



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**KEDİLERDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
TEDAVİSİNDE SİNBİYOTİKLERİN ÜREMİK TOKSİNLER
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

Emre KÜLLÜK

Danışman
Prof. Dr. Duygu DALĞIN

SAMSUN
2023

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**KEDİLERDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
TEDAVİSİNDE SİNBİYOTİKLERİN ÜREMİK TOKSİNLER
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

Emre KÜLLÜK

Danışman

Prof. Dr. Duygu DALĞIN

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu tarafından PYO.VET.1904.20.008 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Emre KÜLLÜK tarafından, Prof. Dr. Duygu DALĞIN danışmanlığında hazırlanan “KEDİLERDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE SİNBİYOTİKLERİN ÜREMİK TOKSİNLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Sena ÇENESİZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Duygu DALĞIN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Yücel MERAL Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Hüseyin CİHAN Uludağ Üniversitesi Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet ☐ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☒

03 /01 / 2023
Emre KÜLLÜK

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : KEDİLERDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE SİNBİYOTİKLERİN ÜREMİK TOKSİNLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 03.01.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 6

Tek kaynak oranı : % 2 çıkmıştır.

13 /01 / 2023
Prof. Dr. Duygu DALĞIN

ÖZET

KEDİLERDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE SİNBIYOTİKLERİN ÜREMİK TOKSİNLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Emre KÜLLÜK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Doktora, Şubat/2023

Danışman: Prof. Dr. Duygu DALĞIN

Bu çalışma kronik böbrek yetmezlikli kedilerde oral yoldan verilen sinbiyotik bakterilerin üremik toksinler üzerine etkilerinin belirlenmesi amacı ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen kronik böbrek yetmezlikli kediler IRIS 2019 sınıflandırma rehberine göre evrelendirildi. İki ve üstü evredeki kediler rastgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=10) konvansiyonel tedaviye ek olarak 30 gün boyunca *L. acidophilus* (5×10^9 cfu) ve *B. Longum* (5×10^9 cfu) bakterileriyle birlikte inülin içeren oral sinbiyotik kapsüller 2.5 kg vücut ağırlığına 1 kapsül olacak şekilde, ikinci gruba (n=10) ise tek başına konvansiyonel böbrek yetmezliği tedavisi uygulandı. Çalışmaya alınan kedilerin 0. 15. ve 30. günlerde örnekleme yapılarak hematolojik ve serum biyokimyasal (üre, kreatinin, indoksil sülfat, malondialdehit, fosfor, SDMA) analizleri yapıldı. Ayrıca sistemik tansiyon ölçümleri ve klinik skorlamaları yapılarak kayıt altına alındı.

Çalışma sonucunda sinbiyotik kapsül uygulanan gruptaki hayvanların üremik toksinlerden Üre, Kreatinin, Simetrik Dimetilarginin ve İndoksil Sülfat seviyelerinin konvansiyonel tedavi grubundaki kedilere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve aynı şekilde klinik skorlarında sinbiyotik kapsülle tedavi edilen grupta konvansiyonel tedavi grubuna göre anlamlı derecede iyi olduğu tespit edildi. Hematolojik parametrelerde, böbrek uzunluklarında ve tansiyon değerlerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezlikli kedilerde konvansiyonel tedaviye ek olarak uygulanan sinbiyotiklerin klinik semptomlarda iyileşmenin yanı sıra üremik toksin seviyesinde düşüş şekillendirerek konvansiyonel tedaviye ek olarak bir katkı sağlayacağı kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Kedi, Kronik böbrek yetmezliği, Sinbiyotik, Üremik toksin

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF SYNBIOTICS ON UREMIC TOXINS IN THE TREATMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN CAT

Emre KÜLLÜK

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Veterinary Internal Medicine

Ph.D., February/2023

Supervisor: Prof. Dr. Duygu DALGIN

This study was carried out to determine the effects of orally administered synbiotic bacteria on uremic toxins in cats with chronic renal failure. Cats with chronic renal failure included in the study were staged according to the IRIS 2019 classification guideline. Cats in stages 2 and above were randomly divided into 2 groups. In the first group (n=10), in addition to conventional treatment, oral synbiotic capsules containing inulin with *L. acidophilus* (5×10^9 cfu) and *B. Longum* (5×10^9 cfu) bacteria were administered as 1 capsule per 2.5 kg body weight for 30 days, while the second group (n=10) was treated with conventional renal failure treatment alone. Hematological and serum biochemical (urea, creatinine, indoxyl sulfate, malondialdehyde, phosphorus, SDMA) analyzes were performed by sampling the cats included in the study on days 0, 15 and 30. In addition, systemic blood pressure measurements and clinical scoring were made and recorded.

Obtained data revealed that the uremic toxins, Urea, Creatinine, Symmetrical Dimethylarginine and Indoxyl Sulfate levels of the animals in the group treated with the synbiotic capsule were significantly lower than the cats in the conventional treatment group and clinical scores were found to be significantly better in the group treated with the synbiotic capsule compared to the conventional treatment group. It was determined that there was no significant difference in hematological parameters, kidney lengths and blood pressure values.

As a result, it was concluded that synbiotics applied in addition to conventional treatment in cats with chronic kidney failure will contribute to the conventional treatment by improving clinical symptoms as well as reducing the level of uremic toxins.

Keywords: Cat, Chronic renal failure, Synbiotic, Uremic toxin

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora sürecim boyunca bilgi birikimleri ile bana hep yol gösteren hocalarıma başta bana öğrencisinden ziyade ailesinden biri gibi davranan danışmanım Prof. Dr. Duygu DALĞIN olmak üzere tez konumun bulunmasında öncü olan Prof. Dr. Yücel MERAL hocama, Sayın Dekanımız ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet TÛTÛNCÛ, Başhekimimiz Prof. Dr. Murat GÛZEL, Prof. Dr. Yunus Emre ÖZKANLAR, Doç. Dr. Didem Pekmezci hocalarıma, numunelerimin biyokimyasal çalışmalarını üstlenen aynı zamanda doktora tez izleme komitemde bulunan Prof. Dr. Sena ÇENESİZ hocama ve her yardıma ihtiyaç duyduğum anda bilgi ve tecrübesini paylaşmaktan kaçınmayan Burcu ESİN' e teşekkürü borç bilirim.

Bana desteğini sayfalara sığdıramayacağım her şeyden öte bir abi, bir hoca ve bir yol gösterici olan; her başım sıkıştığında başvurduğum ve bıkmadan usanmadan yardım eden Dr. Öğr. Üyesi Ümit ÖZCAN' a teşekkürü borç bilirim.

Doktora sürecinin başından beri beraber gülüp beraber sinirlendiğimiz çalışma arkadaşlarım Çağatay ESİN, Zeynep Nurselin ÇOLAK, Başar Ulaş SAYILKAN, Seba RAOUF, Büşra UZUN, Gamze Nur KONAÇOĞLU, Umut Burak AĞAN' a herşeyin daha eğlenceli hale gelmesini sağladıkları için teşekkür ederim.

Akademik hayatım boyunca her kahrımı çeken ve her anımda bana destek olan ve desteğine ömür boyu ihtiyaç duyacağım sevgili eşim Alis RAOUF' a, ayrıca bu günlere gelmemde çok büyük emeği olan anneannem ve dedem Nuray ve Nedim AKANLAR' a ve annem Şebnem KÛLLÛK' e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi'ne çalışmama verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim.

Emre KÛLLÛK

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kedilerde Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1. Akut Böbrek Hasarı (ABH)	3
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği	4
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hayvan Materyali.....	26
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Tedavi Uygulamaları	26
3.3. Ultrasonografik Muayene	27
3.4. Hematoloji ve Biyokimyasal Analizler	27
3.5. Klinik Skoring	28
3.6. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hematolojik Bulgular.....	33
4.1.1. Beyaz Kan Hücreleri (WBC).....	33
4.1.2. Kırmızı Kan Hücreleri (RBC).....	34
4.1.3. Hemogloblin (Hgb).....	34
4.1.4. Hematokrit (HCT)	35
4.1.5. Ortalama Alyuvar Hacmi (MCV)	35
4.2. Klinik Skor.....	36
4.3. Üremik Toksin Bulguları	37
4.3.1. İndoksil Sülfat.....	37
4.3.2. Simetrik Dimetiltarjinin	37
4.3.3. Malondialdehit	38
4.3.4. Kan Üre.....	39
4.3.5. Kreatinin	39
4.3.6. Fosfor.....	400
4.4. Tansiyon Bulguları	41
4.5. Böbrek Ölçümleri	41
4.6. İdrar Bulguları	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53
ÖZ GEÇMİŞ.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
IRIS	: International Renal Interest Society
RAAS	: Renin-Anjiyotensin- Aldosteron Sistemi
SABG	: Senescence-Associated β -galactosidase
TGF-b	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
VEGF	: Endotelyal Büyüme Faktörü
FIV	: Feline Immunodeficiency Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
FeLV	: Feline Leukemia Virus
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
HCT	: Hematokrit
SDMA	: Simetrik Dimetil Arjinin
MMA	: Monometilarjinin
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
PTH	: Paratiroid Hormon
MDA	: Malondialdehit
İS	: İndoksil Sülfat
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
RBC	: Kırmızı Kan Hücreleri
Hgb	: Hemoglobin
MCV	: Ortalama Alyuvar Hacmi
BUN	: Serum Üre Nitrojen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ülseratif stomatite bağlı hipersalivasyon.....	14
Şekil 2.2. İndoksil sülfatın metabolizması.....	23
Şekil 2.3. Kronik böbrek yetmezliğinde mikrobiyota değişimi.....	24
Şekil 3.1. Tez Çalışmasında kullanılan sinbiyotik kapsüller.....	27
Şekil 3.2. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama akış şeması.....	29
Şekil 4.1. Kaşeksi görüntüsü kontrol grubu 3. kedi.....	30
Şekil 4.2. Kedi 12'ye ait sol böbreğin 30. gün ölçümü.....	31
Şekil 4.3. Gruplar arası beyaz kan hücre sayımı değerlerinin değişimi.....	34
Şekil 4.4. Gruplar arası kırmızı kan hücre sayımı değerlerinin değişimi.....	34
Şekil 4.5. Gruplar arası hemoglobin değerlerinin değişimi.....	35
Şekil 4.6. Gruplar arası hematokrit değerlerinin değişimi.....	35
Şekil 4.7. Gruplar arası ortalama alyuvar hacmi değerlerinin değişimi.....	36
Şekil 4.8. Gruplar arası klinik skor değerlerinin değişimi.....	36
Şekil 4.9. Gruplar arası indoksil sülfat değerlerinin değişimi.....	37
Şekil 4.10. Gruplar arası simetrik dimetiltarjinin değerlerinin değişimi.....	38
Şekil 4.11. Gruplar arası malondialdehit değerlerinin değişimi.....	38
Şekil 4.12. Gruplar arası üre değerlerinin değişimi.....	39
Şekil 4.13. Gruplar arası kreatinin değerlerinin değişimi.....	40
Şekil 4.14. Gruplar arası fosfor değerlerinin değişimi.....	40
Şekil 4.15. Gruplar arası tansiyon değerlerinin değişimi.....	41
Şekil 4.16. Gruplar arası sağ böbrek uzunluklarının değişimi.....	42
Şekil 4.17. Gruplar arası sol böbrek uzunluklarının değişimi.....	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri	6
Tablo 2.2. KBY sınıflandırması. (IRIS rehberi).....	16
Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyet tablosu.....	31
Tablo 4.2. Günler arası üremik toksin ve klinik skorlar.....	32
Tablo 4.3. Günler arası hematolojik bulgular.....	33



1. GİRİŞ

Böbrek hastalıkları kedilerde çok sık karşılaşılan patolojiler olmakla beraber kedilerde en yaygın olarak görülenleri akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetmezliğidir. Her ikisi de kedilerin hayatını tehdit eden hastalıklardır. Fakat özellikle kronik böbrek yetmezliği kedilerde en sık görülen metabolizma hastalığı olmasının yanı sıra, yaşlı kedilerdeki en sık rastlanan ölüm sebebidir (O'Neill et al., 2015).

Kronik böbrek yetmezliği doğmasal veya edinsel sebeplerden dolayı şekillenebilse de yaşlı kedilerde fizyolojik yaşlanma süresinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. On beş yaşının üzerindeki kedilerin yaklaşık olarak %80'inde bu hastalığın görülebildiği belirtilmiştir (Marino et al., 2014).

Kronik böbrek yetmezliği multifaktöriyel bir hastalıktır ve hastalığın etiolojisinde rol oynayan risk faktörleri arasında akut böbrek hasarının yanı sıra hipertansiyon ve hipertiroidi gibi diğer hastalıklar da bulunabilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği etkin bir tedavisinin olmamasının yanı sıra tedavi seçenekleri yalnızca semptomları azaltmaya yöneliktir ve tedavinin primer amacı kedilerin yaşam kalitesini ve süresini uzatmaktan ibarettir (Sparkes et al., 2016).

Günümüzde kedi sahiplenme hızlanan bir ivme ile artmaktadır. Uzun süreler beraber geçirdiğimiz evcil hayvanlarımız, özellikle kronik böbrek yetmezliği gibi zorlayıcı hastalıklar ile teşhis edildiğinde yaşam kalitelerinin ve sürelerinin mümkün olduğunca artırılması amaçlanmaktadır. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinin konvansiyonel tedavisinin yanı sıra ek tedavi seçeneklerinin araştırılması günümüzde önem arz etmektedir.

Bu amaç doğrultusunda sinbiyotikler hem insanlarda hem de veteriner pratikte birçok hastalığın iyileşme sürecine katkıda bulunmasının yanı sıra immünite ve büyüme gibi metabolik durumlarda araştırılmış ve olumlu etkileri olduğu ortaya konulmuştur (Baillon et al., 2004; Marshall-Jones et al., 2006). Bunun yanı sıra insanlarda da Laktobasil ve Bifidobakter içeren sinbiyotik formülasyonlarının kullanımının, üremik toksinlerin azaltılması üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Cosola et al., 2021).

Bu çalışmanın birincil amacı kronik böbrek yetmezliği teşhisi konulan kedilerde sinbiyotik uygulamasının böbrek hasarını arttıran ve yaşam kalitesini düşüren üremik toksinler üzerine etkilerinin belirlenmesidir. Bunun yanı sıra; klinik skarlama, tansiyon ve böbrek uzunlukları ölçülerek konvansiyonel tedaviye göre farkının hem klinik iyileşme hem de bu parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Böbrekler, kanın filtrasyonuna ek olarak, bikarbonatın yeniden emilmesi ve idrarda amonyak ve asitlerin atılması yoluyla asit-baz dengesinin düzenlenmesi, hormon salgılanması, kan basıncının düzenlenmesi, renin, renal eritropoietik faktör ve vitamin D'nin aktif metabolitlerinin üretilmesi, su ve sodyum dengesinin sağlanması, glikoz emilimi ve azotlu atıkların uzaklaştırılması gibi temel faaliyetlerde görev alır (Nagami and Hamm, 2017) . Ayrıca böbrekler eritropoietin ve kalsitriol hormonlarının üretiminden sorumludur ve renin salgılayarak ve aldosteronun adrenal salınımını uyarak kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Bartges, 2012).

2.1. Kedilerde Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Akut Böbrek Hasarı (ABH)

Akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyonunda ani bir azalmanın olduğu durumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Monaghan et al., 2012). Akut böbrek hasarının patofizyolojisinde başlangıç evresi, gelişme evresi, idame evresi ve iyileşme evresi olmak üzere dört aşama bulunmaktadır (Tablo 2.1) (Monaghan et al., 2012).

Başlangıç evresi; iskemi, toksinler, enfeksiyon, neoplazi, tıkanıklık veya sepsis gibi çeşitli nedenlere bağlı böbrek hasarı ile başlar. Primer hasarın altında yatan sebep değişse de, tüm nedenler renal tübüler hücrelerde doğrudan hasar ve iskemiye yol açar ve bu evre birkaç saatten birkaç güne kadar uzayabilir (Ross, 2011).

İkinci evre; renal hasarın iskemi ve hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkan enflamatuvar yanıtının devam edip nekroz ve hücrel apoptoza yol açtığı gelişme evresidir. İlk iki evrede klinik bulgular belirgin değildir (Ross, 2011).

Üçüncü evre; oligüri veya anüriye eşlik eden azotemi/üremi ile karakterizedir. Bu aşamada glomerüler filtrasyon hızı (GFR) en düşük seviyededir ve bu evre 1-2 hafta kadar sürebilir (Monaghan et al., 2012).

Dördüncü evre; iyileşme aşamasıdır, bu süre zarfında azotemi düzelir ve renal tübüller onarılır. Glomerüler filtrasyon, renal tübüler fonksiyonun kısmi iyileşmesi ve birikmiş toksinlerin ozmotik diürezinin bir sonucu olarak ya normale döner veya kısmi hasarla yaşam devam edebilir (Monaghan et al., 2012).

Akut böbrek hasarının sebepleri arasında iskei, infarktüs, toksinler (Hemerocallis ve Lilyum bitkisi türleri, etilen glikol, ağır metaller, zehirli hayvan ısırıkları, melamin, hiperkalsemi, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, mannitol, amfoterisin B), üretral obstrüksiyonlar, neoplazmalar, enfeksiyonlar (feline enfeksiyöz peritonitis, leptospirozis, piyelonefritis) gibi nedenler bulunur (Monaghan et al., 2012; Ross, 2011).

Akut böbrek hasarında klinik ve laboratuvar olarak oligüri veya anüri, hipertansiyon, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar görülür (Monaghan et al., 2012).

Akut hasar hızlıca yakalandığı takdirde, kroniğe dönüşüm büyük oranda engellenebilir. Bu nedenle, hızlı tanı ve doğru tedavinin hayati önemi bulunmaktadır.

2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), yetişkin ve yaşlı kedilerde sıklıkla görülen; sekonder glomeruloskleroz, tubulointerstisyel yangı ve fibrozis ile karakterize, kompleks yapısal veya işlevsel bir bozukluk olarak tanımlanabilir (Polzin, 2011). Progresif ve geri dönüşümsüz nitelikteki hastalık (Nelson, 2021), evcil kedilerin en yaygın metabolik hastalığıdır (Tablo 2.1) (Brown et al., 2016).

Kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, kedilerin %20'sinde yaşamları boyunca böbrek hastalığı görüldüğü düşünülmektedir ve 15 yaşın üzerindeki kedilerde KBY görülme oranı yaklaşık olarak %80'dir (Marino et al., 2014). Kedilerde ölümlerin %12,1'i böbrek bozuklukları ile ilişkilidir ve ayrıca 5 yaş üstü kedilerde en yaygın ölüm nedeni %13,6 ile KBY'dir (O'Neill et al., 2015).

Böbrek fonksiyonlarındaki azalmalar, böbreklerin su ve proteinler gibi bileşikleri absorbe etme, fosfor ve kreatinin gibi bileşikleri ise vücuttan uzaklaştırma yeteneğinin azalmasına bağlı gelişen semptomlarla kendini göstermektedir (Nelson, 2021).

Kanda üre ve kreatinin gibi azot içeren bileşiklerin artması olarak tanımlanan azotemi, böbrek fonksiyonlarının %75'inin kaybindan sonra ortaya çıkar (Brown et al., 2016). Kedilerde KBY'de ortaya çıkan ilk klinik semptomlar kusma, poliüri ve polidipsidir (Polzin, 2011). Takiben, anoreksi ve ülseratif stomatit gözlenir. Fiziksel muayene ve görüntülemede, böbreklerin genellikle küçük ve düzensiz olduğu

saptanır, fakat bazen renal neoplaziler, piyelonefrit veya üreter obstrüksiyonlar nedeniyle renomegaliler de görülebilir (Bartges, 2012).

Kronik böbrek yetmezliği gelişiminde birkaç potansiyel risk faktörü bulunmaktadır. Bunlardan en yaygını akut böbrek yetmezliğidir (Nelson, 2021). Akut böbrek yetmezliği, genellikle geri dönüşümlü olması ile KBY'den farklıdır (Chen et al., 2020).

Kronik böbrek yetmezliği için yaygın olarak kabul edilen bir diğer risk faktörü ise ileri yaşlı ve renal epitel hücrelerinde telomer uzunluğunun kısalması, hipertansiyon, hipertiroidizm gibi komorbid durumların prevalansının artması ve yaşa bağlı diğer çeşitli faktörlerin de KBY gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı varsayılmaktadır (Brown et al., 2016).

Tablo 2.1. Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri (IRIS, 2013)

PARAMETRE	ABH	KBY	YORUM
Anamnez			
Klinik Belirti	Yok	Var	Özellikle KBY 1 ve 2. evrede klinik belirtiler gözden kaçabilir.
Fiziksel Muayene			
Duruş	Tipik hasta duruş	Hastalığın evresine göre değişir, ancak genellikle aynı derecedeki azotemide ABH ye göre daha az hastalık belirtisi vardır.	ABH erken evrelerde subklinik seyredebilir. KBY'li hayvanlarda klinik belirtilerin şiddeti hastadan hastaya değişebilir.
Vücut Kondüsyon Skoru	Normal	Normal-azalmış	KBY'de genelde 3. evrenin ileri dönemlerine dek kilo kaybı beklenmez.
Mukoz Membranlar	Normal	Solgun	Anemi sadece KBY'nin ileri evrelerinde görülür.
Patoklinik Veriler			
Azotemi	Var	Klinik belirtilerin olmadığı aşamada çok şiddetli değildir.	
Fosfor	Yüksek fosfor ve kreatinin oranı	Azoteminin seviyesine göre artış gösterir.	
Kalsiyum	Normal veya düşük	Normal veya yüksek	
Anemi	Yok	Hastalığın ileri dönemlerinde mevcuttur.	ABH'lı hayvanlarda gastrik kanamalara bağlı yangı sonucunda anemi görülebilir.
Görüntüleme			
Ultrason Bulguları	Normal yapıda fakat büyümüş böbrekler.	Düzensiz kenarlı, hiperekoik korteksli küçülmüş böbrekler.	KBY'de amiloidozis, neoplastik hastalıklar ve hidronefrozis durumlarında böbrekler büyüktür.

2.1.2.1 Etiyoloji

Yaşlanma Süreci

Kronik böbrek yetmezliği genelde 12 yaş üzerindeki kedilerde görülse de, daha genç yaşta ve farklı nedenlerden ölen kedilerin de renal parenşimlerinde tubulointerstisyel yangı tespit edilmiştir ve bu sebeple KBY gelişiminin kedilerde normal yaşlanma sürecinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir (Lawler et al., 2006).

