

Köpek ve Kedilerde Yeni Gelişmeler: Probiyotikler

Yusuf Umut Batı¹

Mert Sezer²

Enes Akyüz³

Özet

İnsanlar gibi evcil hayvanların sağlığı ve refahı bağırsak mikrobiyotasına bağlıdır. Köpek ve kedilere uygun bakım ve dengeli beslenme sağlamak, onların sağlığını ve refahını korumak adına oldukça önemlidir. Ancak mikrobiyota farklılıkları patojenlere ve zararlı çevresel etkilere maruz kalmayı kolaylaştırabileceğinden, köpekleri, kedileri ve aynı zamanda sahiplerini patojenlerden korumak için yeni araçlar aramak ciddi anlamda önem taşımaktadır. Spesifik probiyotik türleri ve/veya bunların tanımlanmış kombinasyonları köpek ve kedilerin beslenmesinde, bakımında ve tedavilerinde faydalı olabilmektedir. Probiyotik takviyeleri, evcil hayvanlarda akut gastroenteritlerin önlenmesi ve tedavisinde başarılı olmuştur. Ayrıca çeşitli hastalıkların tedavilerinde vücuda anti bakteriyel ajanların kullanımı yapılmadan da iyileşme sağlanabileceği kanıtlanmıştır. Probiyotik uygulamalarına yönelik yeni zorluklar arasında obezitenin ve aşırı kilonun korunması, ürogenital sistem enfeksiyonları, Helicobacter gastriti ve paraziter enfeksiyonlar yer almaktadır. Son yıllarda yapılan yeni araştırmalarla probiyotikler, köpek ve kedilerin sağlığının korunmasında umut verici yeni araçlar arasına girmektedir.

-
- 1 Araş. Gör. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR36100, Kars, Türkiye, umutbatı.ub@gmail.com, 0000-0001-7528-4376
 - 2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR36100, Kars, Türkiye, mertsezer90@windowslive.com, 0000-0003-1691-7764
 - 3 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR36100, Kars, Türkiye, enesakyuz_44@hotmail.com, 0000-0002-3288-2058

1. GİRİŞ

Probiyotik terimi ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından antibiyotik terimine karşı olarak “bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve başka bir mikroorganizmanın çoğalmasını uyarıcı maddeler” olarak kullanılmıştır (Kaur vd., 2002; Seferoğlu & Kirkan, 2022). Probiyotikler üzerine yapılan ilk çalışma Nobel ödüllü Rus biyolog Elie Metchnikoff tarafından yapılmıştır. Metchnikoff, fermente süt tüketimi ile uzun ömürlülük arasında bir ilişki kurmuş ve sütte laktik asit bakterilerinin varlığını kanıtlayarak probiyotiklerin varlığını bildirmiştir (Schrezenmeir & De Vrese, 2001; Seferoğlu & Kirkan, 2022).

Gastrointestinal sistem florasının bileşimi bireyler arasında ve aynı bireyde yaşam boyunca farklılık gösterir. Bu sistemin florası karmaşık bir simbiyoz içinde var olan hem yararlı hem de patojen bakterileri barındırır. Yaşlanma, stres, diyet, ilaçlar, iklim, hastalık ve yaşam tarzı gibi birçok faktör bu dengeyi bozarak ishal, mukozal enflamasyon veya başka hastalıklara yol açabilmektedir (Ayichew vd., 2017).

İdeal bir probiyotik, doğası gereği patojenik ve toksik olmayan, konakçı hayvan için faydalı, yüksek canlılığa sahip, depolamada stabil, bağırsak dokusunda hayatta kalabilme veya kolonize olabilme yeteneğinde ve endüstriyel bir alanda yetiştirilmeye uygun çeşitli potansiyel özelliklere sahip olmalıdır (Ayichew vd., 2017). Bunlara ek olarak, bir probiyotik mide asiditesine, pankreatik enzimlere ve safraya karşı dirençli olmakla birlikte bağırsak mukozal hücrelerine yapışma yeteneğine patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal madde üretimi özellikleri gösterebilmelidir.

Probiyotiklerin seçiminde öncelikle sağlıklı hayvanların sindirim sistemi, çiçekler veya çürüyen meyveler gibi mikroorganizma kaynakları seçilmelidir. Daha sonra, üzerinde çalışılmak istenen mikroorganizmalar izole edilir ve seçici kültür ortamları aracılığıyla tanımlanır. Hedef tür patojenitesi, patojen inhibisyonu, konakçı durumlarına direnç gibi özellikler karşılaştırılarak in vivo değerlendirme için sadece hedef koloniler ile yeni bir kültür tasarlanır. Hedef türlerin kullanımında herhangi bir kısıtlama yoksa, konakçıya gerçek faydalarının olup olmadığını kontrol etmek için büyük ve küçük ölçekli in vivo takviye deneyleri yapılır (Boaventura vd., 2012). Probiyotiklerde kullanılan mikroorganizmalar arasında *Bacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* türleri ve *Escherichia coli*'den türetilenler bulunmaktadır (Kruis vd., 2004).

Mayalar ise; protein, B vitaminleri, eksojen enzimler ve iz element bakımından zengindir ve aynı zamanda yüksek derecede sindirilebilirliğe

sahiptir. Bununla birlikte, çok az maya türü ticari olarak kullanılmaktadır. Ekmek mayası olarak da bilinen *Saccharomyces cerevisiae*, en yaygın ticari maya türlerinden biridir (Vanbelle vd., 1990).

Tablo 1. Probiyotik ürünlerinde kullanılan bakteriler (Ayichew vd., 2017)

Lactobacillus	Bifidobacterium	Diğer laktik asit üreten bakteriler	Laktik asit üretmeyenler
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Sporolactobacillus</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Leuconostoc spp.</i>	
<i>Lactobacillus gasser</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>	<i>Mesenteroides spp.</i>	
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Bifidobacterium lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>Lactobacillus plantarum</i>			
<i>Lactobacillus reuteri</i>			
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>			

2. Probiyotiklerin Hayvan Sağlığında Kullanımları

Günümüzde probiyotik katkı maddeleri özellikle hayvanlarda büyüme destekleyici maddeler arasında yer almakta ve etkinlikleri hayvanlarda hastalıklara karşı direnci artırdığı yönündeki çalışmalarla desteklenmektedir. Probiyotikler hayvanlarda vücut dengesinin bozulmasını önlemekte ve doğal sağlıklı mikrofloranın gelişimini arttırmaktadır (Asgari vd., 2016). Probiyotiklerin gastrointestinal sistemdeki enzim aktivitesini artırdığı ve konakçı tarafından yenen gıdanın sindirilebilirliğini iyileştirdiği de ortaya konmuştur. Manda buzağlarında yapılan bir çalışma, *Lactobacillus acidophilus* ilaveli yemin, kontrol grubuna kıyasla daha fazla kuru madde tüketimi, yemden yararlanma oranı ve besin maddelerinin görünür sindirilebilirliğini iyileştirebileceğini göstermiştir (Sharma vd., 2018). Köpek ve kediler

için yapılan çalışmalar incelendiğinde, gastrointestinal sistemlerinde insanlardan daha fazla mikroorganizma bulunduğu tespit edilmiştir. Köpek ve kedilerde tüm bağırsak bölümlerinde *Lactobacillus* türleri tespit edilirken, bu *Lactobacillus* türleri içerisinde insanlarda da bulunan türler olduğu bildirilmiştir (Grześkowiak vd., 2015).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve aktivitesi, hayvanın sağlığı, büyümesi için önemli bir etkiye sahiptir. Avrupa Birliği, Kore ve Japonya'da hayvan büyümesini destekleyici olarak antibiyotiklerin yasaklanmasının ardından probiyotikler, bağırsak sağlığının ve homeostazın desteklenmesi de dahil olmak üzere çeşitli faydalı etkiler sundukları için ciddi bir kullanım alanı bulmuştur (Hou vd., 2015). Yıllar boyunca, çiftlik hayvanlarında farklı şekillerde kullanılmış probiyotikler, ilk kez 1960'larda *Lactobacillus* suşları kullanılarak domuzların büyüme performansını arttırdığı çalışmayla popülerite kazanmıştır (Agazzi, 2015). Tek mideli hayvanlarda en sık kullanılan probiyotikler, sekum ve kolonu hedef alan mayalar (*Saccharomyces boulardii* ve *Saccharomyces cerevisiae*) ve bakterilerdir (*Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pediococcus spp.*, *Bacillus spp.*). Tek mideli hayvanlarda probiyotiklerin en yaygın faydaları vücut ağırlığının artması, ishal riskinin azalması, yem verimliliğinin ve diyet sindirilebilirliğinin iyileştirilmesidir (Agazzi, 2015). Ayrıca, probiyotiklerin yaşamlarının ilk dönemlerinde domuz yavrularına destekleyici bakım sağlamada önemli bir rol oynadığı, *Enterococcus faecium* ve *Bacillus subtilis* gibi probiyotiklerin ise kanatlı hayvanların dışkılarındaki amonyak konsantrasyonunu azaltabildiği belirlenmiştir (Dhama vd., 2008). Potansiyel probiyotik olarak değerlendirilebilecek çok sayıda mikroorganizma vardır, ancak sadece sınırlı sayıda mikroorganizma gerekli kriterleri karşılayıcı gibi görünmektedir. Hayvan bağırsağı ve dışkısından gastrointestinal sistem mikrobiyotasını tanımlamak ve tespit etmek için biyokimyasal, mikrobiyolojik, immünolojik ve moleküler biyolojik özelliklere dayanan çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında, yüksek verimli dizileme tekniklerinin yaygınlaşması, kültürlenemeyen bakterilerin bolluğunu ortaya çıkararak kümes hayvanlarının ve diğer tek mideli hayvanların bağırsak mikrobiyotasının kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesini sağlamıştır (Danzeisen vd., 2011; Kim vd., 2011). Bağırsak mikrobiyotasının ve üyelerinin genomik işlevlerinin, yani mikrobiyomun tam olarak anlaşılması, hedeflenen probiyotik suşların ve etkili mikrobiyota modülasyonu için yeni veya iyileştirilmiş tekniklerin geliştirilmesini sağlamıştır (Chambers & Gong, 2011; Choi vd., 2015). Broiler ve domuz bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan yeni nesil dizileme çalışmaları, yaşa bağlı bakteriyel çeşitliliğe ışık tutarak hayvan sağlığını iyileştirmek için bağırsak modülasyonunun önemini ortaya koymaktadır (Kim vd., 2011; Mohd Shaufi vd., 2015). Diğer tek

mideli hayvanlarla karşılaştırıldığında, at bağırsak mikrobiyotasını kültürden bağımsız yöntemler kullanarak karakterize eden sınırlı sayıda çalışma vardır (Hastie vd., 2008; Shepherd vd., 2012; Yamano vd., 2008).

