

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve muhtemel bakteriyel translokasyonu mevcut köpeklerde vital destekleyici yeni sağıltım: proktolizis ile yüksek hacimde polietilen glikol uygulaması

Vital-supporting new therapy in dogs with systemic inflammatory response syndrome and possible bacterial translocation: application of high-volume polyethylene glycol with proctolysis

ÖZET

Retrospektif vaka serisine ait çalışmada laboratuvar analizleri eşliğinde sistemik inflamatuvar cevap sendromu ile muhtemel bakteriyel translokasyonu mevcut köpeklerde, rektal enema (proktolizis) ile yüksek hacimde polietilen glikol uygulamasının bağırsak bariyerini yeniden inşası ile sepsisin durdurulması amaçlandı. Bu kapsamda farklı hastalıkları bulunan ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu eşlik eden 8 farklı köpekte standart sağıltım protokolleri ile rektal yolla yüksek hacimde polietilen glikol uygulandı. Polietilen glikol uygulama öncesi 2-4 arası saptanan sistemik inflamatuvar cevap skorlarında 5 günlük uygulama sonrası 0-1 arasına düştüğü gözlemlendi. Bu yönü ile sınırlı sayıda olguda da olsa, kliniklerde sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve sepsis durumlarında bu çalışmada bir ilk olduğu üzere rektal enema ile polietilen glikol kullanılabilirliği ortaya konulmuş olup herhangi bir yan etki saptanmaması yine tarafımızca olumlu karşılanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Köpek, rektal enema, polietilen glikol, SIRS

ABSTRACT

In the study of retrospective case series, it was aimed to restrain of sepsis as reconstructing the intestinal barrier via high volume polyethylene glycol administration by rectal enema (proctolysis) in dogs being systemic inflammatory response syndrome with possible bacterial translocation accompanied by laboratory analysis. Regarding high volume polyethylene glycol was administered rectally with standard treatment protocols in 8 different dogs diagnosed different diseases and concomitant with systemic inflammatory response syndrome. It was observed to the systemic inflammatory response scores was 2-4 before the polyethylene glycol application, decreased 0-1 after 5 days of application. In this respect, the use of polyethylene glycol via rectal enema has been demonstrated as a first in this study in cases applied to clinics with systemic inflammatory response syndrome and sepsis and we have also received the absence of any side effects favorably although in a limited number of cases.

Keywords: Dog, rectal enema, polyethylene glycol, SIRS

How to cite this article

Ural, K., Erdoğan, H., Erdoğan, S., İcaçan, ŞG., Akbaş C. (2021). Vital-supporting new therapy in dogs with systemic inflammatory response syndrome and possible bacterial translocation: application of high-volume polyethylene glycol with proctolysis, 6(1), 39-44. <https://doi.org/10.31797/vetbio.834433>

Case Report

Kerem URAL^{1a}
Hasan ERDOĞAN^{1b}
Songül ERDOĞAN^{1c}
Şükran Gözde İÇAÇAN^{1d}
Cansu AKBAŞ^{1e}

¹Department of Internal, Medicine Faculty of Veterinary Medicine, Aydın Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

ORCID-

^a[0000-0003-1867-7143](https://orcid.org/0000-0003-1867-7143)

^b[0000-0001-5141-5108](https://orcid.org/0000-0001-5141-5108)

^c[0000-0002-7833-5519](https://orcid.org/0000-0002-7833-5519)

^d[0000-0001-8195-4575](https://orcid.org/0000-0001-8195-4575)

^e[0000-0003-3954-6951](https://orcid.org/0000-0003-3954-6951)

Correspondence

Songül ERDOĞAN

songultp.09@gmail.com

Article info

Submission: 02-12-2020

Accepted: 13-04-2021

Online First: 24-04-2021

e-ISSN: 2548-1150

doi prefix: 10.31797/vetbio

• <http://dergipark.org.tr/vetbio>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0

