analog scale (ruler) which was adapted for scoring the itch was used. **Results and Conclusion:** The median (range) values of the pruritus score were determined as 8 (5-10) before treatment and 2 (0-4) after treatment when compared with Callegari Soft Plus corneometer analysis ($p<0,001$). On the other hand (mean±standard deviation) epidermal pH before and after treatment ($4,4\pm 0,4$ vs. $5,4\pm 0,2$; $p<0,001$) and hydration values ($21,3\pm 11,6$ $94,0\pm 9,5$; Significant statistical differences in $p<0,001$) can be correlated with the efficacy of lactoferricin. As a result, it can easily be argued that natural peptide analogue lactoferricin can have antipruritic activity in pruritic dogs and can provide repairing and regulating effects on the epidermal hydration and pH (thus providing the functional integrity of the epidermal barrier).

Keywords: Lactoferricin b; pH; hydration; skin

Tarafımızca kliniklerde en sıklıkla karşılaşılan ve genel itibarıyla dermatolojik bozukluklar ile ilişkide bulunan kaşıntı; kaşınılan anatomik lokalizasyonda kaşınma hissiyatı uyandıran (hayvanlarda tetikleyen) ve bunun engellenmesine yönelik ortaya çıkabilen, dermatolojik ya da başka sistemik hastalıkların bir çeşidiyle ilişkili istenmeyen bir duygu

durumu olarak tanımlanmaktadır.¹⁻⁶ Kaşıntı, fizyolojik bir algı olarak ortaya çıkan, fiziki/ mekaniksel uyarılarla ya da ağrıyla beraber epidermal duyuşal nöronal ağda gerçekleşen bir duruma neden olmaktadır.⁷ Basit klinik tanımlama ile akut (henüz yeni beliren kaşınma duyuşunun olduğu alanda şekillenerek, kısa müddette pruritik davranış ile bastırılabilir) ve kronik (ortaya çıkışında birbirinden çok farklı etiyolojik nedenler mevcuttur) olabilmektedir.⁸⁻¹⁰ Buraya kadar genel bilgiler özetinde verilen kaşıntının özelinde, veteriner hekimliği alanına yönelik bir derleme makalesi mevcuttur.¹⁰

Bu çalışmada, mekanik yaklaşım ile köpeklerde kaşıntının derinine irdelenmesi amaçlanmıştır.¹⁰

Kaşıntının bu ilginç ve anatomik ya da moleküler şekline rağmen, alerjik dermatit ya da atopi ve benzeri hastalıklarla ilişkisi öteden beri iyi bilinmektedir. Kliniklere getirilen köpeklerin %20'sinde kaşıntı ile karşılaşmaktadır.⁹ Sorun çözülemediğinde problem listesi büyümekte, hasta olgular kendilerini travmatize ederek zaman zaman klinik gözlemlerimize göre, önce yalanma sonra ısırma davranışı kaşıntının komplikasyonları olarak erkenden belirlemektedir. Köpeklerde kaşıntı dermatolojik, sistemik, nörolojik, psikolojik, çeşitli hastalıkların bir arada bulunması ve diğer sebeplerden kaynaklı çeşitli etiyolojilere bağlı oluşmaktadır (Tablo 1).¹⁰

Bu çalışmada, kaşıntısı olan köpeklerde doğal peptid analogu laktoferrisin B'nin alerjik dermatitli

köpeklerde antipuritik amaçla kullanımı ile etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

OLGU SEÇİMİ VE TEŞHİSE YÖNELME

Geriye dönük olarak anamnez, kayıt formu, skorlama (lezyonlara yönelik), serum biyokimyasal ile hematolojik analizler, Polycheck alerji testi [in vitro alerjen spesifik immünglobin (Ig) E tayini] vb. tüm bulguları toplanarak değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya katılması planlanan köpekler (hasta sahibi bilgi onam formu ve gönüllülük esasına dayalı olarak) a) Willemse'nin kriterlerine uygunluk, b) Benzer hastalık tablosuna neden olabilecek paraziter dermatozlar ya da primer bakteriyel enfeksiyon gibi tüm nedenler ekarte edildikten sonra, c) Atopinin dışlanması (CADESI-03 skorlaması, Favrot kriterleri), d) Altı haftanın üzerinde gıda eliminasyon diyeti (hasta sahibinin tercihine göre evde pişen gıdalar ya da alternatif olarak ticari hipoallerjenik diyet) yönünden değerlendirmeye tabi tutulmuştur.¹¹⁻¹³ Gıda alerjisi tanısı gıda eliminasyon diyetine rağmen klinik bulguları nüks eden ya da değişmeyen (10/18) olgular arasından seçilmiştir.

