

Kedilerde Astım Sağaltımında Probiyoterapi ve İmmünonütrisyon: Arjinin Takviyesi Oyun Değiştirici Olabilir

Probiotherapy and Immunonutrition in Feline Asthma Relief: Arginine Supplementation Could Be Game-Changer

Kerem URAL^a, Hasan ERDOĞAN^a, Songül ERDOĞAN^a, Şükran Gözde İÇAÇAN^a, Cansu AKBAŞ^a, Elçin BATMAZ^b, Nil KURTARAN^b, Gözde ÇETİN KASAP^c, Erdal ÇERKEZOĞLU^d

^aAdnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın, TÜRKİYE

^bPethoven Veteriner Kliniği, Bursa, TÜRKİYE

^cVetform Veteriner Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

^dVetpet Veteriner Kliniği, Gaziantep, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Kedilerde de yaygın olarak gözlemlenen astımın patogenezinde havayolları yangısı, havayollarının aşırı duyarlılığı ve geri dönüşümlü tıkanması sorumludur. Bu kohort tipi prospektif araştırmada, yazarlar ağzı açık soluyan ve astım tanısı konulan kedilerde olası bir biyobelirteç olarak hiperamonyakemi ve ölçülemese de muhtemel hipoarjinineminin (sağaltımdan teşhise) olağan suçlular olup olamayacağı hipotezini ortaya koymayı amaçlamıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma kapsamına dâhil edilen kedilerde astım teşhisi; a) klinik bulgular, b) torasik radyografi, c) ekokardiyografik muayene ve d) Polycheck in vitro alerjen tayini ile gerçekleştirildi. Sağaltım oral yolla uygulanan L-arjinin ekstraktı ile immünonütrisyon, ilişkili nutrasötikler, probiyotikler (bireysel olarak reçetlendirilen), diyet kısıtlama-provokasyon testini (çalışma periyodu boyunca glutensiz diyet önerildi) içermekteydi. **Bulgular:** Sağaltım başarısı ve prognoz açısından 0. gün (herhangi bir sağaltım uygulanmadan) ve 30. gün (sağaltım sonrası) Hayvan Travma ve Triyaj Skorlaması değerlendirildi. Hayvan Travma ve Triyaj Skorlamasına ilişkin ortanca (median) değerleri perfüzyon, kardiyak, respiratuar ve nörolojik değerlendirmelere göre sağaltım öncesi sırası ile 2, 1, 2 ve 1,5 olarak saptanırken, sağaltım sonrası her 4 sistem muayenesine yönelik ortanca değerler 0 olarak klinik iyileşmeye eş zamanlı saptandı. **Sonuç:** Uzun dönem monitorize edilen kedilerde arjinin ile zenginleştirilen probiyoterapinin, astım sağaltımında yeni bir dönemi açabileceği öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Kedi; astım; probiyoterapi; immünonütrisyon; arjinin

ABSTRACT Objective: As asthma is a widely observed disease in cats, its pathogenesis involve airway inflammation, airway hyperresponsiveness and reversible airway obstruction. In the present cohort type prospective study the authors hypothesized that hyperammonia and although not analyzed, possible hypoargininemia (from treatment to diagnosis) may be the usual culprit to those of panting cats with a diagnosis of feline asthma. **Material and Methods:** To those of cats with a diagnosis of asthma, diagnosis was based on a) clinical signs, b) thoracic radiography, c) echocardiography and d) Polycheck in vitro allergen analysis. Treatment involved immunonutrition with L-arginine extract given orally, relevant nutraceuticals, probiotics (individually prescribed), a dietary restriction-provocation test (involving gluten free diet at study period). Success of therapy and prognosis was monitored by Animal Trauma and Triage Scoring System before (day 0 prior to any treatment) and after (day 30) treatment. **Results:** Regarding Animal Trauma and Triage Scoring System median values for perfusion, cardiac, respiratory and neurological interpretation prior to treatment respectively detected as 2, 1, 2 and 1.5, deemed whole median values as 0 for 4 system evaluation, in parallel line with clinical recovery. **Conclusion:** To those of cats monitorized for long term, should open a new era for the treatment of asthma with arginine enriched probiotherapy.

Keywords: Feline; asthma; probiotherapy; immunonutrition; arginine

Astım, patogenezinin merkezinde yangının rol aldığı bir hastalıktır.^{1,2} Bu klinik öneme sahip hastalık, değişen derecelerde havayolları obstrüksiyonu, bronşiyal aşırı duyarlılık ve hava

yollarının remodelizasyonu ile karakterizedir.^{1,3} Sözü edilen yangı, çoğunlukla T yardımcı hücrelerine ilişkin Tip 2 sitokin aktivasyonu ile birlikte anılmışsa da arjininden nitrik oksit sentaz (nOS) ile üretilen

Correspondence: Şükran Gözde İÇAÇAN

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Aydın, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: gzde12@icloud.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 10 Nov 2020

Received in revised form: 28 Jan 2021

Accepted: 24 Feb 2021

Available online: 08 Mar 2021

2146-8850 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nitrik oksit (nO), astımda üzerinde en fazla durulan yangısal mediyatördür.^{4,5} Bronşiyal sirkülasyonun önemli bir vazodilatör unsuru olan nO, hem bronkodilatör hem de antiinflamatuvar özellikleri ile öne çıkmaktadır.^{6,7} Astımın, yangın sonucu olarak aşırı üretim yerine nO biyoyararlanımının azalabileceği bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür.^{8,9} Bunu kısmen doğrular nitelikte patolojik seviyede artan arjinaz aktivitesi sorumludur.¹⁰ Arjinaz enzimi arjinini, ornitin ve üreye hidrolize etmektedir. Arjinaz ekspresyonunu indükleyen ana unsur T hücre Tip 2 sitokinleri olup, astımda üzerinde en fazla çalışılan enzim olma özelliğini kazandırmıştır.¹¹