2.1. Bağırsak Mikrobiyomu Homeostais ve Disbiosis

Sağlıklı bir bireyin mikrobiyotası, tipik olarak konakçı ile ilişkili mikrobiyal taksonlardan oluşur. Yerleşik sağlıklı bir mikrobiyal popülasyon, nötrden faydalıya ve esansiyele kadar değişen destekleyici fizyolojik işlevlere sahip kommensal mikropları temsil eder. ‘Mikrobiyom’ bu mikropların ve genlerinin katalogundan oluşur. Fizyolojik işlevler, muhtemelen en fazla insanlarda incelenmiş olsa da prensipte çoğu hayvan için de geçerli besin sindirimine ve bağışıklık sisteminin korunmasına katkıda bulunmayı, enerji metabolizmasında ve konağın neredeyse tüm fizyolojik işlevlerinde önemli bir rol oynamayı içerir (Turnbaugh vd., 2009; Qin vd., 2010; Clarke vd., 2014). Doğum sırasında ve hemen sonrasında başlayan mikrobiyal kolonizasyon hızı, yetişkinlikte dengeli veya istikrarlı bir duruma ulaşana kadar aynı hızda ilerleyememektedir. Sağlıklı bir yetişkinin mikrobiyomu, değişen yaşam tarzı ve diyet, stres, fiziksel aktivite, seyahat, mevsimsel değişiklikler, hormonal döngüler ve hatta bazı rahatsızlıklar gibi çeşitli faktörler ve uyanlarla karşı karşıya kalsa bile stabilitesiyle karakterize edilir. Bu durum, olgun mikrobiyomun bağırsak homeostazında ve dolayısıyla iyi olma halinin sürdürülmesinde oynadığı önemli rolün altını çizmektedir. Mikrobiyal popülasyondaki dengenin bozulması disbiyotik koşullara yol açabilir ve dolayısıyla konakçının sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Sağlıklı bir mikrobiyal ekosistemin niteliksel ve niceliksel olarak net bir tanımı yapılmamıştır, ancak bazı önemli mikrobiyal gruplar, sağlık ve hastalığındaki rolleri nedeniyle bağırsak mikrobiyal popülasyonundaki zararlı değişikliklerin ‘göstergeleri’ olarak hizmet edebilmektedir (Clarke vd., 2014; D’Argenio & Salvatore, 2015; Ohland & Jobin, 2015).

2.1.1. Homeostasis

Memeli gastrointestinal sistemi, çeşitli ve çok sayıda mikrobiyal toplulukların yaşadığı karmaşık ve dinamik bir sistemdir. Bağırsak mikrobiyotası genel olarak bakterilerden oluşmakla birlikte protozoa, arkea, ökaryotlar, mantarlar ve virüsleri de içermektedir (Gordon, 2012). Mikropların bağırsak ortamından faydalanarak, vücut fizyolojik süreçlerini düzenleyerek, sıcaklık ve nem dengesini sağlayarak ve mevcut besinleri istikrarlı bir şekilde temin ederek, konakçı organizma ile karşılıklı fayda sağlayan simbiyotik bir ilişki mevcuttur. Bağırsak mikrobiyotası, sindirilemeyen besinlerin sindirimi ve emilimi, temel vitaminlerin sentezi,

ksenobiyotik bileşiklerin detoksifikasyonu, patojen mikroorganizmalara karşı koruma ve bağışıklık sisteminin gelişimi ve olgunlaşmasına katkı sağlamak gibi çeşitli şekillerde konakçı sağlığı için faydalı ve hatta gereklidir (Walter vd., 2011). Bağırsak homeostazının dış ve iç kaynaklı rahatsızlıklara karşı direnç ve dayanıklılık durumu olduğu bildirilmiştir. Bağırsak homeostazının istikrarlı durumu, sağlıklı bir kommensal mikrobiyota tarafından garanti edilir (Wang & Roy, 2017). İstikrar, patojenlerin ortadan kaldırıldığı ve aynı zamanda yerli mikrobiyomun 'tolere edildiği' çeşitli mekanizmaların entegrasyonu ile desteklenir ve sürdürülür. Simbiyotik bir ilişkiye dayanan konak-mikroorganizma ve bakteri-bakteri iletişimi, bağırsak dokusu homeostazını ve organizmanın sağlığını korumak için gereklidir (Sommer & Bäckhed, 2013). Konak türleri, besinler için rekabet ve konak hücrelerine zarar vermeden bazı patojenik suşların büyümesini kontrol eden bakteriyosinler, mikrosinler ve kolisinler gibi antimikrobiyal bileşenlerin ekspresyonu yoluyla mikrobiyal gruplar arasındaki çeşitliliği koruyarak bağırsak dokusu homeostazını sürdürür (Ohland & Jobin, 2015). Öte yandan, gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalarla temas, bağışıklık sisteminin gelişimini ve olgunlaşmasını etkiler. Bu şekilde, bağışıklık sistemi zararlı olmayan mikropları tanır, tolere eder, patojenlere ve fırsatçı organizmalara yanıt verir. Konakçı ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki homeostatik etkileşimleri sürdürmek ve düzensiz iltihaplanmayı önlemek için normal bağırsak mikrobiyotasının toleransı hayati önem taşımaktadır (Mann vd., 2013).

2.1.2. Disbiosis

Bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik, yapı veya işlevin değişmesi veya değiştirilmesi yoluyla bağırsak homeostazının bozulması, mikrobiyal disbiyoz olarak adlandırılır ve aynı zamanda bir dengesizlik durumunu ifade eder (Wang & Roy, 2017). Mikrobiyota arasındaki denge eksikliği, daha az bulunan faydalı türleri etkileyerek konakta patolojik durumlara yol açabilir (Montalban-Arques vd., 2015). Mikrobiyal dengesizlik, insanlarda obezite, diyabet, otoimmün hastalıklar, nörolojik bozukluklar, alerjiler, enflamatuvar ve bulaşıcı hastalıklar gibi hastalıklara yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Wang & Roy, 2017). Çok sayıda çevresel stres faktörü, çiftlik hayvanlarının, özellikle de yenidoğan ve süttten kesilmiş hayvanların durumunu ve refahını etkileyebilir. Fizyolojik stres koşulları arasında besleme uygulamaları, çiftlik yönetimi ve diyet gereksinimleri yer almakta ve patojenik bakterilerin istilasına neden olarak bağırsak mikrobiyal popülasyonunun dengesini bozabilmektedir (Yang vd., 2015; Yeo vd., 2016). Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi, çeşitli hastalıklar ve enflamatuvar durumlarla ve bunun sonucunda genç

hayvanlarda büyüme geriliği ile ilişkili olabilir (Chaucheyras-Durand & Durand, 2010; Yeo vd., 2016). Diyet, omurgalılarda ve omurgasızlarda bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve göreceli gen içeriğinde varyasyona neden olan ana faktörlerden biridir (Montalban-Arques vd., 2015). Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü için uygulanan antibiyotik tedavisi, bağırsak mikrobiyota topluluğunda dengesizliğe neden olur çünkü sadece patojenler yok edilmez, aynı zamanda kommensal ve faydalı mikropları da öldürebilir veya azaltabilir. Kommensal mikrobiyal zenginlikteki kayıplar, kompleks besinlerin metabolizmasını ve emilimini azaltır ve temel vitaminlerin üretimini düşürür, böylece konakçıda patolojik bozuklukların gelişmesini tetikler (McFarland, 2014). Konak genetiği eksikliği, konak-mikrobiyal iletişimi ve bağırsak mikrobiyotasına karşı toleransı kesintiye uğratarak disbiyoz ve patolojik durumlara yol açar. Pro-inflamatuar araçların aşırı üretimi veya düzenleyici bağışıklık proteinlerindeki mutasyonlar bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkiler ve kronik inflamasyon ve metabolik disfonksiyona neden olabilir (Sommer & Bäckhed, 2013).

2.1.1. Köpek ve Kedilerin Mikrobiomu

Anatomik ve fizyolojik farklılıklar nedeniyle, her bağırsak bölümü benzersiz bir mikrobiyal ekosistem barındırır (Suchodolski vd., 2005). Mikroorganizmalar özelleşmiş nişlerde ikamet eder ve konak besinlerini kullanarak ve karşılığında konak alımı için metabolitler sağlayarak özelleşmiş işlevler sunar. Her hayvan benzersiz ve kendine özgü bir mikrobiyal profil barındırır (Ritchie vd., 2010; Suchodolski vd., 2004). Memelilerin çoğu benzer bakteri filumlarını, takımlarını ve cinslerini paylaşırken, en büyük farklılıklar tür ve suş düzeyinde ortaya çıkar. Örneğin, kedi dışı mikrobiyotası üzerine yapılan bir çalışma, örneklerin %84'ünün *Bifidobacterium* spp. barındırdığını göstermiştir; ancak, her bir kedinin kendine özgü bir *Bifidobacterium* spp. türü modeline sahip olduğu görülmektedir (Ritchie vd., 2010). Mide 10^4 ila 10^5 cfu/g arasında bakteri barındırmaktadır (Kil & Swanson, 2011). Duodenum ve jejunumdaki bakteri sayısı tipik olarak düşüktür, ancak bazı köpek ve kedilerde 10^9 cfu/mL'e kadar ulaşabildiği bildirilmektedir (Johnston, 1999). İleum daha çeşitli bir mikrobiyota ve 10^7 cfu/mL civarında bakteri sayısı ile daha yüksek konsantrasyonda bakteri bulundurmaktadır. Kolondaki bakteri sayısı 10^9 ila 10^{11} cfu/g arasında değişmektedir (Mentula vd., 2005; Suchodolski, 2011). Kültür teknikleri kullanılarak, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp. ve *Enterobacteriaceae*, köpek ve kedi bağırsağından tanımlanan baskın bakteri gruplarındandır. Daha sonra, moleküler araçların gelişmesiyle birlikte, köpek ve kedi bağırsağındaki filogenetik çeşitlilik hakkındaki literatür