TABLO 1: Kaşıntının haritası (Olivry ve Baeumer, 2017).

Kaşıntının olası sebepleri	Etiyolojide rol oynayan etmenler
I. Dermatolojik:	Örneğin; ektoparazitler (örneğin; uyuz, pireler vb.); alerji (örneğin; atopik dermatit, ürtiker, pire alerjisi dermatiti vb.); enfeksiyonlar (stafilokok folikülit, Malassezia dermatiti vb.); neoplastik (örneğin; epiteliyopropik T hücreli lenfoma, mast hücreli tümör vb.)
II. Sistemik	"Deriden başka organ hastalıklarından" kaynaklanan
III. Nörolojik	"Merkezi ya da periferik sinir sisteminin hastalıkları ya da bozukluklarından" kaynaklanan, örneğin; syringomyelia (Chiari benzeri malformasyon), akral sıtma sendromu vb.
IV. Psikojenik-psikosomatik	Örneğin; akral lick dermatit, kuyruğunu takip etme vb. durumlar
V. Çeşitli hastalıkların bir arada bulunması:	Örneğin; stafilokok folikülit ve benzeri atopik dermatit
VI. Diğer:	(kökeni belirsiz)

CALLEGARI SOFT PLUS CİHAZI İLE KORNEOMETRİK ANALİZLER

Hidrasyon Ölçümü

Callegari Soft Plus korneometrik cihaz ile hidrasyon ölçüm prensipleri **Tablo 2**'de, korneometrik analizler **Resim 1**'de anlatılmış ve gösterilmiştir.

Cihazın kullanımı ile ölçümü “on” tuşuna basılarak başlatıldı. “On” düğmesine basmadan önce prob deriye yerleştirilmedi. Prob deri üzerine tüsüz bir alana yerleştirildi. Tüm sensörün cilt ile temas hâlinde olduğundan emin olunduktan sonra, ucu, ölçüm bitene kadar basınç sabit şekilde korunarak aşağıya doğru deriye temas ettirildi. Ölçüm tamamlandıktan sonra prob deriden geri çekildi ve bir sonraki aşamaya geçildi. Sonuç ekranında numerik değer görülür görülmez ekran çıktısı yazdırılarak, bilgisayarda excel dosyası olarak kaydedildi. Epidermal pH ölçümüne ilişkin yöntem verileri **Resim 2** ve **Tablo 3**'te görülmektedir.

TABLO 2: Hidrasyon analizine ait ölçüm prensibi ile koşullar.

Ölçüm prensibi	Kapasitif yöntem
Alan	0-10 c.u. (geleneksel birimler)
Çözüm	1 u.c
Hassasiyet	±%5
Açıklama	Ucu üzerinde bir sensör ile ABS kalem
Boyutlar	160 (l) x 33 (w) X 25 (h) mm
Ağırlık	50 g
Çalışma koşulları sıcaklık	Sıcaklık 15- 35°C



RESİM 1: Epidermal hidrasyon analizi (olgu no: 2).



RESİM 2: Olguda çene altı epidermal pH ölçümü (olgu no: 2).

TABLO 3: Epidermal pH ölçümüne ilişkin yöntem verileri.

Ölçme prensibi	Çift hücreli elektrod
Ölçüm aralığı	2-12
Çözünürlük	0,1
Hassasiyet	±% 1
Açıklama	Şarj edilebilir elektrot
Ağırlık	50 g
Boyutlar	160 (l)x33 (w)X25 (h) mm
Çalışma koşulları	Sıcaklık 15±35°C; maksimum bağıl nem %80 (yoğunlaştırılmamış)

Cihazın kullanımı ile ölçümü probun köpek derisi üzerine yerleştirildikten sonra “açık” düğmesine basılarak başlatıldı. Prob depolama sıvısından çıkarıldı ve ilk ölçüm yapılmadan hemen önce distile suda durulandı. Prob deride lezyonel bölge üzerinde basılı tutularak ölçüm tamamlandı. Ucu distile suda durularak; elektrod bir sonraki aşamaya geçmeden önce saklama sıvısına konuldu. Ölçüm tamamlandıktan sonra prob deriden geri çekildi ve bir sonraki aşamaya geçildi. Sonuç ekranında numerik değer görülür görülmez ekran çıktısı yazdırılarak kaydedildi.

