

Ataksik kedilerde fekal mikrobiyota transplantasyonu

Kerem URAL¹, Hasan ERDOĞAN¹, Halil İbrahim ADAK¹, Deniz Sude ATEŞ¹, Duygu KAHRAMAN²

¹Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın/TÜRKİYE

²Pet Hospital, Ankara/TÜRKİYE

Anahtar Kelimeler:

ataksi
fekal transplantasyon
kedi

Key Words:

ataxia
fecal transplantation
cat

Received: 17.09.2018

Accepted: 06.12.2018

Published Online: 30.06.2019

Article Code: 460765

Sorumlu Yazar:

K.URAL

(kural@adu.edu.tr)

ORCID:

K. URAL: 0000-0003-1867-7143

H. ERDOĞAN: 0000-0001-5141-5108

Hİ. ADAK: 0000-0002-6844-2169

DS. ATEŞ: 0000-0001-7052-2697

D. KAHRAMAN: 0000-0003-1164-3696

ÖZ

Bu makalede ataksik kedilerde beyin bağırsak eksenini ispatlar nitelikte olgu serisi değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda nörolojik defisit, sarhoş yürüyüş vb. klinik bulguları bulunan 11 kedi değerlendirilmeye alındı. Kedilerin tamamına klinik muayenelerin akabinde fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) işlemi gerçekleştirildi. Olguların tamamında FMT işlemi sonrasında belirgin klinik düzelmelerin bulunduğu belirlendi.

Fecal microbiota transplantation in ataxic cats

ABSTRACT

In this study it was aimed to evaluate the case series that proves the brain-intestinal axis in ataxic cats. For these propose, eleven cats with clinical findings (neurological deficits, incoordination, etc.) were evaluated. Fecal microbiota transplantation (FMT) procedure was performed in all cats following clinical examinations. Significant clinical improvement was observed in all patients after FMT procedure.

GİRİŞ

Nörolojik bozukluğu bilinen kedilerde ilişkili bulgulardan sorumlu lezyonun lokalizasyonunu belirlemek gerek teşhis gerekse sağaltımda ilk basamaktır (5,7). Bu manada nöro-anatomik teşhis diyebileceğimiz bu durum kedide nörolojik muayene esas alınarak yapılmalıdır (5). Önemli nörolojik tutulum sebeplerinden birisi olan ataksi dar anlamda serebellum ve/veya bağlantı noktalarından, omurilikten ya da periferik duyu eksikliklerinden ortaya çıkan koordinasyon/denge kaybı olarak bilinmektedir (5,7,10). Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) sağlıklı donör hayvanlardan elde edilen fekal içeriğin hasta hayvana naklini tanımlamaktadır (3). Beşeri hekimlikte FMT uygulamaları tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılmakta ve diğer gastrointestinal ve gastrointestinal kaynaklı olmayan hastalıklarda da kullanımı yönünde endikasyonları bulunmaktadır (1,12). Kedi ve köpeklerde intestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik ve/veya kombine kullanımlarına bağlı olarak hayvanlarda sağlık durumunu olumlu yönde etkileme potansiyelinin bulunduğu bilinmektedir (11). Fekal mikrobiyota transplantasyonunun da benzer şekilde etki sağlayarak gastrointestinal hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalık durumunda kullanılmasına yönelik araştırmalar süre gelmektedir (3). Bu çalışmada farklı nörolojik semptomlara sahip kedilerde FMT uygulamalarının sağaltıma olan etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Olgu Sunumu

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan Klinikleri ile farklı illerden mevcut 11 (Tablo 1) olguda farklı dönemlerde nörolojik defisit, sarhoş yürüyüşü, yana yatma ya da yuvarlanma gibi klinik bulgular saptandı.

Tüm olgularda ayırıcı tanıya yönelik olarak dışkı bakısı (sedimentasyon, flotasyon, hasta başı hızlı test kitleri ile Kedi Panlökopeni Virüsü (FPV), Felin İmmün Yetmezlik Virüsü (FIV), Felin Lökemi Virüsü (FeLCV) [Snap Combo, IDEXX, Amerika], *Giardia duodenalis* vb.), tam kan sayımı (Abacus Junior Vet, Macaristan, serum biyokimyasal paneli (Spotchem biyokimya cihazı, Arkray, Amerika) (glikoz, alanin aminotransferaz (ALT) aspartat aminotransferaz (AST), üre ve kreatinin), periferik yayma (*Mycoplasma* sp. ve *Cytauxzoon felis*' e yönelik olarak) gerçekleştirildi.