gelişmeleri büyük ölçüde artmıştır. Son çalışmaların köpek ve kedi bağırsak sisteminde yüzlerce bakteriyel filotip ortaya çıkarttığı bildirilmektedir (Kil & Swanson, 2011; Suchodolski vd., 2008). *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Actinobacteria* filumları köpek ve kedilerdeki tüm bağırsak mikrobiyotasının %99'undan fazlasını oluşturmaktadır. Geri kalan bakteri grupları *Spirochaetes*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* ve *Chloroflexi* filumları ve birkaç sınıflandırılmamış bakteri soyu tarafından temsil edilmektedir. Genel olarak fakültatif anaerobik bakteriler ince bağırsakta daha bol miktarda bulunurken, kalın bağırsakta anaerobikler daha baskındır. Midede ise mukozaya yapışan *Helicobacter* türleri baskındır, bunu *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Clostridium* türleri takip etmektedir. Köpeklerde 10 kedilerde ise 11 farklı bakteri filumu proksimal ince bağırsaklarda tespit edilmiştir (Suchodolski, 2011).

Firmicutes, filogenetik olarak farklı birkaç *Clostridium* kümesini içeren heterojen bir bakteri filumudur. Bu kümeler farklı bağırsak kanallarında bolluk bakımından farklılık gösterir. XIVA ve IV kümeleri birçok önemli kısa zincirli yağ asidi üreten bakteriyi (örn. *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Dorea spp.* ve *Turicibacter spp.*) kapsar ve ileumla kolonda baskındır. Küme XI ve Küme I (*Clostridium perfringens* grubu) köpek ve kedilerin ince ve kalın bağırsaklarında en çok bulunan ikinci gruptur (Ritchie vd., 2009; Suchodolski vd., 2008). Yağ asidi, laktat, amonyak ve diğer son ürünler de dahil olmak üzere köpek ve kedi bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolik ürünler çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır (Sparkes vd., 1998; Sunvold vd., 1995). Bağırsak mikroplarının yağ asitlerini fermente etme kabiliyetinin gastrointestinal sistem sağlığı üzerinde olumlu etkileri vardır. Asetat, propiyonat ve bütirat, köpek ve kedi dışkısında sırasıyla; %60, %25 ve %10 oranında ve en bol bulunan yağ asitleridir (Barry vd., 2010; Sunvold vd., 1995). Yağ asitlerinin minör bileşenleri, protein yıkımı sırasında üretilen izobütirik asit, bütirik asit ve izovalerik asit gibi dallı zincirli yağ asitleridir (Barry vd., 2010).

Aynı türden hayvanlar arasında mikrobiyota kompozisyonunda belirgin farklılıklar gözlemlenmiş olsa da metabolik son ürünler oldukça benzerdir. İnsan mikrobiyotası için sindirim sistemi kanalında işlevsel bir fazlalık olduğu zaten öne sürülmüştür. Topluluğun birkaç üyesi benzer işlevleri yerine getirebilir ve bir mikrobiyal grup müdahaleler nedeniyle (örneğin antibiyotik tedavisi) yer değiştirirse, topluluğun diğer üyeleri istikrarlı bir ekosistem işlevselliğini koruyabilir (Suchodolski vd., 2009). Küçük örtüşmelere rağmen, çeşitli bakteri gruplarının gözlemlenen bolluğu çalışmalar arasında farklılık arz etmektedir. Örneğin, dışkı örneklerindeki Firmicutes yüzdeleri, elde edilen dizilerin %25 ila 95'i arasında değişmektedir (Handl vd., 2011;

Ritchie vd., 2010; Swanson vd., 2011). Bu farklılıkların değişik çalışmalarda DNA ekstraksiyon yöntemleri ve PCR protokollerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Örneğin, 16S rRNA gen yaklaşımları, evrensel primer kullanarak bağırsak örneklerindeki Aktinobakteri miktarını rutin olarak düşük tahmin etmektedir. *Bifidobacterium* spp. (Actinobacteria filumu) için türe özgü primer veya problemlerin kullanılması genellikle köpek ve kedilerin çoğunun bağırsak kanalında bir bifidobakteriyel popülasyonun varlığını doğrulamaktadır (Handl vd., 2011; Ritchie vd., 2010). Büyük bir paralel 16S rRNA dizilimi sayesinde, gözlemlenen *Bifidobacterium* türlerinde bireysel köpekler arasında yüksek bir değişkenlik kaydedilmiştir. Handl vd., (2011), dışkı örnekleri üzerinde yaptıkları pyrosequencing analizinde, en yaygın olanları *B. subtilis* ve *B. bifidum* olmak üzere sekiz farklı bifidobakteriyel tür tespit etmiştir. Kedilerle ilgili olarak, Ritchie vd. (2010) gruba özgü primerler kullanarak kedi bifidobakteri popülasyonunu incelemek için 16S rDNA kütüphaneleri kullanmış ve en yaygın filotipin *B. subtilis* 16S rDNA sekansı ile %98 benzerlik gösterdiğini ve 12 kediden 10'unda görüldüğünü bildirmiştir. Lactobacillales takımının üyeleri (örn. *Lactobacillus* spp., *Pediococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Lactococcus* spp.) köpeklerin duodenum, jejunum ve kolonunda oldukça yaygın görünürken (Handl vd., 2011), kedilerin proksimal ince bağırsağında daha yüksek miktarda tespit edilirken, kolondaki oranları azalmaktadır (Ritchie vd., 2009).

2.1.2. Köpek ve Kedilerde Gastrointestinal Bozukluklarda Mikrobiotanın Değerlendirilmesi

Kommensal ve patojenik mikroplar arasında ayırım yapmak genellikle zordur. Birçok mikrop hastalıkla ilişkili olsa da bir mikrobun hastalığa katkıda bulunan bir etken mi yoksa hastalıklı bir ortamın koşullarından yararlanan bir etken mi olduğu belirlenmelidir. Köpek ve kedi gastrointestinal sistemi ile ilgili bazı potansiyel patojen bakteriler Tablo 2'de listelenmiştir. Ancak bu mikropların birçoğunun sağlıklı köpek ve kedilerde de mevcut olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla, mikrobiyal denge veya aktivite ya da her ikisi birden herhangi bir patojenik mikrobun varlığından daha önemli görülmektedir (Kil & Swanson, 2011).

Tablo 2. Köpek ve kedi gastrointestinal sistemi ile ilgili potansiyel patojen bakteriler (Zoumpopoulou vd., 2018)

Patojenik Bakteri
<i>Anaerobiospirillum spp.</i>
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Escherichia coli</i> (Enteropathogenic)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Yersinia spp.</i>

Köpeklerde ince bağırsak disbiyozunda veya antibiyotiğe duyarlı ishalde, ince bağırsak mikrobiyotasındaki varyasyonların bağırsak geçirgenliği ve sindirim fonksiyonunda potansiyel değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür. Hem insanlarda hem de evcil hayvanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) gelişimine yönelik mevcut teoriler, çevresel faktörlerin, bağırsak mikrobiyotasının ve konağın genetik duyarlılığının bir kombinasyonunu önermektedir. Bununla birlikte, mikropların İBH'nin patogeneğinde temel bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar vardır (Suchodolski, 2011). Mikrobiyal değişiklikler ile inflamasyon arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bağırsaklarda enflamasyonun Gram-negatif bakterilere özellikle Proteobakterilere karşı bir disbiyozu neden olduğundan şüphelenilmektedir. Bazı kommensal bakteri gruplarının tükenmesi, bağırsak mikrobiyomunun anormal bir bağırsak bağışıklık tepkisini aşağı regüle etme kapasitesinin azalmasına neden olarak, bağırsakta bir bozulmaya yol açabilir. (Sokol vd., 2008). *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella spp.* gibi bazı patojenik bakteriler, vücuttaki yerleşik mikropların direncini azaltarak konakçıdaki mevcut hücresel ve humoral bağışıklığı da azaltırlar. Bununla birlikte mevcut floranın kolonizasyon yeteneklerini de kısıtlarlar. Bu bağlamda araştırmacılar, mukozal bariyeri güçlendirmek ve bağışıklık tepkisini arttırmak için probiyotik tedavinin faydalı olduğunu öne sürmektedirler (Stecher & Hardt, 2008).

Köpek ve kedilerde gerçekleştirilen son moleküler çalışmalar, sağlıklı hayvanlar ile İBH hastaları arasındaki bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıkların altını çizmektedir. Örneğin, idiyopatik gelişen ve İBH görülen köpek ve kedilerde, kontrollere kıyasla *Enterobacteriaceae*'ler açısından önemli ölçüde artış bildirilmiştir (Janeczko vd., 2008). Başka bir çalışmada İBH görülen köpeklerin duodenumunda Proteobakterilerde özellikle

Pseudomonas spp.'de bir artış olduğu ortaya konmuştur (Suchodolski vd., 2010). İBH'li köpeklerde *Bacteroidales* ve *Clostridiales* (örn. *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium spp.*) oranlarında bir azalma gözlenmiştir. Clostridium kümeleri XIVa ve IV, tüm Clostridiales'lerin yaklaşık %60'ını oluşturur ve *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Dorea spp.* ve *Turricibacter spp.* gibi birçok önemli kısa zincirli yağ asidi üreten bakterileri kapsar. (Suchodolski, 2011).