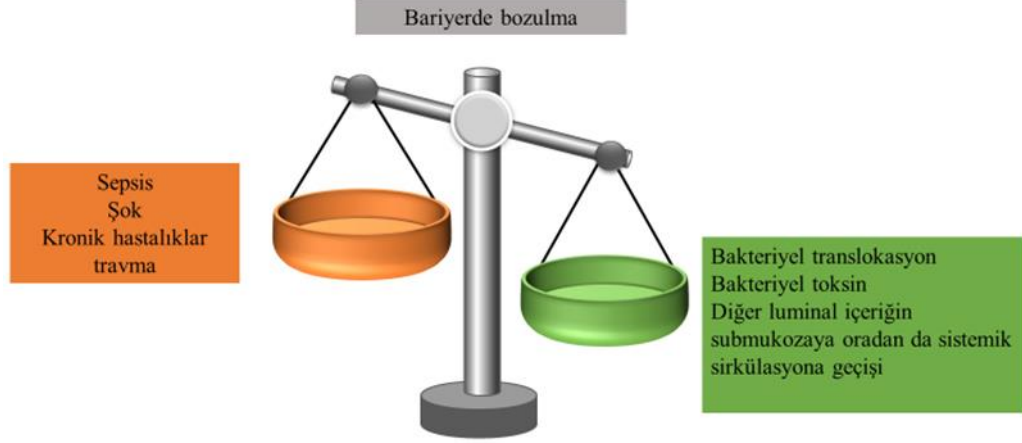
International License



GİRİŞ

Sağlıklı canlıda faydalı şekilde görevini gerçekleştiren bağırsak, bağırsak mikrobiyomu, intestinal

bariyer, hastalık durumlarından ve muhtemel sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS)' dan sorumlu bakteriyel translokasyon patogeneze katkı sunan durumlar Şekil 1'de paylaşılmıştır.



Şekil 1. Kritik hastaların çoğunda canlı bu şekilde kendi bakterilerinin emilmesi sonrası ölebilmektedir. Geleceğe bakış açısı sunabilme adına bariyerin fiziksel porsiyonunun polietilen glikol uygulaması ile koruma altına alınmasının ne kadar önemli olduğu bilinmektedir ki, bu görselden çıkarımda bulunulabilir (Wu vd., 2004; Valuckaite vd., 2013).

Retrospektif vaka serisine ait çalışmada laboratuvar analizlerine göre SIRS (ile muhtemel bakteriyel translokasyonu mevcut) belirlenen köpeklerde rektal enema (proktolizis) ile yüksek hacimde polietilen glikol (pEg) uygulamasının bağırsak bariyerini yeniden inşası ile sepsisin engellenmesi/ilerleyişinin durdurulması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetten etiyolojik tabanlı (detaylı laboratuvar analizleri ile veteriner iç hastalıkları alanına yönelik) değerlendirmede değişik hastalıklara ilişkin tanı konulan 8 köpekte eş zamanlı ko-morbidite SIRS tespit edilerek, hastalıklarına yönelik standart sağaltım protokollerine (sıvı sağaltımı, gastrokinetik, hepatoprototektif ve nutrasötik kullanımı) ilave olarak rektal enema (proktolizis) ile yüksek hacimli pEg uygulaması 5 gün süreyle yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada uygulanan Golytely (avicenna farma) oral çözelti için toz ve kompozisyonu

Ürün adı	Bileşim	Polietilen glikol	Yardımcı maddeler
Golytely (Avicenna Farma) oral çözelti için toz	4 lt çözelti	3350 236 g	Anhidrus sodyum sülfat 22,74 g
			Sodyum bikarbonat 6,74 g
			Sodyum klorür 5,86 g
			Potasyum klorür 2,97 g

Klinik muayene bulguları eşliğinde tanı ve sağaltım girişimi

Sistemik inflamatuvar cevap skorlarının değerlendirilmesinde ilgili kriterler (solunum frekansı > 20/dakika, kalp frekansı > 120/dakika, total lökosit sayısı (WBC) < 6 ya da > 16 x10⁹ L, rektal derece < 38.1°C ya da > 39.2°C)