Kaşıntıya Yönelik Skoring

Olgularımızda kaşıntının skorlanması için geliştirilmiş (adapte edilmiş) gözlemsel analog ölçek (cetvel) kullanıldı.¹⁴ On cm uzunluğunda ve

her 2 cm'de bir kelime tanımlamaları içeren ölçek kullanıldı (Şekil 3).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

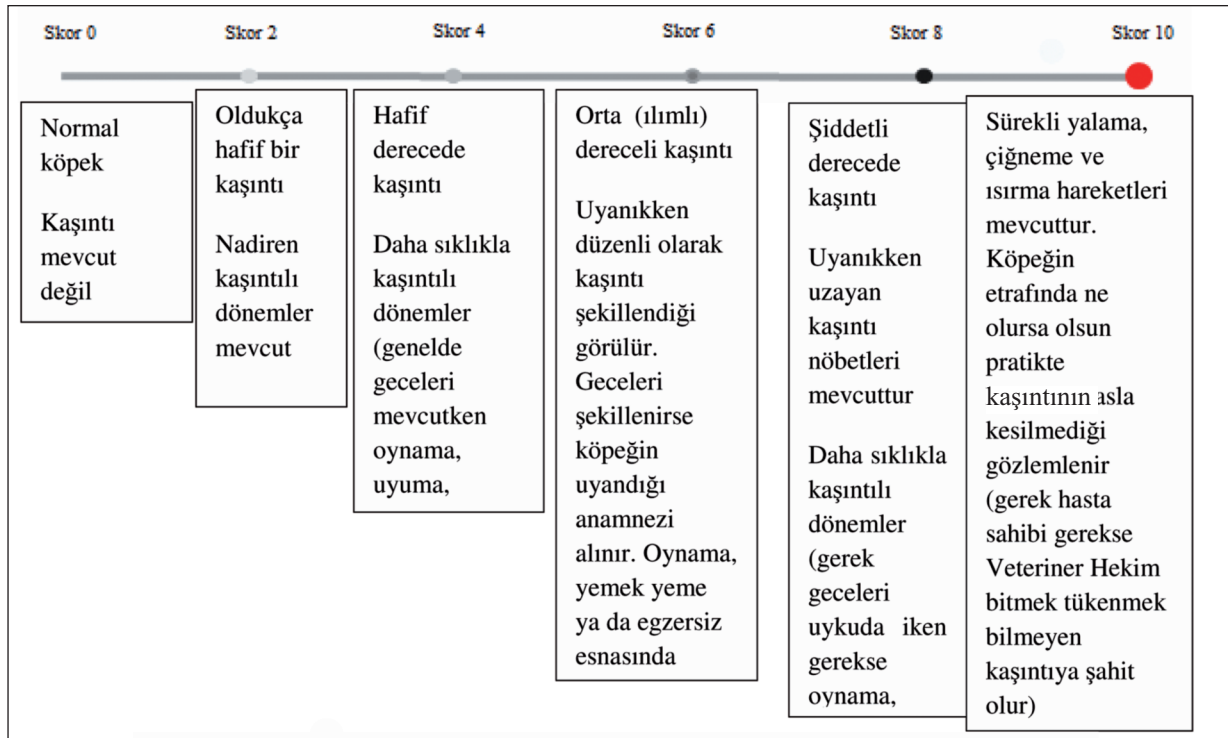
Ortalama ve standart sapma değerleri tanımlayıcı istatistiksel analizler ile elde edildi. Hidrasyon ve pH değerlerinin ilk ölçüm, 5 dk, 20 dk ve 30 dk sonraki ölçüm sonuçları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde SPSS 15,0 paket programından yararlanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HİDRASYON ANALİZLERİ

Olgulara ait epidermal hidrasyon ölçümleri ile sonuçları Tablo 4'te görülmektedir. Hidrasyon ve pH değerlerine analizler Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir. Alerjik dermatitli olgumuzda (olgu no: 7) lezyonel bölgelerden epidermal pH ölçümleri Resim 3'te görülmektedir. Ölçümlere ait ortalama değerler alınarak istatistiksel değerlendirmeye dâhil edildi.

