



Tekrarlayan ve Kronik Giardiazisli Kedilerde Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu: Hedefe Yönelik Sağaltım

 Kerem URAL¹ 

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

◆ Geliş Tarihi/Received: 08.02.2025

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2025

◆ Yayın Tarihi/Published: 30.06.2025

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Ural K. Tekrarlayan ve Kronik Giardiazisli Kedilerde Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu: Hedefe Yönelik Sağaltım. Bozok Vet Sci (2025) 6, (1):1-7.

Özet: Giardiazis hem insanlar hem de hayvanlar için önemli ölçüde sağlık açısından tehlikeli bir sorun teşkil eder. Zoonotik *Giardia* türlerine ev sahipliği yapma riski bulunan kedi giardiazisi için sınırlı tedavi seçenekleri vardır. Mevcut çalışma, kedilerde tekrarlayan ve kronik giardiazis hastalarına fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile olası doğal ve tam bir tedavi sağlamayı amaçlamaktadır. Bu amaçla, *G. duodenalis* dışkı antijenleri (immünokromatografik), dışkı kisti/trofozoitleri (mikroskopik olarak flotasyon yoluyla) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile gelişmiş tanısal fayda tüm çalışma boyunca mevcut kabul edilmiştir. Bu çalışma 2014-2024 yılları arasında 10 yıllık dönemi kapsamakta olup, giardiazisli kedilerde FMT etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 11 kedide ilişkili tanısal testlerle kronikleşen giardiazis tanısı konuldu. Usulüne uygun FMT olgu bazında 1-3 kez uygulandı. Kist skorları sağaltım öncesi 2-4 arasında değişirken (4 olguda en yüksek kist skoru olan 4 puan tespit edildi), FMT ile sağaltım sonrası mukayeseli değerlendirmede 0 ile 2 arasında (en yüksek kist skoruna sahip 4 olgudan 3'ünde 1, 1'inde 0 olarak) saptandı. 11 olgunun 7'sinde FMT sonrası kist skorları 0 idi. Çalışma başlangıcında kist sayımlarına ilişkin skorlamalarda ortalama değer (3.0) ile FMT sonrası ortalama değer (1.0) arası istatistiksel farklılığın ($p=0.005$) bulunması sağaltım başarısı ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Giardiazis, Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu, Kedi, Kronik

Fecal Microbiota Transplantation in Cats with Recurrent and Chronic Giardiasis: Targeted Therapy

Abstract: Giardiasis poses a significant health risk for both humans and animals. There are limited treatment options for feline giardiasis, which has the risk of harboring zoonotic *Giardia* species. The present study aims to provide a possible natural and complete treatment for recurrent and chronic giardiasis patients in cats with fecal microbiota transplantation (FMT). For this purpose, improved diagnostic utility with *G. duodenalis* fecal antigens (immunochromatographic), fecal cysts/trophozoites (microscopically by flotation) and polymerase chain reaction was assumed to be present throughout the study. This study covers a 10-year period between 2014 and 2024 and aims to determine the efficacy of FMT in cats with giardiasis. Chronic giardiasis was diagnosed in 11 cats included in the study with relevant diagnostic tests. Appropriate FMT was applied 1-3 times on a case-by-case basis. While cyst scores varied between 2-4 before treatment (the highest cyst score was 4 in 4 cases), in the comparative evaluation after treatment with FMT, they were between 0 and 2 [3 out of 4 cases with the highest cyst score were 1 and 1 was 0]. Cyst scores after FMT were 0 in 7 out of 11 cases. The statistical difference ($p=0.005$) between the median value (3.0) and the median value (1.0) after FMT in the scores regarding cyst counts at the beginning of the study can be associated with the success of treatment.

Keywords: Cat, Chronic, Giardiasis, Fecal microbiota, Transplantation

1. Giriş

Giardiazis, birinci basamak tedavi protokolleri ile kolay tedavi edilebilen bir hastalık olarak görülse de enfeksiyondan kaynaklanan veya onu takip eden uzun süreli semptomlar yönetimi güçleştirmektedir. Gastrointestinal ve genel durum bozukluğu semptomlarının tekrarlaması; yeniden enfeksiyondan, bağırsak mukozasındaki hasardan, tedavi başarısızlığından veya enfeksiyon sonrası sendromlardan kaynaklanabilmektedir. Kronik giardiazis tedavi başarısızlığında gelişebilmekte ve semptomatik veya asemptomatik karakterde olabilmektedir. Sağaltım etkinliğinin değerlendirilmesi için, ardışık üç dışkı örneğinden kist saptanmaması yeterli görülmele birlikte

bazen duodenal aspiratların incelenmesi veya trofozoitler için biyopsi yapılması da önerilen tanısal metotlardır. Özellikle asemptomatik olabilen düşük seviyeli enfeksiyonlarda, artan giardia yüküne veya başka bir intestinal patojenin sinerjistik etkisine bağlı olarak hastalık tablosu gelişebileceğinden; bu tanısal değerlendirilmeler göz ardı edilmemelidir (1). İnsanlar arasında sıklıkla tartışılan bu konu, bu makalenin yazarlarının görüşlerine göre veteriner hekimliğinde yeterince gündeme getirilmemiştir.