Uygulanan fekal mikrobiyota transplantasyonu köpeklerde daha önce uygulanan transplantasyon metodundan (8) modifiye edilerek gerçekleştirildi. Olgularda standart olarak 100 gr dışkı sağlıklı görünümde ve benzer ya da aynı yaş grubundan kedilerden (tam kan sayımı, serum biyokimyası ve fekal mikroskobik 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

Tablo 1. Olgulara ait demografik bilgiler ile tanı, sağaltıma dair bulgular**Table 1.** Demographic information of the cases, diagnosis and treatment findings

Olgu/il	Eşkal	Klinik Bulgular	Ön tanı	Fmt sonrası klinik iyileşme süreci
Aydın	2 y erkek melez	a, sy, dis	Ser a	12 saat
Bodrum	1 y British short hair	a, ked, dis, n	Ser a	24 saat
Ankara	6 aylık melez	a, yu	Pr gn a	12 saat
Aydın	3 y Ankara kedisi	a, gty	Vest a	24 saat
Ankara	6 y melez	a, sy	Pr gn a	12 saat
Aydın	4 y British short hair	a, gty	Vest a	48 saat
Aydın	5 aylık dişi Scottish	a, be, ks, gty	Vest a	24 saat
İzmir	1 y İran kedisi	a, nis	Pr gn a	24 saat
Aydın	8 y melez dişi kedi	a, be, ks, gty	Vest a	48 saat
Bodrum	2.5 y dişi British shorthair	a,	Pr gn a	24 saat
Bodrum	9 aylık melez	a,	Pr gn a	12 saat

a: ataksi, dis:dismetri, Pr gn a: generalize proprioseptiv ataksi, Ser a: serebellar ataksi, be: başın eğilmesi, sy: sarhoş yürüyüş, gty: geniş tabanlı yürüyüş, Vest a: vestibüler ataksi, n:nistagmus, ks: kafada sallanma, yu: yuvarlanma, ked: kendi etrafında dönme

a: ataxia , dis: dysmetria, Pr gn a: generalize proprioceptive ataxia, Ser a: cerebellar ataxia , be: head bow, sy: drunk walk, gty: broad-based walk, Vest a: vestibular ataxia, n: nystagmus, ks: head swing, yu: Rolling, ked: circling

mümkün olduğunca uzak noktaya verildi. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (olguların tamamında 1'er seans) sonrası belirgin klinik iyileşmeye (Şekil 1ve 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 (nörolojik bozuklukların bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmesi hedefi ile) bulunulmadı.

Farklı bölgelerdeki klinik olgular farklı kişiler tarafından nasıl yorumlandığına ilişkin doğabilecek soru işaretlerine yönelik olarak rutin Glasgow koma skoru (9) puantaj bu çalışmaya dahil edilmemiştir) kullanıldığından standardizasyona gidildi.



Şekil 1. Vestibüler ataksişi olduğu düşünülen olguda ataksinin yanı sıra başın eğilmesi (unilateral vestibüler bozukluk) kafada sallanma (bilateral vestibüler bozukluk) ve pozisyonel strabismus mevcuttu

Figure 1. Vestibular ataxia is thought to be the case of ataxin as well as head bowing (unilateral vestibular disorder) head swing (bilateral vestibular disorder) and positional strabismus

Kedilerde koordine edilemeyen yürüyüş geniş manada santral sinir sisteminde 3 farklı anatomik lokalizasyondan kaynaklanabilmektedir. Sensorik periferik sinir veya spinal kord hasarı 1) generalize proprioseptiv ataksiye neden olmaktadır (5,7,10). Bu makale kapsamına alınan olgularımızdan 5'inde lomber radyografi ve fiziksel muayene dahilinde lokomotor sisteme ya da iskelet tutulumuna ait belirtiler gözlemlenmese de klinik bulguların seyri (ekstremitte ataksisi, ataksik yürüme, 2/5 olguda nistagmus) generalize proprioseptiv ataksi ile uyumlu idi. Vestibüler lezyonlar 2) vestibüler ataksiye; serebellar bozukluklar 3) serebellar ataksiye neden olmaktadır (5,7,10). Vestibüler ataksi genellikle periferik ya da santral vestibüler aparat etkilendiğinde oluşabilmekte, ataksinin yanı sıra nüks eden



Şekil 2 Aynı olgunun fekal transplantasyon sonrası 12. saatteki görünümü. Klinik bulguların gerilemesi muhtemel sızıntılı bağırsağın önüne geçilerek kana salınan endotoksinlerin uzaklaşması ile açıklana bilinir.

Figure 2 Appearance of the same patient at 12th hour after fecal transplantation. Clinical findings may be explained by the removal of endotoxins released into the blood by avoiding possible leaky gut.

diğer nörolojik bulguların bulunması [kedilerde başın eğilmesi (unilateral vestibüler bozukluk), kafada sallanma (bilateral vestibüler bozukluk), patolojik nistagmus ya da pozisyonel strabismus (şaşıklık)] tanıyı kolaylaştırmaktadır (2). Olgularımızdan 4'ünde vestibüler ataksi (baş/boyun bölgesinde eğilme ve kafa sallama mevcut olduğundan) düşünüldü. Yine literatürde belirtildiği şekli ile vestibüler ataksisi mevcut kedilerde genellikle azalmış olan vestibüler tonus nedeniyle o tarafa yaslanır şekilde geniş tabanlı yürüyüş (5) (broad based gait) her 4 olgumuzda belirlendi.