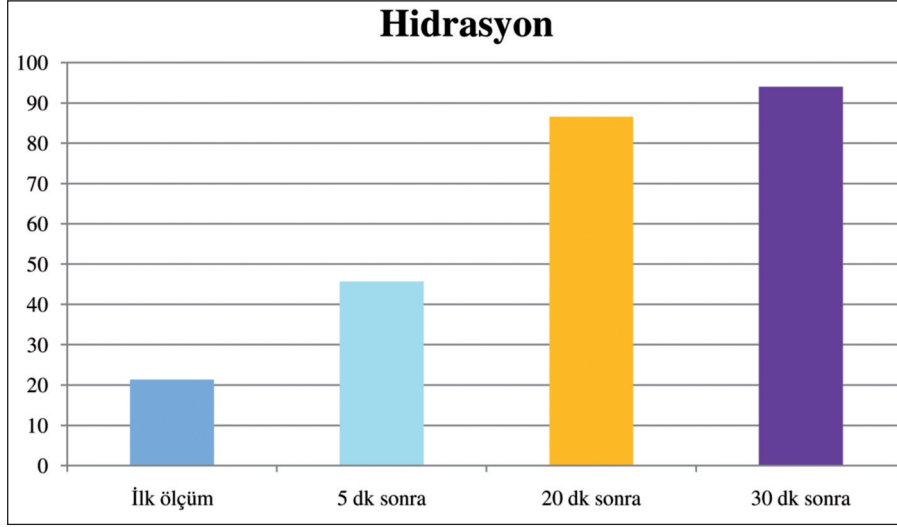
Hasta olgularımızda sırasıyla ilk ölçüm (herhangi bir uygulamada bulunulmadan hemen



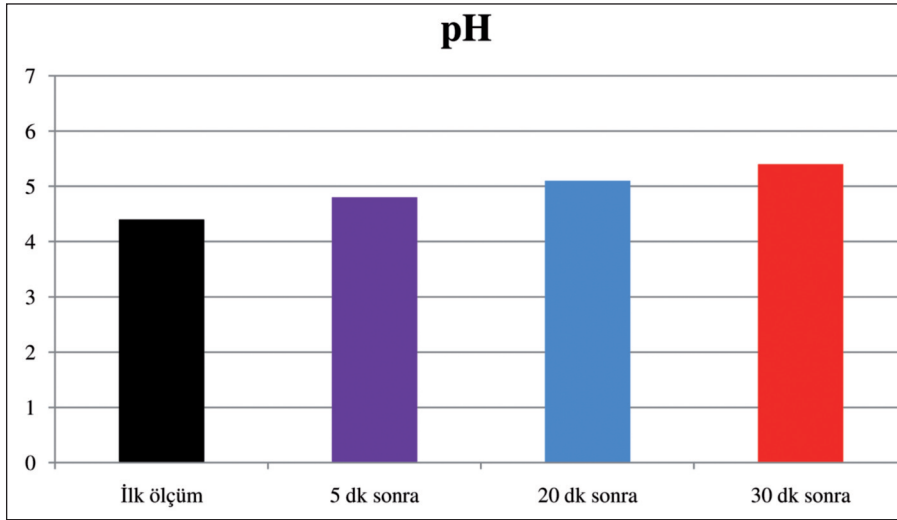
ŞEKİL 3: Kaşıntı cetveli ilgili literatürden (Cosgrove ve ark., 2013) modifiye edilmiştir.

TABLO 4: Callegari Soft Plus korneometrik analiz cihazı ile gerçekleştirilen epidermal hidrasyon analizleri.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10	Ortalama
Hidrasyon (ilk ölçüm)	35,4	32,6	27,6	31,3	4	21	25	7,0	23	6,1	21,3±11,6
Hidrasyon (5 dk sonra)	100	88,5	21,8	48,0	18	26	25	11	100	19	45,7±36,2
Hidrasyon (20 dk sonra)	100	88	78,6	46,3	89	100	75	90	100	100	86,6±16,8
Hidrasyon (30 dk sonra)	100	88	98	70,0	89	100	97	98	100	100	94,0±9,5
p											0,001



ŞEKİL 1: Hidrasyon değerlerine ait kutu grafiği. İlk ölçüm (0. dk) ile tekrarlayan analizler.



ŞEKİL 2: Epidermal pH değerlerine ait kutu grafiği. İlk ölçüm (0. dk) ile tekrarlayan analizler.



RESİM 3: Atopik dermatitli olgumuzda (olgu no: 7) lezyonel bölgelerden epidermal pH ölçümleri.