Bu çalışma 2014-2024 yılları arasında 10 yıllık dönemi kapsamakta olup, yazarın FMT uygulamaları ile tecrübesi çok daha da eski tarihlere uzanmaktadır. Aslında prospektif planlanan çalışma, vaka sayısının yıllara dağılımı (sadece bu

konu özelinde retrospektif arşiv), çalışmaya dahil edilme kriterleri, parazitolojik yoklamada uzman varlığı (A.A.), hasta sahibi onam formu, etik kurul izinleri ile hasta takibinde veteriner hekim dışı zorluklar nedeniyle retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Klinik İzlem

Enfekte olduğu belirlenen kedilerde post-infeksiyöz 10 gün boyunca günlük olarak gözlemlendi ve ilişkili değişkenler ile laboratuvar verileri değerlendirildi. Dışkıları günlük olarak toplandı ve dışkı kıvamı 0 (normal kıvam) veya 1 (yumuşak veya sulu kıvam) olarak puanlandı. Çalışmaya dahil edilen 11 kedide her iki cinsiyetten (7 erkek, 4 dişi), farklı ırklardan (3 British Short Hair, 2'şer İran ve Ankara, 1'er Van, Scottish Fold, Ragdoll ve Sfenks) ve çeşitli yaş gruplarından (9 ay-7 yaş) teşekkül edildi. Kedilerin tamamı evde bakılan, beslenen ancak dışarı ile teması olanlar arasındaydı.

2.2. Dışkı Analizi

FMT ve/veya zenginleştirilmiş (zn) FMT uygulamasının tek veya çoklu seansları sırasında, her bireysel kedinin rektumundan 4 çift dışkı örneği doğrudan toplandı ve Giardia kistleri için veteriner parazitoloji uzmanı (A.A.) tarafından incelendi. Temelinde *G. duodenalis* fekal antijenleri immunokromatografik yöntemle, dışkıdaki kist/trofozoitler mikroskopik muayene (flotasyon metodolojisi) ile belirlenirken, üst tanısal doğrulama amacıyla da PZR (A.A.) tercih edildi. Her dışkı örneği, 0.01M fosfat tamponlu salin çözeltisi (pH 7.2) içinde 1:4 oranında seyreltildi ve bir mikroskop lamı üzerine ince bir yayma yapıldı. İn vitro direkt IFA testinde aynı anda Giardia kistlerini ve Cryptosporidium ookistlerini tespit edebilen bir yöntem kullanıldı. Lamlar, üreticinin talimatlarına göre boyandıktan sonra, lam başına kist sayısı floresan mikroskopla sayıldı. Bir kist skoru 0 ile 4 arasında şu şekilde verildi: 0, 0 kist/slayt; 1, 1 ila 250 kist/slayt; 2, 251 ila 500 kist/slayt; 3, > 501 kist/slayt; ve 4, sayılmayacak kadar çok kist (yani, > 100 kist/10X objektif alan) (Tablo 1). Önceki her 2 çalışma baz alınarak (2,3) kist sayımları dahilinde ilişkin skorlamalar yapıldı. Aşağıda tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. Giardia kist sayımlarına ilişkin skorlama.

Kist	0	1	2	3	4
skoru					
	0	1 ila 250	251 ila	> 501	Sayılmayacak
	kist/slayt	kist/slayt	500	kist/slayt	kadar çok kist
			kist/slayt		(yani, > 100
					kist/10X
					objektif saha)

2.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistikle ilişkili veri setinde SPSS İstatistik 16.0 kullanıldı. Veri setinin non-parametrik dağılımına istinaden sağaltım öncesi (0. gün) ile FMT sağaltımı sonrası (10. günlerde) karşılaştırmalı kist skorlarının değerlendirilmesine yönelik olarak Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. Eşleştirilmiş örneklem karşılaştırılmasında, farklılıklar arası dağılım normalite beklentilerini karşılamadığında, uygunluk açısından bu test tercih edildi.

2.4. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Sağlıklı olduğu bilinen, Felin Dermatoloji Grubu ile İntestinal Permeabilite Ölçüm Merkezi arşivlerinde yer alan mikrobiyota analizleri evvelden gerçekleştirilmiş ve kriterlerimizi karşılayan (düşük glisemik indeksle beslenme, mümkün olan en düşük seviyede karbohidrat ile beslenmesi idame ettirilen, anti-paraziter mücadelesi eksiksiz uygulanan, son 3 ay içerisinde klinik ziyaretinde bulunmadığı tespit edilerek, antibiyotik ya da immunsupresif vb. herhangi bir ilaç kullanılmamış olan) donörler arasından seçilen yaş eşleştirmesi yapılmış kedi dışkıları kullanıldı.