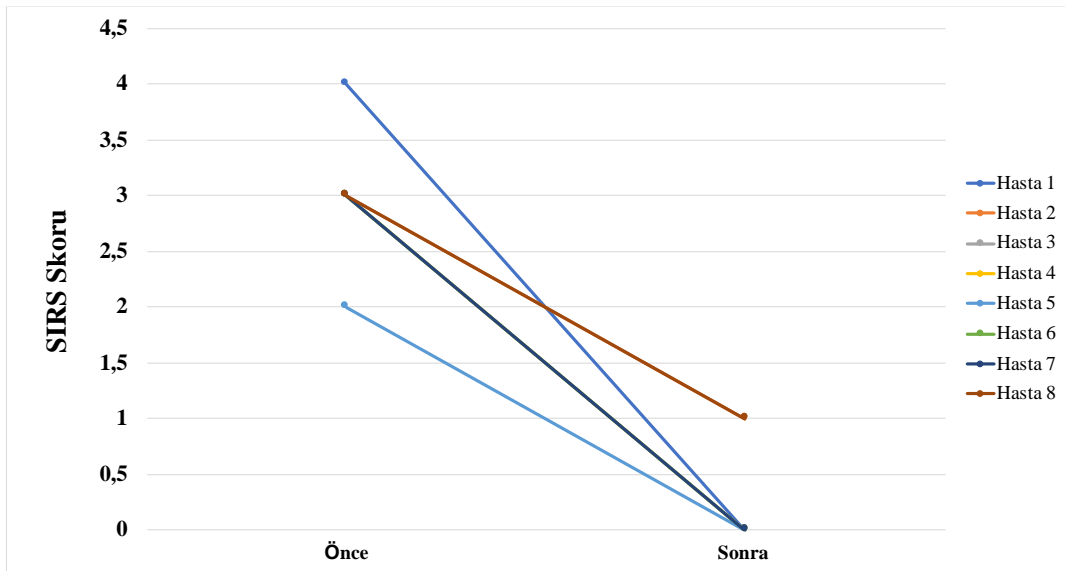
herhangi birisinin (1 er puan) saptandığı durumlarda Kilpatrick vd. (2016) yorumuna benzer şekilde 0 ile 4 arası değerimde değerlendirildi (Hauptman vd. 1997). Kalp ile solunum frekansı, rektal ısı, hematoloji ile serum biyokimyasal profili kayıt altına alındı. SIRS skorları Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2. Çalışma kapsamına alınan olgulara ait demografik bilgilerle, SIRS skorları

Olgu serisi	Tanı	SIRS skoru	
		Öncesi	Sonrası
Olgu I	Gastrik ülserasyon	4	0
Olgu II	İnflamatuvar bağırsak hastalığı + pankreatitis	3	1
Olgu III	Kanine monositik ehrlichiozis	3	0
Olgu IV	Parvoviral gastroenteritis	3	0
Olgu V	Parvoviral gastroenteritis	2	0
Olgu VI	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	3	0
Olgu VII	İnflamatuvar bağırsak hastalığı + diabetes mellitus	3	0
Olgu VIII	Parvoviral gastroenteritis	3	1

Polietilen glikol solüsyonu kullanımı sonrasında her 8 olguda sağaltım öncesi 2-4 arası saptanan

SIRS skorları 5 günlük uygulama sonrası 0-1 arasında saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. pEg solüsyonu uygulama öncesi ve sonrasına göre olguların SIRS skorlarının grafiksel dağılımı

TARTIşMA

Geleneksel olarak pEg solüsyonları klinik pratikte ozmotik bağırsak preparatları, ilaç

uygulanmasında adjuvan (Valuckaite vd., 2013), konstipasyon sağaltımında (Bekkali vd., 2018) ya da antienfeksiyöz amaçla (Burrows, 2004) (Şekil 3) kullanılmaktadır.



Şekil 3. Polietilen glikolün antibakteriyel özelliği (Burrows, 2004)

Multi-fonksiyonel moleküller olan pEg simultane olarak farklı birçok patolojik oluşumda [doku ödemi, hücre membran disfonksiyonu, immun aktivasyon, ara bağlantı (sıkı kavşak) fonksiyonları ile mukozal bariyerin bütünlüğü] hedef molekül olabilmektedir. Yüksek moleküler hacimleri ve hidrofilik karakterleri nedeniyle, onkotik bir çukur (lavabo) oluşturup su moleküllerini sekestere ederek doku ödemini azaltmaktadır. Reperfüzyon esnasında lipid peroksidasyonu ile hücre membran hasarını azaltmak üzere serbest radikal süpürücü olarak rol teşkil etmektedir. Oksidatif membran hasarından korunma yanında, pEg'ler geçici olarak reverzibl kompleksler (membran lipitleri) oluşturarak hasar gören hücre membranlarına yama yapmaktadır. Böylelikle daha iyi koşullar sağlanana kadar hücre bütünlüğü sağlanmaktadır. Biyolojik yüzeylerde eşsiz davranış modeli sergilemesi en kestirilemeyen özellikleri arasındadır. pEg'ler doğal yüzeylere dayanak teşkil ederek, fiziko-kimyasal özelliklerinde majör değişiklikler sergilemelerini sağlamaktadır. Bu sayede protein ile yüzeysel etkileşim sağlanması; musin yerine geçerek epiteliyal musin tabakasının muhafaza edilmesini ve restorasyonunu sağlamaktadır (Valuckaite vd., 2013).