Kronik enteropatisi olan kedilerin kalın bağırsaklarında da bileşimsel değişiklikler kaydedilmiştir. FISH analizi, sağlıklı kedilerde, *Bifidobacterium spp.* ve *Bacteroides spp.* mikroskopik sayılarının daha yüksek olduğunu, İBH'li kedilerde ise toksik sülfidlerin potansiyel üreticileri olan *Desulfovibrio spp.* mikroskopik sayılarının daha yüksek olduğunu yapılan çalışma ile ortaya koymuştur (Inness vd., 2007).

Mikrobiyota bileşimindeki bir değişiklikte birlikte, çalışmalar köpek ve kedi İBH'lerinin, kronik enteropatili hayvanlarda farklı sitokin ekspresyon seviyeleri ve Toll benzeri reseptör (TBR) regülasyonunu gösterdiği gibi, muhtemelen bir bağışıklık düzensizliği ile ilişkili olduğuna da işaret etmektedir (Nguyen Van vd., 2006; Janeczko vd., 2008; Luckschander vd., 2010). TBR'ler doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli üyeleridir. Hücre yüzeylerinde bulunurlar, mikropla ilişkili moleküler modelleri tanırlar ve bağışıklık tepkilerini aktive ederler. TBR'lerin İBH'li çeşitli köpek ırklarında düzensiz olduğu bildirilmiştir (Burgener vd., 2008; Allenspach, 2011). Boxer köpeklerinde gözlenen granülomatöz kolit insanlarda gözlenen crohn hastalığının bir türüdür ve yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*'nin varlığıyla ilişkilendirilmiştir (Simpson vd., 2006).

3. Köpeklerde Probiyotiklerin Kullanımı

Probiyotik uygulaması genellikle köpeklerde mikrobiyota modülasyonu yoluyla enterik hastalıkların önlenmesi ve tedavisine odaklanır; ancak gastrointestinal rahatsızlıkları olan hayvanlar üzerinde yapılan in vivo çalışmalar sınırlıdır. (Biagi vd., 2007; McCoy & Gilliland, 2007; O'Mahony vd., 2009). Weese ve Anderson (2002), insan tüketimi için popüler bir probiyotik olan LGG ile yetişkin köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, bazı köpeklerin dışkısında nispeten yüksek düzeyde probiyotik bakteri olduğunu, aynı dozda uygulanan diğer hayvanlarda ise LGG'nin nadiren tespit edildiğini veya hiç tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, yetişkin köpeklerin gastrointestinal mikrobiyotasındaki bileşimsel farklılıkların elde edilen sonuçlarda rol oynamış olabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek ve önceden var olan laktik asit bakteri popülasyonuna sahip köpekler, "yabancı"

laktobasillerle kolonizasyona karşı daha dirençli olabilir. Bakteri türleri, belirli çevresel veya besinsel nişlerin istikrarlı bir şekilde işgal edilmesi veya spesifik antibakteriyel ürünlerin üretilmesi yoluyla benzer organizmaların kolonizasyonunu sınırlandırabileceğini bildirilmektedir. LGG'nin köpeklerdeki kalıcılığı, insanlarda bildirilenden daha kısa süre olduğu ortaya konmuştur. Sonuç olarak, yapılan çalışma LGG'nin köpeklerde güvenli bir şekilde uygulanabileceğini ve gastrointestinal geçişte hayatta kalabileceğini göstermiştir (Weese & Anderson, 2002).

Enterococcus faecium SF68® önemli enteropatojenlere karşı inhibitör etkileri olan bir laktik asit bakterisidir (LAB). Bu nedenle, insanlarda olduğugibi, evcil hayvanlar için de ishal önleyici bir ajan olarak yararlı olabilmektedir. Benyacoub vd. (2003) yavru köpeklerde SF68®'in olası bir bağışıklık uyarımını değerlendirmek için bir in vivo çalışma gerçekleştirmişlerdir. *E. faecium* takviyesinin, dışkı IgA konsantrasyonlarını ve köpek distemper viral hastalığı için aşya özgü IgG ve IgA'yı artırmayı başardığı belirlenmiştir. SF68® ile yapılan bir başka kısa süreli tedavide, doğal yollarla edinilmiş giardiosisli köpeklerde giardial kist dökülmesini veya antijen içeriğini etkilememekle birlikte doğuştan gelen veya adaptif bağışıklık tepkilerini değiştirmemiştir (Simpson vd., 2009). Enterokok suşları arasında virülans özelliklerinin görülme sıklığı ve birçok antibiyotiğe karşı dirençleri nedeniyle enterokokların probiyotik olarak kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri bildirilmiştir (Franz vd., 2011). In vitro bir çalışmada bazı enterokok suşlarının *C. jejuni*'nin köpek mukusuna yapışmasını önemli ölçüde artırma yeteneği kanıtlanmış ve bu durumdaki köpekleri potansiyel bir taşıyıcı ve muhtemel insan enfeksiyonları için bir kaynak haline getirmiştir. Bununla birlikte, çalışma köpek kökenli LAB suşlarının *C. perfringens*'in yapışmasını önemli ölçüde azalttığını ve bu sonucun yabancı suşlara kıyasla konakçı kaynaklı suşların önemini vurguladığını bildirmiştir (Rinkinen vd., 2003). Sağlıklı köpeklerin dışkılarından izole edilen ve karakterize edilen varsayılan probiyotik *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. Köpek dışkılarından izole edilen probiyotik türleri (Zoumpopoulou vd., 2018).

Probiyotik Türleri
<i>Lactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus rhammosus</i>
<i>Lactobacillus animalis</i>
<i>Lactobacillus mucosae</i>
<i>Lactobacillus murinus/ruminis</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>
<i>Bifidobacterium animalis</i>

İzole edilen suşlar genellikle düşük pH'da, safra tuzlarında ve dondurularak kurutmada dirençlerini test etmek ve çok çeşitli bağırsak patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmek için in vitro olarak karakterize edilir. Bunlar bir probiyotik türü için temel özelliklerdir. Mevcut çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur çünkü hayvan deneyleri genellikle hayvan sayısı, uygulama yöntemleri, dozlar ve izlenen parametreler açısından farklılık gösterir. Uygulanan probiyotik suşlarının köpeklerin gastrointestinal kanalında kalıcılığı veya kolonizasyonu ile ilgili in vivo testler, suşların genellikle bağırsakta kalıcı olarak kolonileşmediğini ortaya çıkarmıştır (Manninen vd., 2006; O'Mahony vd., 2009). Sağlıklı köpeklerde uygulamanın durdurulmasından 6 ay sonra bile köpek gastrointestinal sisteminde *L. fermentum* AD1 suşuna rastlanması nadir de olsa izole edilmiş ve iyi bir kalıcılık örneği olduğu belirlenmiştir (Strompfová vd., 2006).

Çoğu bağırsak mikrobiyomu, bağırsak patojenlerine karşı iyi bir inhibe edici etki gösterir. Yapılan çalışmalarda in vitro test sonuçları, *L. animalis* LA4 ve *L. pentosus* suşunun *C. perfringens*'e karşı pozitif sonuçlar verdiğini göstermektedir (Rinkinen vd., 2003; Biagi vd., 2007). Ayrıca, *L. reuteri* suşunun, ilişkili kültürlerde *S. enterica serovar Typhimurium*'a karşı daha etkili yanıt oluşturduğu bildirilmektedir (McCoy & Gilliland, 2007). Farelerde yapılan bir çalışmada köpek suşu olan *Bifidobacterium animalis* AHC7, *S. Typhimurium*'un karaciğer ve dalağa geçişini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, *B. animalis* AHC7 ile beslenen hayvanlarda *C. difficile* sayısında bir azalma gözlenmiştir. *C. difficile*'in köpek bağırsaklarından uzaklaştırılması, sadece köpeklerin gastrointestinal sağlığını iyileştirmekle kalmamakla birlikte insanların sahipleriyle olan etkileşimlerinden kaynaklanan enfeksiyon riskini azaltmaya da yardımcı olabileceği tespit edilmiştir (O'Mahony vd., 2009).

Probiyotik takviyesi yoluyla hayvan mikrobiyota modülasyonu ile ilgili olarak, sınırlı çalışmalar mevcuttur. Yapılan in vitro çalışmalar sağlıklı hayvanlar üzerinde yapılan in vivo çalışmalarla kısmen doğrulanmaktadır. Yapılan in vivo bir çalışmada *L. animalis* LA4' ün *C. perfringens*, fekal koliform ve enterokokların sayıları üzerine önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Yazarlar, bu çalışmada kullanılan hayvan sayısının az olmasının ve yüksek bireysel değişkenliğin sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmektedir (Biagi vd., 2007). Yapılan başka bir çalışmada diyetlerine *L. fermentum* AD1 ilavesi yapılan köpeklerin sindirim sistemindeki laktik asit bakterilerinin sayısını, serum total protein ve total lipid seviyelerini önemli ölçüde artırırken köpeklerin kan dolaşımındaki glukoz konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Strompfová vd., 2006). İki klinik çalışma örneği, probiyotiklerin köpek bağırsak rahatsızlıkları için olası kullanımını kanıtlamıştır. Yapılan bir çalışmada, akut gastroenteritli köpeklerde *Lactobacillus acidophilus* ve *Pediococcus acidilactici*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* ve *Lactobacillus farciminis* suşlarından oluşan bir probiyotik kombinasyonu diyete ilave edilmiş ve ishalili köpeklerin iyileşme süresinin kıaldığı belirlenmiştir (Herstad vd., 2010). Bir başka çalışmada, gıda kaynaklı ishali olan köpeklerde probiyotik takviyesinin bağırsak sitokin modelleri ve mikrobiyota üzerinde yararlı etkileri olup olmadığı değerlendirilmiştir. Probiyotik kombinasyonu üç farklı liyofilize *Lactobacillus türünden* (iki *L. acidophilus* ve bir *L. johnsonii*) oluşmuştur. Köpek inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivite indeksini belirleyen ve içeriğinde genel durum, iştah, dışkı kıvamı, dışkılama sıklığı ve kusmayı içeren bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Probiyotik tedavisinden sonra tüm köpeklerde skorların olumlu yönde artış gösterdiği bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarından bir diğeri ise mikrobiyota ve sitokin modülasyonu ile ilgili sadece hafif etkilerin var olduğu ortaya konmuştur (Sauter vd., 2006).