Önceden aynı araştırmacı grubumuzdan isimlerinde bulunduğu ve imza attıkları çalışma yöntem kısmı dikkate alınarak (4) mikrobiyota analizleri bilinen ve donör olarak kullanılacak kedilerde standart olarak maksimum gr dışkı temin edildi. Öncelikli olarak elde edilen dışkının çok hızlı şekilde günlük ve tazeliğini korumasına yardımcı olacak şekilde kuru buz aküleri ile sarılarak merkezimize getirilmesi sağlandı. Aynı yaş grubundan kedilerde (donör öncelikli kullanıma tam kan sayımı, serum biyokimyası ve fekal mikroskopik muayene ile sağlıklı olduğu anlaşılan) rektal yolla toplandı. Elde edilen dışkı örneği eşit miktarda izotonik (%0.9'lük NaCl) ile sulandırılarak homojenize edildi ve karıştırıldı. Daha sonra süzgeç yardımı ile katı partiküller uzaklaştırıldı, altta kalan sıvı kısım serum seti yardımı ile rektal yoldan bağırsakta mümkün olduğunca uzak noktaya verildi. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (olguların tamamında 1-3'er seans) sonrası belirgin klinik iyileşmeye (Şekil 1 ve 2) dair bulgular (12-48 saat içerisinde) tablo 1'de sunuldu. Olgularda FMT'nin etkinliğinin salt olarak değerlendirilmesi amacı ile başka herhangi bir sağaltım müdahalesi ya da medikal takviyede (klinik bulguların bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmesi hedefi ile) bulunulmadı.

3. Bulgular

Kist skorları sağaltım öncesi 2-4 arasında değişirken (4 olguda en yüksek kist skoru olan 4 puan tespit edildi), FMT ile sağaltım sonrası mukayeseli değerlendirmede 0 ile 2 arasında (en yüksek kist skoruna sahip 4 olgudan 3'ünde 1, 1'inde 0 olarak saptandı. 11 olgunun 7'sinde FMT sonrası kist skorlarının 0 olması dikkat çekti (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen 11 kronik giardiazisli kedide kist sayımlarına ve skorlarına ilişkin analitik veriler.

Kist sayımına ait analitik veri	Değer
FMT öncesi ortanca	3.0
FMT sonrası ortanca	1.0
FMT öncesi ortalama	3.18
FMT sonrası ortalama	0.81
Wilcoxon Test istatistik verisi	0.0
P-değeri	0.005

3.1. Demografik Bulgularla Elde Edilen Sonuçlar

Aşağıda tablo 3’de sunulduğu hali ile tanısıl araçlar, gerçekleştirilen FMT seans sayısı ve tipi ile sağaltım sonucu elde edilen iyileşme ile klinik yansımaları bir arada gözükmemektedir. Olguların 8’inde hem klinik iyileşme hem de parazitolojik iyileşme bir arada görülürken, diğer 3 olguda yalnızca klinik iyileşme belirgindi. Burada belirleyici unsur sağaltım etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik alınan ardışık 3 dışkı örneğinden kist saptanmaması ile PZR negatifliğin bir arada alınması yeterli görüldü.

Tablo 3. Toplu veri akışı ile kümülatif bulguların tezahürü.

Vaka no	Tanı araçları	FMT seansları	Sağaltım sonucu
I	Poc testi, fekal smear, PZR	2 kez znFMT	klly, ply
II	Poc testi, fekal smear, PZR	Tek znFMT	klly, ply
II	Poc testi, fekal smear, PZR	Tek FMT	klly, ply
IV	Poc testi, fekal smear, PZR	Tek znFMT	klly, ply
V	Poc testi, fekal smear	2 kez znFMT	klly, ply
VI	Poc testi, fekal smear	2 kez znFMT	klly, ply
VII	Poc testi, fekal smear	3 kez znFMT	klly
VIII	Poc testi, fekal smear	Tek znFMT	klly, ply
IX	Poc testi, fekal smear	3 kez znFMT	klly
X	Poc testi, fekal smear	2 kez znFMT	klly
XI	Poc testi, fekal smear, PZR	Tek znFMT	klly, ply

klly: klinik iyileşme, ply: parazitolojik iyileşme, PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, FMT: Fekal mikrobiyota transplantasyonu, znFMT: Zenginleştirilmiş fekal mikrobiyota transplantasyonu (Gut-cumin I ile takviye), Poc:hasta başı hızlı test kiti

4. Tartışma ve Sonuç

Öncelikli olarak tekrarlayan (nüks edici karakterde), kronik giardiazis’in nedenleri üzerinde ve bu minvalde tartışma yerinde olacaktır. İnsanlarda giardiazis vakalarının kronik enfeksiyonlara dönüşmesi konak ve parazit ilişkili faktörlere dayanmaktadır. Başlıca yaş, bağışıklık durumu, beslenme, bağırsak mikrobiyotası ve maruziyet öyküsü konakçı ilişkili faktörlerden iken; genotip, çoğalma hızı, değişken yüzey proteinleri, bağışıklık tepkisinden kaçma yeteneği ve farmasötiklere direnç, parazit ilişkili faktörleri oluşturmaktadır (6,7). Bu makalede yer alan kedilerin tamamında getirilmeden önce (başka hekim eli ile) geçmişte metronidazol kullanımı söz konusu olup, metronidazol direncine ilişkin elde veri olmamasına rağmen, bu konunun araştırılması gerekliliği öne sürülebilir. Aslında usülden de esastan da bu durum göz önünde bulundurularak [önceki medikal geçmişleri] tekrarlayan, kronik, inatçı ve sağaltıma yanıt vermeyen giardiazis olgularında metronidazolü tek seçenekmiş gibi düşünmek doğru gözükmemektedir. Alternatif değil de, başka bir seçenек olarak farklı hayvan türlerinde de denemeleri yapılan (7-9) seknidazolü kedilerde de olumlu sonuçlar vererek hem klinik iyileşme (klly), hem de parazitolojik iyileşme (ply) ile sonuçlanması kişisel gözlemler doğrultusunda sabittir. Yine de ilaç dirençliliği de göz önünde bulundurulursa bu çalışmada olduğu üzere farklı sağaltım seçeneklerinin yaratılması mühimdir. Nitekim bu çalışma yapılan literatür taramaları ile sabit olduğu üzere FMT ile giardiazis arası ilişkinin kurulduğu önceki bir kedi çalışmaması olmaması yönüyle dikkat çekebilir.