Canlıların yaşlanma sürecinin bir parçası olarak ileri yaşlarda ve aynı zamanda hastalık durumlarında böbrekteki yaşlanan hücreler organın rejenerasyonunu engeller ve profibrotik ve proenflamatuvar mediatörlerin salgılanması yoluyla fibrozis oluşumuna yol açarlar (Quimby et al., 2021).

Yaşa bağlı organ disfonksiyonuna; mitokondriyal hasar, telomer kısalması, oksidatif stres, profibrojenik ve proenflamatuvar mediatörler, hücre onarımı ve proliferasyonu, apoptoz ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulması gibi birkaç farklı mekanizma sebep olur. Hücresel yaşlanma, yaşlanma sürecinin (replikatif yaşlanma) bir parçasıdır ve hücrelerin replikasyonunun durmaya başladığı durumu ifade eder. Bununla beraber, bu mekanizmalar sadece yaşlanma sırasında değil, aynı zamanda organın hasara tepkisi olarak ve iyileşme sürecinin bir parçası olarak da ortaya çıkar (Yang and Fogo, 2010).

Hücresel yaşlanma, telomer kısalmasının yanı sıra hasar, oksidatif stres ve nitrozatif stres gibi faktörlerden oluşmaktadır (Valentijn et al., 2018). Nitrozatif stres; sitotoksik etkiler, vasküler disfonksiyonun ilerlemesi, oksidatif stres, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve telomer kısalması ile ilişkilidir (Ratliff et al., 2016).

İnsanlarda hücresel yaşlanmanın belirteçleri olarak böbreklerde telomer kısalması, Senescence-Associated β -galactosidase (SABG) ve P16INK4a proteininin yaşlanma süreci ile korele olduğu gösterilmiştir (Melk et al., 2003). Buna benzer şekilde hem yaşlı, hem de KBY'li kedilerde telomer uzunluklarında azalma ile birlikte p16 ve SABG miktarlarında artış tespit edilmiştir (Quimby et al., 2021).

Telomerler, kromozomların uçlarındaki koruyucu yapılardır ve hücre bölünmesi ile çeşitli stres faktörleri sonucunda kısalır. Kısalma ileri bir seviyeye ulaştığında, organlarda replikatif yaşlanma olarak da bilinen kalıcı bir hücresel

döngüye girilir. Bu nedenle, telomer uzunluğunun korunması, yaşlanma ve yaşlanmayla ilişkili hastalıklarda önemli etkilere sahiptir (Valentijn et al., 2018).

Bununla beraber yaşlanan hücreler, dönüştürücü büyüme faktörü-b (TGF-b), epitelyal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi metabolitlerin salınımını değiştirmektedir (Yang and Fogo, 2010). Bu değişikliklerin etkileri, böbreklerin onarımına yanıt verme ve normal stres faktörlerine dayanma kapasitesinin azalması ve aynı zamanda iskemik hasar, enflamasyon ve fibrozisin ilerlemesini engelleme yeteneğinin kaybolmasıdır (Yang and Fogo, 2010).

Hipertansiyon

Fonksiyonel nefronların kaybı, kalan nefronların GFR'sindeki artışa bağlı olarak hiperfiltrasyon ile sonuçlanır. Böbreğin kan akışını otoregüle etme yeteneğinin de azalmasına bağlı olarak, hiperfiltrasyon, intraglomerüler hipertansiyon ile sonuçlanır ve bu da sistemik hipertansiyona yol açar (Chakrabarti et al., 2013).

Sistemik hipertansiyon çoğunlukla KBY ile ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezlikli kedilerde hipertansiyonun patogenezi multifaktöriyeldir ve sodyum atılımında bozulma, RAAS aktivasyonu, sempatik sinir sisteminin uyarılması, yapısal arteriyel değişiklikler, endotelyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile alakalıdır (Jepson, 2011).

Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon ve proteinüriyi indükleyerek ve böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyerek aynı zamanda diğer organlardaki (oküler, nörolojik ve kardiyak) hasar riskini de artırır (Brown et al., 2007).

Kronik böbrek yetmezlikli kedilerde hipertansiyon insidansı %20 ile %65 arasındadır ve sistemik hipertansiyonlu kedilerin yaklaşık %60'ında azotemi görüldüğü bildirilmiştir (Syme et al., 2002), ve ayrıca KBY'li kedilerde sağlıklı kedilere nazaran yaş ile artan sistolik kan basıncı ile hipertansiyon riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlenmiştir (Bijsmans et al., 2015).

Hipertiroidi

Hipertiroidi, yaşlı kedilerde sık görülen bir endokrin hastalıktır ve KBY ile birlikte seyredebilir. Bu iki hastalığın birlikte rapor edilme oranı %14-40 arasında

değişmektedir (van Hoek and Daminet, 2009). Her iki hastalıkta da kilo kaybı, kusma, poliüri, polidipsi, proteinüri ve idrar dansitesinde düşme sıklıkla ortaya çıkar (Reynolds and Lefebvre, 2013). Hipertiroidili kedilerin çoğunda, tiroid bezlerinde unilateral veya bilateral bir adenom vardır (Capen, 2001).

Kedilerde hipertiroidizmin böbrek üzerinde RAAS aktivasyonunu uyardığı, bunun bir sonucu olarak GFR'de bir artışa sebep olduğu ve aynı zamanda kreatinin seviyesini düşürerek kronik böbrek yetmezliğinin teşhisini zorlaştırabileceği bilinmektedir (Williams et al., 2013).

Konjenital Hastalıklar

Kedilerde en yaygın genetik hastalık, İran ve İran melezi kedilerin %38'ini etkileyebilen ve otozomal dominant bir bozukluk olan polikistik böbrek hastalığıdır. Diğer konjenital hastalıklar ise Habeş ve Siyam kedilerinde renal amiloidoz, Habeş kedilerinde glomerüler hastalıklar ve juvenil renal displazi olarak sıralanmaktadır (Aresu et al., 2009; White et al., 2008).

Üriner sistem taşları

Kronik böbrek yetmezlikli kedilerin %15-29'unda üst üriner sistem taşları tespit edilmiştir. Azotemi ile hiperfosfatemi üreter taşı bulunan kedilerde sık gözlenen bulgulardır. Öyle ki üreter taşı bulunan kedilerin %76'sında azotemiye rastlanmaktadır. Bu kedilerin yaklaşık yarısında tedaviden sonra, serum kreatinin düzeyinin yüksek kaldığı saptanmıştır (Bailiff et al., 2008; Kyles et al., 2005a, 2005b). Alt üriner sistem taşlarının da, tıkanma ve hidronefroza yol açarak akut böbrek yetmezliği, ve tedavinin gecikmesi durumunda kronik böbrek yetmezliğine neden olması pratikte sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.

Renal Lenfoma

Renal lenfoma en yaygın primer böbrek neoplazmıdır ve KBY'ye neden olabilir. Kronik böbrek yetmezlikli kedilerin %16'sında renal lenfoma bulunduğu ve renal lenfomalı kedilerin ise %60'ının azotemik olduğu bildirilmiştir (Gabor et al., 2000).

Diğer Faktörler

Zayıf vücut kondüsyonu, periodontal hastalıklar ve sistitin yanı sıra anestezi veya dehidrasyon geçmişlerinin de KBY için risk faktörleri olabileceği ortaya konulmuştur (Greene et al., 2014).

Uzun süre yüksek proteinli ve potasyumdan yetersiz bir diyetle beslenmenin sağlıklı kedilerde KBY'yi indüklediği gösterilmiştir (Hughes et al., 2002). Aynı zamanda tuz içeriği yüksek diyetlerin de sistemik hipertansiyonu indükleyerek böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilediği bilinmektedir (Reynolds et al., 2013)

Kedilerde Feline Immunodeficiency Virus (FIV) ile enfekte kedilerin %50'sinde insanlardaki Human Immunodeficiency Virus (HIV) hastalığındaki nefrite benzer bir şekilde mezenşiyal genişleme, glomerüloskleroz ve glomerülofrit gibi histopatolojik değişimler görüldüğü bildirilmiştir. Dolayısıyla, bağışıklığı tehdit eden bu virüslerin böbrek yetmezliği için de bir predispozisyon yarattığı söylenebilmektedir (Poli et al., 2012).

Bazı KBY vakalarında enfeksiyonlar nedensel bir rol oynayabilir. FIV'e benzer şekilde Feline Leukemia Virus (FeLV) ile KBY gelişimi arasında bir bağlantı olduğuna dair bazı kanıtlar da bulunmaktadır (Poli et al., 2012).

2.1.2.2. Patogenez ve Patofizyoloji

Kronik böbrek yetmezlikli yaşlı kedilerde bildirilen ana histopatolojik bulgular, tubulointerstisyel enflamasyon ve fibrozistir ve bu bulgular KBY'nin evreleri ilerledikçe daha da şiddetlenmektedir (McLeland et al., 2015).

Fibrozis

Renal fibrozis, normal böbrek dokusunu tahrip eden aşırı fibrojenik yanıt ve ekstraselüler matriksin (ECM) genişlemesi ile oluşur. Histopatolojik olarak; aşırı ECM birikimi, renal mikrosirkülasyon kaybı, mononükleer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, tübüler atrofi ve dilatasyon ve mineralizasyon ile karakterizedir (Jepson, 2016).

Fibrozis KBY'nin evresi ile doğrudan ilişkilidir ve bunun dışında hiperfiltrasyon, proteinüri, tubulointerstisyel enflamasyon, oksidatif hasar, hipoksi ve RAAS indüksiyonu, tubulointerstisyel hasarın gelişimine katkıda bulunur (Brown et al., 2016; Chakrabarti et al., 2013). Renal fibrozis genellikle fokal enflamasyon

alanları ve ani bir hasara yanıt olarak mezenkimal hücrelerin aktivasyonu ile başlar, genişleyen fibrozis ve skar alanları oluşturur (Prunotto et al., 2011). Fibrozis, fizyolojik iyileşme sürecinin bir parçası olabilse de, KBY'de fibrozis, böbreğin geri dönüşümsüz hasara karşı bir tepkisi olarak ortaya çıkmaktadır (Kramann et al., 2013).

Progresif renal fibrozisin oluşumunda miyofibroblastlar, enflamatuvar hücreler, mikrovasküler endotelial hücreler (perisitler) ve tübüler epitel hücreleri olmak üzere dört ana hücre tipi görev yapar (Eddy, 2014).

Sağlıklı böbrekte, fibroblastlar, proteaz üretimi yoluyla ECM sekresyonu ve yıkımının homeostazında önemli bir rol oynar (Jepson, 2016).

Fibrozis sırasında, fibroblastlar aktive olur ve miyofibroblastlara dönüşür ve daha sonra kolajen IV, laminin, fibronektin, elastinler, fibrillinler, TGF- β -bağlayıcı proteinler, tenasinler ve proteoglikanlar gibi aşırı miktarlarda ECM proteinleri üretir (Jepson, 2016). Fibrozis durumunda, peritübüler kılcal damarların kaybı ve artan interstisyel hacim oksijen difüzyonuna direnç oluşturarak hipoksiye yol açar ve fibrozis oluşumunu artırır (Nangaku, 2006).

Tubulointerstisyel Enflamasyon

Tubulointerstisyel enflamasyon, interstisyumda genellikle nefrojenik T hücreleri, monositler ve makrofajlardan oluşan mononükleer lökositlerden oluşan enflamatuvar bir infiltrat ile karakterizedir ve bu hücrelerin hastalığın progresyonu ve fibroziste çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Nangaku, 2006).

İnsanlarda ve köpeklerde böbrek hastalıklarının çoğu glomerüler kaynaklı olsa da, kedilerde tubulointerstisyel enflamasyon böbrek fonksiyonunun azalmasıyla glomerüler hasardan daha fazla ilişkilidir. İnterstisyel enflamasyon, afferent arteriyolün kontraktıl uyaranlara yanıt verme yeteneğini doğrudan bozarak böbreğin otoregülasyon yeteneğini etkiler (Harris and Neilson, 2006).

Nefrojenik T hücrelerinin, doğrudan sitotoksik etkilerin yanı sıra sitokin salınımı, tübüler fonksiyonda değişme, interstisyel fibroblastların ve fibrozisin proliferasyonu gibi sitotoksik olmayan mekanizmalar yoluyla böbrekteki mevcut koşulları şiddetlendirdiği düşünülmektedir (Chakrabarti et al., 2013).

Tubulointerstisyel enflamasyon, tübüllere kan akışını azaltıp hipoksik bir ortam oluşturarak peritübüler kapillerlerde kayba yol açar. VEGF, vasküler sağlığın önemli bir parçasıdır ve ileri evre böbrek hastalarının VEGF düzeylerini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Rodríguez-Iturbe and García, 2010).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), arteriyel basıncın, sıvı elektrolit dengesinin, doku perfüzyonunun ve hücre dışı hacimin homeostatik kontrolünde bütünleyici bir rol oynayan endokrin bir yoldur (Atlas, 2007).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi üç ana bileşikten oluşur: renin, anjiyotensin II ve aldosteron. Bu üçü, azalan renal kan basıncına, distal tubulde azalan tuz iletimine ve/veya beta-agonizme yanıt olarak arteriyel basıncı yükseltir. Bu mekanizmalar sayesinde vücut, kan basıncını uzun süreli olarak yükseltebilir (Drummond et al., 2019; Liu et al., 2019).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi öncelikle kan hacmini, sodyum geri emilimini, potasyum salınımını, suyun geri emilimini ve damar tonusunu modüle ederek kan basıncı düzenlemesi ile ilişkilidir. RAAS'ın diğer işlevleri arasında enflamasyon, apoptozis ve fibrozis yer alır (Laghlam et al., 2021).

Böbreğin afferent arteriyollerinde, jukstaglomerüler hücreler adı verilen özelleşmiş hücreler, prorenin içerir. Prorenin yapısal olarak inaktif formda salgılanırken, jukstaglomerüler hücrelerinin aktivasyonu proreninin renine dönüşmesine neden olur. Bu hücrelerin aktivasyonu, kan basıncının düşmesine, beta aktivasyonuna veya distal kıvrımlı tübülde sodyum yükünün azalmasına yanıt olarak makula densa hücrelerinin aktivasyonuna yanıt olarak gerçekleşir (Nehme et al., 2019; Ren et al., 2019).

Renin kana salındığında, hedefi olan anjiyotensinojen üzerine etki eder. Anjiyotensinojen karaciğerde üretilir ve sürekli olarak plazmada dolaşımda bulunur. Renin daha sonra anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e parçalar. Anjiyotensin I fizyolojik olarak inaktiftir fakat anjiyotensin II için bir öncü görevi görür (Laghlam et al., 2021).

Anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümü, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) adı verilen bir enzim tarafından katalize edilir. ACE öncelikle akciğerlerin ve böbreklerin vasküler endotelinde bulunur. Anjiyotensin I, anjiyotensin II'ye

dönüştürüldükten sonra, anjiyotensin II tip I ve tip II reseptörlerine bağlanarak böbrek, adrenal korteks, arterioller ve beyin üzerinde etki gösterir (Bernstein et al., 2018).

Anjiyotensin II'nin, tübüler hücre aktivasyonu, oksidatif stres, enflamatuvar hücre birikiminin uyarılması ve fibrozisin desteklenmesi gibi vasküler olmayan zararlı etkileri vardır (McLeland et al., 2015).

Böbreğin proksimal tübülünde anjiyotensin II, Na-H değişimini arttırarak sodyum geri emilimini arttırır. Vücutta artan Na seviyeleri, kanın ozmolaritesini arttırarak sıvının kan hacmine ve hücre dışı boşluğa kaymasına yol açar. Bu, hastanın arteriyel basıncını arttırır (Bernstein et al., 2018).

Anjiyotensin II ayrıca adrenal korteks, özellikle zona glomerüloza üzerinde de etki eder ve burada aldosteron salınımını uyarır. Anjiyotensin II'nin aksine, aldosteron bir steroid hormondur. Bu nedenle, anjiyotensin II'nin etkileri hızlı iken, aldosteronun etkilerinin başlaması saatler veya günler alabilir. Aldosteron, distal tübülde ve nefronun toplama kanalında sodyum geri emilimini ve potasyum atılımını etkiler (Bernstein et al., 2018)

Renal hastalıklar gibi böbreğe gelen kan hacminin azaldığı durumlarda RAAS fazla aktive olur ve bu, zayıf renal perfüzyona bağlı olarak dolaşımdaki kan hacminin ve arteriyolar tonunun uygunsuz bir şekilde yükselmesine ve hipertansiyona neden olabilir (Sztechman et al., 2018).

2.1.2.3. Klinik Belirtiler

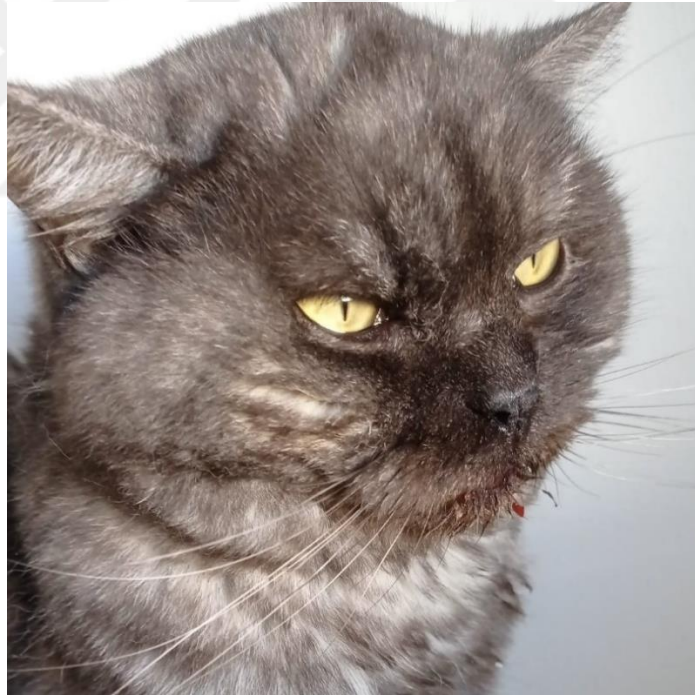
Kronik böbrek yetmezliği'nde en sık görülen klinik belirti hasta hayvanların %50'sinde görülen kusma iken, sık görülen diğer belirtiler ise hasta hayvanların %43'ünde görülen poliüri ve polidipsi ile %39'unda görülen iştahsızlık veya iştahsızlıktır. Diğer semptomlar ise ağız kokusu, anemi, kaşeksi ve üriner inkontinanstır (O'Neill et al., 2013).

En yaygın bulgu olan kusmanın asıl sebebi böbreklerin gastrin hormonunun elimine edilmesini sağlamasıdır. Kronik böbrek yetmezlikli kediler hipergastrinemiktir ve bu sebeple çok fazla mide asidi üretilir (Quimby, 2018). Buna bağlı olarak gastroenteritler ve ülseratif stomatitler şekillenir (Şekil 2.1) ve aynı zamanda hasta hayvanların kas kütlelerinde ve vücut kondüsyonunda ciddi kayıplar yaşanır (Bartges, 2012). Nefronlardaki hasar ise, su ve elektrolitlerin emilimini

azaltarak idrar çıkışı ve su alımında bir artışa neden olur (Polzin, 2011). Bunlara ek olarak daha az oranla yutkunma güçlüğü, diyare, konstipasyon, disüri, hematüri ve nörolojik bulgular da gözlenebilmektedir. Üreminin diğer klinik komplikasyonları ise uyuşukluk, halsizlik, depresyon, titreme, miyoklonus, nöbetler, miyopatiler, üremik perikardit ve pnömonit, hipotermi, anemi ve renal osteodistrofidir (Reynolds and Lefebvre, 2013).

Çoğu kedi KBY'nin ileri aşamalarına ulaşana kadar semptom göstermeyebilir. Evre 2 ve 3'te klinik semptomlar benzerdir fakat evre 4'te çok daha şiddetli seyreder (King et al., 2006).

Kronik böbrek yetmezliği'nin klinik belirtileri ve komplikasyonları, üremik toksinlerin eliminasyonunun azalması nedeniyle GFR'nin düşmesi ile şiddetlenir (Reynolds and Lefebvre, 2013).



Şekil 2.1. Ülseratif Stomatite bağlı hipersalivasyon (kontrol grubu 3 nolu kedi)

Renal Sekonder Hiperparatiroidizm

Renal sekonder hiperparatiroidizm azalan böbrek fonksiyonuna, fosfat retensiyonuna ve vitamin D'nin biyoaktif edilememesine yanıt olarak gelişen bir süreçtir ve görülme insidansı %13 ile %100 arasında değişebilmektedir (Kidder and Chew, 2009; King et al., 2007).

Hipokalemi

Böbreklerden aşırı potasyum kaybına bağlı olarak kedilerin %30'unda hipokalemi gelişir. Hipokalemi genellikle ilk olarak polimiyopati şeklinde ortaya çıkar. Hipokalemi kas zayıflığının yanı sıra kendini yalayıp temizleme gibi davranışların gerçekleştirilmesini engelleyerek dolaylı yoldan tüy yapısında dağınık bir görünüme yol açar. Hipokaleminin klinik semptomları arasında kusma ve anoreksiye sebep olan metabolik asidoz bulunmaktadır (Bartges, 2012; Nagami and Hamm, 2017; Reynolds and Lefebvre, 2013).

Hipokalemi, KBY'li kedilerde, özellikle evre 2 ve 3'te yaygın bir bulgudur (prevalansı %18-30), ayrıca metabolik asidoz, böbrek fonksiyon bozukluğu (hipokalemik nefropati), kas zayıflığı ve kardiyak aritmiye neden olur (Polzin, 2011).

Renal Hastalık Anemisi

Normokromik, normositik, hipoproliferatif anemi, KBY'li kedilerde, özellikle hastalığın son evrelerinde %30-65 oranında gözlenir (Chalhoub et al., 2011). KBY'nin şiddeti arttıkça kan hematokrit (HCT) düzeyi azalır (Elliott et al., 2000).

Kronik böbrek yetmezliği'nin neden olduğu anemi, esas olarak peritübüler fibroblast tip-1 interstisyel hücreler tarafından yetersiz eritropoietin üretiminden kaynaklanır. Anemiye katkıda bulunan diğer faktörler arasında yetersiz beslenme (örneğin, demir eksikliği), eritrosit ömründe azalma, miyelofibrozis, eritropoezi etkileyen metabolik değişiklikler, üremik toksinler, hiperparatiroidizm ve gastrointestinal kan kaybı yer alır (Chalhoub et al., 2011).