Astım, nO kimyasını ve terapötik girişimlerini gerek temel (klinik öncesi) gerekse klinik araştırmalarda öne çıkartan bir hastalıktır. Solunan havanın mühim bir bileşeni olan nO konsantrasyonu, eozinofilik havayolu yangısı ve klinik alevlenmede noninvaziv bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Yangının şiddeti ile olan korelasyonundan dolayı önceki bazı klinik çalışmalar, nO'nun reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna neden olarak yangıyı tetiklediği varsayımından yola çıkarak, nO üretiminin blokajına yönelik planlanmış ve gerçekleştirilmişse de daha güncel çalışmalarda bu yaklaşımın doğru olmayacağı, nO üretimini bloke edici terapötik ajanların gelişiminin prematüre olduğu ifade edilmiştir.¹²⁻¹⁴

nO'nun substratı olan L-arjinin'den (L-arj) *de novo* sentezi, nOS enzimlerince katalize edilmektedir. İnsanlarda yarı-esansiyel, kedilerde esansiyel bir amino asit olan L-arj popüler bir besinsel destek ögesi (genel sahada kas kütlelerinin arttırıcı, yazarlara göre de immünonütrisyondan önemli bir unsuru) olarak karşılık bulmaktadır.¹⁵ Bunların ötesinde potansiyel terapötik ajan olarak sayısız akut ya da kronik hastalık durumlarında (pulmoner arteriyel hipertansiyon, koroner damar hastalığı, pre-eklampsi, miyokardiyal infarktüs vb.) gerek bronkodilatör gerekse vazodilatör aksiyonları nedeni ile tercih sebebi olabilmektedir. Söz konusu kontrollü çalışmalarda L-arj, nOS substratı olarak vazodilatör kapasitesi nedeniyle uygulanmakta, periferik arteriyel ya da pulmoner arteriyel yataklara direkt infüze

edilebilmektedir.¹⁶ Orak hücreli anemi hastalarında akut göğüs sendromu geliştiğinde, vasküler kaynaklı nO eksikliği/yetersizliği pulmoner vasküler kırmızı hücrelerin orak hücre şeklini almasına (sickling) ve vazokonstriksiyona olumsuz katkıda bulunmaktadır.¹⁷ Hidroksiüre ile birlikte L-arj takviyesinin, nO üretimini tetiklediği ve bu hastalarda tabloyu olumlu manada etkilediği bilinmektedir.¹⁸

Gerek orak hücreli anemi gerekse astım patofizyolosinde, nO metabolizması açısından benzerlikler bulunmakta, bunun yanı sıra orak hücreli anemi hastalarında astım ile komorbidite en yüksek oranlarda belirlenmektedir.¹⁹ Benzer olarak bu makaleye de konu olduğu üzere “felin” astım hastalığında komorbidite (diabetes mellitus (DM) ve/veya konjestif kalp yetersizliği ya da pnömotoraks) görülebilmekte, altta yatan astım ile muhtemel sekonder konjestif kalp yetersizliği sağaltılmadığında hipertrofik kardiyomyopati ve nüks eden astım, işin içinden çıkılmaz bir hâle neden olmaktadır.²⁰ Gerek orak hücreli anemide gerekse astımda, arjinaz ile nOS için ortak substrat olan L-arj için artan yarışma nedeniyle L-arj metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır. Kronik yangı varlığında yükselen L-arj metabolizması, astımlı insanlarda belirlendiği üzere plazma L-arj seviyelerinde azalma ile karakterizedir.¹⁸ Bu durum göz önünde bulundurulursa, astımlı olgularda L-arj ile tedavi girişimlerinin özellikle de konvansiyonel terapötik/sağaltım girişimlerine cevap vermeyen bireylerde potansiyel ve güvenilir olabileceği öne sürülmüştür.²⁰

Önceki hayvan modeli çalışmalarda gösterildiği üzere, kronik yangının bir sekeli olan yapısal havayolu değişikliklerinde nO'nun koruyucu rolü olduğu belirlenmiştir. Farelerde, astım hastalığında yüksek oranda eksprese edilen nOS izoformu, nOS₂ geni iptal edilerek kronik antijene maruz kalım sonrası havayolunda fibrozis ve aşırı duyarlılığın arttığı saptanmıştır. Sözü edilen bulgular, gerek hayvan modellerinde gerekse diğer klinik çalışmalarda elde edildikten sonra nOS substratı olan arjininin havayollarında meydana gelen yangı ve aşırı duyarlılık üzerine etkinlik göstererek, astımda klinik iyileşme sağlayıp sağlayamayacağı sorusu doğmuştur.²⁰ Bu yönü ile

değerlendirildiğinde, kohort tipi prospektif araştırma çalışmamızda, ağzı açık soluyan ve astım tanısı konulan kedilerde olası bir biyobelirteç olarak hiperamonyakemi ve ölçülemese de muhtemel hipoarjineminin (sağaltımdan teşhise) olağan suçlular olamayacağı hipotezini ortaya koyarak, L-arj probiyoterapi eşliğinde sağaltım etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