Giardia enfeksiyonuna karşı konak savunması hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mukozal süreçleri içermektedir (6). Aralıklı kist saçılımına ilişkin olarak hastalık şiddetinin değişkenliği, kısmi enfeksiyon duyarlılığına ve klinik durumun ciddiyetini de etkileyen konakçının immün durumuna bağlı olabilmektedir (10). Endemik bölgelerde yaşayan çocukların, yetişkinlere göre hastalığa karşı daha hassas olması ve bu tür bölgelerde yaşayanların, bağışık olmayan ziyaretçilere göre daha düşük hastalık insidansı sergileme eğiliminde olması; tekrarlanan veya uzun süreli maruziyetin bir miktar koruma sağladığını düşündürmektedir (11). Mukayeseli değerlendirmede kedilerdeki durum ele alınmalıdır. Giardiazisten etkilenen kedilerde aralıklı küçük, oval formdan gözyaşı-damla yapısında infektif özellikte kistlerin saçılımı söz konusudur (12-14). Söz konusu kistler iki mitotik olarak durgun trofozoitleri içerebilmektedirler. Dışkıda ekskrete edilen kistler; non-infektif, enkiste olmayan trofozoitlerle saçıl maktadır. Ekskrete edilen kistler anlık infektivite edebilmek özelliğinde olup (12), gastrointestinal kanal dışında da sağkalabilmektedirler (13,14). Bu çalışmada, bu yönü ile aralıklı kist saçılımı olabileceği göz önünde bulundurulduğundan giardiazis teşhisine yönelik olarak hem

mikroskopik muayene hem de Poc testi, fekal smear ile PZR, hasta sahiplerinin ekonomisi dikkate alınarak onam formu dahilinde mümkün olduğunca olgulara uygulandı. Nitekim çalışmanın hemen başlangıcında kist sayımlarına ilişkin skorlamalarda (Tablo 2) ortanca değer (3.0) ile FMT sonrası ortanca değer (1.0) arası istatistiksel farklılığın ($p=0.005$) bulunması sağaltım başarısı ile ilişkilendirilebilir. Yine de ülkemizde genç ya da yaşlı kedilerde giardiazis'in anlık dağılımı ya da prevalansına ilişkin veri eksikliği mevcuttur.

Sağaltıma dirençli, kronik giardiazis mevcudiyetli tek vakalı bir araştırmada enterotoksiste, immün yanıt ve parazit ilaç duyarlılığı ile ilgili bulgulara değişkenlik belirlenmemiştir ancak mononükleer hücrelerin Giardia trofozoitlerini öldürme kapasitesinin azaldığı rapor edilmiştir (15). Hipogammaglobulinemisi olan hastalar gibi bağışıklığı baskılanmış konakçılar, kronik giardiazis predispozisyonu ile ilişkilendirilmektedir (16). Akut ve inatçı giardiazisi olan Hintli çocuklarda anlamlı derecede daha düşük serum IgG ve IgA bildirilirken, asemptomatik taşıyıcılarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırılabilir seviyelerin olmasına ilaveten uygun kemoterapiye rağmen kronik vakaların, akut ve asemptomatik vakalara göre daha düşük konsantrasyonlarda Giardia membran proteinine özgü antikorlara sahip olması ışığında (17); spesifik anti-Giardia immünoglobülinleri üretme yeteneği zayıflığının, kronik giardiazis için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (1). 2004 yılında Bergen'de laboratuvar tarafından doğrulanmış 1262 vaka ile su kaynaklı bir giardiazis salgınına takiben, hastaların %32'sinde ortalama 7 ay süren kronik giardia enfeksiyonu ortaya çıkmıştır (5,18,19). Bergen salgınından sonra kronik giardiazis ile tanımlanan 40 hastanın, sadece bir tanesinin ölçülemeyen IgA'ya sahip olması (19); kronik giardiazise predispozisyonun tek bir mekanizma veya eksikliğe bağlı değil, her bireyin giardiya karşı savunmasındaki değişen derecelerde yetersizliklerin bir kombinasyonuna dayandığını düşündürmüştür (5). Kedilerde giardiazise karşı şekillenebilen immün yanıt halen tam olarak aydınlatılamasa da, diğer hayvan türlerinde ya da insanlarda bu enfeksiyona karşı cevaben oluşagelen hücresel bağışıklık ve IgA teşekkülünün benzer olabileceği öne sürülmektedir (20). Bu çalışmada mukozal immünite değerlendirilemezse de, sonraki planlar içerisinde yer alacak, IgA ölçülerek değerlendirmede bulunulması tesis edilecektir.