Köpektен türetilen bir probiyotik olan *Bifidobacterium animalis* AHC7 2 x 10¹⁰ CFU/gün dozda diyete ilave edilmiş ve probiyotik desteği sağlanan köpeklerde, normal mama ile beslenen köpeklere kıyasla akut ishal probleminin daha hızlı çözüldüğü bildirilmiştir (Kelley vd., 2009). Köpek sütünden izole edilen iki suş olan *Lactobacillus rhamnosus* MP01 ve *L. plantarum* MP02'nin uygulanmasıyla, köpek dışkıdaki *Faecalibacterium*'u azaldığı bildirilmiştir (Fernández vd., 2019). Köpeklere 5 x 10⁹ CFU/gün dozda *L. murinus* LbP2 takviyesinin, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla dışkı çıkışını, dışkı kıvamını, köpeğin zihinsel durumunu ve iştahını olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir (Delucchi vd., 2017). Köpek kökenli probiyotik olan *L. johnsonii* CPN23 suşunun 2,3 x 10⁸ CFU/gün dozda toplam 15 yetişkin dişi köpeğe verilmesiyle köpeklerin kontrol grubundakilere kıyasla dışkılarında

lif sindirilebilirliği ve kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonlarında artış ve dışkıda amonyak konsantrasyonlarında azalma görülmüştür (Kumar vd., 2017). Köpek kaynaklı probiyotik olan *L. fermentum* CCM 7421 suşunu günde 10^7 - 10^9 CFU düzeyinde tüketen köpeklerde laktik asit bakterisi popülasyonunda artış, *Clostridia* popülasyonunda azalış belirlenirken bazı gram-negatif bakteri cinslerine rastlandığı bildirilmiştir. Ek olarak, probiyotik tüketen köpeklerin kan örneklerinde total protein, kolesterol ve alanin transaminaz seviyelerinde iyileşme görülmüştür (Strompfová vd., 2017). Probiyotik potansiyeli araştırılan *L. fermentum* AD1 suşunun 10^9 CFU/mL düzeyinde ilavesinin total lipid ve total protein düzeyini önemli ölçüde artırdığı ve glukoz konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttı ortaya konmuştur (Marciňáková vd., 2006).

B. animalis B/12 ile $1,04 \times 10^9$ CFU/mL dozunda diyetlerine ilave edilen köpeklerde trigliseritin önemli ölçüde azaldığı, albümin konsantrasyonunun arttığı ayrıca asetoasetik ve valerik asit konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir (Strompfová vd., 2014). Yetişkin dişi köpeklerin diyetlerine 10^8 CFU/mL dozunda *L. johnsonii* CPN23'ün eklenmesi sonucu, plazma glukoz ve kolesterol düzeylerinde düşüş ve yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein oranlarında artış bildirilmiştir (Kumar vd., 2016). *Enterococcus faecium* DSM 32820'nin diyete eklenmesi sonucunda köpeklerin dışkılarının optimal kıvamda olduğu, fagositik aktivitenin ve lökositlerin metabolik aktivitesinin önemli düzeyde artırdığı, serum glukoz konsantrasyonlarının düştüğü bildirilmiştir (Strompfová vd., 2019). 5×10^9 CFU/kg dozda *L. acidophilus* D2/CSL alan sağlıklı köpekler, kontrol grubuna göre daha yüksek vücut kondisyon skorları gösterdiği ve probiyotik ilavesinin dışkı kıvamları üzerine olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Marelli vd., 2020). Bağırsak mikrobiyomu, konağın sağlığını ve hastalandığı durumlarda iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler, dolayısıyla mikrobiyomu iyi durumda tutmak vedesteklemek konağın sağlığı için oldukça önemlidir (Masuoka vd., 2017).

Bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonunu birçok faktör etkilemekle birlikte yaşlanma başı çekmektedir (Mitsuoka, 2014). Sonuçta, çeşitli organlarda olgunlaşma sonrasında meydana gelen ve bağırsak mikrobiyomunun fonksiyonel kapasitesinin azalmasına neden olan kademeli değişiklikler olarak tanımlanan bu yaşlanmanın, bir şekilde konağın sağlığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Harper, 1998). Masuoka vd., (2017) 5 farklı yaş grubundaki (sütten kesme öncesi, sütten kesme, genç, yaşlı ve bunak) köpeklerin bağırsak mikrobiyotalarının kompozisyonunun analizi sonrasında köpeklerin bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin yaşla birlikte değiştiğini bildirmişlerdir. Köpek yaşlandıkça *Lactobacillus* ve

Bifidobacterium'un sayıca azalmaları yapılan çalışmanın sonuçları arasındadır. Bu çalışma, köpeklerin bağırsak mikrobiyomunun bakteri grupları ve türleri düzeyinde yaşa bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir. Yaşamın farklı evreleri için farklı probiyotiklerin gerekli olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir haftalık süre boyunca 11 sağlıklı köpeğe günlük 10^9 CFU/mL dozda *E. faecium* EE3 köpek suşu uygulanan bir çalışmada kandaki total lipid, protein ve kolesterol konsantrasyonunun, referans aralığa geldiği bildirilmiştir. Kolesterol değeri düşük olan köpeklerde referans seviyeye yükseldiği, yüksek olanlarda ise referans seviyeye düştüğü bildirilmiştir (Marciňáková vd., 2006). Strompfová vd., (2006) köpekten türetilen *B. animalis* B/12 türünün 10^9 CFU dozda verilen köpeklerin dışkılarındaki organik asit seviyelerinin arttığını ve kan serumundaki trigliserit, albümin konsantrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Lökositlerin fagositik aktivitesinde de artış olduğu da gözlemlenmiştir.

4. Kedilerde Probiyotiklerin Kullanımı

Kedilerde probiyotik uygulamalarına ilişkin çok az bilgi mevcuttur ve az sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Konakçı fizyolojisi ve diyetindeki farklılıklar nedeniyle, kedilerdeki probiyotik etkinliği köpeklerdeki çalışmalarla aynı kabul edilmemektedir. Kediler zorunlu etoburdur ve genellikle günde birçok kez küçük miktarlarda tüketilen yüksek protein, düşük/orta yağ içerikli ve minimum miktarda karbonhidrat içeren bir av diyeti tüketerek evrimleşmiştir (Zoumpopoulou vd., 2018).

Probiyotik suş *Lactobacillus acidophilus* DSM13241'in diyetle takviyesinin etkisi Marshall-Jones vd., (2006) tarafından sağlıklı yetişkin kedilerde değerlendirilmiştir. Probiyotik suş dışkıdan geri kazanılmış ve kedinin gastrointestinal sistemi boyunca hayatta kaldığı belirlenmiştir. Probiyotik takviyesiyle, dışkıda faydalı *Lactobacillus spp.* ve *L. acidophilus* gruplarının sayısının artması ve *Clostridium spp.* ile *Enterococcus faecalis*'in sayısının azalması ilişkilendirilmiş, bu da gastrointestinal sistem mikrobiyotasında bakteriyel dengenin değiştiğini göstermiştir. Mikrobiyotada gözlenen değişikliklerin yanı sıra dışkı pH'sındaki düşüğe göre immünomodülatör etki gözlemlenmiştir.

Lappin vd., (2009) kronik *feline herpesvirus 1* (FHV-1) enfeksiyonu olan kedilerde bağışıklık sistemini güçlendirici bir probiyotik olarak kabul edilen *Enterococcus faecium* SF68®'in etkinliği değerlendirmişlerdir. FHV-1 tekrarlayan oküler ve respiratuar klinik hastalık belirtileri nedeniyle sıklıkla morbidite ile ilişkilidir. *E. faecium* mektedir. SF68® ile desteklenen

kedilerde dışkı mikrobiyal çeşitliliği çalışma boyunca korunurken, kontrol hayvanlarında bir azalma görülmüştür. Klinik sonuçlar kediler arasında farklılık gösterse de genel bulgular probiyotik bakteri uygulamasının kronik FHV-1 enfeksiyonu ile ilişkili morbiditeyi azalttığını göstermiştir; ancak SF68®'in klinik ortamda etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğinin altını çizilmiştir.

Kedi böbrek yetmezliği, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kedilerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği hastalarında kan üre nitrojen (BUN) ve serum kreatinin seviyelerinin düşürülmesi arzu edilir ve bu durum biyolojik değeri yüksek proteinlerin azaltılmasıyla sağlanabilir. Bu diyet tedavisinin kedi böbrek yetmezliği hastalarının daha uzun süre hayatta kalma oranı sağladığı bildirilmiştir. Üreticinin çok suşlu probiyotik ürünü Kibow Biotics® ile ilgili iddialarını merak eden bir klinisyen, bu ürünün kedilerdeki azotemi üzerindeki etkinliğini incelemiştir. Kibow Biotics®, BUN ve serum kreatinin seviyelerini düşürdüğü bildirilen *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* suşlarından oluşan bir bakteri karışımı içermektedir. Sonuçlar probiyotik karışımın hayvanlara fayda sağladığını göstermiştir. Üreticinin azotemiye azaltma vaadinin doğrulandığı ve bu hastaların sağlık ve canlılıklarında iyileşme olduğu görülmüştür (Zoumpopoulou vd., 2018).

Probiyotik takviyesinin etkinliği, *Campylobacter* kaynaklı ishali olan yetişkin kedilerde de değerlendirilmiştir. Çalışma, probiyotik suş *Lactobacillus acidophilus* DSM13241'in klinik bir *Campylobacter* enfeksiyonunun iyileşmesini ve ortadan kaldırılmasını etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçlamıştır. Kediler, denemeye başlamadan önce antibiyotiklerle tedavi edilmiş ve daha sonra bir kontrol grubu ve probiyotik bakteri ile takviye edilmiş bir grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlar, probiyotik takviyesinin patojen dökülmesini önemli ölçüde arttırdığını ve antibiyotik tedavisine daha hızlı yanıt alınmasını desteklediğini göstermiştir (Baillon & Butterwick, 2003). Sağlıklı 15 adet yetişkin kedide *L. acidophilus* DSM13241 probiyotik suşu, 4,5 hafta boyunca 2×10^8 CFU/gün dozunda verildiği çalışmada probiyotik suşunun laktobasil sayısını artırıp, *Clostridia* ve *Enterococcus faecalis* mikrobiyotasını azaltarak gastrointestinal mikrobiyotayı maniple ettiği belirlenmiştir. Buna ek olarak, probiyotik uygulaması dışkı pH'sını ve plazma endotoksin konsantrasyonlarını azalttığı ve tedavi edilen kedilerde sistemik ve immünomodülatör değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Marshall-Jones vd., 2006).