TANISAL KRİTERLER

Kedilerde astım hastalığına ait teşhis, alerji testleri dışında, büyük oranda klinik bulgular ile radyografik incelemeye dayandığından, çalışma kapsamına dâhil olan ve farklı illerden kedilerde ilgili veteriner hekim meslektaşlarımız ya da çalışma ekibi tarafından standart olarak torasik radyografi (n=7), ekokardiyografik muayene (n=3), klinik bulgular (respiratuar distres; dispne, taşipne, stridor, tekrarlayan öksürük nöbetleri) ve yalnızca 2 olguda elverişli olan Polychex in vitro alerjen tayinine yönelik işlemler gerçekleştirildi.²¹

Taniyi destekleme dışında, Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi (ATTSS) astım tanısı konulan kedilerde sağaltım öncesi ve sağaltım sonrası 30. günlerde değerlendirildi. İlgili taniye yönelik, her

TABLO 1a: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi dâhilinde perfüzyona ait skorlama.

| Perfüzyon | Skor |
|--|------|
| Mukoz membranlar pembe/nemli, CRT <2 sn, Beden ısısı $\geq 37,8$ °C, Güçlü veya hacimli femoral nabız kalitesi | 0 |
| Mukoz membranlar hiperemik veya soluk pembe, yapışkan, CRT <2 sn, Beden ısısı $\geq 37,8$ °C, Orta-iyi femoral nabız kalitesi | 1 |
| Mukoz membranlar çok soluk pembe ve yapışkan, CRT 2-3 sn, Beden ısısı <37,8 °C, Zayıf, saptanabilir nabız kalitesi | 2 |
| Mukoz membranlar gri/mavi/beyaz, CRT >3 sn, Beden ısısı <37,8 °C, Femoral nabız yok | 3 |

CRT: Kapillar dolum zamanı (Capillar refill time).

TABLO 1b: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi dâhilinde kardiyak değerlendirmeye ait skorlama.

| Kardiyak değerlendirme | Skor |
|--|------|
| Kalp atım hızı: 120-200; Normal sinüs ritmi | 0 |
| Kalp atım hızı: 200-260; Normal sinüs ritmi veya ventriküler erken kasılma <20/dk | 1 |
| Kalp atım hızı: >260; Düzenli aritmi | 2 |
| Kalp atım hızı: ≤ 120 bpm; Düzensiz aritmi | 3 |

TABLO 1c: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi dâhilinde solunuma ait skorlama.

| Solunumun değerlendirilmesi | Skor |
|--|------|
| Stridor yok, düzenli solunum hızı, abdominal solunum yok | 0 |
| Solunum hızı ve eforunda hafif artış \pm abdominal solunum, hafif üst solunum yolu sesleri | 1 |
| Solunum hızı ve çabası orta derecede artmış, abdominal solunum hafif, dirsek abdüksiyon, orta derecede artmış üst solunum yolu sesleri | 2 |
| Belirgin solunum çabası veya nefes nefese/agonal solunum, hava geçişi az/hiç yok | 3 |

TABLO 1d: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi dâhilinde göz/kas/deriye ait skorlama.

| Göz/kas/deriye ait değerlendirme | Skor |
|---|------|
| Abrazyon/laserasyon: Hiçbiri veya kısmi kalınlık Göz: Floresein alımı yok | 0 |
| Abrazyon/laserasyon: Tam kalınlık, derin doku içermez Göz: Korneal laserasyon, perforasyon yok | 1 |
| Abrazyon/laserasyon: Tam kalınlık, derin doku tutulması, arter/sinir/kas hasarı yok Göz: Kornea perforasyonu, delinmiş veya proptozis | 2 |
| Abdomen/toraks penetrasyonu Abrazyon/laserasyon: Tam kalınlık, derin doku tutulumu, arter/sinir/kas yetersizliği | 3 |

bir sisteme ait değerlendirmede 0-3 arası skorlama kullanıldı (Tablo 1a, Tablo 1b, Tablo 1c, Tablo 1d, Tablo 1e, Tablo 1f).²² Altı farklı kategorik değerlendirme aşağıda sunuldu. Bu araştırma 2017/052 numarası ile Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun izni ile gerçekleştirilmiştir.

TABLO 1e: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi dâhilinde iskelet sistemine ait skorlama.

| İskelet sisteminin değerlendirilmesi | Skor |
|---|------|
| Üç veya 4 bacakla kendi vücut ağırlığını taşıma; Kırık/eklem gevşekliği yok | 0 |
| Kapalı ekstremitte kırığı/kaburga kırığı veya herhangi bir mandibular kırık; Tek eklem gevşekliği/luksasyon (sakroiliak dâhil); Tek taraflı bozulmamış sakrum-ilium-asetabulum ile pelvik kırık; Carpus/tarsus veya altındaki tek ekstremitte açık/kapalı kırık | 1 |
| Multiple derece 1 koşulları; Korunmuş kortikal kemiği olan carpus/tarsusun üstünde tek uzun kemik açık kırığı; Mandibular olmayan kafatası kırığı | 2 |
| Koksalar hariç omur gövdesi kırığı/luksasyonu, tarsus/carpus üzerinde çoklu uzun kemik açık kırığı; Tarsus/carpus üzerinde kortikal kemik kaybı olan tek uzun kemik açık kırığı | 3 |

TABLO 1f: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlama Sistemi dâhilinde iskelet sistenörolojik değerlendirmeye ait skorlama.

