



AYDINADNANMENDERESÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEKLİSANSPROGRAMI
YL-2025-0041

AZOTEMİK VE NON-AZOTEMİK
KEDİLERDEGEÇİRGEN BAĞIRSAK SENDROMU İLE
İNTESTİNAL MUKOZAL HASARLANMANIN TESPİTİ

Merve ÇOKLU
YÜKSEKLİSANSTEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2025

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

AZOTEMİK VE NON- AZOTEMİK KEDİLERDE
GEÇİRGEN BAĞIRSAK SENDROMU İLE İNTESTİNAL
MUKOZAL HASARLANMANIN TESPİTİ

MERVE ÇOKLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

Bu tez Aydın Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-24032 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Merve ÇOKLU tarafından hazırlanan “Azotemik ve Non-Azotemik Kedilerde Geçirgen Bağırsak Sendromu ile İntestinal Mukozal Hasarlanmanın Tespiti” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:../../....

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Kerem URAL	Aydın Adnan Menderes ... (imza) ... Üniversitesi
Üye	: Prof.Dr. Serdar PAŞA	Aydın Adnan Menderes ... (imza) ... Üniversitesi
Üye	: Doç.Dr. Hasan ERDOĞAN	Aydın Adnan Menderes ... (imza) ... Üniverstiesi
Üye	: Prof. Dr. Didem PEKMEZCİ	Ondokuz Mayıs ... (imza) ... Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Lora KOENHEMSI	İstanbul Üniversitesi- ... (imza) ... Cerrahpaşa

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve öğretimim boyunca her türlü akademik bilgisini benden esirgemeyen, zamanın ilerisinde düşünceleri, anlayışı ve her türlü yaklaşımıyla rol model edindiğim, tanışmaktan ve kendisiyle çalışma imkânı bulmaktan mutluluk ve onur duyduğum çok kıymetli, saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Kerem URAL’a mesleğe ilk adımlarımı attığım bu iki yıllık süreçte bana kattığı donanımlı bilgiler, gösterdiği saygı ve sevgi için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca katkıları ve desteklerinden dolayı saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Songül ERDOĞAN’a, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN’a, ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Hepsinin ötesinde düştüğüm her an beni kaldıran, ellerimden tutan ve yol devam ediyor diyerek ışığı gösteren tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak sonsuz destekçim olan çok sevgili annem Ayfer ÇOKLU ve babam Nazmi ÇOKLU, canım kardeşim Mert ÇOKLU için teşekkürler yetersiz, kelimeler kifayetsizdir. Onlara hitaben yazılan bu tezde isimleri geçerken söylenebilecek tek bir cümle var: ‘Siz olmasanız, olmazdı’.

Mesleğibirlikteadımattığımızvebirlikte gelişmeyede devamettiğimizbuyoldakarşıma çıkan her zorlukta yanımda olan kıymetli hayat arkadaşım Veteriner Hekim Celal Doğukan Gülgün’e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.2. Kedilerde Bağırsak Anatomisi	5
2.2.2. Kedilerde Bağırsak Hastalıkları	10
2.2.3. Dünya ve Türkiye Geneline Prevalans	13
2.3. Bağırsak ve Böbrek Ekseni.....	13
2.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	15
2.5. Renal ve Intestinal Ultrasonografi	17
2.6. Tanı ve Prognoz	18
2.7. Tedavi.....	19
2.7.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	20
2.7.2. Akut Böbrek Yetmezliği Tedavi	20
2.7.3. GI Hastalık Tedavisine Yaklaşım	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Gereç ve Yöntem	22
3.1.1. Zonulin Ölçümü İçin Kullanılan ELISA Yöntemi	23
3.1.2. Kitin Saklama ve Hazırlık Koşulları	23

3.1.3. Numune Toplama ve Hazırlık.....	23
3.1.4. Test Prosedürü ve Uygulama Adımları	24
3.1.5. Zonulin Ölçümü	24
3.1.6. Veri Analizi.....	24
3.1.7. Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz (ELISA) ile DAO Düzeylerinin Ölçülmesi	25
3.1.8. Veri Analizi ve DAO Konsantrasyonlarının Hesaplanması	25
3.1.9. Serum Kreatin Düzeylerinin Ölçümü.....	26
3.2. Kullanılan Kimyasal Ajanlar	26
3.3. Çalışma Dizaynı.....	27
3.4. Hayvanların Seçimi.....	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
EKLER.....	55
Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Belgesi (AYDIN ADÜ-HADYЕК)	55
BİLİMSEL ETİK BEYANI	56
ÖZ GEÇMİŞ.....	57

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACR	: Albümin Kreatinin Oranı
CAT	: Katalaz
CTP	: Klinik Zaman Noktası
EG	: Etilen Glikol
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
GBS	: Geçirgen Bağırsak Sendromu
GcE	: Cevap Veren Enteropati
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GI	: Kedi Gastrointestinal
GSH-PX	: Glutasyon Peroksidaz
IBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MDA	: Malondialdehit
MDCK	: Madin-Darby Köpek Böbreği
MHz	: Megahertz
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
OD	: Optik Yoğunluk
PKD	: Polikistik Böbrek Hastalığı
SCr	: Serum kreatinin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TEM	: Transmisyon Elektron Mikroskobu
TER	: Transepitelyal Direnç

T1D : Tip 1 Diyabet

USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Bağırsak mikrobiyomuyla renal yetmezlik arasındaki çift yönlü ilişki.....	2
Şekil 2.	Sağlıklı kedide böbrekler, üreterler, idrar kesesi ve üretranın anatomik gösterimi.....	4
Şekil 3.	Sağlıklı kedide kalın bağırsakların ve anüsün anatomik görüntüsü	6
Şekil 4.	IRIS, kronik böbrek yetmezliği evreleri	7
Şekil 5.	Bağırsak böbrek eksen.....	14
Şekil 6.	Böbrek yetmezliği esnasında renal–intestinal eksen.....	15
Şekil 7.	sCranalizleri yönünden non-azotemik grup ile azotemik evrelerin karşılaştırılması	31
Şekil 8.	Zonulin analizleri yönünden non-azotemik grup ile azotemik evrelerin karşılaştırılması	31
Şekil 9.	DAO analizleri yönünden non-azotemik grup ile azotemik evrelerin karşılaştırılması	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Akut renal hasarın sınıflandırılması.....	9
Tablo 2.	Akut renal hasar ve kronik böbrek yetmezliği arasındaki farklılıklar...	16
Tablo 3.	Grup dağılımları ve gerekçeleri.....	22
Tablo 4.	Tekrarlanan ölçümlere ait zaman dilimleri.....	28
Tablo 5.	Böbrek yetmezliği evrelerine göre sCr, zonulin ve dao seviyeleri.....	30
Tablo 6.	Azotemik ve non-azotemik biyobelirteçlerin (sCr, zonulin, dao) karşılaştırması.....	32

ÖZET

AZOTEMİK VE NON- AZOTEMİK KEDİLERDE GEÇİRGEN BAĞIRSAK SENDROMU İLE İNTESTİNAL MUKOZAL HASARLANMANIN TESPİTİ

Çoklu M. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu projenin özgün değeri, azotemik ve non-azotemik kedilerde bağırsak geçirgenliği ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişkilerin detaylı bir şekilde incelenmesine dayanmaktadır. Renal tutulum ile bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu ve bu durumun böbrek hastalıklarıyla ilişkili olduğuna dair mevcut literatür, üremik toksinlerin bağırsak hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerini ve mukozal bütünlüğün bozulmasını göstermektedir. Beşeride beyan edildiği üzere benzer şekilde azotemik kedilerde, bağırsak bariyerinin zarar görmesinin renal fonksiyonlarla ilişkili olduğunun ortaya konulması veteriner sahada literatür bulunmayan bu alandaki soruların cevaplanmasına olanak sağlayabilir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında gerçekleştirildi. Prospektif çift kör planlanan araştırma kapsamında küçük hayvan kliniklerimize başvuruda bulunan farklı ırk, yaş ve her iki cinsiyetteki kediler arasından klinik rutin değerlendirme kapsamında sırası ile azotemik ya da anazotemik teşhisi konulan toplamda 35 kedi araştırmaya dahil edildi. Renal hasarı bulunan kediler kendi içerisinde azotemi durumuna göre de iki farklı gruba ayrıldı.

Bulgular: sCr düzeyleri açısından gruplar arasında yapılan Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda, farklı evrelerdeki azotemik hayvanlar ile non-azotemik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi. Non-azotemik grup ile Azotemik Evre III ($p=0.001$) ve Evre IV ($p<0.001$) grupları arasında, Azotemik Evre I ile Evre IV ($p=0.001$) grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. sCr düzeylerinin korelasyon analizinde, Pearson korelasyon katsayısı -0.479 ($p=0.004$) ve Spearman korelasyon katsayısı -0.777 ($p<0.001$) olarak hesaplandı. Bu bulgular, sCr düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi. Zonulin düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, Non-azotemik grup ile Azotemik Evre III ($p<0.001$) ve

Evre IV ($p<0.001$), Azotemik Evre I ile Evre III ($p=0.004$) ve Evre IV ($p=0.001$) grupları arasında da anlamlı farklılıklar belirlendi. Zonulin düzeylerine ilişkin korelasyon analizinde, Pearson korelasyon katsayısı -0.452 ($p=0.006$) ve Spearman korelasyon katsayısı -0.598 ($p<0.001$) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar, zonulin düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu. DAO düzeyleri için yapılan karşılaştırmalarda, Non-azotemik grup ile Azotemik Evre III ($p<0.001$) ve Evre IV ($p<0.001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Bununla birlikte, Azotemik Evre I ile Evre IV ($p=0.002$) grubu arasında da anlamlı bir fark saptandı. Diğer grup karşılaştırmalarında anlamlılık düzeyine ulaşamadı. DAO düzeylerine ilişkin korelasyon analizinde, Pearson korelasyon katsayısı 0.493 ($p=0.003$) ve Spearman korelasyon katsayısı 0.489 ($p=0.003$) olarak belirlendi. Bu bulgular, DAO düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi. Gruplar birleştirildiğinde, azotemik hayvanlarda sCr, zonulin ve DAO düzeyleri sırasıyla $4,24 \pm 0,73$ mg/dL, $6,35 \pm 1,15$ ng/mL ve $6,93 \pm 1,04$ U/mL olarak belirlendi. Non-azotemik grupta ise aynı parametrelerin düzeyleri sırasıyla $0,60 \pm 1,11$ mg/dL, $0,99 \pm 0,21$ ng/mL ve $13,25 \pm 1,60$ U/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, sCr ve zonulin düzeylerinin azotemik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, DAO düzeylerinin ise non-azotemik grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu tez çalışmasında elde ettiğimiz bulgulara bakarak intestinal permeabilitenin önemli bir biyobelirteci olan zonulin seviyeleri açısından özellikle evre III ve evre IV azotemik kedilerde ve yine intestinal mukozal hasarlanmanın önemli bir biyobelirteci olan DAO seviyeleri açısından evre II, evre III ve evre IV te gözlemlenen değişimler bağırsak-böbrek eksenini kapsamında değerlendirme yapılması gerekliliğini işaret edilebilir. Bu yönüyle azotemik kedilerde yapılacak olan ve planlanan sağıltım girişiminde ve prognostik faktörlerinde belirlenmesinde intestinal permeabilite artışının dikkate alınması gerektiği söylenebilir. Geçirgen bağırsak ile azotemi arasındaki ilişkinin bağırsak-böbrek ekseninde değerlendirilmesi gerek patogenezin gerekse sağıltım protokollerinde değişimin habercisi olabilir.

Anahtar kelimeler: Zonulin, DAO, Azotemi

ABSTRACT

DETECTION OF INTESTINAL MUCOSAL DAMAGE WITH LEAKY GUT SYNDROME IN AZOTEMIC AND NON-AZOTEMIC CATS

Çoklu M. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Program, Master Thesis, Aydın, 2024.

Objective: The original value of this project is based on a detailed study of the relationships between intestinal permeability and renal disease in azotemic and non-azotemic cats. The existing literature that intestinal permeability is impaired with renal involvement and that this is associated with renal disease demonstrates the adverse effects of uremic toxins on intestinal cells and disruption of mucosal integrity. Similarly, demonstrating that damage to the intestinal barrier is associated with renal function in azotemic cats, as reported in the literature, may allow answering questions in this area where there is no literature in the veterinary field.

Material and Methods: This study was conducted in the Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, Aydın. Within the scope of the prospective double-blind study, a total of 35 cats of different breeds, ages and both sexes who were diagnosed as azotemic or anazotemic, respectively, within the scope of clinical routine evaluation among cats of different breeds, ages and both genus who applied to our small animal clinics were included in the study. Cats with renal damage were divided into two different groups according to their azotemia status.

Results: As a result of Kruskal-Wallis analysis of variance between the groups in terms of sCr levels, statistically significant differences were found between the azotemic animals at different stages and the non-azotemic group. Statistically significant differences were also found between the non-azotemic group and the azotemic stage III ($p=0.001$) and stage IV ($p<0.001$) groups, and between the azotemic stage I and stage IV ($p=0.001$) groups. In the correlation analysis of sCr levels, Pearson correlation coefficient was -0.479 ($p=0.004$) and Spearman correlation coefficient was -0.777 ($p<0.001$). These findings showed that there was a negative and statistically significant relationship between sCr levels and the evaluation

criterion. In the comparisons made in terms of zonulin levels, significant differences were determined between the non-azotemic group and Azotemic Stage III ($p<0.001$) and Stage IV ($p<0.001$), and between Azotemic Stage I and Stage III ($p=0.004$) and Stage IV ($p=0.001$) groups. In the correlation analysis of zonulin levels, Pearson correlation coefficient was -0.452 ($p=0.006$) and Spearman correlation coefficient was -0.598 ($p<0.001$). These results revealed that there was a negative and significant relationship between zonulin levels and evaluation criteria. In the comparisons made for DAO levels, statistically significant differences were found between the non-azotemic group and Azotemic Stage III ($p<0.001$) and Stage IV ($p<0.001$) groups. However, a significant difference was also found between the Azotemic Stage I and Stage IV ($p=0.002$) groups. Significance level was not reached in other group comparisons. In the correlation analysis of DAO levels, Pearson correlation coefficient was 0.493 ($p=0.003$) and Spearman correlation coefficient was 0.489 ($p=0.003$). These findings showed a positive and statistically significant relationship between DAO levels and the evaluation criterion. When the groups were combined, sCr, zonulin and DAO levels in azotemic animals were 4.24 ± 0.73 mg/dL, 6.35 ± 1.15 ng/mL and 6.93 ± 1.04 U/mL, respectively. In the non-azotemic group, the levels of the same parameters were 0.60 ± 1.11 mg/dL, 0.99 ± 0.21 ng/mL and 13.25 ± 1.60 U/mL, respectively. In the comparisons between the groups, it was found that sCr and zonulin levels were significantly higher in the azotemic group, whereas DAO levels were significantly higher in the non-azotemic group ($p<0.05$).