Bacillus türlerinin kedi ve köpeklerde yem katkı maddesi olarak kullanılmasının güvenilirliği tartışmalıdır. Çünkü her iki evcil hayvan

da insanlarla yakın temas halinde yaşar ve bu bakterilerin besin yoluyla hayvandan insana geçebilme riski bulunmaktadır. Bu nedenle, bu bakterilerin kullanımının güvenlik açısından dikkatlice değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle, *B. licheniformis*'in yeni doğan bebekler için ölümcül olduğu (Mikkola vd., 2000) ve *B. subtilis*'in fırsatçı bir patojen etki gösterebildiği (de Boer & Diderichsen, 1991) ihtimallerinden dolayı kullanımlarının endişe doğurduğu bildirilmiştir. *Bacillus* probiyotiklerinin evcil hayvanlarda kullanımına yönelik güvenlik endişelerinin giderilmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Grześkowiak vd., 2015).

5. SONUÇ

Evcil hayvanlara uygun bakım ve beslenme stratejileri, hayvanların veya evcil hayvan sahiplerinin sağlığını ve refahını koruma görevinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ancak mikrobiyota farklılıkları patojenlere ve zararlı çevresel etkilere maruz kalmayı kolaylaştırabileceğinden, köpekleri, kedileri ve aynı zamanda sahiplerini patojenlerden korumak için yeni araçların araştırılması önem taşımaktadır. Bu nedenle evcil hayvanların refahını iyileştirmeyi amaçlayan ürünlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır ve probiyotikler mükemmel adaylardır. Mevcut kanıtlar, spesifik probiyotik suşlarının ve/veya bunların tanımlanmış kombinasyonlarının köpek ve kedilerin beslenmesi, tedavisi ve bakımında faydalı olabileceğini göstermektedir. Konakçı kaynaklı mikroorganizmalar en uygun probiyotik kaynağı olabilir. Hem köpeklerde hem de kedilerde genel sağlık ve refahın korunması üzerinde etkisi olan yeni spesifik probiyotik preparatların tanımlanması ve karakterize edilmesi için daha kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca antibiyotiğe dirençli bakteri popülasyonunun artması gibi köpek ve kedilerde antibiyotik kullanımının yol açtığı önemli sorunlar nedeniyle son yıllarda uygulanan yöntemlerin başında probiyotik uygulamalar gelmektedir. Her ne kadar akut bir hastalığın tedavisinde probiyotiklerin antibiyotiklerin yerini alması beklenmese de hayvanlarda profilaksi ve büyüme performansı açısından antibiyotiklere alternatif olarak kullanılması mümkün görünmektedir. Bununla birlikte köpek ve kedi probiyotiklerinin işlenmesi ve depolanması sırasında probiyotik aktiviteyi izlemeye yönelik araçların geliştirilmesine özel dikkat gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Agazzi, A. (2015). The Beneficial Role of Probiotics in Monogastric Animal Nutrition and Health. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, 2(4). <https://doi.org/10.15406/jdvar.2015.02.00041>
- Allenspach, K. (2011). Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 41(2), 345-360. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.01.004>
- Asahara, T., Shimizu, K., Nomoto, K., Hamabata, T., Ozawa, A., & Takeda, Y. (2004). Probiotic Bifidobacteria Protect Mice from Lethal Infection with Shiga Toxin-Producing Escherichia coli O157:H7. *Infection and Immunity*, 72(4), 2240-2247. <https://doi.org/10.1128/iai.72.4.2240-2247.2004>
- Asgari, F., Madjd, Z., Falak, R., Bahar, M. a., Nasrabadi, M. H., Raiani, M., & Shekarabi, M. (2016). Probiotic feeding affects T cell populations in blood and lymphoid organs in chickens. *Beneficial Microbes*, 7(5), 669-675. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0014>
- Ayichew, T., Belete, A., Alebachew, T., Tsehaye, H., Berhanu, H., & Minwuyelet, A. (2017). Bacterial Probiotics their Importances and Limitations: A Review. *Journal of Nutrition and Health Sciences*, 4(2), 1. <https://doi.org/10.15744/2393-9060.4.202>
- Bai, S., P., Wu, A. M., Ding, X. M., Lei, Y., Bai, J., Zhang, K. Y., & Chio, J. S. (2013). Effects of probiotic-supplemented diets on growth performance and intestinal immune characteristics of broiler chickens. *Poultry Science*, 92(3), 663-670. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02813>
- Baillon, M. L., & Butterwick, R. F. (2003). The efficacy of a probiotic strain, Lactobacillus acidophilus DSM13241, in the recovery of cats from clinical Campylobacter infection. *J Vet Int Med*, 17, 416-419.
- Barry, K. A., Wojcicki, B. J., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Swanson, K. S., & Fahey, G. C. (2010). Dietary cellulose, fructooligosaccharides, and pectin modify fecal protein catabolites and microbial populations in adult cats. *Journal of Animal Science*, 88(9), 2978-2987. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2464>
- Benyacoub, J., Czarnecki-Maulden, G. L., Cavadini, C., Sauthier, T., Anderson, R. E., Schiffrin, E. J., & von der Weid, T. (2003). Supplementation of food with Enterococcus faecium (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *The Journal of Nutrition*, 133(4), 1158-1162. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1158>
- Biagi, G., Cipollini, I., Pompei, A., Zaghini, G., & Matteuzzi, D. (2007). Effect of a Lactobacillus animalis strain on composition and metabolism of the intestinal microflora in adult dogs. *Veterinary Microbiology*, 124(1-2), 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.03.013>

- Bilal, M., Si, W., Barbe, F., Chevaux, E., Sienkiewicz, O., & Zhao, X. (2021). Effects of novel probiotic strains of *Bacillus pumilus* and *Bacillus subtilis* on production, gut health, and immunity of broiler chickens raised under suboptimal conditions. *Poultry Science*, *100*(3), 100871. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.11.048>
- Boaventura, C., Azevedo, R., Uetanabaro, A., Nicoli, J., & Braga, L. (2012). *The Benefits of Probiotics in Human and Animal Nutrition*. <https://doi.org/10.5772/34027>
- 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>
- Chambers, J. R., & Gong, J. (2011). The intestinal microbiota and its modulation for *Salmonella* control in chickens. *Food Research International*, *44*(10), 3149-3159. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.08.017>
- Chaucheyras-Durand, F., & Durand, H. (2010). Probiotics in animal nutrition and health. *Beneficial Microbes*, *1*(1), 3-9. <https://doi.org/10.3920/BM2008.1002>
- Choi, K. Y., Lee, T. K., & Sul, W. J. (2015). Metagenomic Analysis of Chicken Gut Microbiota for Improving Metabolism and Health of Chickens—A Review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *28*. <https://doi.org/10.5713/ajas.15.0026>
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology*, *28*(8), 1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- Danzeisen, J. L., Kim, H. B., Isaacson, R. E., Tu, Z. J., & Johnson, T. J. (2011). Modulations of the Chicken Cecal Microbiome and Metagenome in Response to Anticoccidial and Growth Promoter Treatment. *PLOS ONE*, *6*(11), e27949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027949>
- D'Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, *451*, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.003>
- de Boer, A. S., & Diderichsen, B. (1991). On the safety of *Bacillus subtilis* and *B. amyloliquefaciens*: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *36*(1), 1-4. <https://doi.org/10.1007/BF00164689>
- Delucchi, L., Fraga, M., & Zunino, P. (2017). Effect of the probiotic *Lactobacillus murinus* LbP2 on clinical parameters of dogs with distemper-associated diarrhea. *Canadian Journal of Veterinary Research*, *81*(2), 118-121.
- Dhama, K., Mahendran, M., Tomar, S., & Chauhan, R. (2008). Beneficial effects of probiotics and prebiotics in livestock and poultry: The current perspectives. *Polivet*, *9*, 1-13.

- Fernández, L., Martínez, R., Pérez, M., Arroyo, R., & Rodríguez, J. M. (2019). Characterization of *Lactobacillus rhamnosus* MP01 and *Lactobacillus plantarum* MP02 and Assessment of Their Potential for the Prevention of Gastrointestinal Infections in an Experimental Canine Model. *Frontiers in Microbiology*, *10*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01117>
- Franz, C. M. A. P., Huch, M., Abriouel, H., Holzapfel, W., & Gálvez, A. (2011). Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *International Journal of Food Microbiology*, *151*(2), 125-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.01>
- Grześkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S., & Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, *34*, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.04.002>
- Handl, S., Dowd, S. E., Garcia-Mazcorro, J. F., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2011). Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiology Ecology*, *76*(2), 301-310. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01058.x>
- Hardy, H., Harris, J., Lyon, E., Beal, J., & Foey, A. D. (2013). Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients*, *5*(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/nu5061869>
- Harper, E. J. (1998). Changing Perspectives on Aging and Energy Requirements: Aging, Body Weight and Body Composition in Humans, Dogs and Cats I. *The Journal of Nutrition*, *128*(12), S2627-S2631. <https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2627S>
- Hastie, P. M., Mitchell, K., & Murray, J.-A. M. D. (2008). Semi-quantitative analysis of *Ruminococcus flavefaciens*, *Fibrobacter succinogenes* and *Streptococcus bovis* in the equine large intestine using real-time polymerase chain reaction. *British Journal of Nutrition*, *100*(3), 561-568. <https://doi.org/10.1017/S0007114508968227>
- Herstad, H. K., Nesheim, B. B., L'Abée-Lund, T., Larsen, S., & Skancke, E. (2010). Effects of a probiotic intervention in acute canine gastroenteritis—A controlled clinical trial. *The Journal of Small Animal Practice*, *51*(1), 34-38. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00853.x>
- Hou, C., Zeng, X., Yang, F., Liu, H., & Qiao, S. (2015). Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: A review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, *6*(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0014-3>
- Hughes, D. T., & Sperandio, V. (2008). Inter-kingdom signalling: Communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews Microbiology*, *6*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>