| Nörolojik değerlendirme | Skor |
|---|------|
| Merkezi: Çevresi ile ilgilenen, alert-hafif donuk Periferik: Normal spinal refleksler, Tüm ekstremitelerde bilinçli hareket ve nosisepsiyon | 0 |
| Merkezi: Donuk/depresif/durgun Periferik: Dört ekstremitede nosisepsiyon bozulmamış ve bilinçli hareketlerle anormal omurga refleksleri | 1 |
| Merkezi: Bilinçsiz, dış uyaranlara cevap verir Periferik: İki veya daha fazla ekstremitede tam nosisepsiyon veya bir ekstremitede nosisepsiyon ile bilinçli bir hareket yok, anal veya kuyruk tonusunda azalma | 2 |
| Merkezi: Tüm uyaranlara cevap vermez, refrakter nöbetler Periferik: İki veya daha fazla ekstremitede nosisepsiyon yok, kuyruk veya perianal nosisepsiyon yok | 3 |

TEKRARLAYAN ÖLÇÜMLER İLE TANISAL VE SAĞALTIM MONİTÖRİZASYONU

İndirekt biyobelirteç olarak serum amonyak konsantrasyonları, dış laboratuvar hizmeti alınarak ölçüldü. İlgili amonyak ölçümü EDTA içerikli tam kan örneklerinden mikrodifüzyon yöntemine dayanan

kolorimetrik analiz ile belirlendi (PocketChem BA, PA-4140, Arkray, Japonya).

BULGULAR

RADYOGRAFİK BULGULAR

Radyografik değişiklikler olarak artmış bronşiyal (n=3), interstisyel (n=3) ve karışık (n=1) (gerek bronşiyal gerekse interstisyel) tutulum (yapılar) belirlendi. Hiçbir olguda akciğer loplarda kollaps görülmedi.²¹

OLGULARA AİT DEMOGRAFİK VE ANAMNEZ İLE KLİNİK BULGULAR İLE NUTRASÖTİK DESTEK

Her olguda önerilen probiyotik seçiminde **Tablo 2**'de gösterildiği şekilde olgunun demografik bilgilerine (yaş, önceki beslenme durumu, nutrasötik takviyesi yapıp yapılmadığı, öncesinde immünosupresif ilaç uygulamaları bulunup bulunmadığı), ilaveten dışkı kompozisyonu, amonyak seviyeleri, eldeki serum biyokimyasal analiz sonuçları (veriler konuyla indirekt ilişkide olduğundan sunulmasına ihtiyaç duyulmadı) ile suş özellikleri göz önünde tutularak “değişmeli takvim probiyoterapi” uygulandı.^{15,23} Olgulara diyet kısıtlama provakasyon testi uygulandı (**Tablo 3**).²⁴

Astımlı kedilerde, klinik bulgulardan ağız açık soluma (panting) (**Resim 1a-c**), hiperamonyakemi ile ilişkili olduğu düşünülen nörolojik semptomlar arasında emprostotonus, emesis, hiperestezi, letarji ve vokalizasyon yanı sıra patolojik solunum sesleri (stridor) ile bağlantılı sternal pozisyonda başın öne uzatılarak nefes alma bulguları saptandı (**Resim 2**). Sağaltım sonrası hastalarda güç solumaya ilişkin klinik bulguların iyileştiği görüldü (**Resim 3**, **Resim 4**, **Resim 5**).

SERUM AMONYAK ANALİZLERİ

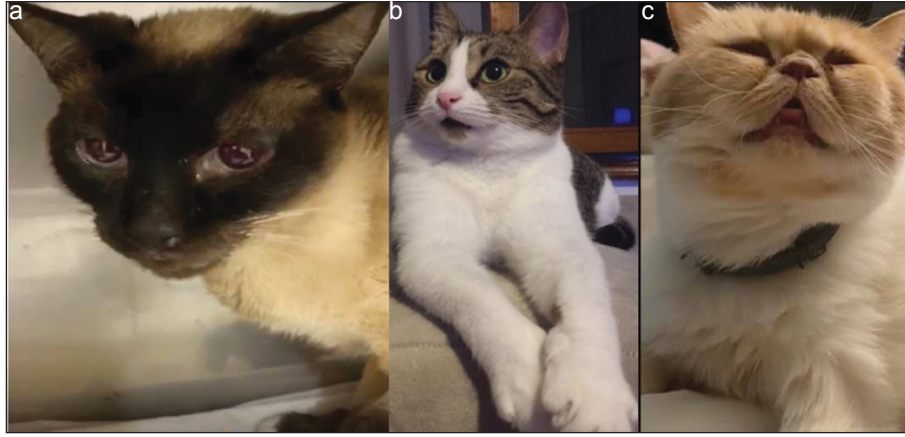
Olgu bazlı sağaltım öncesi ve sonrası serum amonyak konsantrasyonlarındaki değişimler (hizmet alımı şeklinde dış laboratuvar analizleri) **Tablo 3**'de

TABLO 2: Olgularda IgE seviyelerinde değişime neden olabilecek tüm faktörler göze alınarak diyet kısıtlama-provakasyon testi uygulandı.²⁴

6-8 hafta kısıtlama diyeti → 2 haftalık değişim ile önceki diyete dönüş → Diyet kısıtlama-provakasyon testi