Conclusion: Based on the findings obtained in this thesis, the changes observed in stage II, stage III and stage IV azotemic cats in terms of zonulin levels, which is an important biomarker of intestinal permeability, and in stage II, stage III and stage IV in terms of DAO levels, which is an important biomarker of intestinal mucosal damage, may indicate the need for evaluation within the scope of the intestine-kidney axis. In this respect, it can be said that increased intestinal permeability should be taken into consideration in the planned treatment interventions and prognostic factors in azotemic cats. Interpretation of gut-renal axis through the relationship among leaky gut and azotemia, could be the meseenger of both pathogenesis and alterations in treatment protocols.

Keywords: Kidney, Acute, Chronic, Azotemia

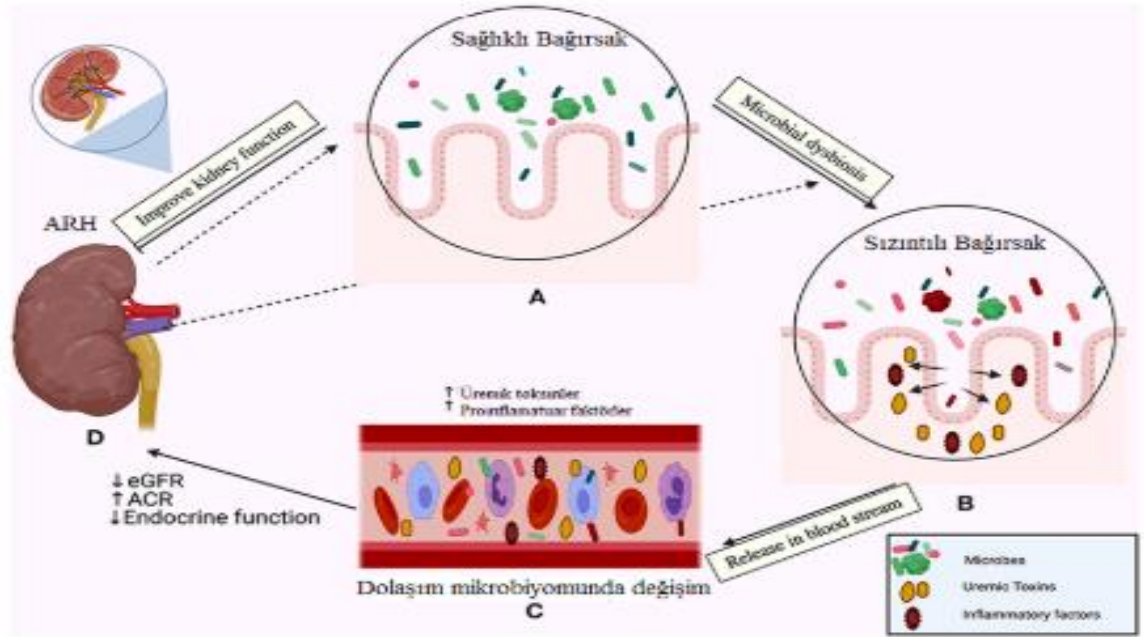
1.GİRİŞ

Kedilerde renal hasar ve yetmezlik, ciddi klinik sonuçlara yol açabilen yaygın bir sağlık sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, renal disfonksiyonun patofizyolojisini ve klinik yönetimini derinlemesine incelemiştir. Kronik böbrek hastalığı olan insanlarda bağırsak geçirgenliğinin bozulmasının, sistemik inflamasyonu artırarak renal hasarı derinleştirdiğini göstermiştir. Bu durum, bağırsak bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasının böbrek sağlığı açısından kritik olduğunu ortaya koymaktadır.

Bağırsak mikrobiyotası bakteri, virüs ve ökaryotik organizmalardan oluşan gastrointestinal kanalda konakçı ile simbiyotik ilişki içerisinde bulunan bir topluluktur. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının tam olarak hangi unsurlardan oluştuğu hâlâ netlik kazanmamış olsa da mikrobiyotadaki bozulmanın (disbiyoz) hem bağırsak sistemi üzerinde hem de vücudun diğer bölgelerinde hastalıkların ortaya çıkmasıyla bağlantılı olduğu gün geçtikçe daha belirginleşmektedir. Bağırsak epitel bariyeri, mikrobiyal dengenin korunmasında kilit bir görev üstlenmektedir. Normal koşullarda sağlıklı hayvanlarda bu bariyer, bağırsakta bulunan bakterilerin ve zararlı maddelerin bağırsak mukozasını aşarak kan dolaşımına ya da diğer organ ve dokulara geçmesini büyük bir oranda önlemektedir (Gong ve diğerleri, 2019; Gökçay, 2023).

Kedilerde kronik enteropati (kEnt) farklı nedenlere dayanabilmekle birlikte, genel olarak idiopatik inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ile gıda eliminasyonuna yanıt veren enteropatiyi (GeE) içeren iki ana klinik sendrom şeklinde görülmektedir (Jergens ve diğerleri, 1992; Dennis ve diğerleri, 1992; Dennis ve diğerleri, 1993; Hart ve diğerleri, 1994). Her iki durum da uzun süreli devam eden ya da tekrarlayan nitelikte gastrointestinal semptomlarla karakterizedir ki, bu belirtiler çalışmanın yazarlarına göre veteriner kliniklerine getirilen kedilerde sık karşılaşılan bir anamnez örüntüsüdür. Bu sendromlarda farklı patojenetik süreçler rol oynamakta olup, tanı çoğunlukla özel tedaviye verilen cevabın geriye dönük değerlendirilmesiyle konulmaktadır (Hall ve German, 2004). Klinik belirtiler oldukça geniş bir yelpazede gözlenmekte; hastalığın şiddeti bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın temel belirleyicileri arasında enteropatinin i) formu, ii) tutulduğu anatomik bölge ve iii) sindirim kanalında etkilediği alanın kapsamı yer almaktadır (Jergens ve diğerleri, 1992; Dennis ve diğerleri, 1992; Dennis ve diğerleri, 1993).

Son dönemlerde bağırsak mikrobiyotasının böbrek hastalıklarındaki olası etkilerine yönelik ilgi kayda değer şekilde artmış, ayrıca diyet aracılığıyla mikrobiyotanın değiştirilmesinin konak organizma üzerindeki sonuçları da kapsamlı olarak incelenmeye başlanmıştır. Mikrobiyal dengenin değiştirilmesi yoluyla, böbrek fonksiyonları üzerinde etkili olabilecek metabolitlerin de farklılaşabileceği düşünülmektedir (Pluznick, 2020). İnsanlarda gerçekleştirilen çeşitli çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının böbrek koruyucu bir işlev görebileceğini, bu bağlamda iskemiye bağlı akut böbrek hasarlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur (Emal ve diğerleri, 2017). Mikrobiyotadaki dengesizliklerin yanı sıra, üretilen metabolitlerin de böbreklerde inflammatuar yanıtın oluşumunda düzenleyici rol oynadığı belirtilmektedir. Örneğin, bağırsak kaynaklı kısa zincirli yağ asitlerinin, böbreklerde ve renal arterlerde bulunan çeşitli reseptörler üzerinde etkili olduğu, bu reseptörlerin düzenlenmesi yoluyla renin-angiotensin sisteminin aktive edildiği ve bu sayede mikrobiyotanın dolaylı olarak kan basıncı üzerinden böbrek işlevlerini etkileyebildiği gösterilmiştir (Gong ve diğerleri, 2019; Luu ve diğerleri, 2020).



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyomuyla renal yetmezlik arasındaki çift yönlü ilişki(Wehedy ve diğerleri, 2022).

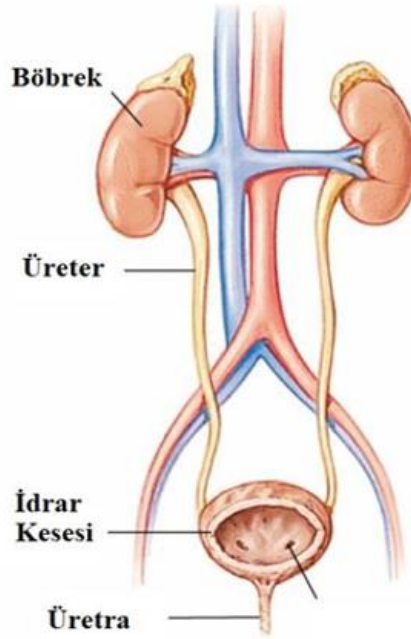
Şekil 1’de görüldüğü gibi, bir yandan, bağırsak mikrobiyotası böbrek fonksiyonlarını etkileyebilmektedir; (A) Normal işlev gören bir bağırsak yapısı, (B) Mikrobiyal dengenin bozulması ve mukozal bariyerin zayıflaması sonucu geçirgen bağırsak oluşumu, (C) Sistemik dolaşıma proinflamatuar moleküllerin salınması, inflamasyon sürecinin başlaması ve üremik toksinlerin artışı, (D) Tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) azalma, albümin/kreatinin düzeyinde (ACR) artış ve böbreğin hormonal görevlerinde bozulma gibi sonuçlarla ilişkilidir. Öte yandan, böbrek yetmezliği de bağırsakta mikrobiyal dengenin bozulmasına (şematik gösterimlerde noktalı oklarla ifade edilir) neden olarak inflamatuvar süreçlerin başlamasını tetikleyebilmektedir (Wehedy ve diğerleri, 2022).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kedilerde Böbrek ve Bağırsak Anatomisi

2.1.1. Kedilerde Böbrek Anatomisi

Böbreklerin, vücutta sağda ve solda yerleşmiş, yüzeyi düzgün, oval ya da fasulye biçiminde çift organlar olduğu bilinmektedir (Şekil 2). Sol böbrek, midenin fundus bölümünün kaudalinde konumlanmış olup, dalağın baş kısmının kaudomedialinde ve aortanın yan tarafında yer almaktadır. Sağ böbreğin ön (kraniyal) ucu ise karaciğerin kaudal lobundaki renal fossa içinde bulunmaktadır. Genellikle sağ böbrek, vücuda daha yakın bir konumda, duodenumun iç tarafında ve vena cava caudalis'in dış yanında yer almaktadır (Mannion 2006; Gökçay, 2023).



Şekil 2. Sağlıklı kedide böbrekler, üreterler, idrar kesesi ve üretranın anatomik gösterimi (Animalpetdoctor, 2017).

Böbreklerin temel işlevi, glomerüller aracılığıyla korteks bölgesinde kanı filtreleyerek idrar üretmektir. Bunun yanı sıra vücutta sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, asit-baz dengesinin korunması ve toksik atık maddelerin dışarı atılması gibi görevleri de bulunmaktadır (Bartges ve Polzin, 2011). Kedilerde böbrek uzunluğu genellikle 3 ila 4.3 cm arasında değişmekle birlikte, bazı örneklerde bu ölçünün 5.3 cm'ye kadar ulaşabildiği rapor edilmiştir. Her iki böbreğin uzunlukları birbirine eşit olabileceği gibi farklılık da gösterebilir (Debruyn ve diğerleri, 2012). Böbrek boyutları; cinsiyet ve kısırlaştırılma durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, dişi kedilerin böbrekleri genellikle erkeklerinkinden daha kısa olup, kısırlaştırılmış bireylerde böbreklerin uzunluğu kısır olmayanlara kıyasla daha fazla olabilmektedir (Bouma ve diğerleri, 2003; Gökçay, 2023).

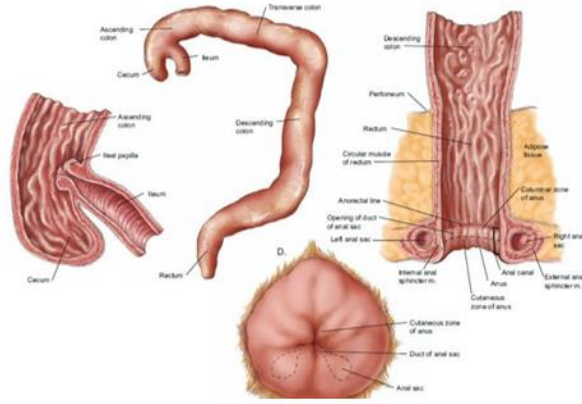
2.1.2. Kedilerde Bağırsak Anatomisi

İnce bağırsaklar, mide ile kalın bağırsak arasında uzanan ve boru şeklindeki yapılar olarak tanımlanabilmektedir. Bu bölüm, bağırsağın en uzun segmentini oluşturmaktadır ve toplam uzunluğu hayvanların vücut uzunluğunun yaklaşık olarak 2,5 katına ulaşabilmektedir. Üç ana bölümden oluşan ince bağırsağın başlangıç kısmı duodenum, ortadaki ve en uzun bölümü jejunum, son olarak da kalın bağırsağa bağlanan kısa segmenti ileumdur (Schwarz, 2011).

Duodenum, sindirimde kritik işlevleri olan ilk kısımdır. Safra kesesi ile pankreas, safra ve pankreas kanalları aracılığıyla bu bölgeye bağlanır. Karaciğer ve pankreas tarafından üretilen salgılar — başta enzimler olmak üzere — mide çıkışından gelen kısmen sindirilmiş gıdalarla karışarak burada işlenir ve ardından jejenuma aktarılır (Wyse ve diğerleri, 2003). İnce bağırsağın ikinci kısmı olan jejunum, villus adı verilen ve bağırsak lümenine doğru uzanan çok sayıda ince parmak benzeri yapıyla kaplıdır. Bu villuslar, emilim yüzeyini ciddi oranda artırarak, gelen besinlerin verimli şekilde emilmesine olanak tanır. Jejenumda işlenen içerik, daha sonra ileum bölümüne geçer ve buradan kalın bağırsağa ulaşır (Washabau ve Day, 2013).

Kalın bağırsak, ince bağırsak ile anüs arasındaki bölgeyi kapsar ve çap olarak ince bağırsaktan belirgin biçimde daha geniştir. Bu yapının başlıca görevi, dışkının atılmasından önce suyunun geri emilmesini sağlayarak vücut sıvı dengesini korumaktır. Ayrıca, dışkının

geçici olarak depolanması da bu yapının diğer önemli işlevlerinden biridir (Washabau ve Day, 2013; Gökçay, 2023).