- Inness, V. L., McCartney, A. L., Khoo, C., Gross, K. L., & Gibson, G. R. (2007). Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 91(1-2), 48-53. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2006.00640.x>
- Janczko, S., Atwater, D., Bogel, E., Greiter-Wilke, A., Gerold, A., Baumgart, M., Bender, H., McDonough, P. L., McDonough, S. P., Goldstein, R. E., & Simpson, K. W. (2008). The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*, 128(1-2), 178-193. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.014>
- JIN, L. Z., Ho, Y. W., Abdullah, N., Ali, M. A., & Jalaludin, S. (1996). Antagonistic effects of intestinal *Lactobacillus* isolates on pathogens of chicken. *Letters in Applied Microbiology*, 23(2), 67-71. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1996.tb00032.x>
- Johnston, K. L. (1999). Small intestinal bacterial overgrowth. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 29(2), 523-550, vii.
- Kapsenberg, M. L. (2003). Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, 3(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/nri1246>
- Kaur, I. P., Chopra, K., & Saini, A. (2002). Probiotics: Potential pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Kawai, Y., Ishii, Y., Arakawa, K., Uemura, K., Saitoh, B., Nishimura, J., Kitazawa, H., Yamazaki, Y., Tateno, Y., Itoh, T., & Saito, T. (2004). Structural and Functional Differences in Two Cyclic Bacteriocins with the Same Sequences Produced by *Lactobacilli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(5), 2906-2911. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.5.2906-2911.2004>
- Kelley, R. L., Minikhiem, D., Kiely, B., O'Mahony, L., O'Sullivan, D., Boileau, T., & Park, J. S. (2009). Clinical benefits of probiotic canine-derived *Bifidobacterium animalis* strain AHC7 in dogs with acute idiopathic diarrhea. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 10(3), 121-130.
- Kil, D. Y., & Swanson, K. S. (2011). Companion animals symposium: Role of microbes in canine and feline health. *Journal of Animal Science*, 89(5), 1498-1505. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3498>
- Kim, H. B., Borewicz, K., White, B. A., Singer, R. S., Sreevatsan, S., Tu, Z. J., & Isaacson, R. E. (2011). Longitudinal investigation of the age-related bacterial diversity in the feces of commercial pigs. *Veterinary Microbiology*, 153(1), 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.021>

- Kim, S.-R., Nonaka, L., & Suzuki, S. (2004). Occurrence of tetracycline resistance genes tet(M) and tet(S) in bacteria from marine aquaculture sites. *FEMS Microbiology Letters*, 237(1), 147-156. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09690.x>
- Kruis, W., Fric, P., Pokrotnieks, J., Lukás, M., Fixa, B., Kascák, M., Kamm, M. A., Weismueller, J., Beglinger, C., Stolte, M., Wolff, C., & Schulze, J. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53(11), 1617-1623. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
- Kuebutornye, F. K. A., Abarike, E. D., Lu, Y., Hlordzi, V., Sakyi, M. E., Afriyie, G., Wang, Z., Li, Y., & Xie, C. X. (2020). Mechanisms and the role of probiotic *Bacillus* in mitigating fish pathogens in aquaculture. *Fish Physiology and Biochemistry*, 46(3), 819-841. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00754-y>
- Kumar, S., Pattanaik, A. K., Sharma, S., Gupta, R., Jadhav, S. E., & Dutta, N. (2017). Comparative assessment of canine-origin *Lactobacillus johnsonii* CPN23 and dairy-origin *Lactobacillus acidophilus* NCDC 15 for nutrient digestibility, faecal fermentative metabolites and selected gut health indices in dogs. *Journal of Nutritional Science*, 6, e38. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.35>
- Langenkamp, A., Messi, M., Lanzavecchia, A., & Sallusto, F. (2000). Kinetics of dendritic cell activation: Impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells. *Nature Immunology*, 1(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/79758>
- Lappin, M. R., Veir, J. K., Satyaraj, E., & Czarnecki-Maulden, G. (2009). Pilot study to evaluate the effect of oral supplementation of *Enterococcus faecium* SF68 on cats with latent feline herpesvirus 1. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(8), 650-654. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.12.006>
- Liao, S. F., & Nyachoti, M. (2017). Using probiotics to improve swine gut health and nutrient utilization. *Animal Nutrition*, 3(4), 331-343. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.06.007>
- 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>
- Luongo, D., Miyamoto, J., Bergamo, P., Nazzaro, F., Baruzzi, F., Sashihara, T., Tanabe, S., & Rossi, M. (2013). Differential modulation of innate immunity in vitro by probiotic strains of *Lactobacillus gasseri*. *BMC Microbiology*, 13(1), 298. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-298>

- Maldonado Galdeano, C., Cazorla, S. I., Lemme Dumit, J. M., Vélez, E., & Perdigón, G. (2019). Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 115-124. <https://doi.org/10.1159/000496426>
- Mann, E. R., Landy, J. D., Bernardo, D., Peake, S. T. C., Hart, A. L., Al-Hassi, H. O., & Knight, S. C. (2013). Intestinal dendritic cells: Their role in intestinal inflammation, manipulation by the gut microbiota and differences between mice and men. *Immunology Letters*, 150(1-2), 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.01.007>
- Manninen, T. J. K., Rinkinen, M. L., Beasley, S. S., & Saris, P. E. J. (2006). Alteration of the Canine Small-Intestinal Lactic Acid Bacterium Microbiota by Feeding of Potential Probiotics. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(10), 6539-6543. <https://doi.org/10.1128/AEM.02977-05>
- Marciňáková, M., Simonová, M., Stropfová, V., & Lauková, A. (2006). Oral application of *Enterococcus faecium* strain EE3 in healthy dogs. *Folia Microbiologica*, 51(3), 239-242. <https://doi.org/10.1007/BF02932129>
- Marelli, S. P., Fusi, E., Giardini, A., Martino, P. A., Polli, M., Bruni, N., & Rizzi, R. (2020). Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* D2/CSL (CECT 4529) on the nutritional and health status of boxer dogs. *The Veterinary Record*, 187(4), e28. <https://doi.org/10.1136/vr.105434>
- Marshall-Jones, Z. V., Baillon, M.-L. A., Croft, J. M., & Butterwick, R. F. (2006). Effects of *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 as a probiotic in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 1005-1012. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.6.1005>
- Masuoka, H., Shimada, K., Kiyosue-Yasuda, T., Kiyosue, M., Oishi, Y., Kimura, S., Yamada, A., & Hirayama, K. (2017). Transition of the intestinal microbiota of dogs with age. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 36(1), 27-31. <https://doi.org/10.12938/bmfh.BMFH-2016-021>
- McCoy, S., & Gilliland, S. E. (2007). Isolation and characterization of *Lactobacillus* species having potential for use as probiotic cultures for dogs. *Journal of Food Science*, 72(3), M94-97. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00310.x>
- McFarland, L. V. (2014). Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review. *BMJ Open*, 4(8), e005047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005047>
- Mellman, I., & Steinman, R. M. (2001). Dendritic Cells: Specialized and Regulated Antigen Processing Machines. *Cell*, 106(3), 255-258. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00449-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00449-4)
- Mentula, S., Harmoinen, J., Heikkilä, M., Westermarck, E., Rautio, M., Huovinen, P., & Könönen, E. (2005). Comparison between cultured small-intestinal and fecal microbiotas in beagle dogs. *Applied and En-*

- Environmental Microbiology*, 71(8), 4169-4175. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4169-4175.2005>
- Mikkola, R., Kolari, M., Andersson, M. A., Helin, J., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2000). Toxic lactonic lipopeptide from food poisoning isolates of *Bacillus licheniformis*. *European Journal of Biochemistry*, 267(13), 4068-4074. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2000.01467.x>
- Miller, M. B., & Bassler, B. L. (2001). Quorum Sensing in Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 55(1), 165-199. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165>
- Mitsuoka, T. (2014). Establishment of intestinal bacteriology. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 33(3), 99-116. <https://doi.org/10.12938/bmfh.33.99>
- Mohd Shaufi, M. A., Siew, C. C., Chong, C. W., Gan, H. M., & Ho, Y. W. (2015). Deciphering chicken gut microbial dynamics based on high-throughput 16S rRNA metagenomics analyses. *Gut Pathogens*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13099-015-0051-7>
- Montalban-Arques, A., De Schryver, P., Bossier, P., Gorkiewicz, G., Mulero, V., Gatlin, D. M., & Galindo-Villegas, J. (2015). Selective Manipulation of the Gut Microbiota Improves Immune Status in Vertebrates. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00512>
- Mookiah, S., Siew, C. C., Ramasamy, K., Abdullah, N., & Ho, Y. W. (2014). Effects of dietary prebiotics, probiotic and synbiotics on performance, caecal bacterial populations and caecal fermentation concentrations of broiler chickens. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(2), 341-348. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6365>
- Nguyen Van, N., Taglinger, K., Helps, C. R., Tasker, S., Gruffydd-Jones, T. J., & Day, M. J. (2006). Measurement of cytokine mRNA expression in intestinal biopsies of cats with inflammatory enteropathy using quantitative real-time RT-PCR. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113(3-4), 404-414. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.06.010>
- Ohland, C. L., & Jobin, C. (2015). Microbial activities and intestinal homeostasis: A delicate balance between health and disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 1(1), 28-40. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2014.11.004>
- O'Mahony, D., Murphy, K. B., MacSharry, J., Boileau, T., Sunvold, G., Reinhart, G., Kiely, B., Shanahan, F., & O'Mahony, L. (2009). Portrait of a canine probiotic *Bifidobacterium*—From gut to gut. *Veterinary Microbiology*, 139(1-2), 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.05.002>
- Rinkinen, M., Jalava, K., Westermarck, E., Salminen, S., & Ouwehand, A. C. (2003). Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine ente-