Metabolik Asidoz

Metabolik asidoz prevalansı KBY'nin şiddetine bağlı olarak %22-88 arasında değişir ve genellikle KBY'nin geç evrelerinde ortaya çıkar. Metabolik asidoz potasyum eksikliğinden de kaynaklanabilir, ancak hipokalemik kediler genellikle normal venöz kan pH'sını ve bikarbonat konsantrasyonunu koruyabilirler (Elliott et al., 2000). Metabolik asidoz hipokloremi, mide hiperasiditesi veya kusmaya bağlı olarak gastrointestinal sistemden klorür kaybindan kaynaklanabilir (Elliott et al., 2000). Metabolik asidoz, böbrek hastalarında anoreksi, kusma, halsizlik ve yetersiz beslenme gibi birçok olumsuz klinik semptom ile seyreder (Polzin, 2011).

2.1.2.4. Kedilerde KBY Tanı ve Sınıflandırılması

International Renal Interest Society (IRIS)'in böbrek sınıflandırmasına göre kronik böbrek yetmezliğinin sınıflandırılması açlık kreatinin ve Simetrik Dimetilarjinin (SDMA) seviyeleri baz alınarak yapılmaktadır (Tablo 2.2). Buna göre;

Tablo 2.2. KBY sınıflandırması (IRIS, 2019)

Evre	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$ - mg/dl)	SDMA ($\mu\text{g/dl}$)	Yorum
1	<140 $\mu\text{mol/l}$ <1,6 mg/dl	<18 $\mu\text{g/dl}$	Normal kreatininin yanı sıra SDMA normal veya hafif artmış olabilir.
2	125-250 $\mu\text{mol/l}$ 1,4-2,8 mg/dl	18-25 $\mu\text{g/dl}$	Normal veya hafif artmış kreatinin ve SDMA'da hafif artış.
3	251 – 440 $\mu\text{mol/l}$ 2,9 – 5,0 mg/dl	26-38 $\mu\text{g/dl}$	Kreatinin ve SDMA'da ciddi artış.
4	>440 $\mu\text{mol/l}$ >5,0 mg/dl	>38 $\mu\text{g/dl}$	Artan sistemik klinik belirtiler ve üremik kriz riski.

Kreatinin seviyesi <1,6 mg/dl (kreatinin bazında IRIS KBY evre 1) olan bir kedide serum veya plazma SDMA seviyesi >18 $\mu\text{g/dl}$ ise, IRIS KBY Evre 2 hastası olarak değerlendirilir. Kreatinin seviyesi 1,6 ila 2,8 mg/dl (kreatinin bazında IRIS KBY evre 2) olan bir kedide serum veya plazma SDMA seviyesi >25 $\mu\text{g/dl}$ ise, IRIS KBY Evre 3 hastası olarak değerlendirilir. Kreatinin seviyesi 2,9 ila 5,0 mg/dl (kreatinin bazında IRIS KBY evre 3) olan bir kedide serum veya plazma SDMA seviyesi >38 $\mu\text{g/dl}$ ise, IRIS KBY Evre 4 hastası olarak değerlendirilir (IRIS, 2019).

2.1.2.5. KBY Tedavi

Kedilerde böbrek yetmezliğinin transplantasyon dışında etkin bir tedavisi yoktur (Quimby et al., 2021), bu yüzden ana tedavi prensibi 3. ve 4. evredeki hayvanların yaşam kalitesini uzatmak ve daha düşük evrelerdeki hayvanlarda ise hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır (Sparkes et al., 2016). IRIS (2023) tedavi seçeneklerini 4 evre için ayırmıştır ve tedavi protokolü şu şekildedir.

Evre 1 için tedavi; nefrotoksik ilaçların bırakılması, pre-renal ve post-renal anomalileri belirlemek, radyografi ve ultrason ile üretral obstrüksiyonları elimine etmek, kan basıncı ve idrar protein/kreatin oranının ölçülmesi ilk aşamada yapılması gereken uygulamalardır.

Dehidrasyon yönetimi için oral alım varsa su alımını teşvik etmek için taze su bulundurulması gerekmektedir. Eğer oral alım yoksa izotonik poli-iyonik bir rehidrasyon çözeltisi IV veya SC olarak uygulanmalıdır.

Sistemik hipertansiyon varsa; diyetle sodyum kısıtlaması yapılmalı, kalsiyum kanal blokörü (amlodipine 0,125- 0,25 mg/kg günde 1 defa) veya anjiyotensin reseptör blokörü (enalapril 0.5- 2 mg/kg günde iki defa) kullanılmalıdır.

Evre 2 için; nefrotoksik ilaçların bırakılması, pre-renal ve post-renal anomalileri belirlemek, radyografi ve ultrason ile üretral obstrüksiyonları elimine etmek, kan basıncı ve idrar protein/kreatin oranının ölçülmesi ve renal diyete geçilmesi gerekmektedir.

Dehidrasyon sağaltımı için oral alım varsa su alımını teşvik etmek için taze su bulundurulması gerekmektedir. Eğer oral alım yoksa izotonik poli-iyonik bir rehidrasyon çözeltisi IV veya SC olarak uygulanmalıdır.

Sistemik hipertansiyon mevcut ise; diyetle sodyum kısıtlaması yapılmalı, kalsiyum kanal blokörü (Amlodipine 0,125- 0,25 mk/kg günde 1 defa) veya anjiyotensin reseptör blokörü (enalapril 0.5- 2 mg/kg günde iki defa) kullanılmalıdır.

Diyetteki fosfor oranı azaltılmalı ve fosfor bağlayıcılar günlük 30-60 mg/kg dozda diyete eklenmesi gerekmektedir.

Hasta hipokalemik ise, potasyum glukonat veya potasyum sitrat eklenmelidir (1-2 mmol/kg/gün).

Evre 3 için; 1 ve 2. evrede açıklanan tedaviler hasta hayvanlarda KBY'nin ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik tedavilerdir ve 3. evre KBY için de uygulanmalıdır. Bununla beraber 3. evre hayvanlarda daha sık görülen dehidrasyon, kusma, anemi ve asidoz gibi ekstra-renal semptomların da tedavi edilmesi gerekmektedir.

Eğer metabolik asidoz var ise (kan bikarbonat veya total CO₂ <16 mmol/l) diyete oral sodyum bikarbonat takviyesi (hipokalemik ise potasyum sitrat) kan bikarbonat veya total CO₂ 16-24 mmol/l seviyelerine ulaşana dek devam edilmelidir.

Kusma ve iştahsızlığı gidermek amacıyla maropitant, ondansetron veya mirtazapine gibi kusma kesici ve iştah açıcı ajanlar kullanılmalıdır. Mirtazapin 3 hafta boyunca 48 saatte bir 1,88 mg/kedi dozunda kullanıldığında kusmayı

azaltmakta, iştahı ve kilo almayı uyarmaktadır. Maropitant ise (günlük 1 mg/kg dozunda 2 hafta boyunca) kusmayı kesmektedir fakat iştah artışı sağlamakta başarısızdır.

Dehidrasyonu düzeltmek amacıyla parenteral sıvı uygulaması yapılmalıdır. Bunun için idame olarak sodyumu düşük (30-40 mmol/l) ve elektrolit gereksinimlerinin karşılanmasını amacıyla potasyum eklenmiş (yaklaşık 13 mmol/l) sıvılar verilmesi gerekmektedir.

Evre 4 için; tedavi amacı yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla dehidrasyon, asidoz, kusma ve anemi yönetimi yer almaktadır.

Tedavide 3. evre tedaviye ek olarak yetersiz besleme ve düşük sıvı alımını engellemek amacıyla besleme tüpü yerleştirilerek yapılarak sıvı ve besin uygulaması yapılabilir. Ayrıca diyaliz ve böbrek transplantasyonu uygulaması değerlendirilmelidir.

Diğer Tedavi Seçenekleri

Diyaliz

Hemodiyaliz veya periton diyalizi, komplikasyonlar ortaya çıkabilmesine rağmen kedilere uygulanabilen tekniklerdir. Ana endikasyonları, akut böbrek hasarı veya kronik böbrek yetmezliğinin çok akut safhasıdır (Ross and Labato, 2013).

Enterik Diyaliz

Proteine bağlı üremik toksinlerin diyaliz ile uzaklaştırılamamasından ötürü insanlarda bağırsaklardaki bu toksinleri üreten bakterin gelişimi modüle etmek üzere diyet değişimleri, probiyotik ve prebiyotik kullanımı veya absorbant kullanımları gibi yeni stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır (Evenepoel et al., 2009; Gryp et al., 2017; Ramezani and Raj, 2014). Bu amaçla; probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler, bağırsak disbiyozunu modüle etmek için en yaygın kullanılan terapötik ajanlardır (Tian et al., 2022).

Enterik diyaliz ise probiyotik bakteriler ve prebiyotikler kullanılarak bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu yoluyla üremiyi azaltmayı hedefleyen güncel bir tedavi yaklaşımıdır ve insanlarda üremide başarıyla kullanılabileceği gösterilmiştir (Ranganathan et al., 2006). Böbrek fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri ve üremik toksinlerin birikimini azaltmak için kullanılan en yaygın bakteri türleri , laktik asit

üreten ve patojenik mikroorganizmaların kontrolünü sağlayan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* türleridir (Kiran et al., 2019). İnsanlarda yapılan çalışmalarda sinbiyotik takviyelerinin kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki üremik toksinlerin azaltılması üzerine olumlu etkileri olduğu ortaya konulmuştur (Cosola et al., 2021; Jerez-Morales et al., 2021).

2.1.2.6. Üremik Toksinler

Üremik toksinler, kronik böbrek yetmezliğinde özellikle son dönem böbrek hastalığında biriken ve normale kıyasla yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşan çok sayıdaki bileşiklerdir (Vanholder et al., 2003). Bu bileşikler sağlıklı hayvanlarda idrarla atılmaktadır fakat kronik böbrek hastalığı ilerledikçe birikimleri artmaktadır (Boelaert et al., 2013; Lin et al., 2011). Bugüne kadar çok sayıda üremik toksin bildirilmiştir ve boyut ve protein bağlama özelliklerine göre küçük boyutlu, orta boyutlu ve proteine bağlı olmak üzere üç gruba ayrılır (Duranton et al., 2012; Neirynck et al., 2013; Vanholder et al., 2008). Proteine bağlı toksinler, diyaliz ile uzaklaştırılamadıkları ve KBY ile ilişkili komplikasyonlarla direkt ilişkili oldukları için son yıllarda çok dikkat çekmiştir (Vanholder et al., 2001). Kedilerde ise üre, kreatinin ve fosfora ek olarak; indoksil sülfat, p-creasol ve trimethylamine-n-oxide (TMAO) son yıllarda çalışılan üremik toksinler olmak üzere en önemlisi indoksil sülfat olarak tanımlanmaktadır. (Summers et al., 2021; Summers et al., 2019).

Üre ve Kreatinin

Üre, suda çözünürlüğü çok yüksek ve düşük molekül büyüklüğüne sahip bir bileşiktir ve vücuttaki nitrojen son ürününün yaklaşık %90'ı böbreklerden üre olarak atılır (Fenton and Knepper, 2007).

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfat metabolizmasının son ürünüdür ve ağırlıklı olarak böbrek ve karaciğerde ve bir kısmı da pankreasta üç amino asit, glisin, arjinin ve metiyonin kullanılarak üretilen azotlu bir organik asittir ve serum kreatinin üretimi, kreatinin kas hücrelerinde spontan, enzimatik olmayan anhidrasyonu ile olur (Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000).

Renal patolojilere bağlı olarak artan serum kreatinin ve üre konsantrasyonları renal azotemi, olarak tanımlanır (Stockham and Scott, 2008). Kreatinin protein alımı veya karaciğer fonksiyonu gibi böbrek dışı faktörlerden daha az etkilendiği için üre ile karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarının ölçümünde daha güvenilir bir

parametredir. Kreatinin seviyesi, kas kütlesine bağlıdır yaşa bağlı kas kaybı olan geriatric kedilerde veya KBY ilerlemesi sırasında kas kütlesi kademeli olarak azaldığında artmış olarak izlenir (Lees, 2004).

Simetrik Dimetil Arjinin (SDMA)

SDMA, arjinin proteinin metilasyonunun bir yan ürünüdür. Monometilarginin (MMA), asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve simetrik dimetil arjinin SDMA olmak üzere üç ana metillenmiş arjinin türü vardır (Bedford and Richard, 2005).

İlk olarak 1970 yılında insan idrarında keşfedilen SDMA'nın (Kakimoto and Akazawa, 1970) serum kreatinin'e göre böbrek disfonksiyonunun çok daha spesifik bir biyobelirteci olduğu gösterilmiştir ve böbrekler tarafından çok büyük kısmı elimine edildiğinden (böbrek klirensi %90) plazmadaki konsantrasyonu GFR'den çok fazla etkilenir ve bu sebeple GFR'nin önemli bir göstergesidir (Dixon et al., 2013).

KBY'li kedilerde yapılan bir retrospektif çalışmada aynı insanlardakine benzer olarak SDMA'nın serum kreatinin ile korele olduğu fakat serum kreatinine göre daha hassas olan önemli bir böbrek biyobelirteci olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada SDMA'nın böbrek yetmezliğinin erken bir biyobelirteci olduğu ve serum kreatinininden ortalama olarak 14,6 ay önce kanda seviyesinin arttığı, ayrıca kreatinin gibi hidrasyon durumu ve vücut kas kütlesinden etkilenmediği belirtilmiştir (Hall et al., 2014). SDMA 2015 yılından itibaren IRIS tarafından böbrek yetmezliği sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır.

Fosfor

Fosfor dokuların en önemli bileşenlerinden biri ve kemik dokunun en önemli ögesidir. Vücuttaki toplam fosforun yaklaşık %85'i kemiklerde, %14'ü ise hücre içinde bulunur ve vücudun birincil hücre içi anyonudur (Schropp and Kovacic, 2007). Yetişkin hayvanlarda diyetle alınan fosfor gastrointestinal sistemde duodenum ve jejunumdan vitamin D₃ vasıtasıyla emilir ve atılımı böbreklerden gerçekleşir. Fosforun böbreklerden atılımı GFR ve tubullerden emilimi ile ilişkilidir (Berndt and Kumar, 2007). Buna ek olarak paratiroid hormon (PTH) böbreklerden fosfor emilimini engelleyerek dolaşımdaki fosforun artmasını sağlar (Berndt and Kumar, 2007; Schropp and Kovacic, 2007).

KBY, yetişkin kedi ve köpeklerde hiperfosfateminin en yaygın nedenidir. KBY'nin erken evrelerinde artan PTH seviyeleri, proksimal tübülde sodyum fosfat taşıma sisteminin ekspresyonunu azaltarak idrar fosfat atılımını artırır ve serum fosforun normal aralıkta tutulmasını sağlar. Bu, hiperparatiroidizm oluşturma riskine rağmen serum fosforunun normalleşmesi için gereklidir. Fakat bununla birlikte, GFR normalin %20'sine veya altına düştüğünde, bu adaptif mekanizma artık serum fosfatını normal aralıkta tutamaz ve hiperfosfatemi gelişir (Bellasi et al., 2006; DiBartola and Willard, 2006).

Malondialdehit

Yaşlanma sürecinde de önemli bir rol oynayan oksidatif stres birçok kronik hastalığın da etiyopatogeneziyle ilişkilidir (Ceconi et al., 2003). Malondialdehit (MDA) ise 1960'dan beri çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun başlıca ve üzerinde en çok çalışılan ürünü olup aynı zamanda ise oksidatif stresin en yaygın biomarkerıdır (Del Rio et al., 2005). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada böbrek yetmezlikli hastaların plazma MDA seviyelerinin normal insanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Li et al., 2012).

İndoksil Sulfat

İndoksil sülfat (IS) proteine bağlı bir üremik toksindir ve bu bileşik, triptofanın metabolik olarak parçalanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bağırsakta, triptofan kolon bakterileri özellikle de *Escherichia coli* tarafından indole metabolize edilir, indol ise daha sonra karaciğerde indoksil sülfata dönüştürülür. Plazmadaki indoksil sülfatın yaklaşık %90'ı albümine bağlıdır (Motojima et al., 2003).

İndoksil sülfatın insanlarda zararlı etkileri renal tübüler hücreler (Motojima et al., 2003), mezanjiyal hücreler (Gelasco and Raymond, 2006), vasküler endotelial hücreler (Dou et al., 2004), vasküler düz kas hücreleri (Muteliefu et al., 2009), osteoklastlar (Mozar et al., 2012), osteoblastlar (Nii-Kono et al., 2007), eritrositler (Ahmed et al., 2013) ve monositler (Ito et al., 2013) dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde incelenmiştir. Ayrıca, birkaç çalışma, indoksil sülfat'ın böbrek ve vasküler sistemler üzerindeki olumsuz etkilerini göstermektedir (Adijiang et al., 2008; Miyazaki et al., 1997).

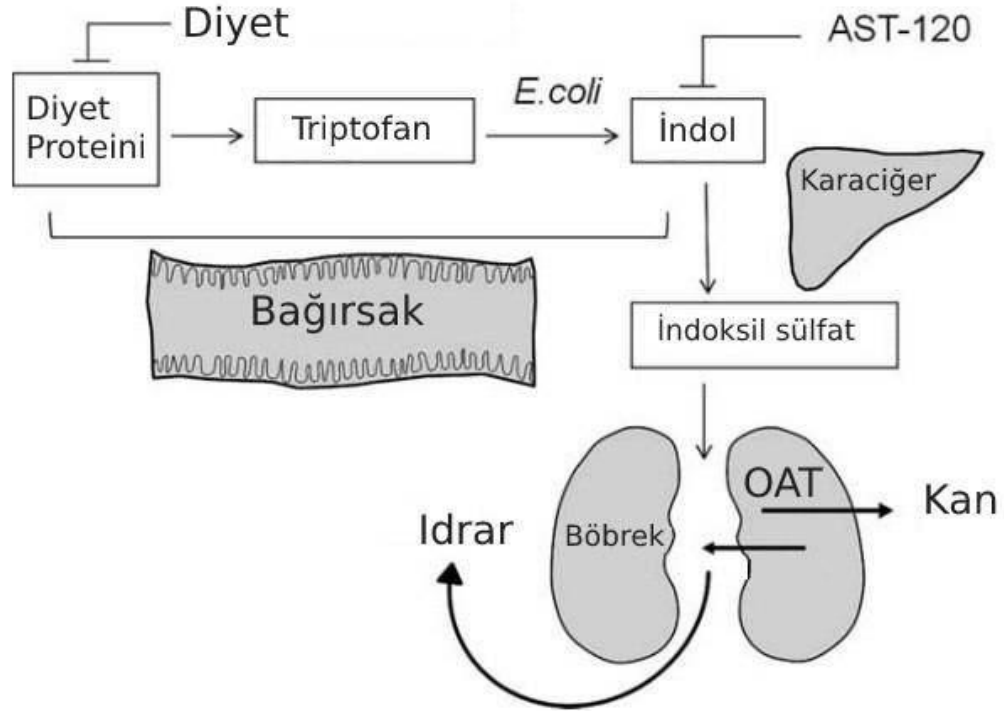
İnsanlarda birçok çalışma indoksil sülfat ile böbrek hastalıkları ve kalp yetmezliği ile ilişkisini ortaya koymuştur (Barreto et al., 2009; Wu et al., 2011).

İndoksil sülfat-albümin kompleksi, indoksil sülfatın alındığı ve tübüler hücre zarı üzerinde bulunan organik anyon taşıyıcıları (OAT1 ve OAT3) yoluyla atıldığı renal tübüler hücrelere taşınır. Böbrek fonksiyonunun azalması, proksimal tübüler hücrelerde indoksil sülfat birikmesine neden olur ve sonuç olarak reaktif oksidatif stresi indükler, tübüler proliferasyonu engeller ve profibrotik sitokinleri artırır, böylece insanlarda KBY'nin ilerlemesini destekler (Kawakami et al., 2010; Niwa and Shimizu, 2012; Taki and Niwa, 2007)

Veteriner hekimlikte; köpekler ve kedilerde böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile indoksil sülfatın serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir ve hemodiyalizle elimine edilememektedir (Cheng et al., 2015).

İndoksil sülfat üretimi, bağırsak geçiş süresini artırarak sakkarolitik kolondaki bakterileri seçici olarak artırma ve proteolitik bakterileri azaltma yoluyla modüle edilebilmektedir. Prebiyotikler ve probiyotiklerin kolon mikrobiyotasının bileşimini etkilediği ve insanlarda kronik böbrek yetmezliklerinde indoksil sülfat ve p-creasol konsantrasyonlarını azaltmak için başarıyla kullanıldığı gösterilmiştir (Şekil 2.2) (Meijers et al., 2010).

Chen et al. (2018), indoksil sülfatın kedilerde KBY'nin ilerlemesinde etkili olduğu ve aynı zamanda hastalığın sınıflandırılmasında ve ilerlemesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bulmuştur. Aynı çalışma artan indoksil sülfatın sadece böbrek fonksiyonunun kaybına bağlı olmadığını, aynı zamanda böbrek fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunan bir faktör olduğunu ve ayrıca kedilerde progresyonu etkilediği belirtilmiştir.



Şekil 2.2. İndoksil sülfatın metabolizması (Tan et al., 2017)

KBY Mikrobiyota Disbiyozis İlişkisi

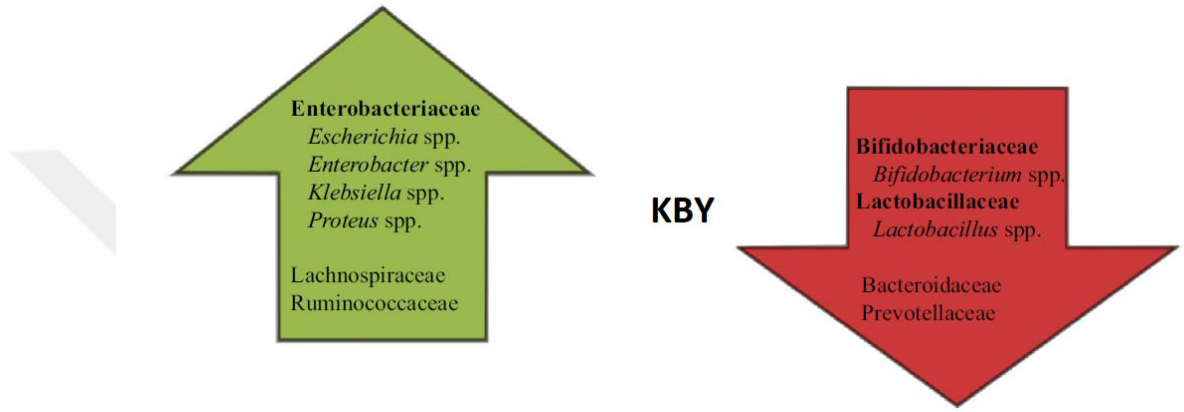
Bağırsak yolunda (bağırsak mikrobiyomu) bulunan çok çeşitli mikroorganizmalar, konakçı sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar ve bağırsak mikrobiyomunun değişmesi, insanlarda KBY de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Summers et al., 2019).