Önceden elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, pEg 15-20 solüsyonu koruyucu etkinliğine ait aktivasyonu 3 farklı mekanizma; 1) artan onkotik basıncın, ödeme ait sağlığa zararlı etkilerini sınırlama, 2) membran lipitleri

stabilizasyonuna bağlı olarak donör hücrelerinde, dokularında ve organlarında immuno-korunma sağlama (Yandza vd., 2012), 3) muhtemelen en önemli etkinlik olarak doğal müsin gibi davranma (Valuckaite vd., 2013) ile gerçekleştirmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda kullanılan yüksek hacimli pEg bahis konusu etki mekanizmaları ile sepsis skorlarında azalmaya, yan etkiye mahal vermeksizin sağkalıma neden olmuş olabilir.

Farklı birçok kronik enflamatuvar hastalık durumunda, sağaltımında anti-inflamatuvar ilaçların pEg ile kullanımı söz konusu olabilmektedir. pEg içeren unsurların kendi anti-inflamatuvar etkinliklerinden şekillenebileceği hipotezine dayandırılarak gerçekleştirilen randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada düşük moleküler ağırlıklı ya da yüksek moleküler ağırlıklı pEg solüsyonları lipopolisakkarid ya da zimosanla oluşturulan sistemik enflamasyon sonrası sağkalımı değerlendirmek üzere kullanılmıştır (Ackland vd., 2010). In vivo ve in vitro koşullarda gerçekleştirilen çalışmada düşük moleküler ağırlıklı pEg solüsyonları inflamatuvar sitokin ekspresyonunu, pireksiyi ve mortaliteyi (>%50) her 2 sepsis modelinde de azaltmıştır. Buna karşın yüksek moleküler ağırlıklı pEg solüsyonları sağkalım üzerine her 2 sepsis modelinde daha az etkinlik sağlamış, anti-inflamatuvar etkinlik yeterli olmamıştır. Düşük moleküler ağırlıklı pEg solüsyonları endotoksemik farelerin karaciğerinde lipopolisakkarid kaynaklı pro-apoptotik yolların aktivasyonunu azaltmıştır. İlgili

çalışmada netice itibarı ile pEg solüsyonları sıkça kullanılabilir, güvenli, non-immunolojik, şimdiye kadar 'henüz yeterince takdir edilmemiş' anti-inflamatuvar bir molekül olarak SIRS ve sepsis sağaltımında rol aldığı tanımlanmıştır (Ackland vd., 2010). Bizim çalışmamızda ne düşük moleküler ağırlıklı [200-400] ne de yüksek moleküler ağırlıklı [>4000] pEg solüsyonları tercih edilmemiş, muhtemel orta dereceli moleküler ağırlıklı lakin yüksek hacimli (3350) (Alverdy & Piano, 1997) olanı tercih edilmiştir. Nitekim çalışmamızda kullanılan pEg solüsyonu her 8 olguda sağaltım öncesi 2-4 arası saptanan SIRS skorlarında 5 günlük uygulama sonrası 0-1 arasına düşürmüştür. Bu yönü ile sınırlı sayıda olguda da olsa, kliniklerde SIRS ve sepsis durumlarında bu çalışmada bir ilk olduğu üzere rektal enema ile pEg kullanımı, tarafımızca tavsiye edilir. Herhangi bir yan etki saptanmaması yine tarafımızca olumlu karşılanmıştır.

Geleneksel olarak antivirulens stratejileri quorum sensing ile etkileşimde bulunan tekil moleküller hedef alınarak geliştirilmiştir. Bu noktada önemli kısıtlardan birisi aday moleküllerin tür spesifik olması gerekliliğidir. Bir başka engel antibiyotiklere benzer şekilde direnç gelişimidir. Kritik hastalıklar esnasında sürekli devinim içerisinde olan bağırsaktaki mikrobiyel ekoloji göz önünde bulundurulursa, herhangi bir spesifik ya da non-spesifik quorum sensing inhibitörü uygulandığında bağırsak mikrobiyomunun nasıl cevap vereceği öngörülemez. Yine kritik hastalıklar esnasında intestinal patojenlerden kaynaklanan letal sepsisi engellemek adına alınacak terapötik önlemler göz önüne alınırsa; mikrobiyota, patobiyota, lokal mikroçevre ve konakçı immun sistemi arasında yer alan çok yönlü moleküler diyalog hatırlanmalıdır. Bu noktada, çalışmamızın da hedefinde olduğu üzere, normal mikrobiyotanın mukavemetinin arttırarak, patobiyota virulensini kontrol altına alabilecek ve kritik kaynakları tutarak direkt