Şekil 3. Sağlıklı kedide kalın bağırsakların ve anüsün anatomik görüntüsü (McCracken ve diğerleri, 2008).

2.2. Kedilerde Böbrek ve Bağırsak Hastalıkları

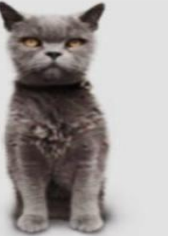
2.2.1. Kedilerde Böbrek Hastalıkları

Veteriner hekimlikte böbrek hastalıkları, tedavi süreçlerinin hem uzun sürmesi hem de karmaşık yapısı nedeniyle oldukça önemli bir klinik sorun olarak öne çıkmaktadır. Tüm hayvan türleri arasında özellikle kedi ve köpeklerde -özellikle de ev ortamında yaşayanlarda- bu hastalıklara sıkça rastlanmaktadır. Bu durumun temel nedenlerinden biri, evde beslenen bu hayvanların genellikle protein içeriği yüksek mamalarla beslenmeleri ve sürekli kapalı alanlarda tutulmaları sebebiyle idrar yapma imkânlarının sınırlı olmasıdır. Bu koşullar, söz konusu hayvanları böbrek hastalıklarına karşı daha duyarlı hale getirmektedir. İdrarın mesanede uzun süre kalması ise mikroorganizmaların çoğalması için elverişli bir ortam oluşturmaktadır (Şahin ve Çamkerten, 2003). Genç kedilerde alt üriner sistem enfeksiyonları ve üretral tıkanmalar en sık karşılaşılan sorunlar arasında yer alırken, ileri yaş grubundaki kedilerde daha çok, kronik böbrek yetmezliğine neden olan ilerleyici böbrek fonksiyonunun kaybı ön plana çıkmaktadır (Şahin ve Çamkerten, 2003).

2.2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek hastalıkları genellikle köpekleri ve kedileri etkiler ve genellikle sonraki aşamalarında kötü sonuçlarla ilişkilidir (Polzin 2011). Kronik böbrek hastalığının (KBH) genel prevalansı kedilerde %1.6 ila 20'dir (Lund ve diğerleri, 1999, Polzin 2010). Prevalans 15 yaş üzeri kedilerde %31'e kadar çıkmaktadır (Lulich ve diğerleri, 1992, Polzin 2010, O'Neill ve diğerleri, 2013).

Böbrek yetmezlikleri, organ fonksiyonlarının azaldığı ve her yaşta, özellikle de yaşlı hayvanlarda sıkça görülen ciddi bir sağlık sorunudur. Özellikle de kronik böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarında geri dönüşü olmayan bir azalma ile karakterize olup, en yaygın görülen böbrek hastalığıdır. Böbrek hastalıklarının erken teşhisi, etkili tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Kronik böbrek hastalığının tespiti, küçük hayvan hekimliğinde önemli bir yer tutmaktadır (Ülkü ve Yıldız, 2020).

			
AŞAMA 1	AŞAMA 2	AŞAMA 3	AŞAMA 4
Normal görünüm	Su içme ve idrara çıkmada artış görülebilir	Sık su içme Sık idrar yapma İştahta azalma Kilo kaybı Dehidrasyon Kusma Tüylerde kalitenin düşmesi Zayıflık	Olası ağız ülserleri Körtük Şiddetli kusma Dehidrasyon Yemek yemeyi reddetme İshal Uyku ve uyusukluk hali

Şekil 4. IRIS, kronik böbrek yetmezliği evreleri (Cowgill ve diğerleri, 2016).

Etiyoloji:

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenlerini ortaya koymak zordur. KBH'ın başlıca nedenleri arasında sistemik lupus eritematus, glomerulonefritis, vaskülit, amiloidozis, nefrotoksik maddeler, renal iskemi, pyelonefritis, renal taşlar, renal hipoplazi, displazi, polikistik böbrekler ve genetik nefropatiler, akış bozuklukları ve idiopatik nedenler yer almaktadır (Obsorne, 1995).

2.2.1.2. Akut Böbrek Hastalığı

Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) Akut böbrek yetmezliği 4 aşamada gerçekleşmekte olup ilk aşama böbreklerde patolojik hasar başladığında ve böbreklere verilen hasar sırasında ve sonrasında meydana gelir. İkinci aşama, iskemi, hipoksi, enflamasyon ve hücrel hasarın devam ederek hücrel apoptoz, nekroz veya her ikisine birden yol açtığı yayılma aşamasıdır. İlk iki aşamada klinik ve laboratuvar bulguları belirgin olmayabilir. Üçüncü aşama azotemi, üremi veya her ikisi ile karakterizedir ve günler veya haftalarca sürebilir. İdrar üretimi oldukça değişken olmasına rağmen bu aşamada oligüri veya anüri gelişebilir. Dördüncü aşama iyileşmedir, bu süre zarfında azotemi düzelir ve renal tübüller onarılır.

Renal tübüler fonksiyonun kısmi restorasyonu ve birikmiş solütlerin ozmotik diürezinin bir sonucu olarak bu aşamada belirgin poliüri meydana gelebilir. Böbrek fonksiyonu normale dönebilir veya hayvanda rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu kalabilir. Akut böbrek hasarının poliürik iyileşme fazında görülenlere benzer anormallikler ile karakterize olan non-azotemik böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Prognoz, büyük ölçüde hastalığın nedenine bağlı olup, akut böbrek yetmezliğinin yönetiminde nedeni mümkün olduğunca erken belirlemek önemlidir (Ross, 2009; Langston ve Eatroff, 2016).

Etiyoloji:

Kedi hastalarının yaklaşık üçte birinde akut böbrek hasarının kesin nedeni belirlenemezken, tedavi ve prognoz üzerindeki potansiyel etkisi nedeniyle etiyolojiyi belirlemek önemlidir. Akut böbrek yetmezliği ile sonuçlandığı bilinen çeşitli etiyolojik faktörler arasında hastaların %50' den fazlasında tetikleyici neden toksinlerdir. En yaygın karşılaşılan toksinler arasında zambaklar, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), etilen glikol (EG), aminoglikozitler, doksorubisin, D vitamini ve siyanürik asit gibi gıda kontaminantları yer almaktadır. Akut böbrek hasarı için diğer olası etiyolojiler arasında

iskemik yaralanmalar, üst üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit), neoplazi, uzamış üretral obstrüksiyon ve sepsis yer almaktadır (Ross, 2009; Langston ve Eatroff, 2016).

Tablo 1. Akut renal hasarın sınıflandırılması (Cowgill ve Langston,2011).

AKI Aşama	Kan Kreatinin	Klinik Tanım
Aşama I	<1.6 mg/dl (<140 µmol/l)	Azotemik olmayan AKI: 1) Belgelenmiş AKI: (AKI'nın geçmiş, klinik, laboratuvar veya görüntüleme kanıtları; klinik oligoürü/anürü; hacim duyarlılığı ve/veya 2) Serum kreatininde progresif nanozotemik artış:>0,3 mg/dl (>26.4 µmol/l), 48 saat içerisinde 3) Altı saatin üzerinde oligouri (<1 mL/kg/saat) veya anürinin gözlenmesi
Aşama II	1.7-2.5 mg/dl (141-220 µmol/l)	Hafif AKI: Belgelenmiş AKI ve statik ya da profresif azotemi Serum kreatininde progresif azotemik artış :>0,3 mg/dl (>26.4 µmol/l), 48 saat içerisinde veya hacim duyarlılığı Altı saatin üzerinde oligouri (<1mL/kg/saat) ya da anürinin gözlenmesi

Aşama III	2.6-5.0 mg/dl (221-439 µmol/l)	Orta ve şiddetli AKI a. Belgelenmiş AKI, azotemi ve renal yetmezlik şiddetinde artış
Aşama IV	5.1-10.0 mg/dl (440-880 µmol/l)	
Aşama V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	

2.2.2. Kedilerde Bağırsak Hastalıkları

Bağırsaklar, besinlerin sindirimi ve absorpsiyonunun yanı sıra canlıyı çevresel tehditlere karşı koruyan vücuttaki en büyük ve en kompleks immünolojik organ özelliğine sahiptir (Turgut ve Ok, 2001).

Gastrointestinal sistem, yaklaşık 5 metre uzunluğunda ve 32 m² yüzey alanına sahip olup, enterik sinir sistemi tarafından innerve edilen 200-600 milyon nörona sahip bir yapıdır. Ayrıca vücudun bağışıklık hücrelerinin %70-80'ini barındırmakta, 100.000 kadar ekstrinsik sinir ucuna ev sahipliği yapmakta ve sindirim, emilim, salgılama gibi önemli işlevlerin gerçekleştiği dinamik bir mikroorganizma topluluğuna sahiptir. Bakteriyel yoğunluk ise en fazla distal ince bağırsak ile kalın bağırsakta gözlemlenmektedir (Haque ve Haque, 2017; Yoo ve Mazmanian, 2017).

Yangısal Bağırsak Hastalıkları (YBH), ince ve kalın bağırsak kanalına lenfositler, plazma hücreleri, bazen de nötrofil ve eozinofillerin infiltrasyonu ile karakterize bir grup idiopatik ve kronik gastrointestinal bozukluğa verilen isimdir (Baez ve diğerleri, 1999; Jergens, 1999; Pizarro ve diğerleri, 2003). Hastalık ince bağırsakta, kalın bağırsakta ya da her ikisinde birden şekillenebilmektedir (Strombeck ve Guilford, 1990) YBH, başta kediler olmak üzere bazı evcil hayvanlarda kronik kusma ve ishalin en yaygın sebebi olarak tanımlanmaktadır (Turgut ve Ok, 2001).

İshalle ilgili bulgular arasında ıkınma kanlı ve/veya mukoid dışkılamaya rastlanabilmektedir. Hasta hayvanlarda kusma ve ishalin yanında iştahsızlık, halsizlik, ateş ve kilo kaybı da ortaya çıkmaktadır (Hall ve diğerleri,1992; Jergens ve diğerleri,1992).

Enterokolitis: Çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Enterokolitise yaygın olarak sebep olan bakteriyel etkenler Escherichia coli, Salmonella, Clostridium, Campylobacter, Shigella; viral etkenler Rotavirus, Coronavirus, Bredavirus, Togavirus; protozoal etkenler ise Eimeria, Cryptosporidium ve Giardia sayılabilir(Turgut ve Ok, 2001; Ettingerve diğerleri,2018)

Bağırsak mikrobiyotası, konakçının GI kanalında simbiyotik olarak bir arada bulunan bakteri, virüs, arke, protozoa ve mantar gibi mikroorganizma grubunu ifade eder (Giulio, 2021) Enerji metabolizması, nöronal aktivite, immün modülasyon, sindirim dahil olmak üzere birçok önemli süreçte çeşitli işlevleri yerine getirirler. Fermantasyon ve patojenlere karşı koruma. Gıdalarda bulunan bitki kökenli polisakkaritler gibi sindirilmeyen bileşikler ve ince bağırsak sindiriminden kaçan besinler de bu mikroorganizmalar tarafından parçalanabilir.

Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, kardiyovasküler, böbrek ve bağışıklık sistemleri gibi çeşitli hayati sistemlerin işlevini modüle ederek konağın homeostazisinde de önemli bir rol oynar(Giulio, 2021; Meineri ve diğerleri 2022; Suchodolski, 2022)

Disbiyozis: Bağırsak mikrobiyomunun bileşimindeki olumsuz değişimlere disbiyozis denir. İnsanlarda disbiyozisin ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi yangısal bağırsak hastalıklarına yatkınlık sağladığı ortaya konulmuştur (Tomasello ve diğerleri, 2016). Hayvanlardaki akut veya kronik bağırsak yangıları gibi gastrointestinal sistem disfonksiyonlarının en belirgin nedeni bağırsak disbiyozisidir. Disbiyozis’de mikrobiyotanın yanı sıra kısa zincirli yağ asitleri ve triptofan gibi bakteriyel metabolitlerde de fonksiyon bozuklukları görülmektedir (Pilla ve Suchodolski, 2020).

Bağırsak mikrobiyotası bakteri, virüs ve ökaryotik organizmalardan oluşan gastrointestinal kanalda konakçı ile simbiyotik ilişki içerisinde bulunan bir topluluktur. Her ne kadar sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının tam olarak hangi unsurlardan oluştuğu konusunda kesin bir fikir birliği bulunmasa da mikrobiyal dengenin bozulmasının (disbiyoz) yalnızca bağırsakları değil, diğer organ sistemlerini de etkileyerek hastalık süreçlerini başlatabileceği giderek daha net şekilde ortaya konmaktadır. Bağırsak epitel bariyeri, mikrobiyal dengeyi koruma açısından temel bir savunma hattı görevi görmektedir. Normal fizyolojik koşullarda bu bariyer, bağırsakta bulunan bakterilerin ve onların toksik ürünlerinin mukozayı aşarak

sistemik dolaşıma ya da diğer dokulara ulaşmasını büyük oranda engelliyebilmektedir (Gong ve diğerleri, 2019; Gökçay, 2023).

Geçirgen Bağırsak Sendromu (GBS): Bağırsak yolu, zararlı türdeki maddeler karşısında bir engelleyici bariyer görevini üstlenirken, temel besinler, iyonlar ve diğer bileşiklerin seçici olarak emilmesini de kapsayanpek çok yaşamsal fonksiyona hizmet eder. Bu bariyerin fonksiyon bozukluğu ve “sızdıran bağırsak” olarak da bilinen bağırsak geçirgenliğindeki değişikliklerdir (Michielan 2015).

Sızdıran bağırsak kavramının genişletilmiş hali, yaşla birlikte ve belirli koşullar altında, küçük molekülü bakteriyel metabolik bileşenlerin sistemik olarak yer değiştirebileceğini veya yayılabileceğini ve hatta kan beyin bariyerini geçip BOS’a ulaşmak için bağırsak epitel bariyerinden uzak bölgelere yayılabileceğini göstermektedir veya diğer beyin bölmeleri (Obrenovich ve diğerleri, 2017; Main ve diğerleri, 2017; Wilson ve diğerleri, 2018; Lanza ve diğerleri, 2018).