TABLO 3: Çalışma kapsamına alınan olgulara ait demografik verilerle serum amonyak konsantrasyonları. Cutt-off (kedilerde: 94 micromol/L=1,6009 mg/L).²⁵

| Olgular | Yaş/cinsiyet | Serum amonyak konsantrasyonları | | Referans aralık* |
|-----------------------|---------------|---------------------------------|------------------|----------------------------|
| | | Sağaltım öncesi | Sağaltım sonrası | |
| Olgu I (Gaziantep) | 3 yaşlı erkek | 19,3 mg/L 1132 µmol/L | - | |
| Olgu II (Bursa) | 2 yaşlı dişi | 4,9 mg/L 287 µmol/L | 1,2 mg/L | |
| Olgu III (Aydın) | 6 yaşlı erkek | 5,1 mg/L 299 µmol/L | 0,3 mg/L | 0-1 mg/L 0-58,71 µmol/L |
| Olgu IV (İstanbul) | 4 yaşlı dişi | 2,7 mg/L | 0,9 mg/L | |
| Olgu V (Aydın) | 2 yaşlı erkek | 1,9 mg/L | 0,7 mg/L | |
| Olgu VI (Aydın-İzmir) | 2 yaşlı dişi | 6,5 mg/L | 1,1 mg/L | |
| Olgu VII (Aydın) | | 8,1 | 1,2 | |



RESİM 1a, b, c: Sağaltım öncesi olgulara ait ağız açık soluma (panting).

gösterildi. Yedi olgudan yalnızca bir tanesinde sağaltım sonrası amonyak düzeyleri belirlenemedi. Sağaltım öncesi 7 olguda amonyak seviyesi ortalama 6,94 mg/L (1,9-19,3 mg/L) şeklinde belirlenirken, sağaltım sonrası 6 olguda ortalama amonyak seviyesi 0,9 mg/L (0,3-1,2 mg/L) şeklinde ölçüldü. Olgularda sağaltım sonrası gerek bireysel gerekse ortalama amonyak seviyelerinde, referans değerlerle de kıyaslandığında azalma görüldü.

HAYVAN TRAVMA VE TRİYAJ SKORLAMASINA AİT BULGULAR

Tüm olgularda ATTs ait skorlamaların ortanca (median) değerleri **Şekil 1**'de sunuldu. Bulgular kısmında **Şekil 1**'de görüldüğü üzere perfüzyon, kardiyak, respiratuar ve nörolojik değerlendirmelere ait sağaltım öncesi ortanca değerlerde (sırası ile 2, 1,



RESİM 2: Olgu 1'de tipik nörolojik tutulum.

2 ve 1,5) saptanan ATTs'nin sağaltım sonrası ortanca değerler açısından 0 olarak saptanması, klinik iyileşmeye eş zamanlı saptandı.



RESİM 3: Olgu 2'de ileri derecede astım olgusu. a) Sağaltımın öncesi, b) Sağaltım sırasında, c) Sağaltım sonrası görünüm.



RESİM 4: Olgu 3'e ait soldan sağa sağaltım öncesi ve sonrası görünüm.

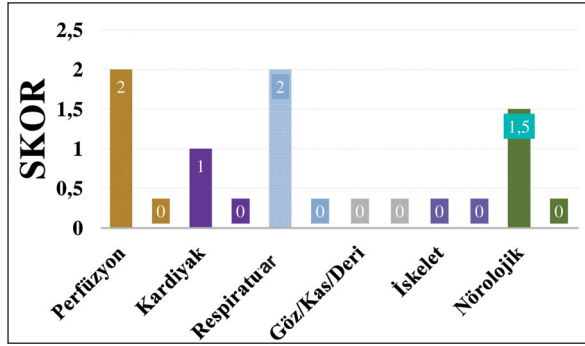


RESİM 5: Olgu 4'e ait sağaltım öncesi (sol) ve sağaltım sonrası 2. haftadaki görünüm (sağ).

SAĞALTIM PROTOKOLLERİ

Olguların sağaltım protokolleri **Tablo 4**'te belirtildiği şekilde olup genel olarak brokoli tozu (Proteinocyan brokoli tozu, Türkiye), psilyum (karnıyarık otu) toz ve havuç tozu (Canvit carrot, Çek Cumhuriyeti) sağaltıma eklendi. Probiyotik takviyesi olarak da *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L.*

rhamnosus, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum* (Nobel, NBL probiotic gold takviye, Türkiye) ve *L. rhamnosus GG*, roolbos, rezene, kimyon, dereotu yağı (Orthogen Lactocol damla, Türkiye) içeren preparatlar tercih edildi. Probiyotik takviyesi ve bitkisel ürünler olguya spesifik tercih edilirken tüm hastalarda glutensiz mama ve 850 mg/hayvan/gün



ŞEKİL 1: Hayvan Travma ve Triyaj Skorlamasına ait skorlamaların ortanca (median) değerleri.

mamaya eklenecek şekilde L-arj toz (Sepe Natural Saf L-arginine Toz, Türkiye) tavsiye edildi. Birinci ve 2. olgularda Dr. Caluder's glutensiz tavuklu balıklı indoor mama (Dr. Clauder's, İspanya), 3. ve 4. olgularda Unique Selective cat (Unique, Türkiye) somonlu, 6. ve 7. olguya Prima cat Poultry in jelly (PrimaCat, Finlandiya) mamalar verildi. Olgu 3'te enterasan olarak Unique (Türkiye) marka mama ile beslenme esnasında bulguların sağaltıma bağlı olarak önce gerileyip sonra yok olduğu, mamafih arada histamine zengin besleme (sardalya balığı) ile mama bitince hasta sahibinin kendi insiyatifi ve bizim bilğimiz dışında başka bir mamaya geçer geçmez semptomların nüks etmeye başladığı (çalışma tamamlandıktan sonra) bilgisi alındı. Çalışma süresince önerilen her 3 farklı mamaya da olumlu cevap alındı.