Parazitin ortadan kaldırılmasıyla başarılı bir giardiazis tedavisi, mutlaka semptomların sona ermesi anlamına gelmemektedir. Giardiazis, mukozal yapıda değişiklikler ve hasar oluşturmasıyla; başarılı parazitler eradikasyonunun ardından semptomların devamına neden olabilmektedir. Özellikle uzun süreli giardiazis enfeksiyonu sırasında bağırsak epitel fırça kenarlarında hasar, villöz düzleşme/atrofi, mukozal inflamasyon ve bağırsak geçirgenliğinde artış meydana gelebilmektedir (21). Bu patolojiye ilişkin olarak Bergen salgın kohortunda,

abdominal semptomları olan Giardia-negatif vakalarda uzun süreli mukozal inflamasyon gözlemlenmiştir (18). Giardiyazis epitelyal fırça kenar hasarı ve disakkaridaz eksiklikleri nedeniyle disakkaritlerin, özellikle de laktozun parçalanamamasına bağlı olarak; glikoz, sodyum ve suyun malabsorpsiyonuna ve ardından diyareye neden olabilmektedir (1,22). Bu durum CD8+ T hücrelerinin aracılık ettiği, genellikle giardiazis sonrasında görülen geçici laktoz intoleransı ile ilişkilendirilmektedir (23). Mevcut ve geçirilen giardiazis ilişkili meydana gelen bakteriyel aşırı çoğalma, uzun süreli malabsorpsiyon sendromuna sebep olmasıyla; giardiazis tedavisinden sonra görülen semptomların olası nedenleri arasında yer almaktadır (1). Malabsorpsiyonu mevcut uzun süreli giardiazis vakalarında enterobakterilerle bağırsak kolonizasyonu belirlenmiştir (24). Bergen salgınına takiben kalıcı semptomları olan hastalarda yapılan laktuloz nefes testleri, uzun süreli semptomlardan sorumlu olmayan bakteriyel aşırı çoğalmayı göstermiştir (25). Bunu doğrular mahiyette her ne kadar bu çalışma kapsamına alınmasa da, giardiazisli kedilerde laktüloz nefes testi sonrası yüksek hidrojen ve metan değerleri ile karşılaşmamız bunu doğrular mahiyettedir.

Tedaviye dirençli giardiazis global bir sorun olma özelliğini kazanabilir. Tedavi başarısızlığı, tedavinin tamamlanmasından bir hafta sonra bir Giardia-pozitif dışkı örneği ile doğrulanırsa, ilaç direnci varsayılmalıdır. Fakat özellikle endemik bölgelerde yeniden enfeksiyon da göz ardı edilmemelidir (1). Giardiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılan tüm ilaç sınıfları için klinik ve in vitro direnç belgelenmiştir (26,27). Giardia'nın metranidazol tedavisine karşı 50 yıllık duyarlılığı yerini artan dirence bırakmıştır (28). Klinik olarak metranidazol dirençli Giardia'nın, düşük prevalanslı ortamlarda son zamanlarda iyi bir şekilde belgelendiği görülmüştür (29-31). Giardia'daki direnç mekanizmaları üzerine yapılan çalışmaların çoğu, esas olarak metronidazol'e odaklansa da nitazoksanit, albendazol, furazolidon ve kinakrin başta olmak üzere birçok ilaca karşı direnç mekanizmaları da araştırılmıştır (32). Laboratuvar hatlarında, özellikle nitro bileşikleri arasında bir dereceye kadar çapraz direncin yaygın olduğuna dair iyi kanıtlar mevcuttur (32,33). Birkaç kanıt dizisi, transkripsiyon sonrası ve translasyon sonrası değişiklikler dahil olmak üzere dirençli izotiplerdeki geniş ve değişken adaptif tepkileri vurgulamaktadır (34-36). Dirençli laboratuvar hatlarında glikoliz, elektron taşınması, antioksidan ve asetilasyon yollarında çok çeşitli metabolik adaptasyonlar gözlemlenmiştir (34). Bunu doğrulayan diğer çalışmalar da direnci transkripsiyonel plastisiteye ve in vitro seçilmiş metronidazol ve nitazoksanide dirençli hatlar kullanılarak oksidoredüktazların aktivitesinin azalması da dâhil olmak üzere geniş metabolik değişikliklere atfetmektedir (34,36). Bu çalışmaya dâhil edilen kedilerin metronidazol geçmişi bulunsada, elde dirençliliğe ait veri bulunmamaktadır.

Giardia trofozoitlerindeki direnç özelliklerinin geliştirilmesi/seçilişinin yanı sıra, tekrarlanan enfeksiyon, uygunsuz ilaç uygulaması ve immünolojik durum dahil olmak üzere klinik tedavi başarısızlıklarıyla çeşitli nedenler ilişkilendirilmiştir (37). Konakçı ve parazitten bağımsız olarak, etkisiz tedavinin bir nedeni, bağırsak mikrobiyotasındaki diğer mikroorganizmalarla birlikte enfeksiyon veya bunların seçilimi olabilmektedir. Bunlardan bazıları, metabolik inaktivasyon yoluyla ilacı etkisiz hale getirebilmektedir (28). Bağırsakta yaşayan çeşitli mikroorganizmalar (örneğin; *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* ve *Escherichia coli*), metronidazolü etkisiz hale getiren tip I oksijene duyarız nitroredüktazları kodlayabilmektedir (38). Giardiazisli birkaç fare modelinde, Firmicutes (*Clostridium spp.* dahil) ve *Bacteroides spp.*'de göreceli bir artış (39) veya Protobacteria'da bir artış (40) veya *Enterococcus spp.* ve enterobakteriler lehine *Lactobacillus spp.* miktarında bir azalma (41), gözlemlenmiştir. Yukarıda sözünü edilen literatürlerle elde edilmiş tüm bulgular, bu çalışmada elde edilen başarıyı açıklayabilir. Nitekim tablo 3'de sunulduğu hali ile, bu çalışmada FMT ile elde edilen sağaltım başarısı dahilinde 11 kedinin 8'inde hem klıy hem de pıy saptanması (alınan ardışık 3 dışkı örneğinden kist saptanmaması ile PZR negatifliği); FMT'nin konakçı mikrobiyomunu değiştirerek disbiyozisin önüne geçilmesi sayesinde patojen mikroorganizma-parazit sinerjisinin ve muhtemel olumsuz bazı yolların olumlu yönde etkileşimine yol açmış olabilir. Nitekim ilerleyen paragraflarda FMT'nin etkisi daha detaylı tartışılacaktır.