Ölüm veya hastalık, bağırsak duvarından “sızan” mikrobiyal toksinler ve patojenlerin sistemik etkilerinden ve arkasından da inflamatuvar araçların üretimini içeren bağışıklık tepkisinden kaynaklanabilir. Bu nedenle sızdıran bağırsak, hem ciddi, hayatı tehdit eden bağırsak tıkanıklıklarında hem de kilo kaybına ve performansta azalmayasebebiyet veren uzun vadeli, sinsi bozukluklarda tanımlanmaktadır (Stewart ve diğerleri, 2017).

Bağırsak geçirgenliği, mukusla birlikte görev yapan ve karışmamış bir su tabakasını da içeren çeşitli yapıların etkileşimiyle belirlenen bir difüzyon bariyerinin sonucudur. Mukus tabakası ayrıca villusları hem mekanik sürtünmeye karşı hem de bakterilerin tutunmasına karşı koruyucu bir işlev görmektedir (Fardahi ve diğerleri, 2003; Korjamo ve diğerleri, 2009). Bu bariyerin diğer bileşenlerinin arasında mukozal yüzeydeki fosfolipitler, epitel dokuda yer alan sıkı bağlantı kompleksleri, bağışıklık sisteminin hücresel elemanlarından lenfositler ve bağırsakta bulunan mikrobiyal flora yer almaktadır (Farhadi ve diğerleri, 2003; Smithson ve diğerleri, 1981; Laissue ve diğerleri, 1993; Lozupone ve diğerleri, 2012). Bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta yaşayan çok çeşitli mikroorganizmaların oluşturduğu dinamik bir topluluktur; bu yapı bireyin yaşı, çevresel koşulları ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu mikrobiyal topluluğun metabolik faaliyetleri ve konakçı ile kurduğu etkileşimler, normal fizyolojik süreçleri etkilediği gibi hastalık gelişimine olan duyarlılığı da şekillendirebilmektedir (Lozupone ve diğerleri, 2012).

2.2.3. Dünya ve Türkiye Geneline Prevalans

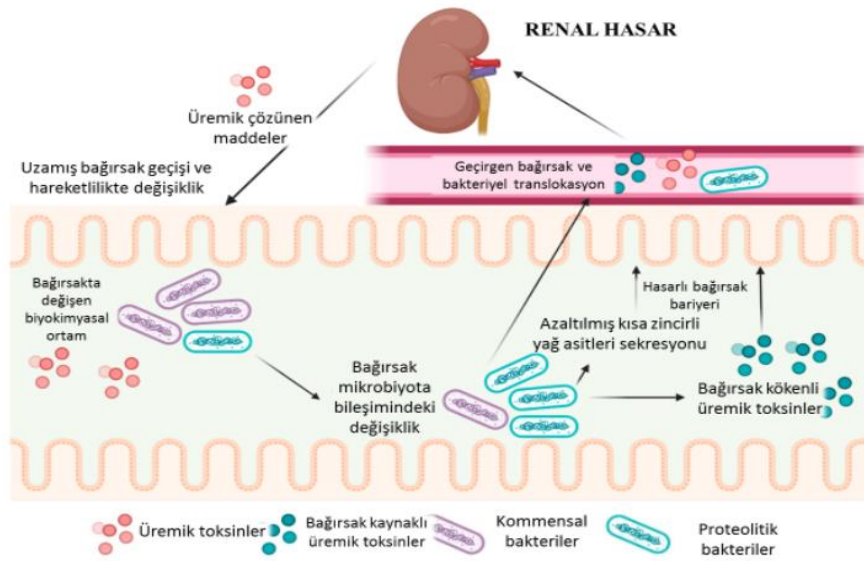
KBH kedilerde yaygındır ve tahmini yaygınlığı %1,6 ila %20'dir (Polzin, 2010; Lund ve diğerleri, 1999). KBH her yaşta görülse de yaygınlığı yaşla birlikte artar (Bartges 2012; DiBartola ve diğerleri,1987). 15 yaşın üzerindeki kedilerin %80'ini etkiler ve bu nedenle geriatric kedilerde önde gelen ölüm nedeni olarak kabul edilir.KBH prevalansı da yaşla birlikte artar; 12 yaş üzeri kedilerde %28 ve 15 yaş üzeri kedilerde %31 oranında rapor edilmiştir (Reynolds ve Lefebvre, 2013).

Kedilerde kronik böbrek yetmezliği prevalansı hakkında sınırlı veri olmasına rağmen, çalışmalar kedi KBH prevalansında 2 tutarlı eğilim belirlemiştir. Birincisi, köpeklerde olduğu gibi(Bartges 2012; Polzin 1986) konjenital hastalık <3 yaşındaki hayvanlarda KBHprevalansında geçici bir artışa neden olur ve KBH prevalansı 5 ila 6 yaş arası ilerleyen yaşla birlikte artar. Geriatric kedilerde KBH prevalansı tahminleri %35 (Bartges 2012; Krawiec ve diğerleri, 1989) ile %81 arasında değişmektedir (Marino ve diğerleri, 2014). Köpekler ve kedilerdeki veriler benzer şekilde elde edildiğinde, geriatric kedilerde KBH prevalansı, geriatric köpeklerde gözlemlenenden 2 kat veya daha fazla fazladır (Polzin, 1986). İkinci bir eğilim, son yıllarda kedilerde KBH tanısının artan prevalansıdır. Purdue Veterinerlik Tıbbi Veritabanı'ndan alınan veriler, kedilerde kronik böbrek hastalığının genel yaygınlığının 1980'lerde %0,04'ten 1990'larda %0,2'ye ve 2000'lerde %1'e yükseldiğini göstermektedir (Lulich, 1992; Reynolds ve Lefebvre 2013; Ross ve diğerleri, 2006).

2.3. Bağırsak ve Böbrek Eksen

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının tam olarak ne gibi unsurlardan oluştuğu konusunda henüz net bir anlayışa sahip olunmamakla birlikte, mikrobiyal dengenin bozulmasının (disbiyozun) hem bağırsaklarda hem de diğer organlarda hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirildiği giderek daha fazla gözlemlenmektedir. Bağırsak epitel bariyeri, mikrobiyota dengesinin muhafaza edilmesinde merkezi bir role sahiptir. Sağlıklı organizmalarda, bu bariyer, bağırsak bakterileri ve toksinlerin bağırsak mukozasından geçerek sistemik dolaşıma ya da diğer organlara erişmesini önemli ölçüde engeller (Gong ve diğerleri, 2019). Mikrobiyal ekosistem, konakçının sağlığı ve homeostazisi üzerinde kritik bir etkiye sahiptir ve bu nedenle mikrobiyota, aktif bir organ gibi metabolik faaliyetler gösteren bir yapı

Ek olarak, bildiğimiz gibi, KBH'li hastaların vücudunda, özellikle bağırsakta birçok üremik toksin bulunmaktadır (Vanholder ve diğerleri, 2016). Bu üremik toksinler, artan serbest radikal oksijen türleri vücudun bunları ortadan kaldırma normal yeteneğini aştığında organlarda veya dokularda oksidatif stres hasarına neden olabilir (Scholze ve diğerleri, 2016; Putri ve Thaha, 2014). Malondialdehit (MDA), oksidatif stres sürecinde lipid peroksidasyonunun bir son ürünüdür ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX), vücudu oksidatif stres hasarından koruyan ana antioksidan enzimlerdir. Bu biyobelirteçler, birçok araştırmada oksidatif stresi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Tan ve diğerleri, 2014; Singh ve diğerleri, 2015).



Şekil 6. Böbrek yetmezliği esnasında renal–intestinal eksen (Bartochowski ve diğerleri, 2022).

2.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Akut böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde klinik belirtiler çok az ve spesifik değilken, ileri evrelerde sistemik ve hayatı tehdit edicidir. Azotemi, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri, metabolik ve endokrin bozukluklar ve beslenme yetersizlikleri ileri akut böbrek hasarının ortaya çıkmasını tetikler. Predispozan veya komorbid tıbbi durumlar veya birden fazla organ disfonksiyonu olan hayvanlarda klinik sorunların özellikle böbrek fonksiyon bozukluğuyla mı yoksa eşlik eden diğer durumlarla mı ilgili olduğunu ayırt etmek zor olabilir. Akut böbrek yetmezliğinin neredeyse tüm klinik sonuçları (kusma, hiperkalemi,

metabolik asidoz, kanama) hastalığın evresi kötüleştikçe daha da ilerler (Sutton 2002; Bonventre, 2023).

Kronik böbrek yetmezliğinde nefronlarda irreverzibl bozukluklar oluşur. Bu hastalıkta nefronlarda patolojik değişiklikler ve glomerular filtrasyonda azalmalar gerçekleşir. Bu nedenle organizmadan atılması gereken metabolitler ve diğer zararlı maddeler kanda ve vücutta birikir. Bu zararlı maddelerin birikimi sonucunda üremik sendrom meydana gelir. Üremik sendromda; sodyum ve su dengesinde bozulma, anemi, karbonhidrat intolerans, nörolojik bozukluklar, gastrointestinal problemler, osteodistrofi, immünolojik bozukluklar ve metabolik asidozis gibi çok sayıda komplikasyonlar gelişir (Obserne, 1995).

Tablo 2. Akut renal hasar ve kronik böbrek yetmezliği arasındaki farklılıklar (Dunaevich ve diğerleri, 2020).

Akut Renal Hasar	Kronik Böbrek Yetmezliği
-Akut başlangıçlı anoreksi	-Önceden doğrulanmış persiste sK _{Cr} artışı ile birlikte bazal seviyeye göre nüks eden>%25 artış
-Laterji	-Abdominal usg’de KBH ile uyumlu en az 2 kriter: renal ekojenitede artış, renal kortikomedüller farklılaşmada belirginazalma, asimetrik veya azalmış renal hacim,irregular renal kontur
-Kusma	
Azotemi (sCr>1.6 mg/Dl)—IRIS kriterleri ile uyumlu	

Kedilerde IBD için belirgin bir cins yatkınlığı yoktur ve orta yaşlı (5-8 yaş) ile yaşlı (>8 yaş) kediler daha sık etkileniyor gibi görünmektedir (Hartve diğerleri, 1994; Dennis ve diğerleri, 1992; 1993; Jergens ve diğerleri, 1992a , Lecoindre ve Chevallier, 1997). Ancak IBD 6 aylık kadar küçük kedilerde bile görülür ve bazı çalışmalarda etkilenen kedilerin %23’ü 1 yaşından küçüktür (Ghermai, 1989).Etkilenen kedilerdeki klinik belirtiler önemli ölçüde değişir. Bu belirtilerin şiddeti, infiltratın şiddetiyle iyi bir korelasyon göstermez ve belirtilerin tutulum

bölgesiyle korelasyonu net değildir. İnce bağırsak tutulumu olan 14 kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, kusma ve kilo kaybı yaygın olarak bildirilirken (her biri 10/14), ishal daha az sıklıkta (7/14) görüldü (Dennis ve diğerleri, 1992). Uyuşukluk, iştahsızlık ve iştah artışı her biri %50'den daha az oranda meydana geldi. Kalın bağırsak tutulumu olan 14 kedide en sık belirtilen klinik belirti hematokezi iken (13/14), ishal daha az sıklıkta (11/14) görüldü (Dennis ve diğerleri, 1993). Dışkı mukusu, dışkılama sıklığında artış, kötü kokulu dışkı, tenesmus ve kusma daha da az sıklıkta görüldü.

2.5. Renal ve Intestinal Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG); güvenli, hızlı, tekrarlanabilir, özel bir hazırlığa ve trankilizan uygulamasına ihtiyaç duyulmayan bir muayene yöntemidir. Karın içi organların görüntülenmesi, görüntünün kaydedilmesi, kâğıda veya multifonksiyonel olarak kameralara aktarılmasına olanak sağlamaktadır (Alkan,1999; Penninck ve diğerleri, 1997). Esas olarak yumuşak doku inceleme tekniği olan ultrasonografi, abdominal organlardan diyaframa, mide, ince barsaklar, kalın bağırsaklar, karaciğer, dalak, pankreas ve böbrekler gibi parankimal organların net olarak incelenebilmesine olanak sağlamaktadır, bu objelerin büyüklüğü, şekli, lokalizasyonu, pozisyonu ve bağlantıları hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca palpasyonla tespit edilemeyen abdominal kitlelerin, küçük peritonal effüzyonlar, bağırsak peristaltiği bozuklukları, böbrek boyut, şekil ve iç yapısının detaylı bir biçimde görüntülenebilmesine olanak tanımaktadır (Larson, 2009; Nyland ve Mattoon, 2002).

Kedilerde böbrek görüntülemesi için yüksek frekanslı (7,5–10 MHz) doğrusal dönüştürücüler zorunludur ve gevşekçe bağlı böbreklerin normal anatomik konumlarından yer değiştirmesini önlemek için yalnızca hafif dönüştürücü basıncı uygulanır(Larson, 2009; Dennis ve diğerleri, 2010; d'Anjou, 2008). Kedilerde böbrek ölçümlerinin 3,0 ila 4,3 cm arasında değiştiği, ancak 5,3 cm'ye kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Her iki böbreğin uzunluğu benzer olmalıdır(Larson, 2009; Dennis,2007; d'Anjou, 2008; Walter ve diğerleri, 1987). Böbrek boyutu cinsiyete ve cinsel duruma göre değişir: dişilerin böbrekleri erkeklerden daha küçüktür ve kısırlaştırılmış kedilerin böbrekleri sağlam kedilerden daha büyüktür (Seyrek-Intas ve Kramer, 2008;Mannion, 2006;Shiroma ve diğerleri, 1999). Sadece iki çalışmada kedilerde kortikal ve medüller kalınlık tanımlanmıştır. Walter ve diğerleri (1987) $0,82 \pm 0,14$

cm kortikal kalınlık ve $0,59 \pm 0,06$ cm medüller kalınlık bildirmiştir (Shiroma ve diğerleri, 1999). Park ve diğerleri sol böbrek için $0,47 \pm 0,08$ cm daha küçük bir kortikal kalınlık ve $0,55 \pm 0,07$ ve sağ böbrek için $0,50 \pm 0,07$ benzer bir medüller kalınlık kaydetmiştir (Park ve diğerleri, 2009).

Akut böbrek sorunları (akut glomerülonefrit, interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz veya nefroz) sıklıkla kortikal ekojenitenin artmasına neden olurken, kortikomedüller ayırım korunur. Böbrekler sıklıkla büyür ve düzgün bir kontur korur (Nyland ve diğerleri, 1995; Mannion, 2006; d'Anjou, 2008; Mantis, 2008).