TARTIŞMA

Güncel olarak gerçekleştirilen çalışmalarda, disbiyozisin; diğer adı ile bağırsakta bakteriyel kolonizasyonun ve dengenin bozulması; nörodejenerasyonun yanı sıra farklı bir çok nörolojik bozukluğun temelinde rol oynayabilmektedir (4). Bağırsak mikrobiyotasının nörolojik gelişim, immun tepki, konak metabolizmasına da ilişkin farklı aktivitelere sorumlu olduğu bilinmektedir (4,5). Mikrobiyotanın konak ile karşılıklı ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda 'mikrobiyota bağırsak-beyin aksı' terminolojisi kullanılmalıdır. Beyin ile bağırsak; enterik sinir sistemi, vagus siniri, immün sistem veya konak mikroorganizmalarının metabolik işlevleri dahil olacak şekilde çeşitli yollarla ilişkilidir (14). Bağırsak ile beyin arasındaki iletişimi yöneten üç farklı temel mekanizma mevcuttur: a) direkt nöronal iletişim, b) hormonal kökenli sinyal iletişim araçları ve c) bağırsaklık sistemi (13). Bu noktadan hareketle disbiyozis ile uyarılan sızıntılı bağırsak dolayısıyla da geçirgenlik artışı, nörodejeneratif bozuklukları yönlendirir ya da etkiler. İlâveten bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin sinyal yollarının modülasyonuna, proinflatuar sitokinlerin salınımına sebep olabileceği, dolaylı olarak da amiloid ve lipopolisakkaritler salgısının şekilleneceği bildirilmektedir (6). Serebellar ataksi, serebellar kortekste lezyonu bulunan kedilerde meydana gelmekte, intensiyon tremoru, hipermetri (bacakların uzatılması/protraksiyonu esnasında overfleksiyon ile öne doğru uzamış/uzanan yürüyüş) ya da dismetri (senkronize bacak hareketlerini kaybolması) gibi klinik bulgularla seyrettiğinden (5,7) 2 olgumuzda şekillenmiş olabileceği düşünüldü FMT sonrası klinik bulguların tamamen ortadan kalkması ilginç ve beklenmeyecek derecede hızlı geri dönüş ve klinik düzelmelerin belirtileriydi. Öne sürülen tüm bu mekanizmalar ileride daha da aydınlığa kavuşturulacak şekilde insanlara benzer olarak kedilerde de nörodejeneratif hastalıkların muhtemel patogeneze dair ipuçları verebilir. Benzer şekilde parvoviral enteritisli köpeklerde uygulanan FMT sonrasında iyileşmenin 48. saatten sonra belirgin bir şekilde gözlemlendiği bildirilmektedir (14). Çalışmamıza konu olan kedilerde bu ilişki ve FMT sonrası ataksi bulgularının kaybolması a) bağırsak restorasyonu ve mikrobiyota popülasyonunun dengelenmesi, b) sızıntılı bağırsağın önüne geçilmesi ve c) disbiyozis'in engellenmesi, hatta öbiyozis ile sonuçlanmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak geçmiş yıllarda nörodejeneratif hastalıklara yönelik mevcut bilgi eksikliği, klasik destekleyici, immunsupresif sağaltım modelleri (tekrarlayan dozda kortkosteroid uygulamaları) ile çok fazla mesafe kat edilememiş olup FMT'nin gelecek vadettiği öne sürülebilir. İleride gerçekleştirilmesi muhtemel vaka serileri ile kedilerde ataksi gibi önemli bir sendromun önüne geçilebileceği pratikte kısıtlı imkanlar dahilinde bile bu

sağaltım modeli ile şifa sağlanabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:503-516.
2. Burke EE, Moise NS, Erb HN. Review of idiopathic feline vestibular syndrome in 75 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;187:941-943.
3. Chaitman J, Jergens AE, Gaschen F, Garcia-Mazcorro JF, Marks SL, Marroquin-Cardona AG, Weese JS. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine: Research and Reports.* 2016;7:71-74.
4. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:349-362.
5. Garosi L. Ataxia in felines-determining lesion location via neurological assessment. *Vet Times.* 2012;9:1-5.
6. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017; 58:1-15.
7. Penderis J. The Wobbly Cat: Diagnostic and Therapeutic Approach to Generalised Ataxia. *J Feline Med Surg.* 2009;11:349-359.
8. Pereira GQ, Gomes LA, Santos IS, Alfieri AF, Weese JS, Costa MC. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J Vet Intern Med.* 2018;32: 707-711.
9. Platt SR, Radaelli ST, McDonnell JJ. The prognostic value of the modified Glasgow Coma Scale in head trauma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2001;15:581-584.
10. Rossmesl JH. Vestibular disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40:81-100.
11. Schmitz S, Suchodolski J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro, pre and synbiotics-what is the evidence?. *Vet Med Sci.* 2016;2:71-94.
12. Sha S, Liang J, Chen M. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and non-digestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1003-1032.
13. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:3769-3787.
14. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget.* 2017;8:53829.