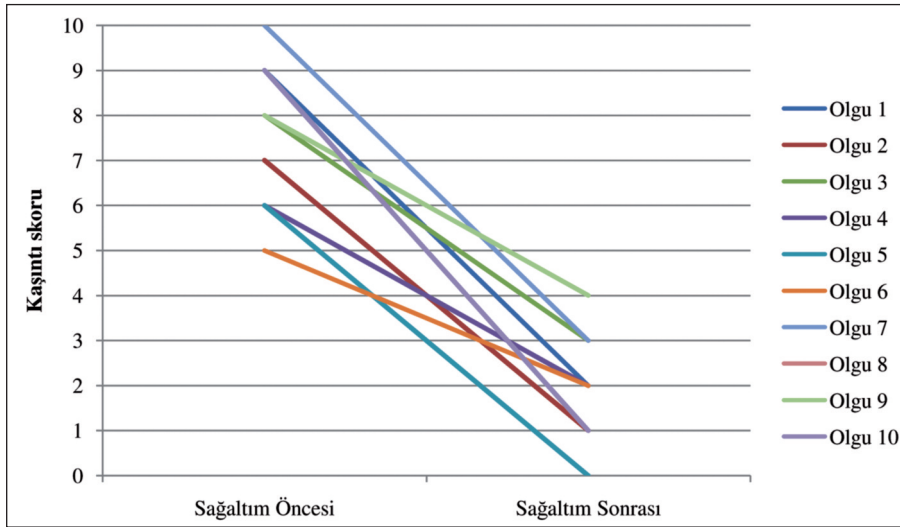
önce, 0. dk.), 5, 20 ve 30. dk'larda gerçekleştirilen epidermal pH ve hidrasyon analizleri [Tablo 4](#) ve [Tablo 5](#)'te görülmektedir.

KAŞINTI SKORLAMASI

Kaşıntı skorları sırasıyla 5, 8 ve 9 olan üç farklı olgu [Resim 4](#)'te görülmektedir. Olgularda laktoferrisin B

TABLO 5: Callegari Soft Plus korneometrik analiz cihazı ile gerçekleştirilen epidermal hidrasyon analizleri.

Olgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10	Ortalama
pH (ilk ölçüm)	4,9	4,2	4,2	3,9	4,3	4,7	5	3,8	4,9	4,7	4,4±0,4
pH (5 dk sonra)	5,2	4,7	4,4	5,4	4,6	5,4	5,1	4,1	4,9	5,1	4,8±0,4
pH (20 dk sonra)	5,2	5,0	4,6	5,4	4,9	5,4	5,3	5,5	5,2	5,2	5,1±0,2
pH (30 dk sonra)	5,3	5,5	5	5,6	5,2	6	5,4	5,7	5,5	5,5	5,4±0,2
p											0,001

**RESİM 4:** Kaşıntı skorları sırası ile (a) 5, (b) 8 ve (c) 9 olan üç farklı olgu.**ŞEKİL 4:** Olgularda laktoferrisin bb (Actea dermo losyon, Candioli®) ile sağaltım öncesi ile sonrası (30. dk) kaşıntı skorları.

(actea DERMO Losyon, Candioli Farmaceutici İtalya) ile sağaltım öncesi ile sonrası (30. dk) kaşıntı skorları Şekil 4'te görülmektedir.

Kaşıntı skorunda ilgili ortanca (aralık) değerleri sağaltım öncesinde 8 (5-10), sağaltım sonrasında ise 2 (0-4) olarak belirlendi ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Sütte mevcut proteinlerin %80 civarı kazeinler, kalan 1/5'lik kısım serum proteinleri [globüler yapıda β -laktoglobulin (%50)] ve diğerleri ile minör protein fraksiyonlarından laktoferrin vb. içermektedir.

Gerek insan gerekse hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştımlarla, serum proteinlerinden beta-laktoglobulin (vd.) ile laktoferrinin yanı sıra diğer süt proteinlerinin farklı biyolojik aktivite gösterdikleri saptanmıştır.¹⁵⁻²²

Sığır laktoferrinine ait N-terminal ucundan köken alan laktoferrisin B, 25 rezidü peptid karakteri ile vezikül komponentinde belirgin sızıntıya neden olmaksızın negatif yüklü zarlarla etkileşimde bulunmaktadır.²³ Sitoplazmik membran algılanamayan bakterilerin depolarizasyonuna neden olur, fakat membran bütünlüğü bozulmadan kalır. Laktoferrisin B ve eritromisin, *Escherichia coli*'ye karşı sinerjik olarak etki eder, bu durum antibakteriyel madde(ler)in artması veya nadir görülen bir yolun sıralı inhibisyonu ile açıklanabilir.²⁴ Bu sinerji, kısaltılmış ve süstitüe edilmiş laktoferrisin türevleri ve eritromisin arasında da gözlenmekte ve DNA sentezi ile etkileşim neticesinde meydana gelebileceği de bildirilmektedir.^{25,26} Laktoferrisin B, sitoplazmada MIC'nin altındaki konsantrasyonlarda da izlenebilmektedir. Laktoferrisin B'nin etki şekli tam olarak anlaşılammıştır, ancak Haukland ve ark.nın verileri olası bir sitoplazmik hedefi göstermektedir.²⁷ Çalışmamızda her ne kadar kapsama alanına alınmasa da, laktoferrisin B'nin muhtemel antibakteriyel etkinliği rol oynamış olabilir.