Probiyotiklerin kullanımı, düşük toksisite ve konakçı bağışıklık sistemi üzerindeki uyarıcı etki nedeniyle, anti-giardiya farmakoterapiye alternatif olarak veya bununla kombinasyon halinde değerlendirilmiştir (42). *Enterococcus faecium* veya *Lactobacillus casei*, Giardia ile enfekte gerbillerde dışkıdaki kist miktarını önemli ölçüde azaltarak, mukozal yüzeye trofozoit yapışmasını azaltabildiği veya önleyebildiği bildirilmektedir (43,44). Bir murin enfeksiyon modelinde albendazol ile kombinasyon halinde *L. casei*'nin önemli bir sinerjistik aktivitesi rapor edilmiştir (45). İnsan giardiazis vakalarında, probiyotik maya *Saccharomyces boulardii*'nin uygulanması, metranidazol monoterapisine kıyasla metranidazol aktivitesini arttırmıştır (46). Probiyotik bakterilerin anti-giardiya aktivitesi, özellikle *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus plantarum*'dan gelen bakteriyosinler gibi belirli toksik peptidlerin salınımına (47) ve *Lactobacillus johnsonii* ile diğer laktobasillerden gelen safra tuzu hidrolazları gibi parazit için toksik olan dekonjuge safra tuzları üreten enzimlere atfedilmiştir (48,49). Yüksek safra tuzu hidrolazı üreticisi *Lactobacilli*'nin veya saflaştırılmış rekombinant safra tuzu hidrolazının deneysel olarak Giardia ile enfekte olmuş neonatal farelere uygulanmasının parazit temizliğini teşvik ettiği bildirilmektedir (48). Bu çalışmada FMT süspansiyonu içerisinde yer aldığı düşünülen doğal konakçı probiyotik

türleri yine anti-giardiya etkinlik sağlamış olabilir. Her ne kadar bu çalışmada mikrobiyom analizleri gerçekleştirilememiş olsa da, elde edilen sağaltım başarısını açıklamaya katkıda bulunabilir.

Çalışmanın asıl konusu olan FMT'ye yönelik olarak giardiazis'e karşı elde edilen etkinliğe ait mekanizmaların tartışılması yerinde olacaktır. Yine etki mekanizmasına yönelik yapılabilecek açıklamalardan birisi de, mevcut burada yazılan/yayımlanan bu makale daha önce gerçekleştirilmesine karşın, hemen öncesinde yayınlanan çok taze bir başka araştırmadan bahis etmek yerinde olacaktır. Protozoer enfeksiyona neden olan *G. duodenalis*'in FMT ile mualemesi sonrası bağırsak mikrobiyomunda inflamatuvar durumun azalması, pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinde düşüş kayda değer sonuçlar arasındadır (50).

İntestinal paraziter hastalıklar (örneğin. *Entamoeba histolytica* tarafından oluşturulan amoebik kolitis/ameobik karaciğer apsasyonu veya *G. duodenalis* enfeksiyonuna ilişkin intestinal giardiazis) esnasında söz konusu parazitlerin intestinal bakterilerle etkileşimi hem paraziter hem de bakteriyel patogenezi etkilemektedir (39,51-53). *Bacteroides*, *Clostridium* ve *Lactobacillus* türlerinde bağıl bollukta azalma, *Bifidobacterium*'da artma amoebik kolitisle ilişkilendirilirken (51), yine amoebik ishalde *Prevotella copri* bağıl bolluğunda artış tespit edilmiştir (52).

İlaç direnci şekillendiğinde farklı bir ilaç sınıfı kullanılması, kombinasyon tedavisi, aynı tedavinin uzun bir süre veya daha yüksek bir dozda tekrarlanması faydalı olabilecek tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (1). İn vitro direnç her zaman klinik tedavi yanıtıyla ilişkili olmayabilir ve in vitro duyarlılık testi genellikle mevcut değildir. Bu nedenle, anti-giardiya ilaçlar arasındaki hem sinerjistik etkilere hem de çapraz dirence ilişkin klinik ve in vitro kanıtlara dayanarak, tedaviye dirençli vakalarda farklı sınıflardan ilaçların bir kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir (27).