- ric pathogens: A risk factor for intestinal *Enterococcus faecium* colonization? *Veterinary Microbiology*, 92(1-2), 111-119. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(02\)00356-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00356-5)
- Ritchie, L. E., Burke, K. F., Garcia-Mazcorro, J. F., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2010). Characterization of fecal microbiota in cats using universal 16S rRNA gene and group-specific primers for *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* spp. *Veterinary Microbiology*, 144(1-2), 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.12.045>
- Ritchie, L., Steiner, J., & Suchodolski, J. (2009). Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS microbiology ecology*, 66, 590-598. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00609.x>
- Rizzo, A., Fiorentino, M., Buommino, E., Donnarumma, G., Losacco, A., & Bevilacqua, N. (2015). *Lactobacillus crispatus* mediates anti-inflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to *Chlamydia trachomatis* infection in vitro. *International Journal of Medical Microbiology*, 305(8), 815-827. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.07.005>
- Russo, P., Arena, M. P., Fiocco, D., Capozzi, V., Drider, D., & Spano, G. (2017). *Lactobacillus plantarum* with broad antifungal activity: A promising approach to increase safety and shelf-life of cereal-based products. *International Journal of Food Microbiology*, 247, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.04.027>
- Sato, K., Takahashi, K., Tohno, M., Miura, Y., Kamada, T., Ikegami, S., & Kitazawa, H. (2009). Immunomodulation in gut-associated lymphoid tissue of neonatal chicks by immunobiotic diets. *Poultry Science*, 88(12), 2532-2538. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00291>
- Sauter, S. N., Benyacoub, J., Allenspach, K., Gaschen, F., Ontsouka, E., Reuteler, G., Cavadini, C., Knorr, R., & Blum, J. W. (2006). Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90(7-8), 269-277. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00595.x>
- Schrezenmeir, J., & De Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—Approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 361s-364s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s>
- Seferoğlu, Y., & Kirkan, Ş. (2022). Roles of Probiotics in Animal Health. *Animal Health Production and Hygiene*, 11(1), 40-46. <https://doi.org/10.53913/aduveterinary.1060132>
- Sharma, A. N., Kumar, S., & Tyagi, A. K. (2018). Effects of mannan-oligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* supplementation on growth performance, nutrient utilization and faecal characteristics in Murrah buffalo calves. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(3), 679-689. <https://doi.org/10.1111/jpn.12878>

- Shepherd, M. L., Swecker, W. S., Jr, Jensen, R. V., & Ponder, M. A. (2012). Characterization of the fecal bacteria communities of forage-fed horses by pyrosequencing of 16S rRNA V4 gene amplicons. *FEMS Microbiology Letters*, 326(1), 62-68. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02434.x>
- Simpson, K. W., Dogan, B., Rishniw, M., Goldstein, R. E., Klaessig, S., McDonough, P. L., German, A. J., Yates, R. M., Russell, D. G., Johnson, S. E., Berg, D. E., Harel, J., Bruant, G., McDonough, S. P., & Schukken, Y. H. (2006). Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infection and Immunity*, 74(8), 4778-4792. <https://doi.org/10.1128/IAI.00067-06>
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J.-J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.-P., Corthier, G., Granette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottière, H. M., Doré, J., Marteau, P., Seksik, P., & Langella, P. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(43), 16731-16736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—Masters of host development and physiology. *Nature reviews. Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- Sparkes, A. H., Papasouliotis, K., Sunvold, G., Werrett, G., Clarke, C., Jones, M., Gruffydd-Jones, T. J., & Reinhart, G. (1998). Bacterial flora in the duodenum of healthy cats, and effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides. *American Journal of Veterinary Research*, 59(4), 431-435.
- Stecher, B., & Hardt, W.-D. (2008). The role of microbiota in infectious disease. *Trends in Microbiology*, 16(3), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.12.008>
- Strompfová, V., Kubašová, I., & Lauková, A. (2017). Health benefits observed after probiotic *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 application in dogs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(16), 6309-6319. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8425-z>
- Strompfová, V., Kubašová, I., Ščerbová, J., Maďari, A., Gancarčíková, S., Mudroňová, D., Miltko, R., Belzecki, G., & Lauková, A. (2019). Oral administration of bacteriocin-producing and non-producing strains of *Enterococcus faecium* in dogs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(12), 4953-4965. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09847-3>
- Strompfová, V., Marcináková, M., Simonová, M., Bogovic-Matijasić, B., & Lauková, A. (2006). Application of potential probiotic *Lactobacillus fermentum* AD1 strain in healthy dogs. *Anaerobe*, 12(2), 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.12.001>

- Strompfová, V., Pogány Simonová, M., Gancarčíková, S., Mudroňová, D., Farbáková, J., Maďari, A., & Lauková, A. (2014). Effect of Bifidobacterium animalis B/12 administration in healthy dogs. *Anaerobe*, 28, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.05.001>
- Suchodolski, J. S. (2011). Intestinal microbiota of dogs and cats: A bigger world than we thought. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 41(2), 261-272. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.006>
- Suchodolski, J. S., Camacho, J., & Steiner, J. M. (2008). Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 567-578. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x>
- Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Westermarck, E., Steiner, J. M., Wolcott, R. D., Spillmann, T., & Harmoinen, J. A. (2009). The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiology*, 9, 210. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-210>
- Suchodolski, J. S., Ruaux, C. G., Steiner, J. M., Fetz, K., & Williams, D. A. (2004). Application of molecular fingerprinting for qualitative assessment of small-intestinal bacterial diversity in dogs. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(10), 4702-4708. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4702-4708.2004>
- Suchodolski, J. S., Ruaux, C. G., Steiner, J. M., Fetz, K., & Williams, D. A. (2005). Assessment of the qualitative variation in bacterial microflora among compartments of the intestinal tract of dogs by use of a molecular fingerprinting technique. *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), 1556-1562. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1556>
- Suchodolski, J. S., Xenoulis, P. G., Paddock, C. G., Steiner, J. M., & Jergens, A. E. (2010). Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*, 142(3-4), 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.11.002>
- Sullivan, A., & Nord, C. E. (2002). The place of probiotics in human intestinal infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 20(5), 313-319. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00199-1](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00199-1)
- Sunvold, G. D., Hussein, H. S., Fahey, G. C., Merchen, N. R., & Reinhart, G. A. (1995). In vitro fermentation of cellulose, beet pulp, citrus pulp, and citrus pectin using fecal inoculum from cats, dogs, horses, humans, and pigs and ruminal fluid from cattle. *Journal of Animal Science*, 73(12), 3639-3648. <https://doi.org/10.2527/1995.73123639x>
- Surendran Nair, M., Amalaradjou, M. A., & Venkitanarayanan, K. (2017). Chapter One—Antivirulence Properties of Probiotics in Combating Microbial Pathogenesis. İçinde S. Sariaslani & G. M. Gadd (Ed.), *Advan-*

- ces in Applied Microbiology* (C. 98, ss. 1-29). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2016.12.001>
- Swanson, K. S., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Barry, K. A., Nelson, K. E., Torralba, M., Henrissat, B., Coutinho, P. M., Cann, I. K. O., White, B. A., & Fahey, G. C. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal*, 5(4), 639-649. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.162>
- Terada, T., Nii, T., Isobe, N., & Yoshimura, Y. (2020). Effects of Probiotics *Lactobacillus reuteri* and *Clostridium butyricum* on the Expression of Toll-like Receptors, Pro- and Anti-inflammatory Cytokines, and Antimicrobial Peptides in Broiler Chick Intestine. *The Journal of Poultry Science*, 57(4), 310-318. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0190098>
- van Zyl, W. F., Deane, S. M., & Dicks, L. M. T. (2020). Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria. *Gut Microbes*, 12(1), 1831339. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.183133>
- Walter, J., Britton, R. A., & Roos, S. (2011). Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4645-4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000099107>
- Wang, C., Chang, T., Yang, H., & Cui, M. (2015). Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of *Salmonella* Enteritidis, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 47, 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.06.034>
- Wang, F., & Roy, S. (2017). Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids. *Toxicologic Pathology*, 45(1), 150-156. <https://doi.org/10.1177/0192623316679898>
- Weese, J. S., & Anderson, M. E. C. (2002). Preliminary evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG, a potential probiotic in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(10), 771-774.
- Yamano, H., Koike, S., KOBAYASHI, Y., & Hata, H. (2008). Phylogenetic analysis of hindgut microbiota in Hokkaido native horses compared to light horses. *Animal Science Journal*, 79, 234-242. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2008.00522.x>
- Yang, F., Hou, C., Zeng, X., & Qiao, S. (2015). The Use of Lactic Acid Bacteria as a Probiotic in Swine Diets. *Pathogens*, 4(1), 34-45. <https://doi.org/10.3390/pathogens4010034>
- Yeo, S., Lee, S., Park, H., Shin, H., Holzapfel, W., & Huh, C. S. (2016). Development of putative probiotics as feed additives: Validation in a porcine-spe-

- cific gastrointestinal tract model. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(23), 10043-10054. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7812-1>
- Yirga, H. (2015). The Use of Probiotics in Animal Nutrition. *Journal of Probiotics & Health*, 03. <https://doi.org/10.4172/2329-8901.1000132>
- Zhang, L., Zhang, R., Jia, H., Zhu, Z., Li, H., & Ma, Y. (2021). Supplementation of probiotics in water beneficial growth performance, carcass traits, immune function, and antioxidant capacity in broiler chickens. *Open Life Sciences*, 16(1), 311-322. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0031>
- Zhitnitsky, D., Rose, J., & Lewinson, O. (2017). The highly synergistic, broad spectrum, antibacterial activity of organic acids and transition metals. *Scientific Reports*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep44554>
- Zoumpopoulou, G., Kazou, M., Alexandraki, V., Angelopoulou, A., Papadimitriou, K., Pot, B., & Tsakalidou, E. (2018). *Probiotics and Prebiotics: An Overview on Recent Trends* (ss. 1-34). https://doi.org/10.1007/978-3-319-71950-4_1