Şampuan tedavisi kaşıntılı köpeklerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu terapi formunda çift kör, plasebo kontrollü az sayıda çalışma mevcuttur. Önceden gerçekleştirilen randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, orta derecede alerjik pruritusu olan 27 köpekte klorheksidin, laktoferrin, pirokton olamin, kitosan ve esansiyel yağ asitleri içeren ticari ilaçlı bir şampuanın etkinliği değerlendirilmiştir. Bütün köpeklere anılan karışım veya plasebo olarak şampuanı ile dört hafta boyunca haftada ikişer kez topikal sağaltım uygulanır iken, kaşıntının derecesi çalışma öncesi ve sonrasında günlük olarak görsel analog skala kullanılarak hasta sahipleri tarafından değerlendirilmiştir. Kaşıntının hem karışım hem de plasebo ile belirgin şekilde azaldığı (anlamli fark olmadan) belirlenmiştir.²⁸ Benzer olarak,

çalışmamızda, sağaltım amacıyla laktoferrisin B içeren preparat kullanılmış, antipruritik ve epidermal hidrasyon ile pH üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucu karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, kaşıntı skoruna ilişkin ortanca (aralık) değerleri sağaltım öncesinde 8 (5-10), tedavi sonrasında ise 2 (0-4) olarak belirlenmiştir (p<0,001). Diğer yandan (ortalama±standart sapma) sağaltım öncesi ve sonrası epidermal pH (4,4±0,4 vs. 5,4±0,2; p<0,001) ile hidrasyon değerleri (21,3±11,6 94,0±9,5; p<0,001) açısından belirgin istatistiksel farklılıklar saptanması laktoferrisinin etkinliği ile ilişkilendirilebilmektedir.

Çoğu antimikrobiyal peptid, amfiyotik, katyonik bir yapıya sahiptir ve duyarlı bakterilerin sitoplazmik membranı üzerindeki bir etki ana etki şekli olarak kabul edilmiştir. Hüresel fonksiyonların DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak inhibisyonunu ve DNA ve/veya protein sentezinin inhibisyonunu içeren diğer mekanizmalar bildirilmiştir. Sığır laktoferrinden türetilmiş bir katyonik peptid olan laktoferrisin B (Lfcin B), yavaş inhibe edici ve bakterisit aktivite sergiler ve olası bir hücre içi hedefi belirten duyarlı bakterileri lize etmez. Bu çalışmada, radyoaktif öncüllerin DNA içine dâhil edilmesi, Lfcin B'nin bakterilerde makromoleküler sentez üzerindeki etkilerini göstermek için RNA ve proteinler kullanılmıştır. *E. coli* UC 6782'de Lfcin B, protein ve RNA sentezinde bir başlangıç artışı ve DNA sentezinde bir düşüşe neden olmaktadır. On dk sonra, protein ve RNA sentezi önemli ölçüde azalır iken DNA sentezi artmaktadır. Bununla birlikte, *Bacillus subtilis*'te makromoleküllerin tüm sentezi en az 20 dk boyunca inhibe edilmektedir. Yirmi dk sonra RNA sentezi artmaktadır. Burada sunulan sonuçlar, Lfcin B'nin bakteriyel hücreleri öldürmek için yeterli olmayan konsantrasyonlarda, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilerde radyoaktif öncüllerin makromoleküllere eklenmesini önlediğini göstermektedir.

Laktoferrisinin bir başka etkin rolü, DNA'ya bağlanma özelliğinden kaynaklanan immünomodölatör rolü olabilmektedir. Bakterilerin bölünmesi ya da ölümü sırasında salgılanan çeşitli moleküller bağışıklık tepkisine neden olmakta,

böylelikle yangısal yanıt şekillenmektedir.²⁹ Gerek laktoferrisin B gerekse laktoferrisin H'nin endotoksinlere olan afinitesinin yanında, antiinflamatuar etkileri bulunmaktadır.^{30,31} Tüm bunların yanı sıra, laktoferrisin B metilatlanmamış CpG içeren oligonükleotidlere bağlanarak bu moleküllerin nötralizasyonuna, böylelikle gerek mononükleer hücrelerin aktivasyonunu gerekse intörlökin (IL) ve tümör nekrozan faktör alfa gibi sitokinlerin sonuç olarak salınımını engelleyerek yangıyı baskılamaktadır.³² Bir başka dikkat çekici bulgu, yangı sırasında hâlihazırda salınmış olan IL-6'nın baskılanması ile yangının kontrol altına alınmasıdır.³³