KBY ile ilişkili üreminin, insanlarda ve sıçanlarda bağırsak disbiyozuna neden olan bağırsak mikrobiyomunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Ramezani and Raj, 2014; Vaziri et al., 2013). KBY hastalarında bağırsak disbiyozunun diğer tetikleyicileri arasında antibiyotik kullanımı, lif alımının azalması gibi diyet değişiklikleri ve fosfat bağlayıcıların kullanımı yer alır (Ramezani and Raj, 2014).

Hastalıktan etkilenen hayvanlarda da özellikle *Clostridium* ve *Bacteroides* gibi proteolitik fermentasyona maruz kalan bakteri türlerinde artış ve *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*'da azalma olduğu ortaya konulmuştur (Şekil 2.3) (Nallu et al., 2017).

Summers et al. (2019), kedilerde KBY'li kedilerde sağlıklı kedilere kıyasla fekal bakteri tür çeşitliliği ve zenginliğinde ciddi bir azalma olduğunu ortaya koymuştur.

Kedi mikrobiyotasının en yaygın bakteri türü olan ve antimikrobiyal etkileri olduğu bilinen *Lactobacillus acidophilus* gram pozitif sporsuz ve katalaz negatif bir bakteri türüdür (Arumugam et al., 2011; Biagi et al., 2007; Ritchie et al., 2008). Laktobasillus türlerinin bağırsaklardaki mukozal bariyeri güçlendirme işlevi olduğu bilinmektedir (Kailasapathy and Chin, 2000). Hem kedi hem köpeklerde yapılan çalışmalarda *Lactobacillus acidophilus* takviyesinin bağışıklık ve kan parametrelerini iyileştirdiği, aynı zamanda disbiyozu dengeleyerek dışkı kalitesini iyileştirdiği ortaya konulmuştur (Baillon et al., 2004; Fusi et al., 2019).



Şekil 2.3. Kronik böbrek yetmezliğinde mikrobiyota değişimi (Sampaio-Maia et al., 2016)

Gram pozitif ve obligat anaerob olan *Bifidobacterium* türleri (Schell et al., 2002) ise kedi ve köpek mikrobiyotasının en önemli bileşenlerinden sayılır. *Bifidobacterium* türleri kompleks karbonhidratları kullanarak organizmanın enerji kaynağı olarak kullanacağı kısa zincirli yağ asitleri (özellikle bütirat) gibi metabolitleri üretirler. Bu metabolitler konakçı için enerji kaynağı görevi görmek yanı sıra bağırsak motilitesini düzenler ve epitel hücreleri için önemli büyüme faktörleridir. Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri T hücrelerini baskıladıkları için önemli bir antienflamatuvar kaynağı olarak görev yaparlar ve bağırsak bariyerini korumada görev alırlar (Suchodolski, 2020). *Bifidobakter* türleri B₁, B₄, B₆, B₁₂ vitaminleri, folat ve nikotinik asit gibi vitaminler üretme yeteneğine sahiptir. Hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar, *Bifidobakter*lerin epitel hasarını etkin bir şekilde iyileştirebildiğini ve özellikle Laktobasiller olmak üzere diğer türlerin büyümelerini stimüle edebildiklerini göstermişlerdir (Chen et al., 2021; Kailasapathy and Chin, 2000; Shi et al., 2014).

Bu çalışmanın amacı, kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde konvansiyonel tedavi grubuna ek olarak kullanılan *Bifidobacterium longum* ve *Lactobacillus*

acidophilus bakterileri ile inülden oluşan sinbiyotik kapsül uygulaması ile gerçekleştirilen enterik diyaliz tedavisinin, üremik toksinler üzerine etkilerinin belirlenmesidir. Ayrıca klinik muayene parametreleri de takip edilerek sinbiyotik uygulamasının klinik sürece olan etkisinin belirlenmesi de amaçlanmıştır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine genellikle halsizlik, kilo kaybı, kusma, poliüri ve polidipsi şikayetleri ile getirilen daha önce tedavi almamış, yapılan fiziksel ve hematolojik muayeneleri sonucunda kronik böbrek yetmezliği tanısı konulan farklı cinsiyetten ve yaştan kediler oluşturdu. Çalışmaya alınan kedilerde komorbid hastalık olmaması ve gebelik durumu bulunmamasına dikkat edildi. Böbrek yetmezliği tanısı, International Research Interest Society (IRIS) (2019) kriterleri bazında kreatinin seviyeleri ölçülerek konuldu ve evrelendirildi ve 2-4. evre böbrek yetmezliği teşhisi konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama akış şeması Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Tedavi Uygulamaları

Çalışma gruplarını KBY teşhisi konulan 20 adet kedi oluşturdu. Kediler rastgele Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere iki gruba (n=10) ayrıldı. Her iki gruba da konvansiyonel böbrek tedavisine ek olarak; mama düzenlemesi (Hill's Prescription Diet k/d), fosfor bağlayıcı (İpakitine Toz Vetoquinol 1x5 gr), Renafelin® Viyo (20 ml/kedi/gün), ayrıca ağızdan besin ve su alımı olmayan hayvanlara genel durumu düzelene kadar sıvı sağaltımı Laktatlı Ringer ve %5 Dekstroz çözeltisi (Günlük verilecek sıvı miktarı = Dehidrasyon derecesi x Canlı Ağırlık x 10 + 65 ml/kg) formülüne göre uygulandı. Buna ek olarak Grup 1’deki hayvanlara *L. acidophilus* (5 milyar cfu), *B. Longum* (5 milyar cfu) ve inülin içeren sinbiyotik kapsül (Şekil 3.1) vücut ağırlığı 2.5 kg’dan az olan hayvanlara günde 1 kez 1 kapsül; 2,5 kg’dan fazla olanlara ise günde 1 kez 2 kapsül olmak üzere oral yolla uygulandı.



Şekil 3.1. Tez Çalışmasında kullanılan sinbiyotik kapsüller

3.3. Ultrasonografik Muayene

KBY teşhis edilen hayvanların ultrasonografik muayenesinde Esaote My Lab Five-VET ultrason cihazı ve 5,0-8,0 Mhz konveks prob kullanıldı. Abdomen ultrasonografik muayene öncesi traş edilerek %70'lik izopropil alkol uygulandı. Sağ ve sol böbrek uzunlukları 0.,15. ve 30. günlerde ölçülerek kaydedildi.

3.4. Hematoloji ve Biyokimyasal Analizler

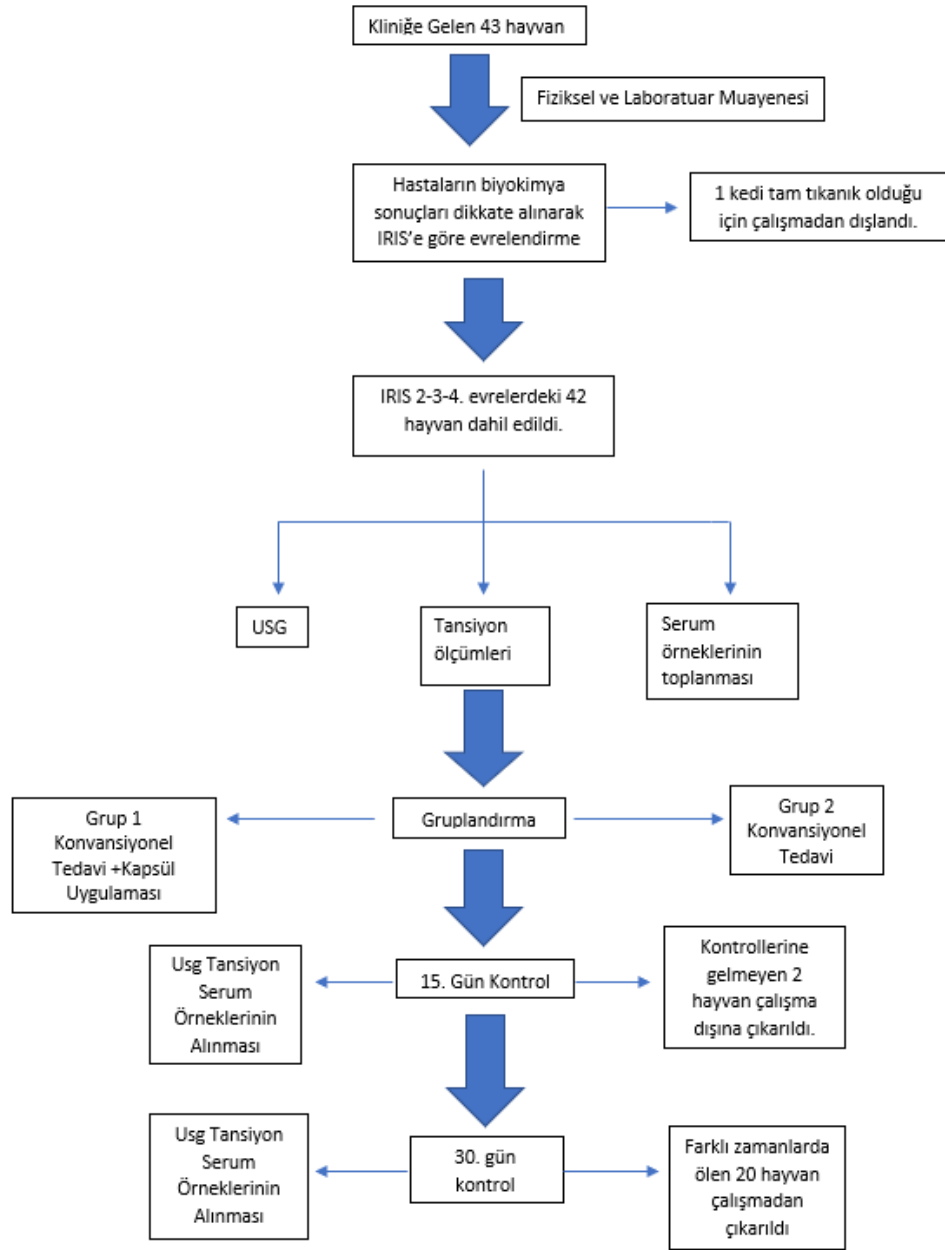
Kedilerden *V.cephalica antibrachii*'den kan örnekleri tedavi öncesi (0. gün) ve tedavinin 15. ve 30. günlerinde alındı. Hematolojik analizler için antikoagülan olarak Etilendiamin Tetraasetik Asit (EDTA) içeren tüpler ve serum biyokimyasal analizler için pıhtılaşma aktivatörlü jelli tüpler kullanıldı. Örnekler alımı takiben Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında, Hematoloji cihazıyla (Mindray BC-5000 Vet Auto) çalışıldı. Biyokimyasal analizler için alınan örnekler, oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilip, Serum biyokimya ölçümleri yapıldıktan sonra serumları eppendorf tüplere ayrıldı. Serumlar İndoksil sülfat, Malondialdehit ve SDMA analizleri yapılana kadar -20 °C'de saklandı. İndoksil Sülfat, SDMA ve MDA analizleri için; Symmetric Dimethylarginine (SDMA) Feline ELISA kit MyBiosource MBS 2603041; TBARS (MDA) ELISA kit Cayman 10009055; Feline Indoxyl Sulphate ELISA Kit- SUNRED 201-28-1162 kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı.

3.5. Klinik Skorlama

Tez çalışmasına dahil edilen kedilerin 0. 15. ve 30. günlerde genel durumunu değerlendirmek üzere Quimby ve ark. (2015)'in yaptığı klinik skorlama modifiye edilerek bir klinik skorlama oluşturuldu. Buna göre iştahsızlık (0-3), genel durum bozukluğu (0-3), dehidrasyon (0-3), poliüri(0-3), polidipsi(0-3) olmak üzere 5 kriter değerlendirilerek 0 ve 3 arasında bir değer verildi ve aşağıdaki kriterlere göre 0 ile 15 arasında (0: çok iyi 15: çok kötü) olmak üzere bir klinik skor oluşturuldu .

3.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS analiz programında (SPSS 24.v) yapıldı. Elde edilen verilerin normal dağılımları Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Grup içinde farklı günlerde yapılan ölçümlerin değerlendirilmesinde tekrarlı ölçüm Tek Yönlü ANNOVA testi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerde ise Friedman analizi uygulandı. Grup içi 0-15 ve 15-30. gün ölçümleri arasında fark olup olmadığı ise student t testi veya non-parametrik karşılığı olan Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Aynı günlerde gruplar arasındaki ölçümlerin istatistik değerlendirilmesinde Student T testi veya Wilcoxon analizi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık değeri, alfa hatası %5 olarak belirlenerek, <0,05 olarak kabul edildi.



Şekil 3.2. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama akış şeması

4. BULGULAR

Temel amacı, kronik böbrek yetmezlik tanısı alan kedilerde sinbiyotik uygulamasının etkinliğinin değerlendirilmesi olan bu çalışmada, 0., 15., 30. günlerdeki SDMA, MDA, indoksil sülfat, kan üre ve kreatinin değerleri ve klinik skorlaması, istatistiksel değerlendirme verileri tablo ve şekiller halinde açıklandı (Tablo 4.2).

Çalışmada grup 1 için 2.ve 3. evrede 4; 4. evrede ise 2 hasta bulunmaktadır. Grup 2’de ise 2. evrede 5 hasta; 3. evrede 4 hasta ve 4. evrede 1 hasta bulunmaktadır.

Grup 1’de; 4 dişi 6 erkek, grup 2’de ise 5 dişi 5 erkek hayvan bulunmaktadır (Tablo 4.1). Irk bazında bakıldığında ise Grup 1’de 2 İran 1 British 7 Tekir ve grup 2’de 1 İran 1 British, 8 Tekir kedi bulunmaktadır.

Otuz günü tamamlamayan veya kontrollerine gelmeyen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı. Çalışmaya toplamda 43 hayvan alınmış 20’si ölüm, 2’si kontrollere gelmeme ve 1 hasta da üriner obstrüksiyon sebebiyle olmak üzere toplam 23 hayvan çalışma dışına çıkartılarak 20 hayvanla çalışma tamamlanmıştır.

Çalışma gruplarını yaş ortalaması grup 1 için 8,3 yıl, grup 2 için 7,4 yıl olmakla birlikte, gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Kaşeksi görüntüsü kontrol grubu 3. kedi 29. gün



Şekil 4.2. Kedi 12'ye ait sol böbreğin 30. gün ölçümü

Tablo 4.1 Yaş ve Cinsiyet tablosu

Hasta No	Yaş	Cinsiyet
1	7	Dişi
2	10	Erkek
3	7	Erkek
4	6	Erkek
5	15	Dişi
6	6	Erkek
7	8	Dişi
8	7	Erkek
9	14	Dişi
10	3	Erkek
11	10	Dişi
12	7	Erkek
13	9	Dişi
14	6	Dişi
15	7	Dişi
16	5	Erkek
17	8	Dişi
18	11	Erkek
19	5	Erkek
20	4	Erkek

Tablo 4.2 Günler arası Üremik Toksin ve Klinik Skorlar

	Günler	Grup 1	Grup 2	P
İndoksil Sülfat	0	21,31±9,33	13,05±3,77	*
	15	17,49±6,84	17,00±2,80	*
	30	13,98±6,55	22,09±6,4	
SDMA	0	96,21±20,22	63,88±18,56	**
	15	91,68±24,23	79,44±16,79	
	30	83,61±20,73	74,57±15,81	
URE	0	231,45±153,95	145,91±79,05	*
	15	144,62±87,80	173,16±102,98	
	30	96,15±43,86	189,74±125,60	
CRE	0	333,15±188,38	300,14±150,42	
	15	291,14±242,24	329,56±160,19	
	30	233,32±193,49	347,93±214,85	
MDA	0	11,10±8,96	5,85±1,55	
	15	6,75±3,36	6,97±4,57	
	30	6,83±4,42	6,84±2,04	
P	0	11,03±4,67A	12,29±7,29D	
	15	6,93±2,08B	8,67±3,77E	
	30	4,45±0,83C	7,59±4,15F	
Klinik Skor	0	10,10±2,33	10,20±2,93	**
	15	3,90±1,79	7,90±1,85	**
	30	2,60±1,34	8,20±2,04	

* P<0.05 ** P<0.01

4.1. Hematolojik Bulgular

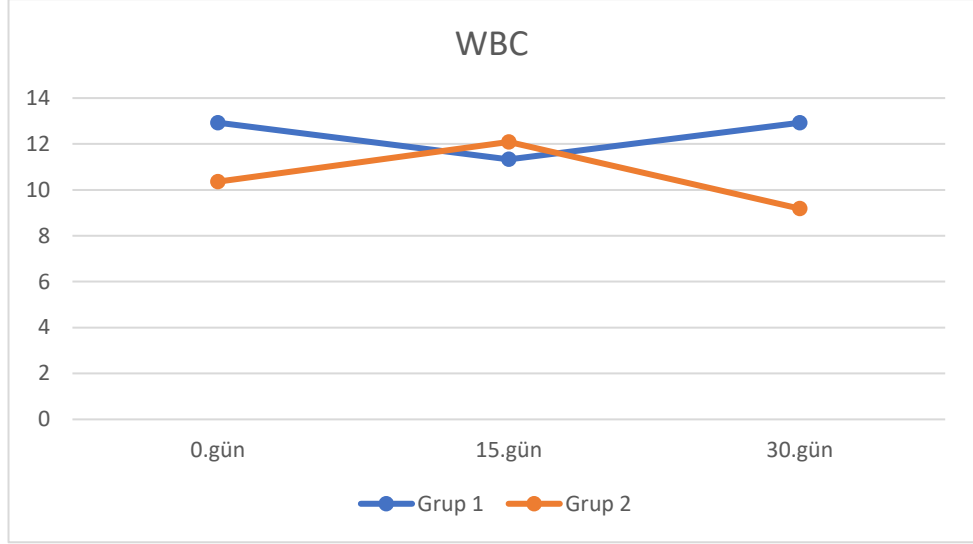
Günler arası hemotolojik bulgular Tablo 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.3 Günler arası hematolojik bulgular

	Günler	Grup 1	Grup 2
WBC	0	12,92±6,75	10,36±9,16
	15	11,32±6,70	12,08±7,68
	30	12,92±6,92	9,18±4,33
RBC	0	6,86±2,31	5,63±1,54
	15	6,41±2,28	5,50±1,47
	30	7,36±2,20	6,38±3,17
Hgb	0	10,69±3,48	8,72±2,46
	15	9,94±3,22	8,64±2,58
	30	10,93±2,71	10,19±5,29
HCT	0	31,04±10,10	24,93±6,87
	15	29,31±9,76	24,68±6,89
	30	32,93±7,61	28,37±14,42
MCV	0	45,76±5,12	44,65±3,39
	15	46,28±4,95	44,87±2,35
	30	44,86±6,11	44,95±2,23

4.1.1. Beyaz Kan Hücreleri (WBC)

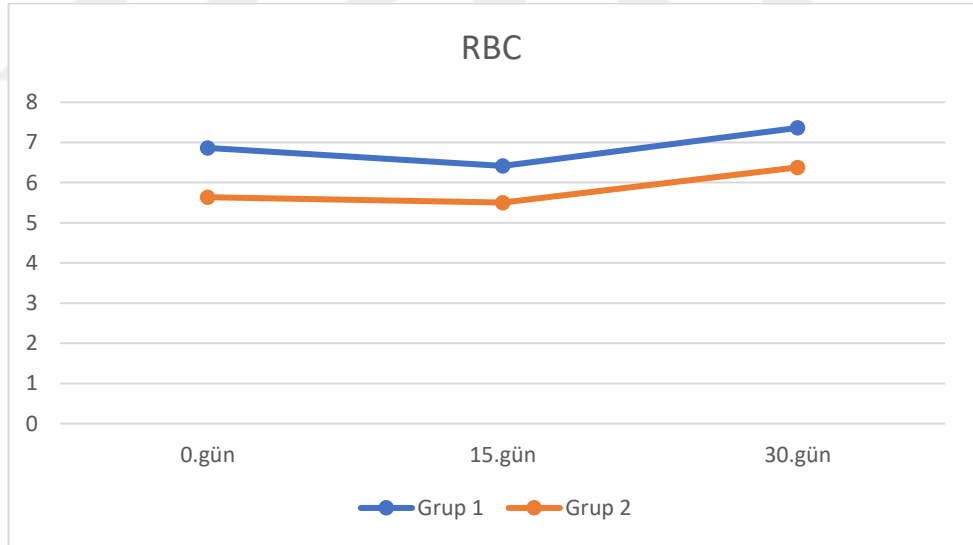
Çalışma süresince gruplar arasında fark görülmedi (Şekil 4.3). Her iki grupta da çalışma süresinde WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.