KBH, kedilerin (ve köpeklerin) böbreklerini ilgilendiren en yaygın rahatsızlıktır. Yaygın nedenler glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı (PKD), otoimmün hastalıklar, nefrotoksinler, tübüler hastalıklar, piyelonefrit, interstisyel nefrit ve sistemik veya glomerüler hipertansiyondur. KBH, korteks ve medullanın normal veya artmış ekojenitesi, azalmış kortikomedüller ayırımı ve zayıf ayırt edilebilir iç mimari gösteren küçük, düzensiz ana hatlı (son evre) böbreklerle sonuçlanır. (Nyland ve diğerleri, 1995; Larson, 2009; Anderson, 2011; Mantis, 2008; Burk, 2003).

Kedi gastrointestinal (GI) sisteminin inflamatuvar durumları bazen bağırsağın ultrasondaki görünümünde hiçbir değişikliğe neden olmayabilir ve bu nedenle 'normal' bir ultrason muayenesi inflamatuvar hastalık olasılığını dışlamaz. Ancak, değişiklikler sıklıkla mevcuttur ve tipik olarak bağırsak duvarının hafif diffüz kalınlaşması ve tabakalaşmanın korunması ve/veya tek tek duvar katmanlarının kalınlaşması şeklindedir (Nyland ve diğerleri, 2015).

Kedi duodenumunun (ortalama, 2,2 mm; aralık, 1,7 ila 2,8 mm) ve jejunumun (ortalama, 2,3 mm; aralık, 1,8 ila 2,8 mm) duvar kalınlıkları normal köpek için bildirilen aralıklara benzerdir (2 ila 3 mm) (Penninck ve diğerleri, 1989). Daha önce bildirildiği gibi, (Gogging ve diğerleri, 2006) ileum ortalama 3 mm kalınlığıyla en kalın bağırsak segmentidir. Buna karşılık, mide fundusunun (ortalama, 2 mm; aralık, 1,5 ila 2,8 mm) ve pilorun (ortalama, 2,1 mm; aralık, 1,7 ila 2,9 mm) duvar kalınlıkları kedide normal köpekten biraz daha incedir (aralık, 3 ila 5 mm) (Penninck ve diğerleri, 1989).

2.6. Tanı ve Prognoz

Akut böbrek yetmezliği nefron fonksiyonunun hızlı kaybı olarak tanımlansa da hayvanlarda böbrek fonksiyonundaki azalmayı ve kaybın süresini açıklayan kesin kriterler tanımlanmamıştır. Ne yazık ki serum kreatinin konsantrasyonu ve idrar çıkışı hakkında akut böbrek yetmezliği öncesi bilgiler genellikle kedilerde mevcut olmadığından insanlardaki gibi sınıflandırılamamıştır. Akut böbrek yetmezliği olan hayvanın muayenesi dehidrasyonun klinik tahmini, kardiyovasküler durumun değerlendirilmesini, böbrek veya abdominal ağrının değerlendirilmesi ve arteriyel kan basıncının ölçülmesini kapsamalıdır(Ross, 2009).

Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin yönetimi, kısa ve uzun vadeli sonuçları farklılık gösterdiğinden bunların ayırıcı tanısı önemlidir. Kronik böbrek yetmezliğinde “kronik” terimi, böbrek hastalığının, ortaya çıkan durumun genellikle geri dönüşü olmayan ve çoğunlukla ilerleyici bir böbrek fonksiyonu kaybı oluşturacak kadar uzun süre mevcut olduğu anlamına gelir. Bunun aksine, akut böbrek hasarı, böbrek fonksiyon kaybının yakın zamanda başladığını ve böbrek hasarının geri dönüşlü olma potansiyelinin yüksek olduğunu gösterir (Brushinsky, 2005). Endoskopi ve mukozal biyopsi genellikle IBD’nin kesin tanısını elde etmenin tercih edilen yöntemidir. Belirgin lezyonlar [örneğin, gastrik ülserasyon ve/veya erozyon (Jergens ve diğerleri 1992). IBD’li kedilerde nadiren görülür ve var olsalar bile patognomonik değildirler. Mukoza ‘arnavut kaldırımı’ görünümüne sahipse, nispeten düz görünüyorsa (yani, tipik dokuya sahip değilse) ‘çamur çatlakları’ varsa, eksüda ile kaplıysa veya kendiliğinden kanaması varsa (kanamanın endoskopun önünde meydana geldiğinden ve aletin ucundan kaynaklanan iatrojenik travmadan kaynaklanmadığından emin olun) mukozal infiltrasyon ve/veya villus atrofisinden şüphelenilir. Daha yeni videoskoplar duodenum mukozasını büyütürken endoskopistin bu tür değişiklikleri görselleştirmesine yardımcı olur; ancak, bağırsak mukozasının brüt muayenesi tanının temeli değildir. Kesin tanı için genellikle duodenum ve kolonun histopatolojisi gerekir. İnflamatuar bağırsak hastalığı tipik olarak yaygın bir hastalıktır; bu nedenle, duodenum veya kolonun hastalıklı kısımlarını etkilenmemiş kısımlarından ayırmaya nadiren ihtiyaç duyulur. Normal görünen bağırsak mukozasının nadiren histolojik anormallikler içeren doku örnekleri verdiği öne sürülmüş olsa da (Roth ve diğerleri, 1990), diğerleri normal görünen bağırsak mukozasının sıklıkla önemli ölçüde hastalıklı mukozal örnekler verdiğini bildirmektedir (Dennis ve diğerleri, 1992).

2.7. Tedavi

2.7.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

Kronik böbrek yetmezliğinin konservatif tıbbi yönetimi sıvı-elektrolit, asit-baz, endokrin ve besin dengesindeki anormallikleri düzeltmek için destekleyici ve semptomatik tedaviden oluşur. Tedavi, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın klinik ve patofizyolojik sonuçlarını en aza indirmeyi amaçlar. Genel olarak, bu tür bir tedavinin KBH'den sorumlu renal lezyonları durdurması, tersine çevirmesi veya ortadan kaldırması beklenmemelidir. Bu nedenle, yönetim stratejileri en çok hiperkalsemik nefropati, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları ve obstrüktif üropati gibi böbrek hastalığının birincil nedenini düzeltmeye yönelik spesifik tedaviyle birleştirildiğinde faydalı olmaktadır. Hedef, KBH'nin çeşitli patofizyolojik ve klinik sonuçlarını yönetmenin yanı sıra aktif primer böbrek hastalıklarını tespit ve tedavi etmeye yönelik olmalıdır. Tıbbi yönetimin genel ilkelerini uygulamaya başlamadan önce üreminin klinik belirtileri düzeltilmelidir (Caney, 2016).

2.7.2. Akut Böbrek Yetmezliği Tedavi

Spesifik tedavi; sebep biliniyorsa veya şüpheleniliyorsa, böbrek hasarının nedenini düzeltmek veya ortadan kaldırmak için özel tedavi uygulanmalıdır. Etilen glikol veya kedilerde zambak gibi yakın zamanda toksin alımı olduğu bilinen hayvanlarda kusma teşvik edilmelidir. Etilen glikol yutmuş olanlar, etilen glikolün toksik bileşenlerine dönüşmesini önlemek için 4-metilpirazol veya etanol almalıdır. Bozulmamış etilen glikolün renal atılımı intravenöz sıvı diürezi ile artırılabilir. Bozulmamış etilen glikol ve onun metaboliti glikolik asit hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (Cowgill ve Francey, 2006).

Sıvı tedavisi; hayvanın dehidrasyon, asit-baz ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi ve devamlılığının sürdürülmesi akut böbrek yetmezliği tedavisinin temelini oluşturur. İntravenöz sıvı tedavisi neredeyse her zaman gereklidir. Dehidrasyon, mukoza kapiller dolum süresi, kalp ve solunum hızı, arteriyel kan basıncı, plazma sıvıları ve serum biyokimya parametrelerinin (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klorür ve fosfor) klinik değerlendirmesi de dahil olmak üzere tedavide uygun ayarlamaların yapılması için sık sık izlenmelidir (Langston, 2008).

2.7.3. GI Hastalık Tedavisine Yaklaşım

GI hastalığı olan hastalarda kusma veya ishal gibi klinik belirtilere ek olarak sıklıkla disreksi olduğu için, çoğu hastaya yiyecek verildiğinde küçük, sık öğünler verilmesi önerilir. Çoğu hasta, anoreksiyanın derecesi ve süresine, klinik belirtilere ve altta yatan hastalığa bağlı olarak mevcut kilolarına göre RER'lerinin %25 ila %50'si ile başlayabilir (Cave ve diğerleri, 2023; Chan ve diğerleri, 2006).

Destekli beslenme, GI hastalığı olan hastalar için de faydalı olabilir. Kusma refleksi olmayan hastalarda veya inatçı kusma veya şiddetli malabsorpsiyonu olan hastalarda kısmi parenteral beslenme gerekebilir. Çoğu hasta antiemetiklere iyi yanıt verir ve destekli enteral beslenme kullanılabilir. Enteral beslenme, parenteral beslenmeye göre daha fizyolojiktir ve enterositler için lüminal besinler sağlayarak GI sistemine fayda sağlayabilir (Michel, 1998).

Hastaların kusma ve ishal dönemlerinde aç kalmaları gerekmez, özellikle de kusma antiemetik tedaviyle kontrol altına alınabiliyorsa. Birkaç çalışma erken enteral beslenmenin faydasını göstermiştir ve pankreatitli hem köpek hem de kedi hastalarında bile iyi tolere edilir (Harris ve diğerleri, 2017; Klaus ve diğerleri, 2009). İshalli hastalar oruç tutmaktan fayda görmezler ve oruç nedeniyle bağırsak bariyer fonksiyonları bozulabilir (Qin ve diğerleri, 2002). Çoğu hasta için, az miktarda ve sık öğünler halinde bile olsa, sindirim sistemi yoluyla beslenme kolay, güvenli ve fizyolojiktir (Remillard, 2002).

Probiyotikler, hayvana yararlı sağlık etkisi sağlayabilen canlı mikroorganizmalardır (Jugan, 2017). Sinbiyotikler, bir hayvana benzer faydalar sağlayan ancak farklı şekillerde olan hem prebiyotikleri hem de probiyotikleri içerir. Probiyotik ve sinbiyotik takviyeleri veteriner hekimliğinde sıklıkla kullanılsa ve bazı faydaları olabilse de bu takviyelerin belirli GI hastalıkları olan köpeklerde ve kedilerde güçlü bir pozitif fayda sağladığına dair sınırlı kanıt vardır (Jensen, 2019).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 03/09/2024 tarihli 64583101/2024/91 numaralı etik kurul onayı ile gerekli izinler alındıktan sonra gerekli araştırmaya başlanılmıştır. Araştırmanın sürdürülmesi esnasında tüm hasta sahiplerinden gerekli bilgi onam formu alınarak çalışma tamamlanmıştır. Tüm uygulamalar hasta sahiplerinin bilgi, onam ve rızasıyla şekillendirilmiştir.

3.1. Gereç ve Yöntem

Gruplara dağılım aşağıda Tablo 3'te gösterildi. Çalışma, tez önerisinde belirtildiği takvime uygun şekilde, hatasız ve eksiksiz olarak gerçekleştirildi.

Tablo 3. Grup dağılımları ve ilişkili gerekçeleri.

Azotemi	Evre I	non-azotemik	n:6
	Evre II	SCR -1.6- 2.8 mg/dL	n:6
	Evre III	SCR-2.9 - 5 mg/dL	n:7
	Evre IV	SCR- $\geq$ 5 mg/dL	n:6
Non – azotemik			n:10

sCr:serum kreatinin seviyesi

Bu çalışmada, biyokimyasal analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilen hayvanlardan *V. cephalica antebrachii*'den 1'er ml kan örneği alındı. Alınan örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serum örnekleri, Fakülte Merkez Laboratuvarı'nda bulunan tam otomatik biyokimya analiz cihazı (Gazelvetmed AmiShield Otomatik Biyokimya Analiz Cihazı) kullanılarak analiz edildi.

Diamin oksidaz düzeyleri Cat Diamine Oxidase (DAO) ELISA kiti (Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd), zonulin düzeyleri ise BT LAB Zonulin ELISA kiti aracılığıyla ölçüldü.

3.1.1. Zonulin Ölçümü İçin Kullanılan ELISA Yöntemi

Bu çalışmada, azotemik ve non-azotemik kedilerde geçirgen bağırsak sendromu ve intestinal mukozal hasarlanmanın değerlendirilmesi amacıyla, zonulin protein düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüştür. Zonulin düzeylerinin tayininde sandviç tip Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test (ELISA) kiti (Ürün Kodu: E0207Ca) kullanılmıştır. Kit, serum, plazma, hücre kültürü üst sıvıları, hücre lizatı ve doku homojenatlarında zonulin proteinini özgül ve hassas bir şekilde saptamak amacıyla geliştirilmiştir. Ayrıca üretici firmanın verilerinde, kitin duyarlılığı 2.37 µg/ml, ölçüm aralığı ise 5–1000 µg/ml'dir.

3.1.2. Kitin Saklama ve Hazırlık Koşulları

Üretici firma önerisi doğrultusunda kit bileşenleri, 2–8°C'de muhafaza edilmiştir. Altı aydan daha uzun süreli saklama gereksiniminde -20°C koşullarında depolama yapılmış, tekrarlayan donma-çözülme döngülerinden kaçınılmıştır. Kullanımdan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirilmiş ve üretici talimatlarına uygun şekilde hazırlanmıştır.

3.1.3. Numune Toplama ve Hazırlık

Çalışmaya dahil edilen kedilerden alınan kan örneklerinden serum elde edilmiştir. Örnekler, pıhtılaşma sürecinin tamamlanması için oda sıcaklığında 15–20 dakika bekletildikten sonra, 3000 RPM'de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Elde edilen serum örnekleri analiz zamanına kadar 2–8°C'de saklanmış olup, 5 günü aşan saklama durumlarında -20°C'de dondurularak muhafaza edilmiştir. Testten önce örneklerin tamamı oda sıcaklığına getirilmiş ve kullanılmadan önce yeniden santrifüj edilerek üst sıvı dikkatlice alınmıştır. NaN₃ (sodyum azid) içeren örnekler ve hemolitik serumlar, test sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı kullanılmamıştır.