Köpeklerde önemli bir deri rahatsızlığı olan atopik dermatitte, Th2'ye karşı Th1 yanıtının irdelenmesi için yüksek IgE cevabı oluşturulan Beagle ırkında atopi yama testi yapılmış; hastalığın akut ile kronik fazları birbirlerinden ayırt edilmiştir. Th2 sitokinleri baz alındığında, IL-6 ve IL-13 seviyelerinin hastalık aktivitesine ilişkin olarak 24 saat içerisinde arttığı gözlemlenmiştir.³⁴ Yangı sırasında hâlihazırda salınmış olan ilaveten Lfcin B2'nin aynı zamanda klasik komplement yolağında yangısal yanıtı inhibe etmektedir.³⁵ Kronikleşmiş ve etiyojisi karanlıkta kalmış olan prurigo nodularisli insanlarda, sağlıklı kontrollere oranla artmış olan IL-6 ile azalan serotonin seviyeleri saptanmıştır.³⁶

Gerek immün sistem gerekse serotoninin kaşıntıda rolü bulunmaktadır.^{37,38} İnflamatuar yanıtta merkezi rolü olan IL-6, pruritustan etkilenen insanlarda lezyonel bölgelere ait dermal sinir fiberlerinde lokalize olmaktadır.³⁹ IL-6 artışı tüm bu yönleri ile insanlara benzer şekilde, köpeklerde de kaşıntıdan sorumlu tutulabilmektedir.

SONUÇ

Bütün bahsedilenler doğrultusunda, laktoferrisin B, IL-6 seviyelerini azaltarak kaşıntının bu çalışma

kapsamına alınan köpeklerde (bütçe kısıtlılığı nedeni ile çalışmamızda sitokin tayini yapılamadığından, net olarak ortaya konulmasa da) öne sürülen hipotez ile giderilmesine yardımcı olmuş olabilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Tasarım:** Kerem Ural; **Denetleme/Danışmanlık:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Analiz ve/veya Yorum:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Kaynak Taraması:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Makalenin Yazımı:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Eleştirel İnceleme:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk; **Malzemeler:** Kerem Ural, Buğrahan Bekir Yağcı, Hasan Erdoğan, Serdar Paşa, Mehmet Gültekin, Gizem Gül, Halil İbrahim Adak, Elif Türk.