Şekil 4.3 Gruplar arası beyaz kan hücre sayımı değerlerinin değişimi

4.1.2. Kırmızı Kan Hücreleri (RBC)

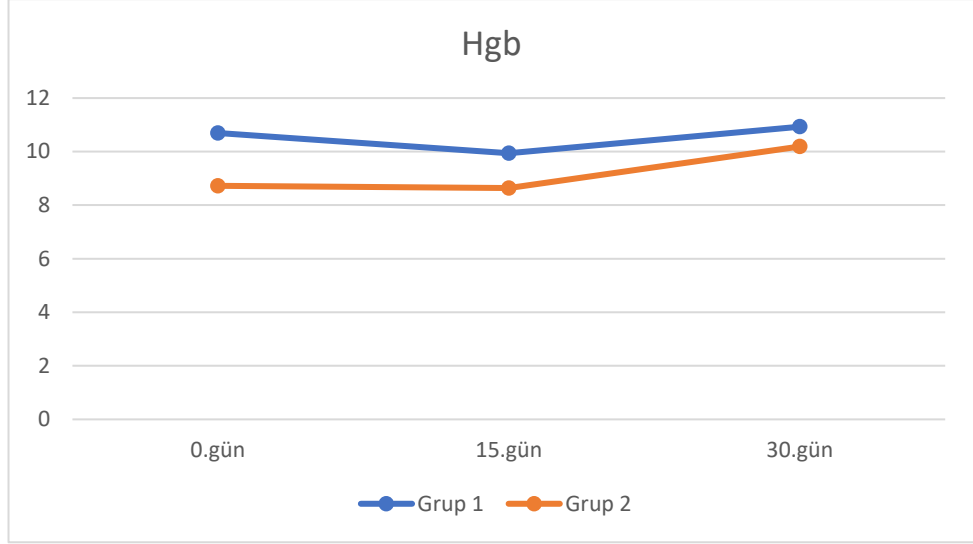
Gruplar arasında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 4.4). Grup içi yapılan analizler sonucunda 0.- 15. ve 30. günlerde herhangi bir farklılık bulunamamıştır.



Şekil 4.4 Gruplar arası kırmızı kan hücre sayımı değerlerinin değişimi

4.1.3. Hemoglobin (Hgb)

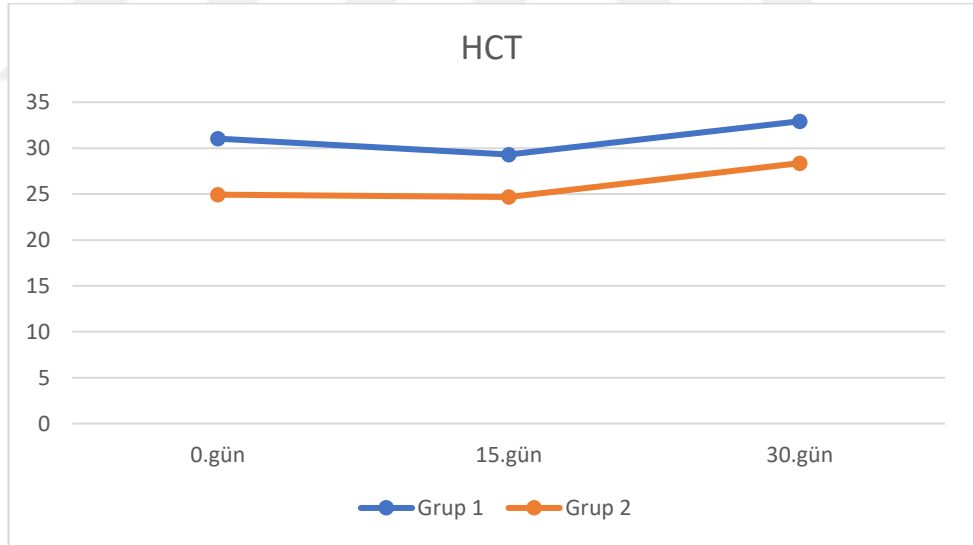
Gruplar arasında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 4.5). Grup içi yapılan analizler sonucunda 0.- 15. ve 30. günlerde herhangi bir farklılık bulunamamıştır.



Şekil 4.5 Gruplar arası hemoglobin değerlerinin değişimi

4.1.4. Hematokrit (HCT)

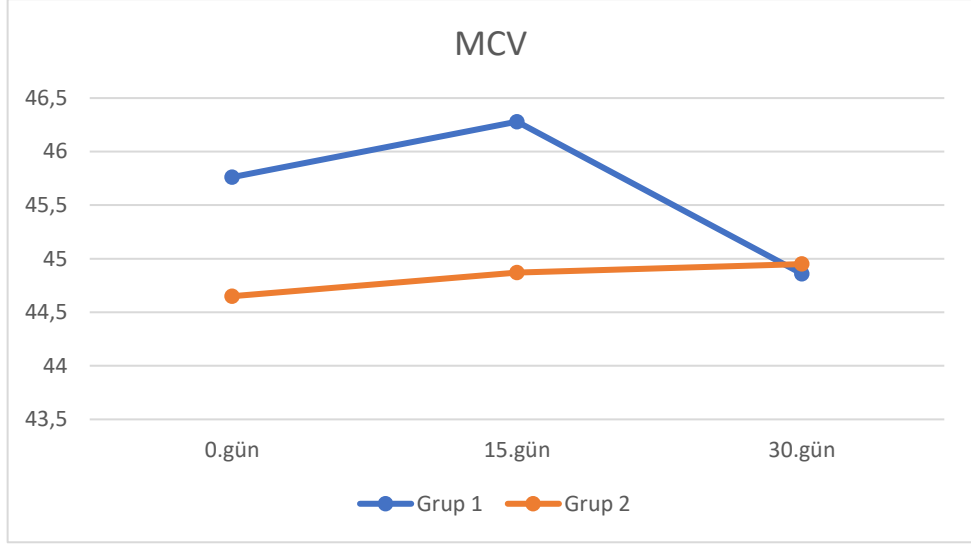
Gruplar arasında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 4.6). Grup içi yapılan analizler sonucunda 0.- 15. ve 30. günlerde herhangi bir farklılık bulunamamıştır.



Şekil 4.6 Gruplar arası hematokrit değerlerinin değişimi

4.1.5. Ortalama Alyuvar Hacmi (MCV)

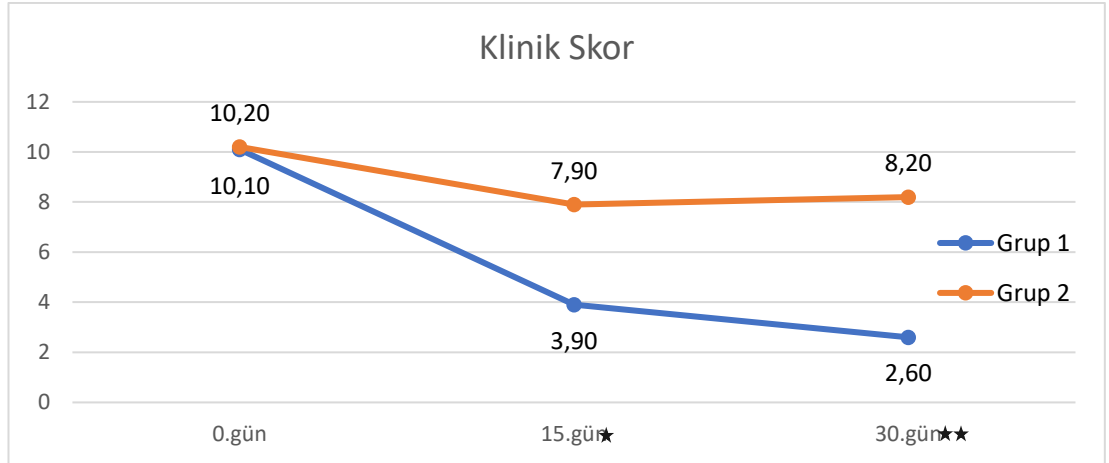
Gruplar arasında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 4.7). Grup içi yapılan analizler sonucunda 0.- 15. ve 30. günlerde herhangi bir farklılık bulunamamıştır.



Şekil 4.7 Gruplar arası ortalama alyuvar hacmi değerlerinin değişimi

4.2. Klinik Skor

Hastaların klinik skorlamalarına bakıldığında Grup 1’de tedavinin 0, 15 ve 30 günleri arasında anlamlı bir azalma olduğu fakat Grup 2’de bu durumun şekillenmediği belirlendi. Tedavi başlangıcında gruplar arasında klinik skorlama ortalamaları arasında bir farklılık yok iken, tedavinin 15. ve 30. günlerinde anlamlı farklılık şekillenmiştir (Şekil 4.8). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.



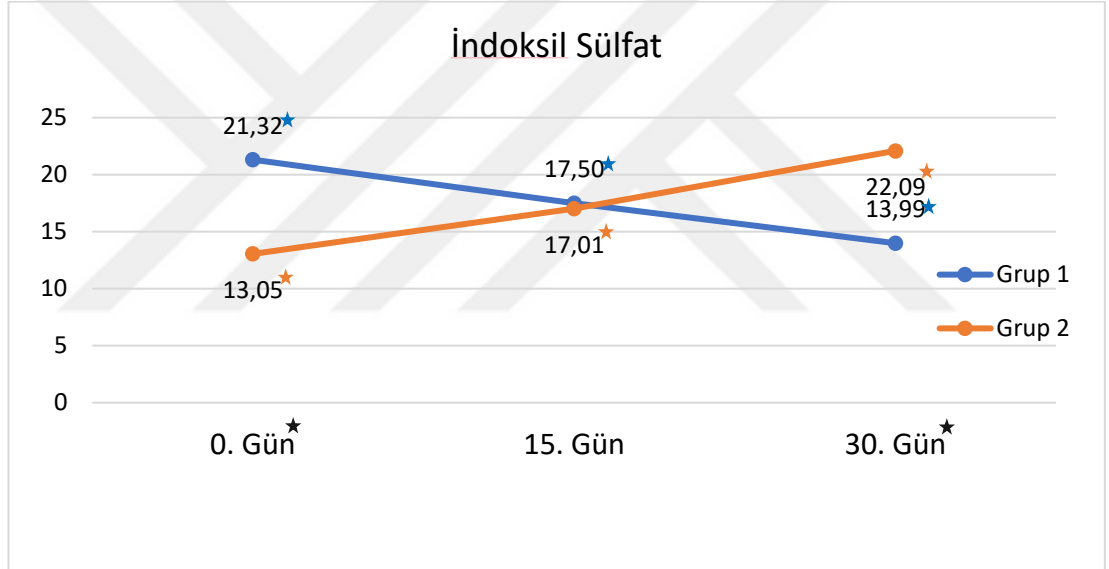
Şekil.4.8 Gruplar arası klinik skor değerlerinin değişimi

4.3. Üremik Toksin Bulguları

4.3.1. İndoksil Sülfat

Farklı günlerde grup içinde indoksil sülfat düzeyleri irdelendiğinde, Grup 1’de indoksil sülfat düzeyinde azalma, Grup 2’de ise indoksil sülfat düzeyinde artma olduğu belirlendi. Bu değişimler her bir örneklem zamanları arasında anlamlı farklılık göstermektedir.

Aynı günlerde gruplar arasındaki ortalama değişimlerinde ise; çalışma başlangıcında Grup 2’nin indoksil sülfat düzeyinin Grup 1’den anlamlı derecede düşük olduğu, çalışma sonunda ise Grup 1’in indoksil sülfat düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Şekil 4.9). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.

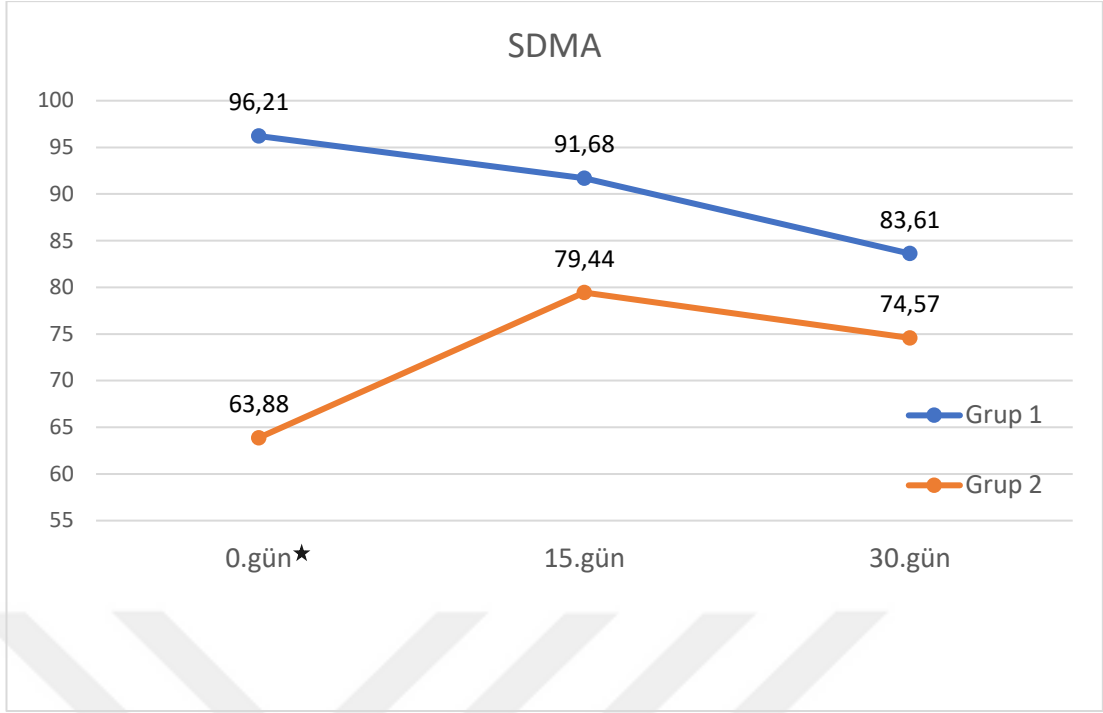


Şekil 4.9 Gruplar arası indoksil sülfat değerlerinin değişimi

4.3.2. Simetrik Dimetilarjinin

Grup 1’de farklı günlerdeki SDMA düzeylerinde düşüş olduğu fakat bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Grup 2’de ise SDMA düzeyinde çalışma süresinde dalgalı bir seyir belirlendi.

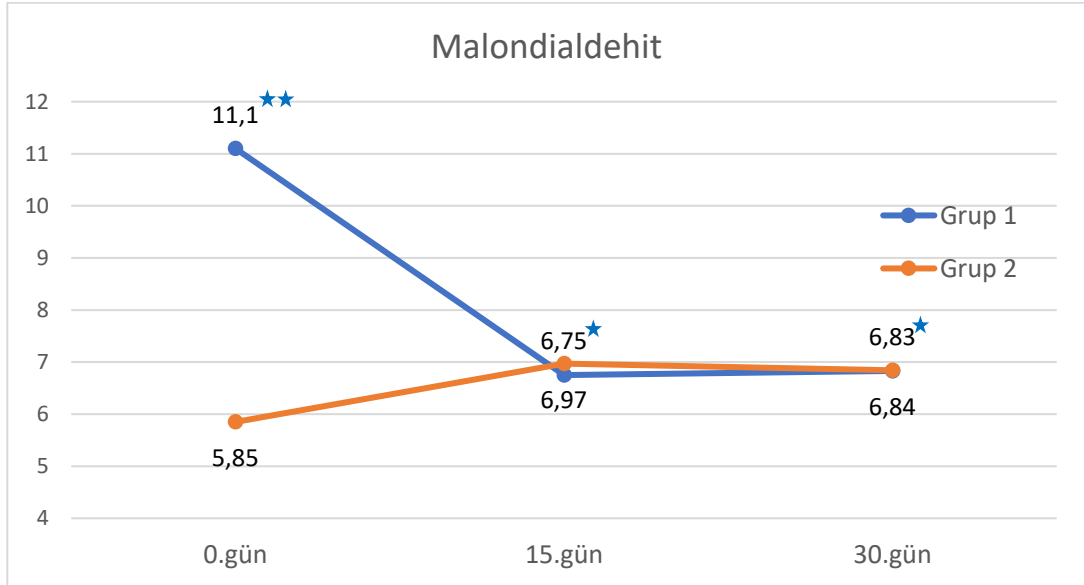
Aynı günlerde gruplar arasında SDMA düzeyleri irdelendiğinde, çalışma başlangıcında Grup 1’de SDMA düzeyinin Grup 2’den anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu farkın 15. ve 30. günlerde şekillenmediği belirlendi (Şekil 4.10). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.



Şekil 4.10 Gruplar arası simetrik dimetilarjinin değerlerinin değişimi

4.3.3. Malondialdehit

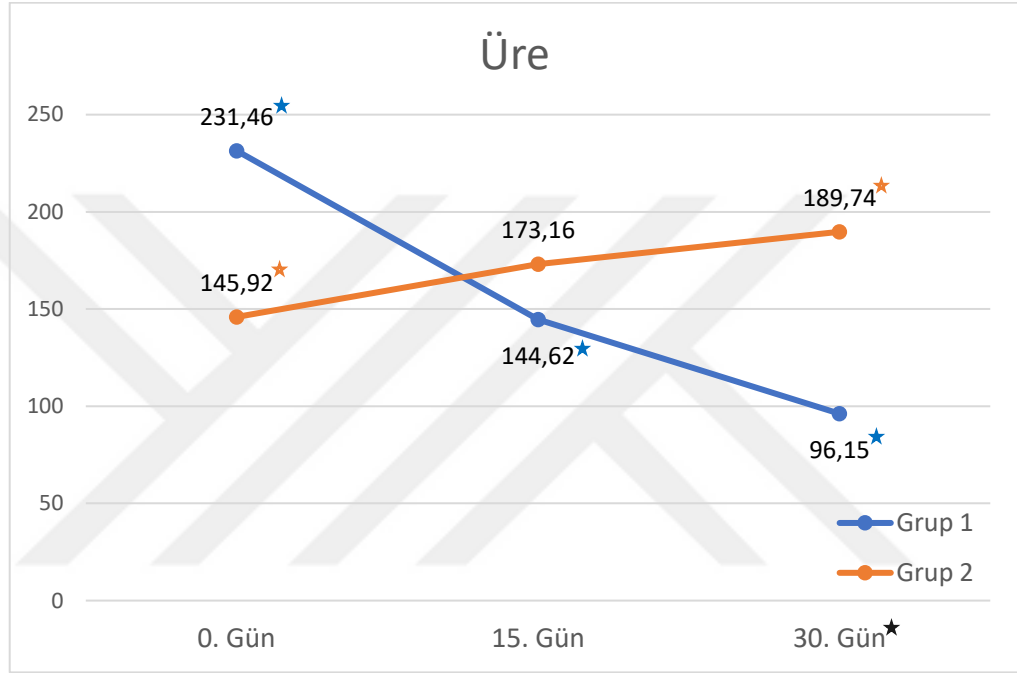
Grup 1’de farklı günlerdeki Malondialdehit düzeylerinde düşüş olduğu fakat bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Grup 2’de ise Malondialdehit düzeyinde çalışma süresinde artma eğilimi olduğu belirlendi (Şekil 4.11). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.



Şekil 4.11 Gruplar arası malondialdehit değerlerinin değişimi

4.3.4. Kan Üre

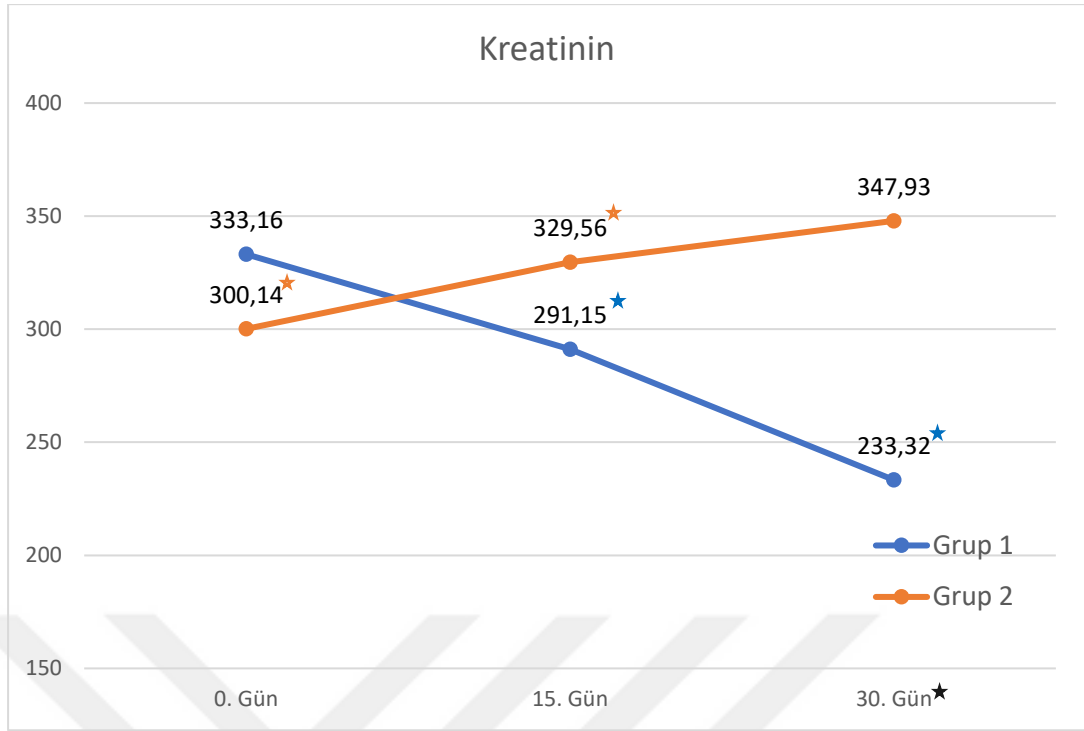
Grup 1 için farklı günlerde kan üre düzeyleri arasında anlamlı bir düşüş belirlendi. Grup 2’de ise tedavi süresinde üre düzeyinde artış olduğu görüldü. Aynı günlerde gruplar arasındaki kan üre düzeyleri; tedavi öncesinde Grup 1’in Grup 2’den daha yüksek olduğu, fakat tedavi sonrasında ise Grup 2’nin Grup 1’den daha yüksek üre düzeyine sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.12). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.