TARTIŞMA

Alerjik astım, Th2 hücrelerinin baskın olduğu havayolları yangısı ile karakterize kronik bir solunum yolu hastalığıdır ve artan mukus üretimi, mukozal ödem, havayollarında aşırı duyarlılık ve havayolu remodelizasyonu ile tanımlanmaktadır. Astimatik akciğerde arjinaz enzimi ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Artan arjinaz ekspresyonuna ilişkin olarak havayolu aşırı duyarlılığı etkilenmekte, nOS için L-arj yaralanımı azalmaktadır ki bu durum nO üretimini sınırlandırılmaktadır.^{26,27} Bireysel nOS enzimleri ele alındığında; her 3 nOS izoformularında akciğerde eksprese edildiğinden ve her biri bir diğerinin ekspresyonu ile aktivitesini kontrol ettiklerinden, bronkodilatasyona ya da havayolları aşırı duyarlılığına olan katkılarının belirlenmesi zordur.³ Bunun yanı sıra astımda L-arj biyoyaralanımı, ekshale edilen nO ya da yangısal parametrelerle direkt olmasa da şiddetli astım olguları havayolu aşırı duyarlılığı ile direkt bağlantılıdır.³ İntrasellüler L-arj yaralanımı, onun nO sentaz ve arjinazlar tarafından tüketimi ile ilişkidir.⁵

Alt solunum yollarını etkileyerek havayolu eozinofilisi ve reverzibl bronkokonstriksiyona neden olan felin astım olgularında, geleneksel sağaltım girişimleri glukokortikoidler (oral ya da inhaler) ve bronkodilatörlerle sınırlı kalsa da eşlik eden diğer hastalıkların varlığında bu kısıtlı seçenekler dahi

TABLO 4: Olguların sağaltım protokolleri.

| TABLO 4: Olguların sağaltım protokolleri. | | | |
|---|---|--|---|
| Olgu 2'ye ait sağaltım protokolü | | | |
| Brokoli ekstraktı (Broccoli powder, Proteinocean, Türkiye) 1x1 kapsül oral | Lactocol damla (Orthogen, Türkiye) 8 damla oral sabah akşam | Psilyum toz öğüne %0,5 ilave | Glutensiz mama (Unique, Türkiye) L-arjinin takviyesi (850 mg. oral öğüne ilave) (L-arjinin, Sepenatural, Türkiye) |
| Olgu 3'e ait sağaltım protokolü | | | |
| NBL Gold probiyotik şase (Nobel İlaç, Türkiye) 2x1 şase oral günlük | Canvit Carrot oral toz (Pharmax, Türkiye) | Psilyum %0,5 (Solgar, Türkiye) | Glutensiz mama L-arjinin takviyesi (850 mg oral öğüne ilave) |
| Olgu 5'e ait sağaltım protokolü | | | |
| Brokoli ekstraktı 1x1 kapsül oral | Lactocol damla 8 damla oral sabah akşam | Psilyum toz öğüne %0,5 ilave | Glutensiz mama L-arjinin takviyesi (850 mg. oral öğüne ilave) |
| Olgu 7'ye ait sağaltım protokolü | | | |
| Brokoli ekstraktı 1x1 kapsül oral Psilyum toz öğüne %0,5 ilave | NBL probiyotik ATP şase 2x1 (Nobel İlaç, Türkiye) şase sulandırılarak oral | Gutfeel toz (şase) 2x1 şase (Assos Pharma, Türkiye) sulandırılarak oral | Glutensiz mama L-arjinin takviyesi (850 mg. oral öğüne ilave) |

kontrendike olabilmektedir.²⁸⁻³¹ Bu çalışmada, en önemli avantajlarımızdan birisi olguların daha önce sağaltım görmeden bize gelmeleri idi.

Önceki bir vaka takdiminde 5 yaşında evcil kısa tüylü bir kedide DM'ye eşlik eden öksürük ve respiratuar distres tespit edilmiştir. Laboratuvar analizleri ve görüntüleme teknikleri ile hipertrofik kardiyomyopatiye sekonder konjestif kalp yetersizliği ve nüks edici karakterde astım tanısı konulmuş; oral siklosporin, furosemid ve enalapril sağaltımına başlandıktan sonra tüm klinik bulguların ve eozinofilik havayolu yangısının gerileyerek kaybolduğu belirtilmiştir. Aynı araştırmacı grubu felin astım olgularında DM ve şiddetli kalp yetersizliği vb. komorbidite durumlarında oral glukokortikoid uygulamalarının kontrendike olabileceğinin, bu nedenlerden ötürü siklosporinin sağaltım seçenekleri arasında düşünölebileceğinin belirtmektedirler.²⁰ Bu çalışmada siklosporin vb. herhangi bir baskılayıcı ajan yerine tamamen doğal ürünlerle (nutrasötiklerle) sağaltım yoluna gidilmiştir.