KAYNAKLAR

1. Spradley JM, Davoodi A, Carstens MI, Carstens E. Effects of acute stressors on itch-and pain-related behaviors in rats. *Pain*. 2012;153(9):1890-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Andoh T, Gotoh Y, Kuraishi Y. Milnacipran inhibits itch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(2):199-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M. Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. *J Neurophysiol*. 2010;104(1):271-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Helmchen C, Palzer C, Münte TM, Anders S, Sprenger A. Itch relief by mirror scratching. A psychophysical study. *PLoS One*. 2013;8(12):e82756. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Kim K. Neuroimmunological mechanism of pruritus in atopic dermatitis focused on the role of serotonin. *Biomol Ther (Seoul)*. 2012;20(6):506-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(2):64-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol*. 2011;22(2):121-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci*. 2010;33(12):550-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Hill PB, Lo A, Eden CA, Huntley S, Morey V, Ramsey S, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec*. 2006;158(16):533-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Olivry T, Baeumer W. Treatment of itch in dogs: a mechanistic approach. *Vet Dermatol*. 2017;8:63-70. [[Crossref](#)]
11. Willemsse T. BSAVA Education Committee Commissioned article: Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract*. 1986;27(11):771-8. [[Crossref](#)]
12. Ural K. Köpeklerde Paraziter Dermatolozi; Veteriner İç Hastalıklarında Olgulardan Edindiğimiz Dersler. 1. Baskı. Ankara: Uzerler Matbaacılık Sanayi Ltd Şti; 2014.
13. Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rüfenacht S, et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol*. 2008;19(3):150-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, et al. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2013;24(5):479-e114. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. McIntosh GH, Royle PJ, Le Leu RK, Regester GO, Johnson MA, Grinstead RL, et al. Whey proteins as functional food ingredients? *Int Dairy J*. 1998;8(5-6):425-34. [[Crossref](#)]
16. Özen AE, Kılıç M. [Functional properties of serum proteins obtained from whey]. *Electronic Journal of Food Technologies*. 2007;3:45-9.
17. Meisel H, Schlimme E. Bioactive peptides derived from milk proteins: ingredients of functional foods? *Kiel Milchwirtsch Forschungsber*. 1996;48:343-57.
18. Korhonen H, Pihlanto-Leppälä A, Rantamäki P, Tupasela T. Impact of processing on bioactive proteins and peptides. *Trends Food Sci Technol*. 1998;9(8-9):307-19. [[Crossref](#)]
19. Shah NP. Effects of milk-derived bioactives: an overview. *Br J Nutr*. 2000;84 Suppl 1:3-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Pihlanto-Leppälä A, Koskinen P, Piilola K, Tupasela T, Korhonen H. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: concentration and characterization of active peptides. *J Dairy Res*. 2000;67(1):53-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Lee YM, Skurk T, Hennig M, Hauner H. Effect of a milk drink supplemented with whey peptides on blood pressure in patients with mild hypertension. *Eur J Nutr*. 2007;46(1):21-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Karagözlü C, Bayarar M. [The functional properties of whey protein and their health effects]. *Ege Üniv Ziraat Fak Derg*. 2004;41(2):197-207.
23. Matsuzaki K, Harada M, Handa T, Funakoshi S, Fujii N, Yajima H, et al. Meaginin 1-induced leakage of entrapped calcein out of negatively-charged lipid vesicles. *Biochim Biophys Acta*. 1989;981(1):130-4. [[Crossref](#)]
24. Fujii G, Selsted ME, Eisenberg D. Defensins promote fusion and lysis of negatively charged membranes. *Protein Sci*. 1993;2(8):1301-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Gant VA, Warnes G, Phillips I, Savidge GF. The application of flow cytometry to the study of bacterial responses to antibiotics. *J Med Microbiol*. 1993;39(2):147-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Sheppard FC, Mason DJ, Bloomfield SF, Gant VA. Flow cytometric analysis of chlorhexidine action. *FEMS Microbiol Lett*. 1997;154(2):283-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Haukland HH, Ulvatne H, Sandvik K, Vorland LH. The antimicrobial peptides lactoferricin B and magainin 2 cross over the bacterial cytoplasmic membrane and reside in the cytoplasm. *FEBS Lett*. 2001;508(3):389-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Schilling J, Mueller RS. Double-blinded, placebo-controlled study to evaluate an antipruritic shampoo for dogs with allergic pruritus. *Vet Rec*. 2012;171(4):97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Kreig AM, Yi AK, Matson S, Waldschmidt TJ, Bishop GA, Teasdale R, et al. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature*. 1995;374(6522):546-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Yamauchi K, Tomita M, Giehl TJ, Ellison RT 3rd. Antibacterial activity of lactoferrin and a pepsin-derived lactoferrin peptide fragment. *Infect Immun*. 1993;61(2):719-28. [[PubMed](#)]
31. Chapple DS, Mason DJ, Joannou CL, Odell EW, Gant V, Evans RW. Structure-function relationship of antibacterial synthetic peptides homologous to a helical surface region on human lactoferrin against *Escherichia coli* serotype O111. *Infect Immun*. 1998;66(6):2434-40. [[PubMed](#)]
32. Beutler B, Cerami A. Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: a common mediator. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:505-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Mattsby-Baltzer I, Roseanu A, Motas C, Elverfors J, Engberg I, Hanson LA. Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin-induced interleukin-6 response in human monocytic cells. *Pediatr Res*. 1996;40(2):257-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high IgE beagles. *Vet Dermatol*. 2006;17(2):111-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

35. Samuelsen Ø, Haukland HH, Ulvatne H, Vorland LH. Anti-complement effects of lactoferrin-derived peptides. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;41(2):141-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Konda D, Chandrashekar L, Rajappa M, Kattimani S, Thappa DM, Ananthanarayanan PH. Serotonin and interleukin-6: association with pruritus severity, sleep quality and depression severity in Prurigo Nodularis. *Asian J Psychiatr.* 2015;17:24-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepletowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 2003;96(1):7-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Kasperska-Zajac A, Jasinska T, Grzanka A, Kowalik-Sztylec A. Markers of systemic inflammation in delayed pressure urticaria. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):309-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Nordlind K, Chin LB, Ahmed AA, Brakenhoff J, Theodorsson E, Lidén S. Immunohistochemical localization of interleukin-6-like immunoreactivity to peripheral nerve-like structure in normal and inflamed human skin. *Arch Dermatol Res.* 1996;288(8):431-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]