3.1.4. Test Prosedürü ve Uygulama Adımları

Test, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda uygulanmıştır. 1280 µg/ml konsantrasyondaki standart solüsyon, ardışık 1:1 oranında seyreltmelerle 640, 320, 160, 80 ve 40 µg/ml’lik standart çözeltiler elde edilerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Sıfır standart olarak yalnızca standart dilüent (seyreltici) kullanılmıştır. Her bir kuyucuğa (hazne) 40 µl serum örneği ve 10 µl biyotinlenmiş anti-zonulin antikoru ilave edilmiştir. Standart kuyucuklara yalnızca 50 µl standart çözelti eklenmiştir. Tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP konjugatı eklenmiş ve 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyonun ardından plakalar, yıkama tamponu (1x PBS) ile 5 kez yıkanmıştır. Her kuyucuğa 50 µl Substrat Solüsyonu A ve ardından 50 µl Substrat Solüsyonu B eklenmiş, plakalar karanlık ortamda 37°C’de 10 dakika inkübe edilmiştir. Inkübasyon süresi sonunda her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu ilave edilmiştir. Renk dönüşümünün ardından plakadaki optik yoğunluk (OD) değerleri, 450 ± 10 nm dalga boyunda okuma yapabilen mikroparka okuyucu ile en geç 10 dakika içerisinde ölçülmüştür.

3.1.5. Zonulin Ölçümü

Bu çalışmada, zonulin protein düzeylerinin kantitatif olarak ölçülmesi amacıyla E0207Ca ürün kodlu Zonulin ELISA kiti (Sandwich-ELISA yöntemi, 96 kuyucuklu) kullanılmıştır. Tüm örneklerde test prosedürü üretici firma talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Serum örnekleri -80°C’de muhafaza edilmiş olup, analizler öncesinde yalnızca bir kez çözdürülerek değerlendirmeye alınmıştır. Testler, 450 ± 10 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) ölçümü yapabilen bir mikroparka okuyucu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.6. Veri Analizi

Standart eğri, her bir standart konsantrasyona karşılık gelen ortalama OD değerlerine göre oluşturulmuştur. Zonulin düzeyleri, örneklerin OD değerlerinin standart eğri üzerindeki

karşılıkları hesaplanarak belirlenmiştir. Hesaplamalar, regresyon analizi kullanan eğri uydurma yazılımları ile yapılmıştır.

3.1.7. Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz (ELISA) ile DAO Düzeylerinin Ölçülmesi

Bu çalışmada, kedilerde intestinal mukozal hasarlanmanın bir biyobelirteci olan diamin oksidaz (DAO) düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla ticari olarak temin edilen sandwich tip ELISA kiti kullanılmıştır. Test protokolü, üretici firmanın önerilerine uygun olarak yürütülmüştür.

- **Örnek Hazırlığı:** Tüm serum örnekleri analiz öncesinde çözündürülmüş ve oda sıcaklığına getirilmiştir. Tüm standartlar, örnekler ve reaktifler çalışma öncesi kullanım talimatlarına göre hazırlanmıştır.
- **Test Prosedürü ve Uygulama Adımları:** Mikrotitre plakasındaki her kuyucuğa sırasıyla 50 µL serum örneği, standart veya boş (blank) kontrol eklenmiştir ardından her kuyucuğa 100 µL antikor çözeltisi ilave edilmiş ve plakalar 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında sıvı içerikler boşaltılmış, her kuyu 350 µL yıkama tamponu ile üç kez yıkanmıştır. Ardından, her kuyucuğa 100 µL HRP-konjugat çözeltisi eklenmiş ve plakalar 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Bu aşamada yıkama işlemi beş kez tekrarlanmıştır. Her kuyucuğa 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B çözeltisi eklenmiş, karanlık ortamda 37°C’de 15 dakika süreyle inkübe edilmiştir. Renk oluşumunu durdurmak amacıyla her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklenmiştir. Optik yoğunluk (OD) değerleri, mikrotitre plaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda, durdurma işleminden itibaren 5 dakika içinde ölçülmüştür. Tüm örnekler çift (duplicate) olarak çalışılmıştır. Yıkama adımlarında her yıkama sonrası sıvı boşaltılmış ve plaka filtre kâğıdı üzerine ters çevrilerek kurutulmuştur.

3.1.8. Veri Analizi ve DAO Konsantrasyonlarının Hesaplanması

Elde edilen optik yoğunluk (OD₄₅₀) değerleri kullanılarak, standartların OD değerlerine karşılık gelen konsantrasyonlarla bir standart eğri oluşturulmuştur. Bilinmeyen örneklerin OD değerleri bu eğri kullanılarak değerlendirilmiş ve karşılık gelen diamin oksidaz (DAO) konsantrasyonları (U/L) belirlenmiştir. Veriler, üretici firma tarafından sağlanan

yazılım aracılığıyla veya grafiksel regresyon yöntemiyle analiz edilmiştir. Elde edilen değerler istatistiksel analiz öncesi uygun dönüşümlerle normalize edilmiştir.

3.1.9. Serum Kreatin Düzeylerinin Ölçümü

Çalışma kapsamında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine gelen kedilerden elde edilen kan serumlarında kreatin (sCr) düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla, Gazelvetmed AmiShield Otomatik Biyokimya Analiz Cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz, biyokimyasal parametreleri değerlendirmek için absorbanza dayalı spektrofotometrik ölçüm yöntemiyle çalışmaktadır. Ölçüm sürecinde, cihazın sahip olduğu halojen ışık kaynağı ve tam dalga aralığında (340–800 nm) çalışan spektrofotometrik dedektör kullanılarak, örnek üzerinden spesifik dalga boyunda optik yoğunluk (OD) değerleri kaydedilmiş; sonuçlar referans eğrisi doğrultusunda hesaplanmıştır.

AmiShield biyokimya cihazı, analizlerde patentli mikroakışkan reaktif disk teknolojisini kullanmakta olup, bu diskler içerisinde her test için gerekli reaktifler hazır halde bulunmaktadır. sCr testi, cihazın içinde yer alan biyokimya rotorları vasıtasıyla gerçekleştirilmiş, her rotor maksimum 16 teste kadar kapasite sunacak şekilde çalıştırılmıştır. Ölçümlerde kullanılan serum örneklerinin hacmi 60–140 µL arasında değişmiş, çalışmada her örnek için 60 µL kedi serumu kullanılmıştır. Numuneler, kedilerden steril şartlarda alınan venöz kanın 5–10 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakılmasının ardından, 3000 RPM’de 10 dakika santrifüjlenmesiyle elde edilen serumdan hazırlanmıştır. Serumlar analiz edilinceye kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir. Ölçüm öncesinde örnekler oda sıcaklığına getirilerek çözülmüş ve yeniden santrifüjlenmiştir.

Cihaz çalışma sıcaklığı olarak 15–30°C, reaktif disk saklama sıcaklığı olarak ise 2–8°C aralığında muhafaza koşullarına sahiptir. Ölçüm süresi, her bir örnek için yaklaşık 12–15 dakika sürmüştür. Cihaz, SI birimleri ile sonuç raporlamakta olup, kreatin düzeyleri µmol/L cinsinden elde edilmiştir.

3.2. Kullanılan Kimyasal Ajanlar

Saf su, distile su, EDTA, heparin, DAO,kreatinin ve zonulin test kitleri ve ilişkili ELİSA test materyalleri kullanılmıştır.

3.3. Çalışma Dizaynı

Bu çalışmada her bir olguda kaydedilen değişkenler serum BUN, kreatinin(sCr) ve azoteminin varlığını ve derecesini içeriyordu. Öncelikli olarak gruplara dağılımının ve alt grupların teşekkülünün sağlanması için 2 basamaklı ön değerlendirme gerçekleştirildi. İlk aşamada azoteminin tanımlanması ve derecelendirilmesinde, Uluslararası Böbrek Derneği'nin (IRIS) kronik böbrek yetmezliği tanısı ve evrelendirilmesine yönelik kılavuz kaynak olarak alınmıştır (IRIS, 2023). Azotemi, sCr $\geq 1,6$ mg/dL olarak tanımlandı. Azotemi, evre I (nonnazotemik), evre II (sCr 1,6-2,8 mg/dL), evre III (sCr 2,9-5,0 mg/dL) veya evre IV (sCr $\geq 5,0$ mg/dL) olarak alt sınıflara ayrıldı(IRIS kriterleri).

Projeye dahil edilen her bir olguda azoteminin tespitine yönelik olarak yukarıda sözü edildiği üzere IRIS klavuzu baz alındığı gibi azotemi tayinine yönelik olarak tekrarlayan sCr ölçümleri gerçekleştirildi. Tablo 4'teki kriterlere uyumlu olarak akut renal hasar ya da kronik böbrek yetmezliğine ilişkin bir ya da birden fazla bulguya sahip kedilerde tekrarlayan sCr ölçümleri gerçekleştirildi(Rogg ve diğerleri,2025). SCr seviyelerinde ≥ 0.3 mg/dl üzerindeki artışlar değerlendirildi azotemi=sCr ≥ 1.6 mg/dl(IRIS, 2023; Rogg ve diğerleri,2025) olarak tespit edildi.Tekrarlan ölçümlere ait zaman dilimleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Böbrek hasarı, herhangi bir zaman diliminde sCr'de $\geq 0,3$ mg/dL'lik bir artış olarak tanımlandı ve daha sonra son sCr'ye göre derecelendirildi. Böbrek hasarı, derece I (nazotemik olmayan; sCr $\leq 1,6$ mg/dL olarak kaldı); derece II (hafif; sCr 1,7-2,5 mg/dL'ye yükseldi); derece III (orta ila şiddetli; sCr 2,6-5,0 mg/dL'ye yükseldi); derece IV (orta ila şiddetli; sCr 5,1-10,0 mg/dL'ye yükseldi); ve derece V (orta ila şiddetli; sCr $>10,0$ mg/dL) olarak derecelendirildi. Bu tanımlar, sCr ölçümleri arasında 48 saatten fazla zaman geçmiş olabilecek durumlara uyarlanmış akut renal hasar için IRIS kılavuzlarına dayandırıldı(IRIS, 2016).

Tablo 4. Tekrarlanan ölçümlere ait zaman dilimleri.

Klinik zaman noktası (CTP)	Tanım
P-sCr0	Kliniğe getirildiği anda, ilk başvuru anında sCr zamanı
P-sCr1	Çalışma esnasında ilk 12 saat içerisinde belgelenen ilk sCr'nin zamanı
P-sCr2	Çalışma esnasındada ilk 24 saat içerisinde elde edilen($sCr \geq 0.3 \text{ mg/dL}$) sCr'nin zamanı
P-sCr3	Çalışma esnasında ilk 24 saat içerisinde yeterli kanıt elde edilemediğinde son 1 örneklem daha yapılmıştır

P-sCr: Proje serum kreatinin değerleri; sCr:Serum kreatinin konsantrasyonu

3.4. Hayvanların Seçimi

Bu araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan 35 kedi her iki cinsiyetten (25 dişi 10 erkek), farklı yaş gruplarından (1-11 yaş) ve değişik ırklardan (6 İran kedisi, 3 Ankara kedisi, 2 Ragdoll, 1 er Siamese, İskoç kısa tüylü, Himalaya, İngiliz kısa tüylü, 18 melez) olmak üzere değerlendirildi. Çalışma, Aydın Adnan Menderen Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı kliniği gerek Aydıngerekse İzmir ili yada Ege Bölgesinin farklı illerden getirilen kedilerden oluşturuldu.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics (versiyon 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-

Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan test yöntemleri tercih edildi. Gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlı fark saptanan değişkenler için ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Korelasyon analizlerinde ise parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon katsayısı, parametrik veriler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu bölümde, yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgular grup bazlı olarak paylaşılmıştır. Böbrek yetmezliği evrelerine göre sCr, zonulin ve DAO seviyeleri Tablo 5’te sunulmuştur.

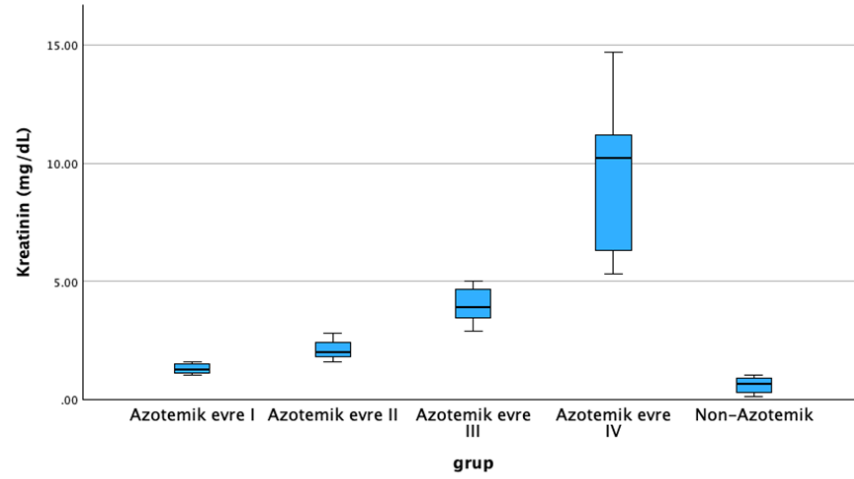
Tablo 5. Böbrek yetmezliği evrelerine göre sCr, zonulin ve DAO seviyeleri.

	sCr	Zonulin	DAO
Evre I	1,28 ± 0,09 ^{ac}	1,38 ± 0,29 ^a	11,93 ± 2,57 ^a
Evre II	2,10±0,18 ^b	2,08±0,31 ^a	6,51±1,70 ^b
Evre III	4,00±0,30 ^b	9,11±1,73 ^b	7,08±1,32
Evre IV	9,65±1,40 ^b	12,36±2,14 ^b	2,16±0,65 ^b
Non- Azotemik	0,60±0,10 ^{ac}	0,98±0,21 ^a	13,25±1,60 ^a

^{a,b,c}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,001$); sCr: Serum kreatinin; DAO: Diaminoksidaz

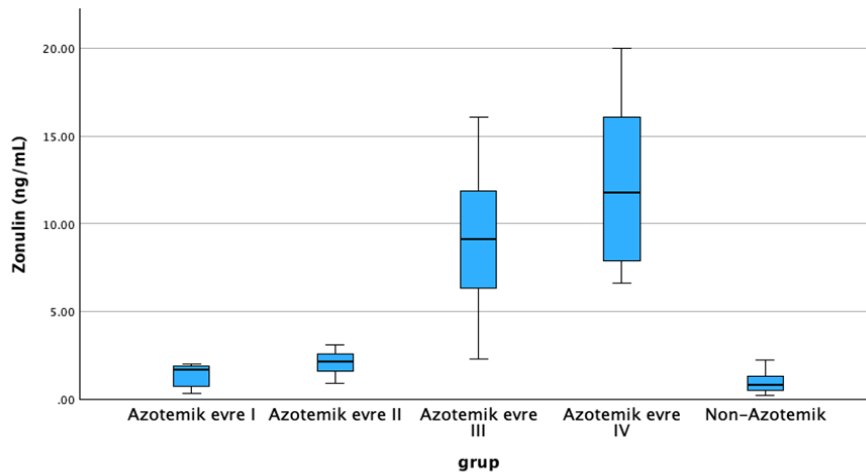
sCr düzeyleri açısından gruplar arasında yapılan Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda, farklı evrelerdeki azotemik hayvanlar ile non-azotemik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi. Non-azotemik grup ile azotemik Evre III ($p=0.001$) ve Evre IV ($p<0.001$) Grupları arasında anlamlı farklar gözlemlendi. Ayrıca, Azotemik Evre I ile Evre IV ($p=0.001$) grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Diğer grup karşılaştırmalarında anlamlılık düzeyine ulaşamadı (Şekil7).

sCr düzeylerinin korelasyon analizinde, Pearson korelasyon katsayısı -0.479 ($p=0.004$) ve Spearman korelasyon katsayısı -0.777 ($p<0.001$) olarak hesaplandı. Bu bulgular, sCr düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi(Şekil7).