Bu çalışmada immünosupresif uygulamalar konu dışı olduğundan, bilinen malum yan etkileri nedeniyle glukokortikoidler ya da siklosporinin asla kullanımı önerilmediğinden, L-arj (immünonütrisyon ile astımda oynadığı rol nedeniyle dual etki amacıyla) ve probiyoterapi (bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun uyarılması, "bağırsak-akciğer ekseninde" disbiosisin giderilmesine katkı sağlanması ile immüno-stimülasyona yönelik) uygulamalarında bulunulmuştur. Bulgular kısmında Şekil 1'de göröldüğü üzere perfüzyon, kardiyak, respiratuar ve nörolojik değerlendirmelere ait sağaltım öncesi ortanca değerlerde (sırası ile 2, 1, 2 ve 1,5) saptanan Veteriner Travma ve Triyaj Skorlarının sağaltım sonrası her 4 sistem muayenesine yönelik olarak yine ortanca değerler açısından 0 olarak saptanması klinik iyileşmeyi destekler mahiyettedir.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; nO eksikliği ve artmış arjinaz aktiviteyi, astım patogeneziinde rol almaktadır. Astımlı insanlarda ekshale edilen nO ölçümleri hedef alınmış, genel olarak plazma arginaz veya arjinin seviyeleri ölçölmüştür.^{32,33} Bu çalışmada, her 7 olguda da

arjinin seviyeleri ölçölmek istense de ölçüm yapabilen bir laboratuvar bulunamamıştır. Astımlı insanların kanında amino asit seviyeleri, arjinaz aktivitesi ve nO metabolitlerinin araştırıldığı bir çalışmada hemen amino asitlerin tamamında azalma olmakla birlikte, plazma arjinin seviyelerinin oldukça çarpıcı seviyede ($p<0,0001$) azalması [astımlı insanlarda 45 ± 22 buna karşın sağlıklı kontrollerde 94 ± 29 μM] oldukça önemli bir veri olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna karşın aynı çalışmada, astımlı insanlarla sağlıklı kontroller arasında bariz ($p<0,0001$) bir serum arjinaz aktivitesi artışı (sırası ile $1,6\pm 0,8$ 'e karşın $0,5\pm 0,3$ $\mu\text{mol}/\text{mL}/\text{saat}$) saptanmıştır.¹⁸ Tüm bu bulgular, bu çalışmada kedilerde ilk kez önerdiğimiz bu hipotezimizi ve çalışmamızın amacını destekler mahiyette önemli bir veri sunmaktadır. Çalışmamızda L-arj seviyeleri ölçölmese de serum amonyak konsantrasyonlarındaki artışın hipoarjininemi ile ilişkide olabileceğı varsayımımızla, Amerikan Yem Kontrol Görevlileri Derneğı ve Amerikan Yem Kontrol Görevlileri Derneğı tarafından belirlenen günlük L-arj takviyelerine ait üst sınırlar dikkate alınarak kedi başına 850 mg L-arj takviyesinde bulunulmuştur. Gerek L-arj takviyesi gerekse "bağırsak-akciğer eksenini" dâhilinde "değişmeli takvim probiyoterapi" ile kedilerin tamamında klinik iyileşme sağlanması başarı unsuru olarak adlandırılabilir.^{15,23} Yaşam boyu süren hastalıklar, yaşam boyu sağaltım gerektirir prensibinin yıkılmaya başladığına şahit olmak, bu çalışma ölçeğinde 7 aylık süreçte kedilerde nüks olmadan sağaltım başarısının sürdürölebilmesi örnek teşkil ederek, astımlı insanlar açısından ve sağaltım uygulayacak doktorlara rol model teşkil edebilir. Astımlı insanlarda yüksek arjinaz aktivitesi, dolaşımda azalan arjinin seviyelerine katkıda bulunurken arjinin biyoyararlanımında kısıtlanma ve hiperreaktif (aşırı duyarlı) havayollarına neden olan nO eksikliğine yol açabilir. Arjinin metabolizmasında meydana gelen bu değişimlerin göz önünde bulundurulması, astım sağaltımında yeni stratejilere (arjinaz inhibitörleri ya da arjinin takviyeleri vb.) yol açabilir.¹⁸ Bu çalışmada, bizim bilgimize göre hiç sözü edilmediğı şekli ile kedilerde ilk kez L-arj takviyesi ile astımın kontrol altına alınabileceğı belirlenmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular eşliğinde, ağız açık soluyan felin astım bulguları saptanan kedilerde beslenme karakterinin (gluten ve/veya soya içeriği, glisemik indeks değerleri, karbonhidrat yüzdesi vb.) gözden geçirilerek, serum amonyak konsantrasyonunun (indirekt olarak L-arj eksikliğine işaret edebilecek bir parametre bağlamında) ölçülmesi (şayet L-arj analizi yapılamıyorsa), yükseldiği durumlarda arjinin takviyesi yapılması gerekliliği söylenebilir. Özellikle klinik pratikte beslenmenin düzenlenmesi (toksin kaynakları ile alerjenlerin uzaklaştırılması, sızıntılı bağırsağın ve muhtemel ince bağırsakta aşırı bakteriyel kolonizasyonun, dolayısıyla da disbiosisin giderilmesi), gerekli nutrasötiklerin ya da fonksiyonel gıdaların takviyesi ile immünonütrisyonel (bu çalışmada en önem arz ettiği hipotezimize uygun şekilde en başta arjinin olmak üzere, glutamin, nükleotid, omega 3 yağ asitleri ile zenginleştirilen enteral destekleyici unsurlara) uygulamalar bütünlüğü önem arz etmektedir. Hematolojik, gerekli serum biyokimyasal analizlerin yanı sıra serum amonyak ve ölçülebildiği durumlarda L-arj konsantrasyonlarının belirlenmesi, uygun dozlarda ve rasyonel şekilde ilavesi astımlı kedilerde başlıkta da belirtildiği üzere sağaltımda oyun değiştirici olabilir. Makalenin yazım aşamasında, olguların tanı/teşhis ile monitorizasyon süreçlerinde (bütünüyle 7 aylık bir süreçte) sağaltılan tüm olguların klinik bulgulardan arı bir şekilde, tam iyileşme ve nüks olmadan yaşamlarına devam etmeleri gerek L-arj gerekse probiyoterapi ve beslenmenin düzenlenmesi sonrası diyetle bağlı faktörlerle genlerin aktivasyonu ve