Şekil 4.12 Gruplar arası üre değerlerinin değişimi

4.3.5. Kreatinin

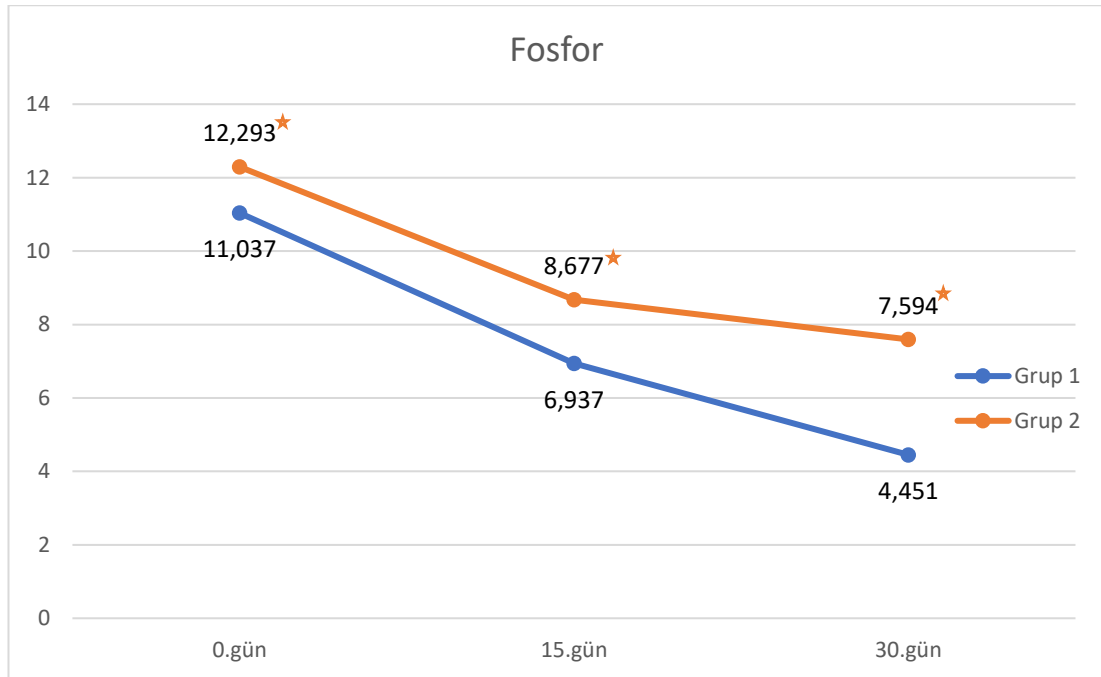
Grup 1 için farklı günlerde serum kreatinin düzeyleri arasında bir düşüş olduğu fakat bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Grup 2’de ise tedavi süresinde kreatinin düzeyinde artış olduğu görüldü. Aynı günlerde gruplar arasındaki kreatinin düzeylerinin tedavi öncesinde Grup 1 ve Grup 2’de birbirine yakın olduğu olduğu, fakat tedavi sonrasında ise Grup 1’in Grup 2’den daha düşük kreatinin düzeyine sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.13). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.



Şekil 4.13 Gruplar arası kreatinin değerlerinin değişimi

4.3.6. Fosfor

Grup içi fosfor değeri her üç ölçümde de bir önceki ölçümden anlamlı derecede düşük olduğu, gruplar arası ise 0 ve 15 gün ölçümlerinde anlamlı fark olmadığı, fakat 30. gün de Grup1 deki fosfor düzeyinin Grup 2'den anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Şekil 4.14). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.

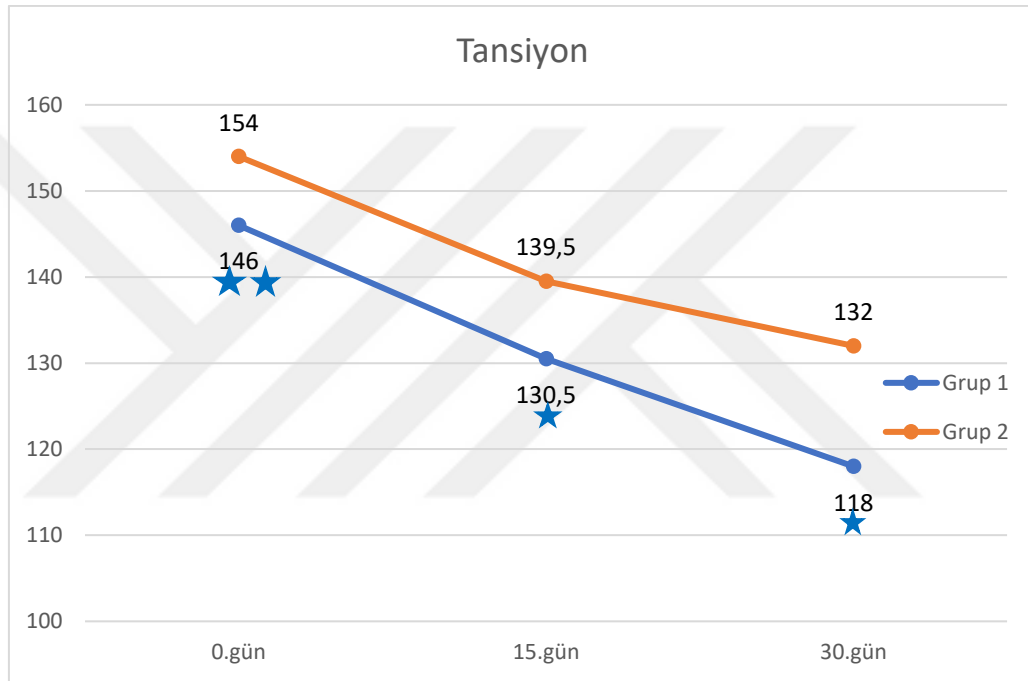


Şekil 4.14 Gruplar arası fosfor değerlerinin değişimi

4.4. Tansiyon Bulguları

Farklı günlerde gruplar arasında tansiyon değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Grup 1’de 0. ve 15. günler arasında tansiyon ölçümlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır, fakat günler bazında bakıldığında 15 ile 30 ve 0 ile 30. gün arasında fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Grup 2’de ise 0-15 ve 15-30. günler arasında tansiyon ölçümleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Şekil 4.15). Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.

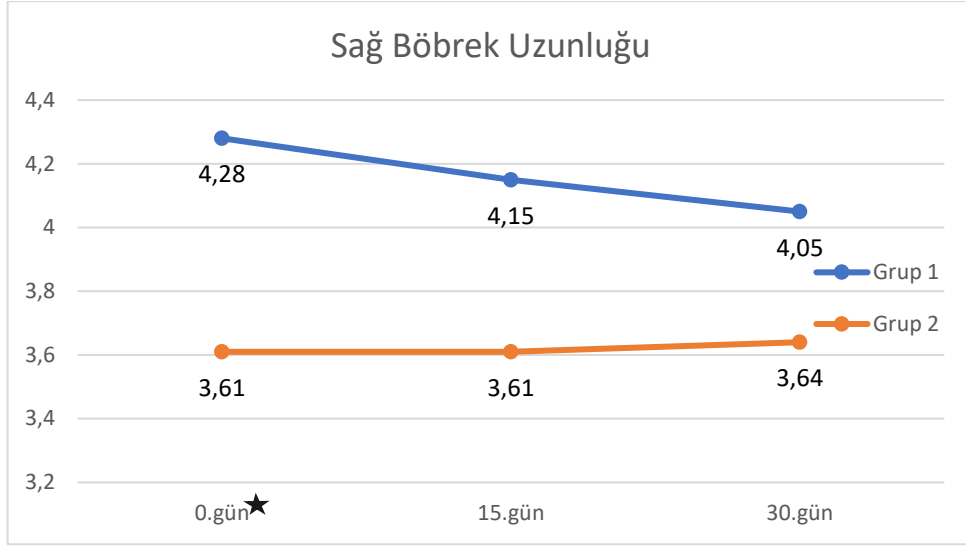


Şekil 4.15 Gruplar arası tansiyon değerlerinin değişimi

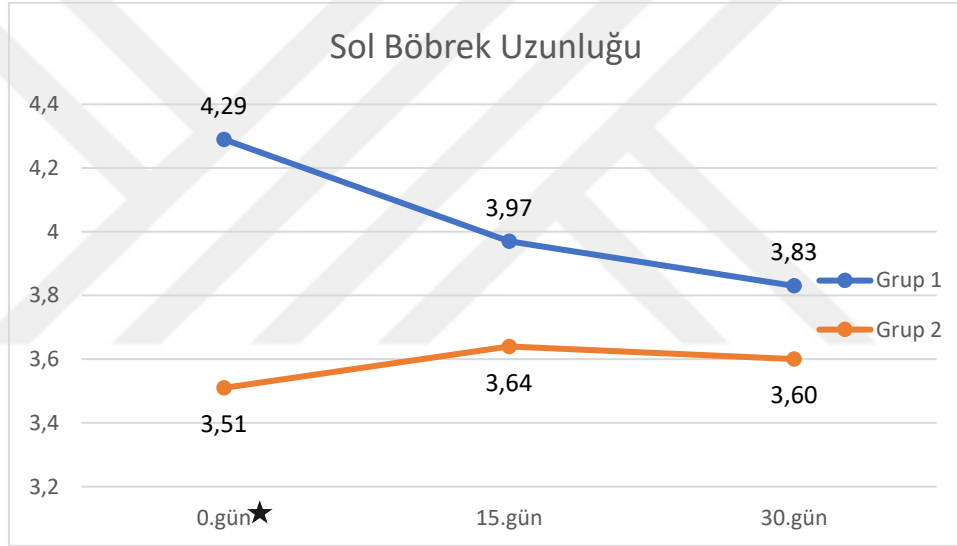
4.5. Böbrek Ölçümleri

Farklı günlerde gruplar arasında sağ böbrek uzunlukları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Şekil 4.16). Tedavi başlangıcında Grup 1’de sol böbrek uzunlukları Grup 2’den anlamlı derecede farklı olarak bulunmuştur, fakat diğer günlerde fark bulunamamıştır (Şekil 4.17).

Grup1’de 0-15-30. günlerdeki böbrek uzunlukları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Grup 2’de 0-15-30. günlerdeki böbrek uzunlukları arasında yine anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Grup içi ve gruplar arası farklılıklar yıldızlarla gösterilmiştir.



Şekil 4.16 Gruplar arası sağ böbrek uzunluklarının değişimi



Şekil 4.17 Gruplar arası sol böbrek uzunluklarının değişimi

4.6. İdrar Bulguları

İdrar muayeneleri sonuçları IRIS (2019) rehberindeki böbrek yetmezliği idrar bulguları ile uyumlu olarak proteinürikti. Çalışmaya alınan hayvanlarda çalışmadan dışlama kriterleri olarak belirtilen ürolit oluşumu veya başka patolojik duruma rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Beş yaş üzerindeki kedilerin en sık görülen hastalığı olan kronik böbrek yetmezliği farklı çalışmalarda farklı yaş gruplarında tanımlanmıştır. Marino vd. (2014), yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezlikli kedilerin %80'inin 14 yaş üstü olduğunu belirtirlerken, Di Bartola vd. (1987), ise yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezliğine 9 ay ve 22 yaş aralığında değişen kedilerde rastlasalar da, ortalama yaşı ise 7 olarak saptamışlardır. Elliott vd. (1998), ise çalışmalarında ortalama yaşı 10 olarak belirtmişlerdir. Çalışmada elde edilen veriler sonucunda ise ortalama yaşların Grup 1'deki kedilerde 8,3 yaş, Grup 2'deki kedilerde ise 7,4 yaş olduğu, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi KBY'nin şekillendiği yaş aralığının bizim çalışmamızda da 6 yaş ve üzeri erişkin ve geriyatrik kedilerde daha sık görüldüğü, bu sonucun patolojik yıkımlanmanın yanı sıra, fizyolojik yaşlanmanın da hastalığın etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir .

Kronik böbrek yetmezliği her ırk ve cinsiyette kediye etkileyebilmekle beraber bazı ırk veya cinsiyet predispozisyonları bulunmaktadır (Paepe and Daminet, 2013). Çalışmaya dahil edilen 20 kedinin 11'i erkek ve 9'u dişi olarak kaydedilmiştir. Irk bazında ise çalışmada yer alan kedilerden 15 tekir kedi, 3 İran kedisi ve 2 British Shorthair ırkıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda British Shorthair ve İran kedilerinin böbrekle ilişkili hastalıklara daha yatkın olduğu bilinmektedir (Aresu et al., 2009). Çalışmada tekir ırkı kedilerin fazla olması, bu ırkın hastalığa predispoze olması değil, ülkemizde bu ırkın daha çok beslenmesi ve tercih edilmesi dolayısı ile olduğu kanaatindeyiz. Çalışmaya dahil edilen kedi sayısının kronik böbrek yetmezliğinde cinsiyet ve ırk predispozisyonu hakkında bir veri ortaya koymak için yeterli olmaması nedeniyle bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen kedilerde en sık karşılaşılan klinik bulgunun iştahsızlık olduğu, bunu sırasıyla kilo kaybı, poliüri ve polidipsinin izlendiği belirlendi. Literatür çalışmaları sonucunda KBY'de en sık görülen klinik belirti hasta hayvanların %50'sinde görülen kusma iken, sık görülen diğer belirtiler ise hasta hayvanların %43'ünde görülen poliüri ve poldipsi ile %39'unda görülen iştahta azalma veya iştahsızlıktır (O'Neill et al., 2013). Böbrek yetmezliğinin semptomları farklı çalışmalarda farklı yüzdelere gösterse de kilo kaybı, polidipsi ve poliüri belirlenen makro klinik bulgulardır. Glomerüler filtrasyonun bozulması sonucunda

üremik toksinlerin uzaklaştırılamaması, gastrointestinal sistemde meydana gelen gastroenteritis sonucunda şekillenen malabsorbsiyon ve malnutrisyon kilo kaybının en önemli nedenidir. Ayrıca renal hipertansiyon ve glomerulonefritis sonucunda makromoleküllerin geri emilememesi ile birlikte şekillenen sıvı kaybı poliüri ve polidipsiyi meydana getirir ki, bu durum renal yetmezlik olgularındaki asit baz dengesizliklerinin temelini oluşturur.

Üremik toksinlerin KBY olgularında yeterince uzaklaştırılamaması nedeniyle gastrointestinal sistemde üremik toksinlerin üretiminin azaltılması amacıyla hem insan hem de hayvan diyetlerinde probiyotiklerin kullanımının önemi gittikçe artmıştır. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri ise mikrobiyotada en çok bulunan ve üzerinde en çok çalışılan ve kullanılan bakterilerdir (Marshall-Jones et al., 2006; Wilkins and Sequoia, 2017). Ayrıca kedilerde laktobasiller ve bifidobakterlerin birçok olumlu metabolik etkileri ortaya konulmuştur. Marshall-Jones et al. (2006), yaptığı çalışmalarda *L. acidophilus* DSM13241 takviyesinin kedilerde metabolik hastalıklara karşı immunitiyi artırabileceğini kanıtlamıştır. Bunun yanı sıra De Vrese vd. (2008), *L. acidophilus*'un bağırsaklarda patojen kolonizasyonunu engellediğini belirtmiştir. Buna benzer şekilde *Bifidobacterium* türlerinin mikrobiyota modülasyonu yoluyla özellikle *E. coli* ve *Salmonella* türlerinin patojen kolonizasyonu azalttığı ve immun sistemi güçlendirdiği ortaya konulmuştur (Fukuda et al., 2011; Silva et al., 2004). Çalışmada kullanılan *L. acidophilus* ve *B. longum* bakterilerinin kronik böbrek yetmezlikli kedilerin bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde kullanılabileceği ve sistemik üremik toksinlerin azaltılması üzerine konvansiyonel tedaviye pozitif bir katkısı olduğu ortaya konuldu (Vrese and Schrezenmeir, 2008).

Ek olarak, prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek organizmanın sağlığını iyileştirmeye katkıda bulunan gıda bileşenleridir ve özellikle inülinin laktobasiller ve bifidobakterler olmak üzere mikrobiyotanın diğer üyelerine de pozitif etkilerinin yanı sıra kısa zincirli yağ asit üretimini artırdığı çalışmalarla ortaya konulmuştur (Loh et al., 2006; Ramirez-Farias et al., 2008). Bu yüzden çalışmamızda probiyotik formülasyonuna prebiyotik ilavesinin bakteri kolonizasyonunu artırarak etkilerini arttırması amacıyla formülasyona inülin eklendi.

Rishniw vd. (2011), azotemili kedilerde yaptıkları çalışmada probiyotik uygulamasında preparatın mamanın üstüne toz halinde dökülerek uygulanmasının

özellikle Bifidobakter türlerinin mide asidinden etkilendiği için bakterilerin etkisinin kaybolduğunu ve azotemiye azaltmada başarısız olduğunu ortaya koymuşlardır . Bu sebeple çalışmada kullanılan sinbiyotik formülasyonunun mide asidinden etkilenmemesi ve bakteri kolonizasyonunun artırılması amacıyla enkapsüle edilmesi ve enterik kapsüller içerisinde hazırlanarak etkinliğinin azalmasının önüne geçilmesi ve biyoyararlanımının artırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, probiyotik bakterilerin enterik kapsüller içinde uygulanmasının çalışma grubundaki tedavi başarısının altında yatan önemli bir neden olduğunu düşünmekteyiz.

Böbrek yetmezliğinde sonucunda vücuttan uzaklaştırılamayan üremik toksinler, düşük proteinli bir diyetle elimine edilemediğinden, sinbiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasını modelleyerek amino asitlerin, tabi ki özellikle triptofanın indoksil sülfata dönüşümünü azaltmaktadır (Koppe et al., 2015). İnsanlarda Laktobasillus, Bifidobakter ve inulinden oluşan sinbiyotik formülasyonlarının indoksil sülfat üzerine etkileri daha önce çalışılmış ve sinbiyotik kullanımının triptofanı sentezleyen *E. Coli* kolonilerini baskılayarak hem başta indoksil sülfat seviyesi olmak üzere diğer üremik toksinlerin azalmasına katkı sağladığı, hem de glomerüler filtrasyonu oranını artırdığı ortaya konmuştur (Borges et al., 2018; Cosola et al., 2021; Mitrović et al., 2022). Fakat literatür çalışmalarında kedi ve köpeklerde sinbiyotiklerin indoksil sülfat seviyeleri üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmada, kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde sinbiyotik kullanımının serum indoksil sülfat seviyesini düşürdüğü ilk kez ortaya konmuştur.

Kedi ve köpeklerde böbrek yetmezliğinde İS'ın önemli ölçüde arttığı ve İS konsantrasyonunun serum üre nitrojen (BUN), serum kreatinin ve serum fosfor konsantrasyonları ile önemli ölçüde korelasyona sahip olduğu ve ayrıca mevcut sonuçlar ışığında İS'ın böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan önemli bir üremik toksin olduğu belirtilmiştir (Cheng et al., 2015). İnsanlarda kronik böbrek yetmezliklerinde İS'ın yanı sıra p-creasol'ün de arttığı ve metabolik olarak zararlı etkileri ortaya konulsa da (Wu et al., 2011), Summers vd. (2019), kedilerde böbrek yetmezliğinde p-creasol seviyelerinin sağlıklı kedilerle bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Bu bilgiler ışığında tez çalışmamızda p-creasol seviyelerinin değerlendirilmesi yapılmamıştır ve ayrıca böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede BUN ve creatin seviyelerinin yanı sıra IRIS in değerlendirme kriteri olan SDMA'nın

ve önemi belirtilen indoksil sülfatın da ek olarak değerlendirilmesiyle tam bir değerlendirme sağlanmıştır.

Chen (2018), indoksil sülfatın kedilerde KBY'nin ilerlemesinde etkili olduğu ve aynı zamanda hastalığın sınıflandırılmasında ve ilerlemesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Aynı çalışma artan indoksil sülfatın sadece böbrek fonksiyonunun kaybına bağlı olmadığını, aynı zamanda böbrek fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunan bir faktör olduğunu ve ayrıca kedilerde progresyonu etkilediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda İS düzeyinin sinbiyotik uygulaması sonucunda, sinbiyotik uygulanmayan gruba göre anlamlı derecede düşmüş olması kronik böbrek yetmezlikli kedilerde böbrek üzerindeki yükün azaltılması, üremik toksin kaynaklı yıkımlanmanın önlenmesi amacıyla kullanılabileceği, *L. acidophilus* ve *B. longum* bakterilerinin 30 gün süre ile oral uygulanması sonrasında klinik ve laboratuvar sonuçlarının anlamlı derecede azalmış olması dolayısı ile prebiyotik ve probiyotik kombinasyonlarının bu hastalığında tedavisinde önemli bir yer tuttuğunun göstergesidir.

Kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde serum biyokimyasal parametrelere bakıldığında Summers vd (2022),'ın yaptığı çalışmada böbrek yetmezlikli kedilerde kreatinin seviyesi 176-327 um/litre iken Elliot ve Barber (1998), kreatinini 229-909 um/litre aralığında Mcleland vd (2015), 187-723 umol/litre aralığında belirlemişlerdir (Elliott and Barber, 1998; McLeland et al., 2015; Summers et al., 2022). Bu çalışmalarla paralellik göstermekle beraber tez çalışmamızda Grup1 için 0. Gün kreatinin ortalaması 333,158 umol/litre; grup 2 için ise 300,14 umol/litre olarak ölçülürken 30. gün kreatinin seviyeleri ise Grup1'de 233,324 umol/litre Grup 'de ise 347,93 umol/litre olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre 0. günde grup 2'nin kreatin seviyesi grup 1'e göre daha düşük olmasına rağmen, Grup 1'in kreatinin seviyesi azalma eğilimi gösterirken Grup 2'nin kreatinin seviyesi artış göstererek 30. Günde Grup 1'in kreatinin seviyesi grup 2'ye göre daha düşük çıkmıştır. Aynı çalışmalardan Elliot ve Barber (1998), BUN seviyesini 27,2-77,3 mmol/l, Summers vd (2022), ise 24-117 mg/dl arasında rapor etmişlerdir. Bu iki çalışma bizim çalışmamızdan farklı olarak kan üre seviyesi yerine BUN değerlendirmişlerdir (kan üre düzeyi: BUN x 2.14). Bizim tez çalışmamızda 0.gün üre seviyesinin ortalaması

Grup 1’de 231,457 mmol/l grup 2 de ise 145,915 mmol/l olarak kaydedilirken 30. günde Grup 1’de 96,151 mmol/l ve Grup2’de 189,741 mmol/l olarak ölçüldü. Yukarıda açıklanan kreatinin seviyesiyle benzer olarak üre seviyesi de 0. günlerde grup 1 için grup 2’ye kıyasla daha yüksek iken 30. günde grup 2’nin üre seviyesi ile kıyaslandığında daha düşük çıkmıştır. Konvansiyonel tedavi uygulaması ile KBY’li kedilerin serum BUN ve kreatinin düzeylerinde artış olduğu bu durumun hastalığın belirli bir noktadan sonra böbrek fonksiyonlarında geri dönüşün şekillenmediği ve progresif bir seyir aldığını göstermekle birlikte, oral sinbiyotik uygulanan grupta bu üremik toksinlerin düzeylerinde zamanla bir azalmanın olduğu, bu durumun gastrointestinal sistemde üretilen üremik toksinlerin yükünün azaltılması sonucu böbrek üzerindeki baskının ve yıkımlanmanın azalması sonucunda glomerüler filtrasyona katkı sağladığı ve normostazisin sağlandığı kanısı oluşturmıştır.