virulensi suprese edecek, böylelikle bu çok yönlü moleküler diyalog içerisinde moleküler huzur sağlayacak fosfatlı pEG unsurlarına ihtiyaç vardır (Zaborin vd., 2014). Anılan koşullar altında fosfatlı pEg uzun ömürlü/dayanıklı ve koruyucu bir şekilde proaktif koşullarda yer alan interaktif patojenik komünitenin provokatif (hastalık) durumlarında ortaya çıkışına karşı öldürücü etki ile fonksiyon göstermesi beklenmektedir. Son sözü edilen çalışmada fosfatlı pEg normal mikrobiyotayı korurken, etkinliğinin patobiyotanın virulensini içermesi, günümüze değin başka herhangi bir anti-infektif ajanda tanımlanmamıştır (Zaborin vd, 2014). Bizim çalışmamızda farklı 8 köpekte SIRS sağaltımına destekleyici olarak kullanılan pEg sağkalıma katkıda bulunmuştur. Özellikle bağırsak kökenli ve farklı ilaçlara dirençli patojenlerin, yüksek derecede virulens göstererek korunma ve sağkalımın güçleştirileceği sepsis durumlarında pEg mühim bir alternatif olabilir (Zaborin vd., 2014).

TEŞEKKÜR / AÇIKLAMALAR

Yazarlar, bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Etik beyan: Hasta sahiplerinden 17.12.2019-18.03.2020- 17.04.2020- 22.05.2020-22.05.2020- 25.05.2020- 17.07.2020 ve 18.08.2020 tarihli "tedavi ve bilgi onam formu" ile izin alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar, bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

- Ackland, G. L., Del Arroyo, A. G., Yao, S. T., Stephens, R. C., Dyson, A., Klein, N. J., & Gourine, A. V. (2010). Low-molecular-weight polyethylene glycol improves survival in experimental sepsis. *Critical Care Medicine*, 38(2), 629-636. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c8fcd0.
- Alverdy, J., & Piano, G. (1997). Whole gut washout for severe sepsis: Review of technique and preliminary results. *Surgery*, 121(1), 89-94. Doi: [https://doi.org/10.1016/S00396060\(97\)90187-2](https://doi.org/10.1016/S00396060(97)90187-2).

- Bekkali, N. L., Hoekman, D. R., Liem, O., Bongers, M. E., Van Wijk, M. P., Zegers, B., & Benninga, M. A. (2018).** Polyethylene glycol 3350 with electrolytes versus polyethylene glycol 4000 for constipation: a randomized, controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(1), 10. Doi: 10.1097/MPG.0000000000001726.
- Burrows, C. (2004).** Rebuilding the Gut Barrier to Prevent Sepsis. Capsules. The current Literature in brief. *Clinician's Brief*. 1-1. <https://www.cliniciansbrief.com/columns/92/rebuilding-gut-barrier-prevent-sepsis>.
- Hauptman, J. G., Walshaw, R., & Olivier, N. B. (1997).** Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery*, 26(5), 393-397. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532950X.1997.tb01699.x>.
- Kilpatrick, S., Dreistadt, M., Frowde, P., Powell, R., Milne, E., Smith, S., & Mellanby, R. J. (2016).** Presence of systemic inflammatory response syndrome predicts a poor clinical outcome in dogs with a primary hepatitis. *PLoS One*, 11(1), e0146560. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146560>.
- Valuckaite, V., Seal, J., Zaborina, O., Tretiakova, M., Testa, G., & Alverdy, J. C. (2013).** High molecular weight polyethylene glycol (PEG 15-20) maintains mucosal microbial barrier function during intestinal graft preservation. *Journal of Surgical Research*, 183(2), 869-875. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.02.035>.
- Wu, L., Zaborina, O., Zaborin, A., Chang, E. B., Musch, M., Holbrook, C., & Alverdy, J. C. (2004).** High-molecular-weight polyethylene glycol prevents lethal sepsis due to intestinal *Pseudomonas aeruginosa*. *Gastroenterology*, 126(2), 488-498. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.011>.
- Yandza, T., Tauc, M., Canioni, D., Rogel-Gaillard, C., Bernard, G., Bernard, A., & Gugenheim, J. (2012).** Effect of polyethylene glycol in pig intestinal allotransplantation without immunosuppression. *Journal of Surgical Research*, 176(2), 621-628. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.10.012>.
- Zaborin, A., Defazio, J. R., Kade, M., Kaiser, B. L. D., Belogortseva, N., Camp, D. G., & Goldfeld, D. (2014).** Phosphate-containing polyethylene glycol polymers prevent lethal sepsis by multidrug-resistant pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 966-977. Doi: 10.1128/AAC.02183-13.