“bağırsak-akciğer ekseninde” doğru yaklaşımın tezahürü olarak görülebilir.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan; **Tasarım:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan; **Denetleme/Danışmanlık:** Kerem Ural, **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan, Cansu Akbaş, Elçin Batmaz, Nil Kurtaran, Gözde Çetin Kasap, Erdal Çerkezoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan; **Kaynak Taraması:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan; **Makalenin Yazımı:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan, Cansu Akbaş, Elçin Batmaz, Nil Kurtaran, Gözde Çetin Kasap, Erdal Çerkezoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan, Cansu Akbaş, Elçin Batmaz, Nil Kurtaran, Gözde Çetin Kasap, Erdal Çerkezoğlu; **Malzemeler:** Kerem Ural, Hasan Erdoğan, Songül Erdoğan, Şükran Gözde İçaçan, Cansu Akbaş, Elçin Batmaz, Nil Kurtaran, Gözde Çetin Kasap, Erdal Çerkezoğlu.

KAYNAKLAR

1. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest.* 1999;104(8):1001-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3 Pt 1):737-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Elias JA, Lee CG, Zheng T, Ma B, Homer RJ, Zhu Z. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest.* 2003;111(3):291-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Komai M, Tanaka H, Masuda T, Nagao K, Ishizaki M, Sawada M, et al. Role of Th2 responses in the development of allergen-induced airway remodelling in a murine model of allergic asthma. *Br J Pharmacol.* 2003;138(5):912-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev.* 1995;47(1):87-131. [[PubMed](#)]
7. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):538-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(1):21-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Ricciardolo FL, Di Maria GU, Mistretta A, Sapienza MA, Geppetti P. Impairment of bronchoprotection by nitric oxide in severe asthma. *Lancet.* 1997;350(9087):1297-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Meurs H, Hamer MA, Pethe S, Vadon-Le Goff S, Boucher JL, Zaagsma J. Modulation of cholinergic airway reactivity and nitric oxide production by endogenous arginase activity. *Br J Pharmacol.* 2000;130(8):1793-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Mori M, Gotoh T. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;275(3):715-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):231-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Singh D, Richards D, Knowles RG, Schwartz S, Woodcock A, Langley S, O'Connor BJ. Selective inducible nitric oxide synthase inhibition has no effect on allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):988-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Ural K. Veteriner İç Hastalıklarında Probiyotikler Probiyotik Kullanımı Rehber Kitabı ve Olgu Atlası [Probiotics in Veterinary Internal Diseases: Probiotic Use Guide and Case Atlas]. 1. Baskı. Ankara: Atalay Konfeksiyon ve Matbaa; 2020.
16. Kenyon NJ, Last M, Bratt JM, Kwan VW, O'Roark E, Linderholm A. L-Arginine Supplementation and Metabolism in Asthma Pharmaceuticals. Basel. 2011;4(1):187-201. [[Crossref](#)]
17. Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, Van Warmerdam J, Claster S, Kepka-Lenhart D, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):63-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Morris CR, Poljakovic M, Lavriša L, Machado L, Kuypers FA, Morris SM Jr. Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(2):148-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2006;108(9):2923-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Nafe LA, Leach SB. Treatment of feline asthma with ciclosporin in a cat with diabetes mellitus and congestive heart failure. *J Feline Med Surg.* 2015;17(12):1073-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract.* 1995;36(11):481-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Donnelly E, Lewis D. Triage of the veterinary patient. *In Practice.* 2016;38 (Suppl 4):6-11. [[Crossref](#)]
23. Ural K, Gültekin M, Erdoğan H, Erdoğan S, Gül G, Türk E. Kısa dönem değişmeli takvim probiyotik sağaltımıyla atopik dermatitli köpeklerde kaşıntı giderilebilir mi? [Can itching be eliminated in dogs with atopic dermatitis with short term alternating schedule probiotic therapy?]. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.* 2020;11(1):1-8. [[Crossref](#)]
24. Belova S, Wilhelm S, Linek M, Beco L, Fontaine J, Bergvall K, et al. Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Can J Vet Res.* 2012;76(1):45-51. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Ruland K, Fischer A, Hartmann K. Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *Vet Clin Pathol.* 2010;39(1):57-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Zimmermann N, Rothenberg ME. The arginine-arginase balance in asthma and lung inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2006;533(1-3):253-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. North ML, Khanna N, Marsden PA, Grasemann H, Scott JA. Functionally important role for arginase 1 in the airway hyperresponsiveness of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;296(6):L911-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD, Williams KJ, Leutenegger CM, Walby WF, et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135(2):117-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Ployngam T, Tobias AH, Smith SA, Torres SM, Ross SJ. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. *Am J Vet Res.* 2006;67(4):583-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):690-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest.* 2012;142(2):305-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Kharitonov SA, Yates D, Springall DR, Buttery L, Polak J, Robbins RA, et al. Exhaled nitric oxide is increased in asthma. *Chest.* 1995;107(3 Suppl):156S-157S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J.* 2000;16(4):781-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]