Daha önce veteriner hekimlikte kronik böbrek yetmezliğinde probiyotik bakterilerin etkilerinin kullanıldığı birkaç çalışma vardır (Lippi et al., 2017; McCain et al., 2011; Palmquist, 2005; Thakur et al., 2021).

Lippi vd. (2017), 30 köpek üzerinde *Lactobacillus* ailesinden 4 bakteri (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, ve *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*), *Bifidobacterium* ailesinden 3 bakteri *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, ve *B. infantis*) ve *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* olmak üzere 8 bakteriden oluşan VSL#3® adlı ticari preparatı, $112-225 \times 10^9$ /10 kg olacak şekilde 2 ay boyunca kullanarak glomerüler filtrasyonu, üre, kreatinin ve fosfor seviyelerini izlemiş, 2 ay sonunda kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda GFR’de artış görülürken üre ve fosforda düşüş izlenmiş, kreatinin seviyelerinde ise bir değişme görülmemiştir.

Çalışmamızda Lippi vd. (2017), çalışmasında kullanılan dozdan daha düşük dozda bakteri kullanılmasına rağmen ölçülen üremik toksin seviyelerinde bir düşüş elde edilmiştir. Bu verilerin, mevcut çalışmada kullanılan *L. acidophilus* ve *B. longum* enkapsüle edilmesinden dolayı bakterilerin mide asidinden etkilenmemesine ve buna bağlı olarak kolonizasyon yeteneğinin artmasına bağlı elde edildiği düşünülmektedir.

Thakur vd. (2021), köpeklerde, McCain vd. (2011), yabani kedilerde, Palmquist (2005) ise evcil kedilerde *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus*

acidophilus, *Bifidobacterium longum* bakterileri kullanarak üre ve kreatinin seviyelerini değerlendirmiştir. Palmquist (2005), ve McCain vd. (2011)'ın yaptığı çalışmalarda kullanılan bakteri sayısı 5×10^9 'ar mevcut tez çalışması ile benzer şekilde 5×10^9 bakteridir. Thakur vd. (2021), ise çalışmalarında kullandığı bakteri sayısını belirtmemiştir.

İnsanlarda böbrek fonksiyonları glomerüler filtrasyon hızına göre değerlendirilse de kedi ve köpeklerde IRIS'e göre yapılmaktadır (Cheng et al., 2015) ve bu sebeple çalışmada glomerüler filtrasyon hızı ölçülmemiştir. Thakur vd. (2021), kronik böbrek yetmezliği tanısı almış altı köpek üzerinde sinbiyotik formülasyonu uygulayarak 0, 7, 14, 21. ve 28. günlerde BUN, kreatinin ve fosforu değerlendirmiştir. Bütün değerlerde 0. günden itibaren periyodik olarak bir düşüş görülürken, en çok düşüş görülen parametreler üre ve kreatinindir. Tedavi başlangıcında BUN ortalaması $67,85 \pm 6,94$ mg/dl'den 28. günde $30,51 \pm 4,16$ mg/dl'e gerilemiş olup kreatinin ortalamaları ise 0. gün $5,01 \pm 0,44$ mg/dl'den 28. günde $2,91 \pm 0,48$ mg/dl'e kadar gerilemiştir. Bu çalışmada kontrol grubu kullanılmadığı için probiyotik bakterilerin tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada *L. acidophilus* ve *B. longum* bakterileri ilk defa kontrol grubunun yer aldığı bir araştırmada değerlendirilmiş, kedilerin kronik böbrek yetmezliği olgularında klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tamamında konvansiyonel tedavinin yanında ek olarak katkı sağladığı belirlenmiştir.

McCain vd. (2011), on beş yabancı kedide ve Palmquist (2005), ise 8 evcil kedide probiyotik kullanarak, kan üre ve kreatinin seviyelerinde anlamlı düşüşler gözlemlemişlerdir. McCain vd. (2011), yabancı kedilerde 0. Gün 2. Ay ve 6. ayda BUN ve kreatinin değerlerinin ölçümünü yapmıştır ve sonuçlara göre 0. gün kreatinin değeri 3,6 mg/dl iken 6. ay kreatinin değeri düşüş gösterip 3,04 mg/dl'ye inmiştir. BUN değerine bakıldığında ise 0. gün 48 mg/dl olarak ölçülen BUN ortalama değeri, 6. ayda 42 mg/dl'ye düşmüştür. Palmquist (2005), ise 0. gün 30. gün ve 60. günde kreatinin ve BUN seviyesini değerlendirmişlerdir ve çalışmadaki her hayvanda 30. ve 60. günde hem üre hem kreatinin seviyelerinde düşüş gözlemişlerdir. Bununla beraber belirtilen çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece üre ve kreatinin seviyeleri değerlendirilmiş fakat, SDMA ve indoksil sülfat seviyeleri değerlendirilmemiştir. Mevcut çalışmada, diğer araştırmalar ile uyumlu olarak *L. acidophilus* ve *B. longum* bakterilerinin oral kullanımı ile 30.

günde üre ve kreatininde anlamlı bir düşüş sağladığı görüldü. SDMA ve IS düzeylerinde de diğer üremik toksinlerle korele bir şekilde düşüş olduğu belirlendi.

Arjininin metilasyon yan ürünü olan SDMA dış etkenlerden diğer üremik toksinlere göre çok az etkilendiği için son yıllarda böbrek hasarı ve GFR üzerinde hassas bir biyobelirteç olarak gösterilmektedir ve 2015 yılında IRIS tarafından kedi ve köpeklerde kronik böbrek yetmezliği sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır. Bu kapsamda, 18 ug/ml'nin üzerindeki seviyeler böbrek yetmezliği referansı olarak değerlendirilmiştir (Iris 2019). Hall vd. (2014)'ın yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezlikli kedilerde SDMA seviyeleri 15 µg/dl ile 115 µg/dl arasında değiştiğini ortaya koymuştur (Hall et al., 2014).

Mevcut çalışmada, KBY'li kedilerin tedavilerinde eklenen sinbiyotiklerin etkinliği ilk defa SDMA ile monitorize edilmiş, çalışma başlangıcında serum SDMA seviyesi çalışma grubunda daha yüksek ölçülmüş olmasına rağmen 30. günde sadece konvansiyonel tedavinin uygulandığı gruptan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Grup 2'de ise tedavinin 2. haftasına kadar SDMA düzeylerinde bir artış olduğu, bunun nedeni ise böbrek üzerindeki negatif etkinin tedaviye rağmen devam ettiği, 15. günden sonra sıvı replasmanı ve asit baz dengesizliklerinin düzenlenmesi sonrasında SDMA düzeyinin düşme eğilimi gösterdiği belirlenmiştir.

Sağlıklı kedilerde malondialdehit seviyelerini belirlemek için yapılan bir çalışmada erkek kedilerde normal malondialdehit seviyesi ortalama $2,31 \pm 0,37$ µmol/mL ; dişilerde ise ortalama olarak $1,95 \pm 0,33$ µmol/mL olarak ölçülmüştür (Todorova et al., 2005). Farklı hastalık durumlarındaki malondialdehit seviyesini değerlendiren çalışmalarda ise Valle vd. (2019), kronik böbrek yetmezlikli 22 kedi üzerinde yaptığı çalışmada malondialdehit seviyesini 17,45-45 nmol/ml seviyelerinde bulmuşlardır . Bir başka çalışmada ise Kayar vd. (2015), ise Feline Corona seropozitif kedilerde malondialdehit seviyelerinin benzer şekilde yüksek ve ortalama olarak 37,7 nm/ml ölçmüşlerdir. Çalışmamızda Grup 1'in 0. gün Malondialdehit seviyesi ortalaması $11,10 \pm 8,96$ µmol/mL iken günler arası değişimlere bakıldığında düşme eğilimi seyrederek 30. Günde $6,83 \pm 4,42$ µmol/mL olarak ölçülmüştür. Grup 2 için ise 0. Günde ortalama $5,85 \pm 1,55$ µmol/mL iken sabit bir seyir göstererek 30. Günde $6,84 \pm 2,04$ µmol/mL olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda elde edilen verilerin referans değerlerinin üzerinde olması böbrek

yetmezliği durumlarında oksidatif strese bağılı olarak malondialdehit seviyelerinin yükseldiğini ortaya koymaktadır.

Beklendiği üzere, çalışmaya dahil edilen iki gruptaki kedilerin hepsinde hiperfosfatemi izlendi. Tedavi sürecinde, 15. ve 30. gün değerlerine bakıldığında iki gruptaki hayvanlarda da fosforda anlamlı düşüş gözlemlendi. Bu düşüş diyet fosforunu kısıtlamanın yanında tedavide kullanılan kalsiyum karbonat ve kitosanın fosfor bağlama kapasitesine bağılıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde en sık görülen semptomlardan olan hiperfosfatemi (Kidder and Chew, 2009) sağaltımında diyetin ve fosfor bağlayıcıların önemli bir faktör olduğu ortaya bilinmektedir.

Geraldes vd 2020 yaptıkları çalışmada köpeklerde hemodiyalizin etkileri değerlendirilen bir çalışmada kronik böbrek yetmezliklerinde RBC'i $3,73-4,11 \times 10^{12}$ /L aralıklarında; HCT'i %25,7- %30,4 aralıklarında; hemoglobini 9,27 -10,29 g/dl aralıklarında bulmuşlardır ve tedavi sonucunda parametrelerde bir iyileşme gözlenmediğini belirtmişlerdir. Roşca vd (2022) ise 6 kronik böbrek yetmezlikli kedide RBC'i $2,82-4,66 \times 10^{12}$ /L aralığında; hemoglobini 8,4-10,3 aralığında, HCT'i %18-%39 aralığında; MCV değerini 44,9-50 fL aralığında WBC değerini ise 5,7-17,2 10^9 /L aralığında bulmuşlardır . Çalışmamızdaki kedilerde ise bu çalışmalarla benzer şekilde WBC ortalama değerleri 9,18-12,08 10^9 /L ; RBC ortalamaları 5,5-7,36 10^{12} /L aralığında iken HCT %24,68- %32,93 ve hemoglobin ortalamaları 8,64-10,69 g/dl aralıklarında ölçülmüştür ve hem kedi hem köpeklerde kronik böbrek yetmezliğinde hematolojik parametrelerin benzer şekilde seyrettiği, aynı zamanda hemodiyaliz ve sinbiyotik uygulaması gibi farklı tedavi uygulamalarının böbrek yetmezlikli hayvanların hematolojik parametreleri üzerinde anlamlı olarak olumlu bir etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Sinbiyotik uygulamasının üremik toksin geri emiliminin azalmasını engelleyerek kanda miktarının azaltıldığını, fakat eritrosit ömrünün düşmesine bağılı olarak azalan bu hematolojik parametreleri böbrek üstü bezlerinin fonksiyonlarında iyileşme sağlayamadığı için bu hematolojik parametreler üzerinde anlamlı etkisi olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmadaki kedilerin tansiyon değerlerine bakıldığında kedilerin ortalama sistolik tansiyon değerleri her iki grupta ortalama 160 mmHg'nin altında olmasına rağmen grup bazında iki grupta da hipertansif kediler bulunmaktaydı. Hipertansif kedilerde kullanılan enalapril maleat bu kedilerin sistolik tansiyon değerlerinde azalmalara sebep olarak grupların ortalama değerlerini düşürebilmiştir. IRIS

(2022)'ye göre hipertansiyon tedavisinde hem enalapril hem de telmisartan hipertansiyon tedavisi için önerilen ajanlardır. Çalışmamızda insanlardaki çalışmalarda da hipertansiyon tedavisinde güvenilir bir şekilde kullanılan enalapril maleat kullanılmış olup ortalama sistolik tansiyon değeri her iki grupta da referans aralığa düştüğü belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre ülkemiz şartlarında diğer antihipertansif ilaçlara kıyaslandığında, ulaşılabilirliği daha fazla ve ekonomik açıdan bakıldığında daha uygun olan enalapril maleat'ın kedilerde kronik böbrek yetmezliğinde oluşan hipertansiyonun tedavisinde etkin bir şekilde kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

İki gruptaki kedilerin böbrek uzunlukları ölçümünde hem Grup 1'de hem de Grup 2'de günler arasında bir farklılık bulunamaması beklendiği üzere kronik böbrek yetmezliklerindeki organ hasarının geri dönüşümsüz ve progresif olmasına bağlı olarak organın rejenerasyon yeteneğini kaybetmesi ile ilgili olduğu ve sinbiyotik kullanımının veya herhangi başka bir tedavinin organ rejenerasyonunu sağlayamayacağından ötürü böbrek uzunluklarına etkisi olmadığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Kronik böbrek yetmezlikli kedilerde tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı bu çalışmada sinbiyotiklerin konvansiyonel tedaviye ek olarak uygulandığında üremik toksinlerin azalmasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağladığı belirlendi.

Çalışmada sinbiyotik uygulamasının kedilerde 15. günden itibaren özellikle indoksil sülfat olmak üzere diğer üremik toksinlerde düşme ve semptomlara bağlı klinik skorda düzelme gözlenmiştir.

Kronik böbrek yetmezliğinin etkin tedavisi yoktur ve güncel tedavi protokolleri semptomları azaltmanın yanı sıra yaşam kalitesi arttırmaya ve yaşam süresini mümkün olduğunca uzatmaya yönelmiştir (Sparkes et al., 2016). Yapılan çalışmalar KBY ile mikrobiyotanın ilişki içerisinde olduğunu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, üremik toksinlerin artışının, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve işlevselliğinde olumsuz etkilere ve intestinal bariyerinin bozulmasına yol açtığını ortaya koymuşlardır (Mafra et al., 2019). Bunun sonucunda ortaya çıkan disbiyozis ise enflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili olan bazı üremik toksinlerin artışına yol açmaktadır (Borges et al., 2016). Bu sebeple bu tez çalışmasında sinbiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek bu olumsuz etkilerin kısmi olarak azaltılmasına yardım edeceği ve böbrek yetmezliği tedavisine ek olarak bir fayda sağlayacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, enterik diyaliz olarak adlandırılan bu tedavi uygulamasının konvansiyonel tedaviye kıyasla klinik iyileşmede daha etkili olduğu ve yaşam süresinin uzamasına ve kalitesinin artmasına katkı sağladığı ortaya konulmuştur. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği gibi geri dönüşümsüz ve dramatik klinik seyir ile ilerleyen bir hastalıkta, yaşam kalitesini arttırmak birincil öncelik haline gelmektedir. Çalışmada başlangıçta bazı vakaların son derece olumsuz klinik durum arz etmelerine rağmen, sinbiyotik kullanımı ile klinik durumlarında ciddi düzelmeler gözlenmiş ve yaşam kalitesinin önemli ölçüde arttığı izlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında sinbiyotik kullanımına bağlı mikrobiyota modülasyonunun güncel ve gelecekte ümit vaat eden tedaviye ek bir yöntem olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Adijiang, A., Goto, S., Uramoto, S., Nishijima, F., Niwa, T. (2008). Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 23(6). 1892-1901.
- Ahmed, M. S. E., Abed, M., Voelkl, J., Lang, F. (2013). Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC nephrology*. 14(1). 1-7.
- Aresu, L., Zanatta, R., Pregel, P., Caliri, D., Tursi, M., Valenza, F., Tarducci, A. (2009). Bilateral juvenile renal dysplasia in a Norwegian Forest Cat. *Journal of feline medicine and surgery*. 11(4). 326-329.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473(7346). 174-180.
- Atlas, S. A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy*. 13(8 Supp B). 9-20.
- Bailiff, N. L., Westropp, J. L., Nelson, R. W., Sykes, J. E., Owens, S. D., Kass, P. H. (2008). Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary clinical pathology*. 37(3). 317-322.
- Baillon, M.-L. A., Marshall-Jones, Z. V., Butterwick, R. F. (2004). Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain DSM13241 in healthy adult dogs. *American journal of veterinary research*. 65(3). 338-343.
- Barreto, F. C., Barreto, D. V., Liabeuf, S., Meert, N., Glorieux, G., Temmar, M., Choukroun, G., Vanholder, R., Massy, Z. A., Group, E. U. T. W. (2009). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 4(10). 1551-1558.
- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 42(4). 669-692.
- Bedford, M. T., Richard, S. (2005). Arginine methylation: an emerging regulator of protein function. *Molecular cell*. 18(3). 263-272.
- Bellasi, A., Kooienga, L., Block, G. A. (2006). Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodialysis International*. 10(3). 225-234.
- Berndt, T., Kumar, R. (2007). Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu. Rev. Physiol*. 69. 341-359.

- Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., Cao, D.-Y., Bernstein, E. A., Shen, X. Z. (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Nephrology*. 14(5). 325-336.
- Biagi, G., Cipollini, I., Pompei, A., Zaghini, G., Matteuzzi, D. (2007). Effect of a *Lactobacillus animalis* strain on composition and metabolism of the intestinal microflora in adult dogs. *Veterinary microbiology*. 124(1-2). 160-165.
- Bijsmans, E., Jepson, R., Chang, Y.-M., Syme, H., Elliott, J. (2015). Changes in systolic blood pressure over time in healthy cats and cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 29(3). 855-861.
- Boelaert, J., Lynen, F., Glorieux, G., Eloit, S., Van Landschoot, M., Waterloos, M. A., Sandra, P., Vanholder, R. (2013). A novel UPLC-MS-MS method for simultaneous determination of seven uremic retention toxins with cardiovascular relevance in chronic kidney disease patients. *Anal Bioanal Chem*. 405(6). 1937-1947.
- Borges, N. A., Barros, A. F., Nakao, L. S., Dolenga, C. J., Fouque, D., Mafra, D. (2016). Protein-bound uremic toxins from gut microbiota and inflammatory markers in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*. 26(6). 396-400.
- Borges, N. A., Carmo, F. L., Stockler-Pinto, M. B., de Brito, J. S., Dolenga, C. J., Ferreira, D. C., Nakao, L. S., Rosado, A., Fouque, D., Mafra, D. (2018). Probiotic supplementation in chronic kidney disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Renal Nutrition*. 28(1). 28-36.
- Brown, C., Elliott, J., Schmiedt, C., Brown, S. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Veterinary pathology*. 53(2). 309-326.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliott, J., Henik, R., Labato, M. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 21(3). 542-558.
- Capen, C. C. (2001). Overview of structural and functional lesions in endocrine organs of animals. *Toxicologic pathology*. 29(1). 8-33.
- Ceconi, C., Boraso, A., Cargnoni, A., Ferrari, R. (2003). Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact? *Archives of biochemistry and biophysics*. 420(2). 217-221.
- Chakrabarti, S., Syme, H., Brown, C., Elliott, J. (2013). Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Veterinary pathology*. 50(1). 147-155.

- Chalhoub, S., Langston, C. E., Eatroff, A. (2011). Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 13(9). 629-640.
- Chen, C., Chou, C., Tsai, P., Lee, Y. (2018). Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary Journal*. 232. 33-39.
- Chen, H., Dunaevich, A., Apfelbaum, N., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of veterinary internal medicine*. 34(4). 1496-1506.
- Chen, L., Zhang, S., Wu, S., Ren, Z., Liu, G., Wu, J. (2021). Synergistic Protective Effect of Konjac Mannan Oligosaccharides and *Bacillus subtilis* on Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Caco-2 Cell Model and Mice Model of Lipopolysaccharide Stimulation. *Frontiers in immunology*. 12. 696148.
- Cheng, F., Hsieh, M., Chou, C., Hsu, W., Lee, Y. (2015). Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. *The Veterinary Journal*. 205(3). 399-403.
- Cosola, C., Rocchetti, M. T., di Bari, I., Acquaviva, P. M., Maranzano, V., Corciulo, S., Di Ciaula, A., Di Palo, D. M., La Forgia, F. M., Fontana, S. (2021). An innovative synbiotic formulation decreases free serum indoxyl sulfate, small intestine permeability and ameliorates gastrointestinal symptoms in a randomized pilot trial in stage IIIb-IV CKD patients. *Toxins*. 13(5). 334.
- Del Rio, D., Stewart, A. J., Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 15(4). 316-328.
- DiBartola, S., Rutgers, H., Zack, P., Tarr, M. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 190(9). 1196-1202.
- DiBartola, S. P., Willard, M. D. (2006). Disorders of phosphorus: hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 3.
- Dixon, J., Lane, K., Dalton, R., MacPhee, I., Philips, B. (2013). Symmetrical dimethylarginine is a more sensitive biomarker of renal dysfunction than creatinine. *Critical Care*. 17(2). 1-200.
- Dou, L., Bertrand, E., Cerini, C., Faure, V., Sampol, J., Vanholder, R., Berland, Y., Brunet, P. (2004). The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney international*. 65(2). 442-451.

- Drummond, G. R., Vinh, A., Guzik, T. J., Sobey, C. G. (2019). Immune mechanisms of hypertension. *Nature Reviews Immunology*. 19(8). 517-532.
- Duranton, F., Cohen, G., De Smet, R., Rodriguez, M., Jankowski, J., Vanholder, R., Argiles, A. (2012). Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *Journal of the American Society of Nephrology*. 23(7). 1258-1270.
- Eddy, A. A. (2014). Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis. *Kidney international supplements*. 4(1). 2-8.
- Elliott, J., Barber, P. (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*. 39(2). 78-85.
- Elliott, J., Rawlings, J., Markwell, P., Barber, P. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice*. 41(6). 235-242.
- Evenepoel, P., Meijers, B. K., Bammens, B. R., Verbeke, K. (2009). Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney international*. 76. S12-S19.
- Fenton, R. A., Knepper, M. A. (2007). Urea and renal function in the 21st century: insights from knockout mice. *Journal of the American Society of Nephrology*. 18(3). 679-688.
- Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Suzuki, T. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 469(7331). 543-547.
- Fusi, E., Rizzi, R., Polli, M., Cannas, S., Giardini, A., Bruni, N., Marelli, S. P. (2019). Effects of *Lactobacillus acidophilus* D2/CSL (CECT 4529) supplementation on healthy cat performance. *Veterinary Record Open*. 6(1). e000368.
- Gabor, L., Canfield, P., Malik, R. (2000). Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal*. 78(7). 456-461.
- Gelasco, A. K., Raymond, J. R. (2006). Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*.
- Greene, J. P., Lefebvre, S. L., Wang, M., Yang, M., Lund, E. M., Polzin, D. J. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 244(3). 320-327.