Şekil 7.sCr analizleri yönünden non-azotemik grup ile azotemik evrelerin karşılaştırılması.

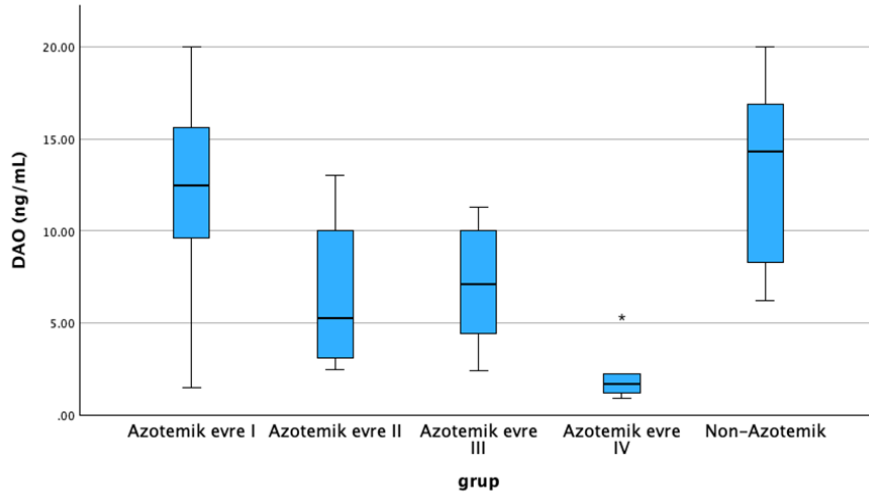
Zonulin düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, non-azotemik grup ile azotemik Evre III ($p<0.001$) ve Evre IV ($p<0.001$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Ayrıca, azotemik Evre I ile Evre III ($p=0.004$) ve Evre IV ($p=0.001$) grupları arasında da anlamlı farklılıklar belirlendi. Diğer çiftli karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık gözlenmedi (Şekil8).Zonulin düzeylerine ilişkin korelasyon analizinde, Pearson korelasyon katsayısı -0.452 ($p=0.006$) ve Spearman korelasyon katsayısı -0.598 ($p<0.001$) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar, zonulin düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu (Şekil8).



Şekil 8. Zonulin analizleri yönünden non-azotemik grup ile azotemik evrelerin karşılaştırılması.

DAO düzeyleri için yapılan karşılaştırmalarda, non-azotemik grup ile azotemik Evre III ($p<0.001$) ve Evre IV ($p<0.001$) Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Bununla birlikte, Azotemik Evre I ile Evre IV ($p=0.002$) grubu arasında da anlamlı bir fark saptandı. Diğer grup karşılaştırmalarında anlamlılık düzeyine ulaşılamadı(Şekil9).

DAO düzeylerine ilişkin korelasyon analizinde, Pearson korelasyon katsayısı 0.493 ($p=0.003$) ve Spearman korelasyon katsayısı 0.489 ($p=0.003$) olarak belirlendi. Bu bulgular, DAO düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi (Şekil9).



Şekil 9. DAO analizleri yönünden non-azotemik grup ile azotemik evrelerin karşılaştırılması.

Tablo 6. Azotemik ve non-azotemik biyobelirteçlerin (sCr, zonulin, DAO) karşılaştırması.

	sCr	Zonulin	DAO
Azotemik	4,24±0,73 ^a	6,35±1,15 ^a	6,93±1,04 ^a
Non- Azotemik	0,60±1,11 ^b	0,99±0,21 ^b	13,25±1,60 ^b

^{a,b}: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler istatistiksel anlamlı farklıdır ($p<0,05$).

sCr:Serum kreatininDAO: Diaminoksidaz

Gruplar birleştirildiğinde, azotemik hayvanlarda sCr, zonulin ve DAO düzeyleri sırasıyla $4,24 \pm 0,73$ mg/dL, $6,35 \pm 1,15$ ng/mL ve $6,93 \pm 1,04$ U/mL olarak belirlendi. Non-

azotemik Grupta ise aynı parametrelerin düzeyleri sırasıyla $0,60 \pm 1,11$ mg/dL, $0,99 \pm 0,21$ ng/mL ve $13,25 \pm 1,60$ U/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, sCr ve zonulin düzeylerinin azotemik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, DAO düzeylerinin ise non-azotemik grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 6).

4.1. Hayvanların Demografik Verileri

Çalışma kapsamına alınan 35 kedi her iki cinsiyetten (25 dişi 10 erkek), farklı yaş gruplarından (1-11 yaş) ve değişik ırklardan (6 İran kedisi, 3 Ankara kedisi, 2 Ragdoll, 1 er Siamese, İskoç kısa türlü, Himalaya, İngiliz kısa tüylü, 18 melez) olmak üzere değerlendirildi. Çalışmamız Aydın Adnan Menderen Üniversitesi İç hastalıkları ABD kliniğinde gerçekleştirilmiş olup Ege Bölgesinin farklı illerden getirilen kedilerden oluşturuldu.

4.2. Fiziksel Muayene Bulguları

Çalışma kapsamına alınan kedilerde Tablo 5'te halihazırda gösterildiği üzere aşağıdaki algoritma kullanıldı.

Daha sonra bulgular kısmında anlatılacağı üzere gruplara tasniflendirmede aşağıdaki bilgiler baz alındı.

Akut Renal hasar: akut başlangıçlı anoreksi, letarji, kusma ve azotemi

Kronik böbrek yetmezliği; önceden doğrulanmış persiste sCr artışı ile birlikte bazal seviyeye göre nüks eden $>25\%$ artış, Abdominal usg'de KBH ile uyumlu en az 2 kriter: renal ekojenitede artış, renal kortikomedüller farklılaşmada belirgin azalma, asimetrik veya azalmış renal hacim, irregular renal kontur.

Bu kapsamda Tablo 5'te gösterildiği üzere evre I-IV arası kediler kronik böbrek yetmezliğinde akut alevlenmesi bulunanlar olarak değerlendirildi (Dunaevich ve diğerleri, 2020).

5.TARTIŞMA

Bağırsak bariyeri disfonksiyonu, Kronik Böbrek Hastalığının ilerlemesi için bir risk faktörüdür. Önceki kavram kanıtlama çalışmasında, Esansiyel Amino Asitler (EAA'lar) ve mitokondriyal substratların bir karışımının KBH'nın bağırsak iltihabı ve geçirgenliği üzerindeki etkilerini incelemiştir. Evre 3b-4 KBH'si olan sekiz hastaya ve gece boyunca açlık sonrası 11 sağlıklı kontrole kalprotektin ve zonulin düzeylerinin dışkı ölçümleri (sırasıyla bağırsak iltihabı ve geçirgenlik göstergeleri) ve plazma amino asitlerinin belirlenmesi uygulandı. Sadece KBH hastalarına karışım takviye edildi (8 g / gün su ile seyreltilmiş). Kontrollerle karşılaştırıldığında, KBH hastalarında bazı AA'ların başlangıç fekal kalprotektin, zonulin ve plazma seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir ($p = 0.005$; sırasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.02$ ile 0.003). Altı aylık takviyeden sonra, CKD başlangıç dışkı kalprotektin ve zonulin seviyeleri önemli ölçüde azaldı (sırasıyla $p = 0.008$ ve $p = 0.05$). Glutamin ve alanin dahil olmak üzere plazma AA konsantrasyonları taban çizgisinden daha yüksekti ($p: 0.05$ ile 0.008). Bu karışımın takviyesi, gelişmiş bağırsak bariyeri disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Artan plazma AA seviyeleri, bağırsak bariyeri disfonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunabilir (Aquilani ve diğerleri, 2022). Bizim bu tez çalışmamızda azotemik hayvanlarda bağırsak bariyer fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından yurdumuzda daha öncede sözü edilmediği üzere DAO ve zonulin seviyeleri ölçülmüştür.

Artmış bağırsak geçirgenliği, tip-1 diyabet (T1D) ve hayvan modeli (diyabetik eğilimli sıçan) dahil olmak üzere çok sayıda insan yada hayvanda otoimmün hastalıklara ilişkin olarak gözlemlenmiştir. Hücreler arası sıkı bağlantıları düzenleyen bir protein olan zonulini iyi tanımlanmıştır. Önceki bir çalışmada, zonulin bağımlı artmış bağırsak geçirgenliğinin T1D patogeneğinde bir rol oynayıp oynamadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. T1D'li diyabetik eğilimli sıçan modelinde, bağırsak intraluminal zonulin seviyeleri, kontrol grubu diyabetik dirençli sıçanlara kıyasla 35 kat yüksek olarak belirlenmiştir. Zonulinin yukarı regülasyonu, ince bağırsak transepitelyal elektrik direncinin azalmasıyla aynı zamana denk gelmiş ve klinik olarak belirgin T1D'nin başlangıcından yaklaşık 25 gün önce pankreas beta hücrelerine karşı otoantikorların üretimini izlemiştir. Diyabete gelişmeyen diyabetik eğilimli sıçanlarda hem intraluminal zonulin hem de transepitelyal elektrik direnci, diyabetik dirençli hayvan kontrollerinde tespit edilenlere benzer olarak tespit edilmiştir. Zonulin reseptörünün blokajı,

intraluminal zonulin yukarı regülasyonunun devam etmesine rağmen T1D'nin kümülatif insidansını %70 oranında azaltmıştır. Dahası, tedaviye yanıt verenler adacık hücresi antikörlerine serokonversiyon göstermemiştir. Bir araya getirildiğinde, bu bulgular zonulin kaynaklı ince bağırsak bariyer fonksiyonu kaybının diyabetik eğilimli hayvan modelinde T1D'nin patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir (Watts ve diğerleri, 2005). Bu tez çalışmasında non azotemik ve azotemik zonulin düzeyleri ile değerlendirme kriteri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu.

Bu durum, bizim tezimizde de rol model olan 'bağırsak-böbrek' ekseninde zonulin kaynaklı değişimlerin (geçirgen bağırsak), renal hasarlanma/yetmezlikle ilişkide olabileceğini destekler mahiyettedir. Bağırsak-böbrek eksenini bağırsakla ilişkili mikrobiyomu, bağırsak bariyer fonksiyonu, mikrobiyom ile ilişkili anahtar metabolitler ve renal fizyolojiyi içerisine alan oldukça komplek yapıları barındırmaktadır. Bu ekseninde herhangi bir bozulma (özellikle bağırsakta tezahür eden disbiyozis ile mikrobiyomda dismetabolik değişiklikler) KBH'nin patogeneğinde belirgin katkıda bulunmaktadır (Stavropoulou ve diğerleri, 2020). Bağırsak mikrobiyomunun mikroekolojik dengesi, bileşimi ve işlevselliğindeki değişimlerle ilişkide olarak metabolik düzensizlikler, kardiyovasküler hastalıklar, bağırsak epiteliyal bariyerinde bozulma, sistemik enflamasyon ile sistemik dolaşımında üremik toksinlerin birikimine yol açabilecek renal disfonksiyonla sonuçlanabilir (Stavropoulou ve diğerleri, 2020). Veteriner hekimliği alanında güncel araştırmalar (Summers ve diğerleri, 2019; Kim ve diğerleri, 2023; Umstedt 2023; Gökçay ve diğerleri, 2024) bağırsak-böbrek ekseninde benzer bozulmalar olduğunu göstermiş ve özellikle kronik böbrek yetmezlikli kedilerde metabolik hasara ilişkin spesifik mikrobiyal topluluklar tespit edilmiştir (Summers ve diğerleri, 2019; Kim ve diğerleri, 2023; Winsten ve diğerleri, 2023).

Üremik toksisite bağırsak yapısını ve geçirgenliğini değiştirir ve KBH sırasında bakteriyel toksinlerin lümeninden kana geçmesine olanak tanır. Üremi olmaksızın klinikte aşırı sıvı yüklenmesi ve doku ödemi benzer etkilere sahiptir ancak KBH'de yeterli düzeyde gösterilmiş ve analiz edilmemiştir. Sodyum alımının bağırsak kaynaklı üremik toksinlerin, indoksil sülfat ve p-kresol sülfatın plazma konsantrasyonu ve ekspresyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. KBH'li sıçan modelinde epitel bağırsak sıkı bağlantılarının genleri ve proteinlerinin incelenmesi önem arz etmiştir. Sahte ameliyatlı (kontrol grubu, CG) ve beşte altısı nefrektomili (5/6Nx) Sprague-Dawley sıçanları rastgele düşük (LNa), normal (NNa) veya yüksek olarak sodyum (HNa) diyetlerine maruz bırakılmıştır. Hayvanlar daha sonra 8 ve 12. haftalarda öldürülmüş ve analiz edilmişlerdir indoksil sülfat ve p-kresol sülfatın plazma

konsantrasyonları, uyluk gen ve protein ekspresyonu için de geçerlidir bağlantı proteinleri ve kolon parçalarında transmisyon elektron mikroskobu (TEM). HNa 5/6Nx gruplarında CG'den daha yüksek indoksil sülfat ve p-kresol sülfatın konsantrasyonları vardı. NNa ve LNa sekizinci ve on ikinci haftalarda. Dahası, HNa 5/6Nx grupları CG, NNa ve LNa'dan daha az claudin-4 geni ve proteini ekspresyonuna sahipti. HNa CG ile karşılaştırıldığında okludin gen ekspresyonunun azaldığı görülmüştür.