5. Sonuç

Çalışmada yukarıda da sözü edilerek, literatür tartışması dahilinde etki mekanizmaları detaylıca tartışıldığı üzere, FMT kronik giardiasisli kedilerde yeni bir sağaltım umudu olabilir. Nitekim FMT ile kist sayımlarına ilişkin skorlamalarda (Tablo 2) elde edilen hem klinik hem de parazitolojik başarı sağaltım protokollerinde değişimin habercisi olabilir.

Kaynaklar

1. Robertson LJ, Hanevik K, Escobedo AA, Mørch K, Langeland N. Giardiasis—why do the symptoms sometimes never stop?. *Trends in Parasitology* 2010; 26 (2): 75-82.
2. Chon SK, Kim NS. Evaluation of silymarin in the treatment on asymptomatic Giardia infections in dogs. *Parasitology Research* 2005; 97: 445-51.
3. Scorza AV, Radecki SV, Lappin MR. Efficacy of a combination of febantel, pyrantel, and praziquantel for the treatment of kittens experimentally infected with Giardia species. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2006; 8: 7-13.
4. Ural K, Erdoğan H, Adak Hİ, Ateş DS, Kahraman D. Ataksik kedilerde fekal mikrobiyota transplantasyonu. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University* 2019; 4(1) :34-36.
5. Robertson LJ, Hermansen L, Gjerde BK, Strand E, Alvsøvg JO, Langeland N. Application of genotyping during an extensive outbreak of waterborne giardiasis in Bergen, Norway, during autumn and winter 2004. *Applied and Environmental Microbiology* 2006; 72(3): 2212-7.
6. Roxström-Lindquist K, Palm D, Reiner D, Ringqvist E, Svärd SG. Giardia immunity—an update. *Trends in Parasitology* 2006; 22(1): 26-31.
7. Aliç Ural D, Ayan A, Aysul N, Balıkcı C, Ural K. Secnidazol treatment to improve milk yield in sheep with giardiasis. *Atatürk University Veterinary Science Journal* 2014; 9(2): 74-82.
8. Aliç Ural D, Erdoğan H, Toplu S, Ayan A. Oğlaklarda Giardiasis kontrolüne yönelik oral klinoptilolit uygulaması. *Kocatepe Veterinary Journal* 2017; 10(3): 158-63.
9. Ural K, Aysul N, Voyvoda H, Ulutaş B, Aldemir OS, Eren H. Single dose of secnidazole treatment against naturally occurring Giardia duodenalis infection in Sakiz lambs. *Revista MVZ Córdoba* 2014; 19(1): 4023-32.
10. Faubert GM. The immune response to Giardia. *Parasitology Today* 1996; 12: 140-5.
11. Istre GR, Dunlop TS, Gaspard GB, Hopkins RS. Waterborne giardiasis at a mountain resort: evidence for acquired immunity. *American Journal of Public Health* 1984; 74(6): 602-4.
12. Barr SC. Enteric protozoal infections. In: Greene CE, editor. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 736-42.
13. Janeczko S, Griffin B. Giardia infection in cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 2010; 32(8): E4.
14. Uchôa FFD, Sudré AP, Macieira DDB, Almosny NRP. The influence of serial fecal sampling on the diagnosis of giardiasis in humans, dogs, and cats. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2017; 59: e61.
15. Smith PD, Gillin FD, Spira WM, Nash TE. Chronic giardiasis: studies on drug sensitivity, toxin production, and host immune response. *Gastroenterology* 1982; 83(4): 797-803.
16. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46(10): 1547-54.
17. Khanna R, Nain CK, Mehta S, Vinayak VK. Depressed humoral immune responses to surface antigens of Giardia lamblia in persistent giardiasis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1988; 7(7): 492-7.
18. Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, et al. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection. *Journal of Infection* 2007; 55(6): 524-30.
19. Mørch K, Hanevik K, Robertson LJ, Strand EA, Langeland N. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *Journal of Infection* 2008; 56(4): 268-73.
20. Boucraut-Baralon and ABCD colleagues. GUIDELINE for Giardiasis. [Internet]. 2013. Available from: <https://www.abcdcatsvets.org/guideline-for-giardiasis/?pdf=5262>.
21. Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, Jimenez JC, Rojas R, Gil M, et al. Association between giardiasis and allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1998; 81(3): 261-5.
22. Buret AG. Pathophysiology of enteric infections with Giardia duodenalis. *Parasite* 2008; 15: 261-5.
23. Scott KGE, Yu LC, Buret AG. Role of CD8+ and CD4+ T lymphocytes in jejunal mucosal injury during murine giardiasis. *Infection and Immunity* 2004; 72(6): 3536-42.
24. Tomkins AM, Wright SG, Drasar BS, James WPT. Bacterial colonization of jejunal mucosa in giardiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1978; 72(1): 33-6.
25. Morken MH, Nysaeter G, Strand EA, Hausken T, Berstad A. Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008; 43(2): 141-5.
26. Farthing MJ. Giardiasis. *Gastroenterology Clinics of North America* 1996; 25: 493-515.
27. Upcroft P, Upcroft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14: 150-64.
28. Lalle M, Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions. *Infection and Drug Resistance* 2018; 1921-33.
29. Gutiérrez JM, Aldasoro E, Requena A, Comin AM, Pinazo MJ, Bardají A, et al. Refractory giardiasis in Spanish travellers. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2013; 11(2): 126-9.
30. Nabarro LEB, Lever RA, Armstrong M, Chiodini PL. Increased incidence of nitroimidazole-refractory giardiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London: 2008-2013. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21(8): 791-6.
31. Requena-Méndez A, Goñi P, Rubio E, Pou D, Fumadó V, Lóbez S, et al. The use of quinacrine in nitroimidazole-resistant Giardia duodenalis: an old drug for an emerging problem. *Journal of Infectious Diseases* 2017; 215(6): 946-53.
32. Leitsch D. Drug resistance in the microaerophilic parasite Giardia lamblia. *Current Tropical Medicine Reports* 2015; 2: 128-35.
33. Tejman-Yarden N, Millman M, Lauwaet T, Davids BJ, Gillin FD, Dunn L, et al. Impaired parasite attachment as fitness cost of metronidazole resistance in Giardia lamblia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011; 55(10): 4643-51.
34. Emery SJ, Baker L, Ansell BR, Mirzaei M, Haynes PA, McConville MJ, et al. Differential protein expression and post-translational modifications in metronidazole-resistant Giardia duodenalis. *Gigascience* 2018; 7(4): giy024.
35. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology* 2019; 146(9): 1167-78.