- Gryp, T., Vanholder, R., Vaneechoutte, M., Glorieux, G. (2017). p-Cresyl sulfate. *Toxins*. 9(2). 52.
- Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 28(6). 1676-1683.
- Harris, R. C., Neilson, E. G. (2006). Toward a unified theory of renal progression. *Annu. Rev. Med.* 57. 365-380.
- Hughes, K., Slater, M., Geller, S., Burkholder, W., Fitzgerald, C. (2002). Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats. *Preventive Veterinary Medicine*. 55(1). 1-15.
- Ito, S., Higuchi, Y., Yagi, Y., Nishijima, F., Yamato, H., Ishii, H., Osaka, M., Yoshida, M. (2013). Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *Journal of leukocyte biology*. 93(6). 837-845.
- Jepson, E. R. (2011). Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. *Journal of feline medicine and surgery*. 13(1). 25-34.
- Jepson, R. E. (2016). Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 46(6). 1015-1048.
- Jerez-Morales, A., Merino, J. S., Díaz-Castillo, S. T., Smith, C. T., Fuentealba, J., Bernasconi, H., Echeverría, G., García-Cancino, A. (2021). The Administration of the Synbiotic *Lactobacillus bulgaricus* 6c3 Strain, Inulin and Fructooligosaccharide Decreases the Concentrations of Indoxyl Sulfate and Kidney Damage in a Rat Model. *Toxins*. 13(3). 192.
- Kailasapathy, K., Chin, J. (2000). Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunology and cell biology*. 78(1). 80-88.
- Kakimoto, Y., Akazawa, S. (1970). Isolation and identification of NG, NG-and NG, N'-G-dimethylarginine, Nε-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-δ-hydroxylysine from human urine. *Journal of Biological Chemistry*. 245(21). 5751-5758.
- Kawakami, T., Inagi, R., Wada, T., Tanaka, T., Fujita, T., Nangaku, M. (2010). Indoxyl sulfate inhibits proliferation of human proximal tubular cells via endoplasmic reticulum stress. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 299(3). F568-F576.

- Kayar, A., Dokuzeylül, B., KANDEMİR, F., KIRBAŞ, A., Bayrakal, A., Or, M. (2015). Total oxidant and antioxidant capacities, nitric oxide and malondialdehyde levels in cats seropositive for the feline coronavirus. *Veterinarni Medicina*. 60(5).
- Kidder, A. C., Chew, D. (2009). Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there? *Journal of feline medicine and surgery*. 11(11). 913-924.
- King, J. N., Gunn-Moore, D. A., Tasker, S., Gleadhill, A., Strehlau, G. (2006). Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 20(5). 1054-1064.
- King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. A., Strehlau, G. (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 21(5). 906-916.
- Kiran, M. D., Gharat, P., Vakharia, M., Ranganathan, N. (2019). Specific probiotics for chronic kidney disease: A review. *Indian Pract*. 72. 29-40.
- Koppe, L., Mafra, D., Fouque, D. (2015). Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney international*. 88(5). 958-966.
- Kramann, R., DiRocco, D. P., Maarouf, O. H., Humphreys, B. D. (2013). Matrix-producing cells in chronic kidney disease: origin, regulation, and activation. *Current pathobiology reports*. 1(4). 301-311.
- Kyles, A. E., Hardie, E. M., Wooden, B. G., Adin, C. A., Stone, E. A., Gregory, C. R., Mathews, K. G., Cowgill, L. D., Vaden, S., Nyland, T. G. (2005a). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 226(6). 932-936.
- Kyles, A. E., Hardie, E. M., Wooden, B. G., Adin, C. A., Stone, E. A., Gregory, C. R., Mathews, K. G., Cowgill, L. D., Vaden, S., Nyland, T. G. (2005b). Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 226(6). 937-944.
- Laghlam, D., Jozwiak, M., Nguyen, L. S. (2021). Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Immunomodulation: A State-of-the-Art Review. *Cells*. 10(7). 1767.
- Lawler, D. F., Evans, R. H., Chase, K., Ellersieck, M., Li, Q., Larson, B. T., Satyaraj, E., Heininger, K. (2006). The aging feline kidney: a model mortality antagonist? *Journal of feline medicine and surgery*. 8(6). 363-371.
- Lees, G. E. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 34(4). 867-885.

- Li, G., Chen, Y., Hu, H., Liu, L., Hu, X., Wang, J., Shi, W., Yin, D. (2012). Association between age-related decline of kidney function and plasma malondialdehyde. *Rejuvenation research*. 15(3). 257-264.
- Lin, C. J., Chen, H. H., Pan, C. F., Chuang, C. K., Wang, T. J., Sun, F. J., Wu, C. J. (2011). p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 25(3). 191-197.
- Lippi, I., Perondi, F., Ceccherini, G., Marchetti, V., Guidi, G. (2017). Effects of probiotic VSL# 3 on glomerular filtration rate in dogs affected by chronic kidney disease: A pilot study. *The Canadian veterinary journal*. 58(12). 1301.
- Liu, J., Zhou, Y., Liu, Y., Li, L., Chen, Y., Liu, Y., Feng, Y., Yosypiv, I. V., Song, R., Peng, H. (2019). (Pro) renin receptor regulates lung development via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 317(2). L202-L211.
- Loh, G., Eberhard, M., Brunner, R. M., Hennig, U., Kuhla, S., Kleessen, B., Metges, C. C. (2006). Inulin alters the intestinal microbiota and short-chain fatty acid concentrations in growing pigs regardless of their basal diet. *The Journal of nutrition*. 136(5). 1198-1202.
- Mafra, D., Borges, N., Alvarenga, L., Esgalhado, M., Cardozo, L., Lindholm, B., Stenvinkel, P. (2019). Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease. *Nutrients*. 11(3). 496.
- Marino, C. L., Lascelles, B. D. X., Vaden, S. L., Gruen, M. E., Marks, S. L. (2014). Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of feline medicine and surgery*. 16(6). 465-472.
- Marshall-Jones, Z. V., Baillon, M.-L. A., Croft, J. M., Butterwick, R. F. (2006). Effects of *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 as a probiotic in healthy adult cats. *American journal of veterinary research*. 67(6). 1005-1012.
- McCain, S., Allender, M. C., Schumacher, J., Ramsay, E. (2011). The effects of a probiotic on blood urea nitrogen and creatinine concentrations in large felids. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 42(3). 426-429.
- McLeland, S., Cianciolo, R. E., Duncan, C., Quimby, J. (2015). A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary pathology*. 52(3). 524-534.
- Meijers, B. K., De Preter, V., Verbeke, K., Vanrenterghem, Y., Evenepoel, P. (2010). p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the

prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 25(1). 219-224.

Melk, A., Kittikowit, W., Sandhu, I., Halloran, K. M., Grimm, P., Schmidt, B. M., Halloran, P. F. (2003). Cell senescence in rat kidneys in vivo increases with growth and age despite lack of telomere shortening. *Kidney international*. 63(6). 2134-2143.

Mitrović, M., Stanković-Popović, V., Tolinački, M., Golić, N., Bajić, S. S., Veljović, K., Nastasijević, B., Soldatović, I., Svorcan, P., Dimković, N. (2022). The impact of synbiotic treatment on the levels of gut-derived uremic toxins, inflammation, and gut microbiome of chronic kidney disease patients-A randomized trial. *Journal of Renal Nutrition*.

Miyazaki, T., Ise, M., Hirata, M., Endo, K., Ito, Y., Seo, H., Niwa, T. (1997). Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor- β 1 and progression of renal failure. *Kidney International Supplement*(63).

Monaghan, K., Nolan, B., Labato, M. (2012). Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *Journal of feline medicine and surgery*. 14(11). 775-784.

Motojima, M., Hosokawa, A., Yamato, H., Muraki, T., Yoshioka, T. (2003). Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney international*. 63(5). 1671-1680.

Mozar, A., Louvet, L., Godin, C., Mentaverri, R., Brazier, M., Kamel, S., Massy, Z. A. (2012). Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 27(6). 2176-2181.

Muteliefu, G., Enomoto, A., Jiang, P., Takahashi, M., Niwa, T. (2009). Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 24(7). 2051-2058.

Nagami, G. T., Hamm, L. L. (2017). Regulation of acid-base balance in chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 24(5). 274-279.

Nallu, A., Sharma, S., Ramezani, A., Muralidharan, J., Raj, D. (2017). Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Translational Research*. 179. 24-37.

Nangaku, M. (2006). Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 17(1). 17-25.

- Nehme, A., Zouein, F. A., Deris Zayeri, Z., Zibara, K. (2019). An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *Journal of cardiovascular development and disease*. 6(2). 14.
- Neiryneck, N., Vanholder, R., Schepers, E., Eloot, S., Pletinck, A., Glorieux, G. (2013). An update on uremic toxins. *International urology and nephrology*. 45(1). 139-150.
- Nelson, J. (2021). Feline chronic kidney disease: Pathophysiology and diagnosis.
- Nii-Kono, T., Iwasaki, Y., Uchida, M., Fujieda, A., Hosokawa, A., Motojima, M., Yamato, H., Kurokawa, K., Fukagawa, M. (2007). Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney international*. 71(8). 738-743.
- Niwa, T., Shimizu, H. (2012). Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *Journal of Renal Nutrition*. 22(1). 102-106.
- O'Neill, D., Elliott, J., Church, D., McGreevy, P., Thomson, P., Brodbelt, D. (2013). Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *Journal of veterinary internal medicine*. 27(4). 814-821.
- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., Brodbelt, D. C. (2015). Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England. *Journal of feline medicine and surgery*. 17(2). 125-133.
- Paepe, D., Daminet, S. (2013). Feline CKD: Diagnosis, staging and screening—what is recommended? *Journal of feline medicine and surgery*. 15(1_suppl). 15-27.
- Palmquist, R. (2005). A Preliminary Clinical Evaluation of Kibow Biotics,® a Probiotic Agent, on Feline Azotemia. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association*.
- Poli, A., Tozon, N., Guidi, G., Pistello, M. (2012). Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses*. 4(9). 1372-1389.
- Polzin, D. J. (2011). Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 41(1). 15-30.
- Prunotto, M., Ghiggeri, G., Bruschi, M., Gabbiani, G., Lescuyer, P., Hoher, B., Chaykovska, L., Berrera, M., Moll, S. (2011). Renal fibrosis and proteomics: current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. *Journal of proteomics*. 74(10). 1855-1870.

- Quimby, J., Erickson, A., Mcleland, S., Cianciolo, R., Maranon, D., Lunn, K., Elliott, J., Lawson, J., Hess, A., Paschall, R. (2021). Renal Senescence, Telomere Shortening and Nitrosative Stress in Feline Chronic Kidney Disease. *Veterinary sciences*. 8(12). 314.
- Quimby, J. M. (2018). Appetite stimulants in chronic kidney disease. *The Veterinary Nurse*. 9(7). 366-370.
- Quimby, J. M., Brock, W. T., Moses, K., Bolotin, D., Patricelli, K. (2015). Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. *Journal of feline medicine and surgery*. 17(8). 692-697.
- Ramezani, A., Raj, D. S. (2014). The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of the American Society of Nephrology*. 25(4). 657-670.
- Ramirez-Farias, C., Slezak, K., Fuller, Z., Duncan, A., Holtrop, G., Louis, P. (2008). Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *British Journal of Nutrition*. 101(4). 541-550.
- Ranganathan, N., Patel, B. G., Ranganathan, P., Marczely, J., Dheer, R., Pechenyak, B., Dunn, S. R., Verstraete, W., Decroos, K., Mehta, R. (2006). In vitro and in vivo assessment of intrainestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *Asaio Journal*. 52(1). 70-79.
- Ratliff, B. B., Abdulmahdi, W., Pawar, R., Wolin, M. S. (2016). Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & redox signaling*. 25(3). 119-146.
- Ren, L., Lu, X., Danser, A. (2019). Revisiting the brain renin-angiotensin system—focus on novel therapies. *Current hypertension reports*. 21(4). 1-7.
- Reynolds, B., Chetboul, V., Nguyen, P., Testault, I., Concordet, D., Carlos Sampedrano, C., Elliott, J., Trehou-Sechi, E., Abadie, J., Biourge, V. (2013). Effects of dietary salt intake on renal function: a 2-year study in healthy aged cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 27(3). 507-515.
- Reynolds, B. S., Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors—what do we know? *Journal of feline medicine and surgery*. 15(1_suppl). 3-14.
- Rishniw, M., Wynn, S. G. (2011). Azodyl, a synbiotic, fails to alter azotemia in cats with chronic kidney disease when sprinkled onto food. *Journal of feline medicine and surgery*. 13(6). 405-409.
- Ritchie, L. E., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S. (2008). Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*. 66(3). 590-598.

- Rodríguez-Iturbe, B., García, G. G. (2010). The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. *Nephron Clinical Practice*. 116(2). c81-c88.
- ROȘCA, M., CRISTIAN, A. M., HUȘTEA, L., PREDA, V., SIMION, R., CODREANU, M. CASE STUDIES REGARDING THE HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CATS. *Hemoglobin (g/dL)*. 7. 9.00-15.01.
- Ross, L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 41(1). 1-14.
- Ross, L. A., Labato, M. A. (2013). Current techniques in peritoneal dialysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 23(2). 230-240.
- Sampaio-Maia, B., Simões-Silva, L., Pestana, M., Araujo, R., Soares-Silva, I. (2016). The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. *Advances in Applied Microbiology*. 96. 65-94.
- Schell, M. A., Karmirantzou, M., Snel, B., Vilanova, D., Berger, B., Pessi, G., Zwahlen, M.-C., Desiere, F., Bork, P., Delley, M. (2002). The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99(22). 14422-14427.
- Schropp, D. M., Kovacic, J. (2007). Phosphorus and phosphate metabolism in veterinary patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 17(2). 127-134.
- Shi, C.-Z., Chen, H.-Q., Liang, Y., Xia, Y., Yang, Y.-Z., Yang, J., Zhang, J.-D., Wang, S.-H., Liu, J., Qin, H.-L. (2014). Combined probiotic bacteria promotes intestinal epithelial barrier function in interleukin-10-gene-deficient mice. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 20(16). 4636.
- Silva, A., Barbosa, F., Duarte, R., Vieira, L., Arantes, R., Nicoli, J. (2004). Effect of *Bifidobacterium longum* ingestion on experimental salmonellosis in mice. *Journal of Applied Microbiology*. 97(1). 29-37.
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., Langston, C., Lefebvre, H. P., White, J., Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of feline medicine and surgery*. 18(3). 219-239.
- Stockham, S., Scott, M. (2008). Urinary system. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. 415. 94.
- Suchodolski, J. S. (2020). Dysbiosis and the Use of Pre-, Pro-and Synbiotics. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. 621-626.

- Summers, S., Quimby, J., Yao, L., Hess, A., Broeckling, C., Lappin, M. (2021). Biological variation of major gut-derived uremic toxins in the serum of healthy adult cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 35(2). 902-911.
- Summers, S. C., Quimby, J., Blake, A., Keys, D., Steiner, J. M., Suchodolski, J. (2022). Serum and Fecal Amino Acid Profiles in Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary sciences*. 9(2). 84.
- Summers, S. C., Quimby, J. M., Isaiah, A., Suchodolski, J. S., Lunghofer, P. J., Gustafson, D. L. (2019). The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 33(2). 662-669.
- Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J., Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 220(12). 1799-1804.
- Sztechman, D., Czarzasta, K., Cudnoch-Jedrzejewska, A., Szczepanska-Sadowska, E., Zera, T. (2018). Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *J Physiol Pharmacol*. 69(6).
- Taki, K., Niwa, T. (2007). Indoxyl sulfate–lowering capacity of oral sorbents affects the prognosis of kidney function and oxidative stress in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*. 17(1). 48-52.
- Tan, X., Cao, X., Zou, J., Shen, B., Zhang, X., Liu, Z., Lv, W., Teng, J., Ding, X. (2017). Indoxyl sulfate, a valuable biomarker in chronic kidney disease and dialysis. *Hemodialysis International*. 21(2). 161-167.
- Thakur, K., Dhoot, V., Bhojne, G., Upadhye, S., Somkuwar, A. (2021). Effect of probiotic on hemato-biochemical alterations in dogs with chronic kidney disease.
- Tian, N., Li, L., Ng, J. K.-C., Li, P. K.-T. (2022). The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 14(19). 4044.
- Todorova, I., Simeonova, G., Kyuchukova, D., Dinev, D., Gadjeva, V. (2005). Reference values of oxidative stress parameters (MDA, SOD, CAT) in dogs and cats. *Comparative Clinical Pathology*. 13(4). 190-194.
- Valentijn, F., Falke, L., Nguyen, T., Goldschmeding, R. (2018). Cellular senescence in the aging and diseased kidney. *Journal of cell communication and signaling*. 12(1). 69-82.

- Valle, E., Prola, L., Vergnano, D., Borghi, R., Monacelli, F., Traverso, N., Bruni, N., Bovero, A., Schiavone, A., Nery, J. (2019). Investigation of hallmarks of carbonyl stress and formation of end products in feline chronic kidney disease as markers of uraemic toxins. *Journal of feline medicine and surgery*. 21(6). 465-474.
- van Hoek, I., Daminet, S. (2009). Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *General and comparative endocrinology*. 160(3). 205-215.
- Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., Clark, W., Cohen, G., De Deyn, P. P., Deppisch, R. (2003). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international*. 63(5). 1934-1943.
- Vanholder, R., De Smet, R., Lameire, N. (2001). Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney international*. 59. S266-S270.
- Vanholder, R., Van Laecke, S., Glorieux, G. (2008). The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *Journal of nephrology*. 21(2). 146-160.
- Vaziri, N. D., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y. M., Yuan, J., DeSantis, T. Z., Ni, Z., Nguyen, T.-H., Andersen, G. L. (2013). Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney international*. 83(2). 308-315.
- Vrese, M. d., Schrezenmeir. (2008). Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Food biotechnology*. 1-66.
- White, J. D., Norris, J. M., Bosward, K. L., Fleay, R., Lauer, C., Malik, R. (2008). Persistent haematuria and proteinuria due to glomerular disease in related Abyssinian cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 10(3). 219-229.
- Wilkins, T., Sequoia, J. (2017). Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *American family physician*. 96(3). 170-178.
- Williams, T., Elliott, J., Syme, H. (2013). Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. *Journal of veterinary internal medicine*. 27(3). 522-529.
- Wu, I.-W., Hsu, K.-H., Lee, C.-C., Sun, C.-Y., Hsu, H.-J., Tsai, C.-J., Tzen, C.-Y., Wang, Y.-C., Lin, C.-Y., Wu, M.-S. (2011). p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 26(3). 938-947.

Wyss, M., Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. *Physiological reviews*.

Yang, H., Fogo, A. B. (2010). Cell senescence in the aging kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 21(9). 1436-1439.



ÖZ GEÇMİŞ

Emre Küllük 2009 yılında İstanbul ECA Elginkan Anadolu Lisesini bitirdikten sonra 2010 yılında giriş yaptığı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2016 yılında mezun oldu. Aynı yıl OMÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında doktora başladı, 2018 yılından itibaren Araştırma Görevlisi ünvanı ile eğitimine devam etti. İyi derecede İngilizce bilmektedir. Mesleki ilgileri arasında Gastrointestinal Sistem ve Evcil Hayvanlarda Mikrobiyota bulunmaktadır.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0001-9128-355X

Yayınlar

1. Özcan Ümit, Sezener Merve Gizem, Sayılkan Başar Ulaş, **Küllük Emre**, Akman Ayhan, Çetiner Hasan, Ergüden Volkan Enes, S Yaman, Gümüşova Semra, Çiftçi Alper, Meral Yücel, Dalğın Duygu (2022). Therapeutic potential of cristobalite in the treatment of calf diarrhea. Polish Journal of Veterinary Sciences, Doi:10.24425/pjvs.2022.142028 (Yayın No:8061491)

2. Dalğın Duygu, Meral Yücel, Çenesiz Metin, Esin Çağatay, Sayılkan Başar Ulaş, Özcan Ümit, Çolak Zeynep Nurselin, **Küllük Emre** (2020). Comparison of platelet counts in platelet-rich plasma (PRP) obtained by two methods from dogs. Medycyna weterynaryjna/veterinary medicine-science and practice, 76(11), 638-640., Doi: 10.21521/mw.6431 (Yayın No: 6898114)

3. Yavuz Handan Hilal, Nisbet Hatice Özlem, Karaca Efe, Özbakır Birsen Deniz, **Küllük Emre** (2017). Intestinal Mucinous Adenocarcinoma with Lymph Node Metastasis in a Cat. American Journal of Animal and Veterinary Sciences, 12, Doi: 10.3844/ajavsp.2017.139.142 (Yayın No: 7123674)

4. Sayılkan Başar Ulaş, **Küllük Emre**, Sezener Merve Gizem, Özcan Ümit, Fındık Arzu, Dalğın Duygu, Meral Yücel (2022). Canine chronic inflammatory pododermatitis complicated with resistant bacteria: clinical case series. Journal of the Turkish Veterinary Medical Society, 93(1), 59-64. (Kontrol No: 7549636)

5. **Küllük Emre**, Dalğın Duygu (2021). Veteriner sahada güncel mikrobiyota kavramı. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 32(1), 77-88., Doi: 10.35864/evmd.674349 (Kontrol No: 7500526)

6. Sayılkan Başar Ulaş, **Küllük Emre**, Meral Yücel, Dalğın Duygu (2022). An Exceptional Triple Endocrinopathic Disorder; Schmidt's Syndrome In A Dog. Turkish Journal of Veterinary Internal Medicine, 1(1), 20-23. (Yayın No: 7988765)

7. Sayılkan Başar Ulaş, Meral Yücel, **Küllük Emre**, Dalğın Duygu (2021). Anterior Mitral Valve Orifice in a Dog. Open Journal of Veterinary Medicine, 11, Doi: 10.4236/ojvm.2020.113007 (Yayın No: 7123722)

8. Özcan Ümit, Sezener Merve Gizem, Sayılkan Başar Ulaş, Ergüden Volkan Enes, **Küllük Emre**, Yaman Şeyda (2021). Yeni Doğan Buzağı İshallerine Yeni Bir Bakış Açısı: Beklenmeyen Oranda Escherichia coli CS31A Varlığı. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, Doi: 10.9775/kvfd.2020.25280 (Yayın No: 7736823)

9. Çolak Zeynep Nurselin, **Küllük Emre**, Pekmezci Didem (2020). A Rare Microfilaruria Case in a Dog Caused by Dirofilaria immitis. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 26(4), 579-580. (Yayın No: 6455780)