36. Müller J, Ley S, Felger I, Hemphill A, Müller N. Identification of differentially expressed genes in a *Giardia lamblia* WB C6 clone resistant to nitazoxanide and metronidazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 62(1): 72-82.
37. Nash TE, Ohl CA, Thomas E, Subramanian G, Keiser P, Moore TA. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(1):22-8.
38. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long-term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(47): 8974.
39. Beatty JK, Akierman SV, Motta JP, Muise S, Workentine ML, Harrison JJ, et al. *Giardia duodenalis* induces pathogenic dysbiosis of human intestinal microbiota biofilms. *International Journal of Parasitology* 2017; 47(6): 311-26.
40. Barash NR, Maloney JG, Singer SM, Dawson SC. *Giardia* alters commensal microbial diversity throughout the murine gut. *Infection and Immunity* 2017; 85(6): 10-1128.
41. Pavanelli MF, Colli CM, Gomes ML, Góis MB, de Melo GDAN, de Almeida Araújo EJ, et al. Comparative study of effects of assemblages AII and BIV of *Giardia duodenalis* on mucosa and microbiota of the small intestine in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 101: 563-71.
42. Vitetta L, Saltzman ET, Nikov T, Ibrahim I, Hall S. Modulating the gut micro-environment in the treatment of intestinal parasites. *Journal of Clinical Medicine* 2016; 5(11): 102.
43. Benyacoub J, Perez PF, Rochat F, Saudan KY, Reuteler G, et al. *Enterococcus faecium* SF68 enhances the immune response to *Giardia intestinalis* in mice. *Journal of Nutrition* 2005; 135(5): 1171-6.
44. Shukla G, Devi P, Sehgal R. Effect of *Lactobacillus casei* as a probiotic on modulation of giardiasis. *Digestive Diseases and Sciences* 2008; 53: 2671-9.
45. Shukla G, Kaur H, Sharma L. Comparative therapeutic effect of probiotic *Lactobacillus casei* alone and in conjunction with antiprotozoal drugs in murine giardiasis. *Parasitology Research* 2013; 112: 2143-9.
46. Besirbellioglu BA, Ulcay A, Can M, Erdem H, Tanyuksel M, Avci IY, et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2006; 38(6-7): 479-81.
47. Amer EI, Mossallam SF, Mahrous H. Therapeutic enhancement of newly derived bacteriocins against *Giardia lamblia*. *Experimental Parasitology* 2014; 146: 52-63.
48. Allain T, Chaouch S, Thomas M, Travers MA, Valle I, et al. Bile salt hydrolase activities: a novel target to screen anti-*Giardia lactobacilli*?. *Frontiers in Microbiology* 2018; 9: 89.
49. Travers MA, Sow C, Zirah S, Deregnacourt C, Chaouch S, Queiroz RM, et al. Deconjugated bile salts produced by extracellular bile-salt hydrolase-like activities from the probiotic *Lactobacillus johnsonii* La1 inhibit *Giardia duodenalis* in vitro growth. *Frontiers in Microbiology* 2016; 7: 1453.
50. Partida-Rodríguez O, Brown EM, Woodward SE, Cirstea M, Reynolds LA, Petersen C, et al. Fecal microbiota transplantation from protozoa-exposed donors downregulates immune response in a germ-free mouse model, its role in immune response and physiology of the intestine. *PLoS One* 2024; 19(10): e0312775.
51. Verma AK, Verma R, Ahuja V, Paul J. Real-time analysis of gut flora in *Entamoeba histolytica* infected patients of Northern India. *BMC Microbiology* 2012; 12: 183.
52. Gilchrist CA, Petri SE, Schneider BN, Reichman DJ, Jiang N, Begum S, et al. Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Journal of Infectious Diseases* 2016;213(10): 1579-85.
53. Bartelt LA, Bolick DT, Mayneris-Perxachs J, Kolling GL, Medlock GL, Zaenker EI, et al. Cross-modulation of pathogen-specific pathways enhances malnutrition during enteric co-infection with *Giardia lamblia* and enteroaggregative *Escherichia coli*. *PLoS Pathogens* 2017; 13(7): e1006471.