Zonulin, sistemik enflamasyon, endotelial disfonksiyon ve renal fonksiyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, KBH'lı 104 insanda plazma zonulin seviyeleri, sağlıklı diğer 59 kontrol hastasına oranla belirgin olarak ($p<0.001$) daha yüksek çıkmıştır. KBH'lı bu insanlarda yükselen zonulin seviyeleri artmış olan intestinal permeabilite ve bozulan renal fonksiyonların iç içe geçtiğinin bir göstergesidir (Kırık ve diğerleri, 2024). Bu çalışmadan 7 sene evvel gerçekleştirilen bir başka araştırmada, KBH'nin erken evresinde 88 hasta, 23 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış; zonulin seviyeleri hasta bireylerde daha yüksek olarak saptanmıştır (Lukaszyh ve diğerleri, 2017). Tip 2 diabetes mellituslu insanlarda artmış olarak belirlenen serum zonulin seviyeleri, renal hastalık olmadan da intestinal permeabilitenin bozulacağını tespit etmiştir (Carpes ve diğerleri, 2021). İmmünoglobulin A nefropatisi $n=68$ ve İmmünoglobulin A vaskulitise eşlik eden nefritisli insanlarda sağlıklı kontrollere göre zonulin seviyeleri yükselmiş olarak tespit edilmiştir (Li ve diğerleri, 2022). Bizim bu çalışmamızda azotemik ve non- azotemik kedilerde zonulin seviyeleri sırasıyla $6,35\pm1,15$ ve $0,99\pm0,21$ ölçüldü.

Vücut sıvılarında zonulin seviyelerinin belirlenmesi, geçirgen bağırsak sendromunun teşhisinde geçerli ve önemli kimlik metodlardandır. Renal fonksiyonları bozulmuş olan bireylerde glomerular filtrasyondaki azalmanın, zonulin seviyelerini değiştirebileceği hipotezi üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, serum zonulin seviyeleri yerine dışkıdaki ölçümlerin artan intestinal epitelyal permeabilite ile ilişkide mühim bir parametre olabileceği tespit edilmiştir (Pyatchenkov ve diğerleri, 2023). Nitekim bu çalışmada intestinal permeabilitenin önemli bir biyobeliteci olan zonulin seviyelerinin araştırılması amaçlandı.

İlk olarak Ritz (2011) tarafından bildirilen 'intestinal-renal sendrom', bugün daha tanımlayıcı hali ile 'bağırsak-böbrek eksen'i' (Gökçay ve diğerleri, 2024) uluslararası bir diyaliz konferansında gündeme alınmıştır. Çalışmalar göstermektedir ki KBH'lı hastalarda intestinal flora bozulmaktadır (Vaziri ve diğerleri, 2013). Yine bu hastalarda intestinal ara sıkı bağlantı noktaları yıkılanmaktadır (Vaziri ve Norris, 2013). Ara sıkı bağlantı noktalarının yıkılanması intestinal permeabilitede artışa yol açmakta, böylelikle patojenler kan

dolaşımına sızmakta, anormal ve sapkın immün yanıt şekillenerek, böbrek yetmezliği ilerlemektedir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe, toksinler vücutta birikerek, bağırsak mikrobiyomunda kaymalara sebebiyet vermektedir. Böylelikle ara sıkı bağlantı noktalar tarafından düzenlenen intestinal permeabilite artışı, işin içinden çıkılmaz bir kısır döngüyle sonuçlanmaktadır (Yang ve diğerleri, 2019). Bu tez çalışmasında intestinal permeabilite artışına yönelik zonulin seviyerleri, intestinal mukozal hasarlanmaya yönelikte DAO seviyeleri ölçülmüştür.

Diamin oksidaz (DAO) değerli bir biyobelirteç ve ince bağırsağın (sint) bütünlüğünün/mukozal fonksiyonunun bir aynasıdır. Serumdaki ve ince bağırsağın mukozasındaki DAO seviyeleri, ince bağırsak bariyer fonksiyonunun bir değerlendirmesi olarak belirlenebilir. Veteriner iç hastalıkları alanında bağırsak-beyin-deri ekseninin daha iyi anlaşılması göz önüne alındığında, araştırmaların odaklandığı ve deri değişikliklerine dayandığı atopik dermatitli (atopik dermatit) köpekler aracılığıyla ilgili veriler eksiktir. Bununla birlikte, daha fazla veri çok önemlidir, bu da mevcut yazarı ilgili çalışmayı yapmaya ve ince bağırsağın bütünlüğü / mukozal işlevi ile atopik dermatitli köpekler arasındaki ilişkiyi analiz etmeye sevk etmiştir (Ural, 2023). Köpekler kaydedilmiş ve CADESI-04'e göre hafif (10), orta (35) ve şiddetli (60) deri lezyonları için tavsiye edilen kıstaslara göre sınıflandırma yapılmıştır. DAO analitleri için ticari amaçla temin edilebilme olanağı bulunan Canine Diamine Oxidase ELISA Kiti satın alınmıştır. Quantitave Competitive ELISA ile tespit edildiği üzere, DAO seviyeleri (ng/mL) $5,28 \pm 1,19$, $2,594 \pm 0,76$ ve $1,28 \pm 0,22$ olarak tespit edilmiş olup, Grup I'in aksine Grup III'te istatistiksel olarak anlamlıdır; bu da atopik dermatitin şiddeti arttıkça dolaşımdaki DAO seviyelerinin korelasyon içinde azaldığını göstermektedir. Atopik dermatitli köpeklerde DAO seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak değişebileceğine dair bir öngöründe bulunmak yanlış olmayacaktır. Bu değişiklikler, esas olarak, Grup III'teki (şiddetli atopik dermatit) köpeklerin diğer sınıflandırılmış köpeklerin aksine en düşük DAO değerlerini temsil ettiği hastalık aktivitesini yansıtmalıdır (Ural,2023) .

Plazma diamin oksidazın aktivitesi (amin oksidaz, histaminaz içeren piridoksal, DAO), E. C. N. 1. 4. 3. 6., farklı kökenli kronik böbrek yetmezliği olan 14 hastada normal bulunmuştur. Bununla birlikte, heparin (200 IU / kg vücut ağırlığı, i.v.) uygulandıktan sonra, enzimin hastaların plazmasına salınması, 8 sağlıklı gönüllüden oluşan bir grupta bulunanla karşılaştırıldığında belirgin şekilde azalmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, DAO'nun koenzimi olan piridoksalfosfatın plazma konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı

bulundu. Ayrıca, önemli bir üremik toksin olduğu düşünülen metilguanidinin, in vitro ($K_i 5 \times 10^{-5}$ M) güçlü bir rekabetçi olmayan DAO inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Metilguanidin organ konsantrasyonlarının tespit edilen K_i değerine karşılık geldiği düşünülmektedir, çünkü tritiye toksini kullanan dağılım çalışmaları plazma seviyesinin beş katına kadar organ birikimini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda heparin stimülasyonundan sonra DAO salınımının azalması, kısmen enzimin inhibisyonu ve azalmış koenzim seviyesi ile açıklanabilir. Sonuçlar, bozulmuş histamin metabolizmasının, kronik böbrek yetmezliği ile yaygın olarak ilişkili bazı klinik semptomların üretiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Gäng ve diğerleri, 1976). Bu yönüyle değerlendirildiğinde histamin degradasyonuna ait önemli bir belirteç olan DAO seviyelerinin ölçülmesi önem arz etmiştir. Nitekim DAO seviyeleri azotemik ve non- azotemik kedilerde seviyeleri sırasıyla $6,93 \pm 1,04$ ve $13,25 \pm 1,60$ olarak ölçülmüştür.

Böbrek hemodinamiğinde histamin rolü için bir rol ile başlayarak, zaman içinde böbrek fonksiyonu üzerinde daha geniş bir etki yelpazesini düşündüren kanıtlar birikmiştir ve bu, histaminin böbrekteki patofizyolojik rolüne olan ilgiyi yenilemiştir. Burada, bu konuyla ilgili güncel bir inceleme sunuyoruz. Böbrek, reseptörleri ile birlikte histamin sentezleyen ve metabolize eden enzimleri eksprese ettiğinden, histaminerjik iletim için tüm bileşenler bu dokuda bulunur. Histamin reseptörlerinin dağılımı çok çeşitli etkilerle eşleşir. H'nin fazlalığı ile ilgili soruları ele alıyoruz ve H renal hemodinamikte reseptörler, H'nin tamamlayıcı rolü ve H renal filtrasyon ve reabsorbsiyonda reseptörler ve lokal ve nöronal H arasındaki ikilik ve H Reseptör. Böbrek hastalığının deneysel modelleri, histamine dayalı yeni terapötik yaklaşımların olasılığını artırmaktadır. Histaminin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır ve aydınlatılması hala devam etmektedir (Grange ve diğerleri, 2020). Bu çalışmada histamin degradasyonundan sorumlu DAO seviyeleri ölçülmüştür.

Gruplar birleştirildiğinde, azotemik evredeki hayvanlarda sCr düzeyi $4,24 \pm 0,73$ mg/dL, zonulin düzeyi $6,35 \pm 1,15$ ve DAO düzeyi $6,93 \pm 1,04$ U/mL olarak belirlenmiştir. Non-azotemik grupta ise sCr düzeyi $0,60 \pm 1,11$ mg/dL, zonulin düzeyi $0,99 \pm 0,21$ ng/mL ve DAO düzeyi $13,25 \pm 1,60$ U/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki yapılan karşılaştırmalarda, sCr ve zonulin düzeylerinin azotemik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, DAO düzeylerinin ise non-azotemik grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Hemodiyaliz hastalarında artan intestinal permeabilitenin intestinal flora aşırı çoğalması ile ilişkide olabileceği bununla hafif kronik enflamasyon gelişimi ile zayıfta olsa

bir korelasyon içinde olduğu tespit edilmiştir(Ficek ve diğçerleri, 2017). Kronik böbrek hastalığı bulunan insanlarda serum zonulin seviyelerindeki artış intestinal permeabilite değışikliğı ile bozulan renal fonksiyonları yorumlanmıştır. Yine aynı çalışmada zonulin seviyesinde değışim sistemik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir (Kırık ve diğçerleri, 2024). Tüm bu mekanizmalar çalışmada elde ettiğimiz bulgularla uyumlu olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bağırsak sağlığı (fabrika ayarlarına dönüş) ile renal fonksiyonlar (normal işleyiş) arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamalı, renal hasarlı/yetmezlikli kedilerde yaşam kalitesi ve refahını arttırmalı/düzenlemek, sağlıklı yaşlanmayı tesis etmek, immun sağkalımı sağlamak üzere gerekli stratejiyi sağlayabilir. Bu sayede hedefe odaklı sağıltım ya da koruyucu hekimlik mümkün kılınabilir. Bağırsak sağlığını iyileştirmek, bağırsak kaynaklı üremik toksinlerin (indoksil sülfat, p-kresol sülfat vb.) birikimini azaltmmak için farklı stratejiler araştırılmış ve değişken başarı oranları elde edilmiştir (Summers,2020; Hall ve diğerleri, 2020; Ephraim ve diğerleri, 2020; Ephraim ve Jewell, 2020; Hall ve diğerleri, 2022; Elzenbeck ve diğerleri, 2024). Bu tez çalışmasında aslında hem patogeneze ilerde hem de sağıltıma yönelik yapılacak planlamara ilişkin girdiler elde edilmiştir. Bağırsak-böbrek ekseninde azotemi ile intestinal permeabilite artışı ve/veya geçirgen bağırsak (serum zonulin seviyelerinin tespiti) ya da intestinal mukozal hasarlanmanın (serum DAO aktivitesinin belirlenmesi) veteriner iç hastalıkları alanında bakış açısı ve eski klasik bilgilerin değiştirerek, önüne geçebilecek katma değer sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Alkan, Z. (1999). *Veteriner radyoloji*. Ankara: Mina Ajans.
- Anderson, K. L. (2011). *Ultrasonography of the upper urinary tract*. PMC.
- Aquilani, R., Bolasco, P., Murtas, S., Maestri, R., Iadarola, P., Testa, C., ... & Boschi, F. (2022). Effects of a metabolic mixture on gut inflammation and permeability in elderly patients with chronic kidney disease: A proof-of-concept study. *Metabolites*, 12(10), 987. <https://doi.org/10.3390/metabo12100987>
- Baez, J. L., Hendrick, M. J., Walker, L. M., & Washabau, R. J. (1999). Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic findings in cats with inflammatory disease of stomach and small intestine: 33 cases (1990-1997). *JAVMA*, 215, 349-354.
- Bartges, J., & Polzin, D. J. (2011). *Nephrology and urology of small animals*(2nd ed.). Wiley Blackwell.
- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(3), 669-692.<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.008>
- Bartochowski, P., Gayraud, N., Bornes, S., Druart, C., Argilés, A., Cordaillat-Simmons, M., Duranton, F. (2022). Gut–kidney axis investigations in animal models of chronic kidney disease. *Toxins*, 14(9), 626.<https://doi.org/10.3390/toxins14090626>
- Boletta, A., Qian, F., Onuchic, L. F., Bhunia, A. K., Phakdeekitcharoen, B., Hanaoka, K., ... & Germino, G. G. (2000). Polycystin-1, the gene product of PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. *Molecular Cell*, 6(5), 1267-1273.[https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)00123-4](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)00123-4)
- Bonventre, J. V. (2023). Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *JASN*, 14, 2199-2210.<https://doi.org/10.1097/01.asn.0000079785.13922.f6>
- Bouma, J. L., Aronson, L. R., Keith, D. G., & Saunders, H. M. (2003). Use of computed tomography renal angiography for screening feline renal transplant donors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(6), 636-641.<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2003.tb00522.x>

- Brushinsky, D. (2015). Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In *Primer on Kidney* (pp. 161-163). Elsevier.
- Burk, R. I., & Feeney, D. A. (2003). *Small animal radiology and ultrasonography: A diagnostic atlas and text* (3rd ed.). St. Louis: WB Saunders.
- Caney, S. (2016). Management and treatment of chronic kidney disease in cats. *In Practice*, 38(3), 10-13.
- Carone, F. A., Nakamura, S., Bacallao, R., Nelson, W. J., Khokha, M., & Kanwar, Y. S. (1995). Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney International*, 47(3), 861-868. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.129>
- Carpes, L. S., Nicoletto, B. B., Canani, L. H., Rheinheimer, J., Crispim, D., & Souza, G. C. (2021). Could serum zonulin be an intestinal permeability marker in diabetes kidney disease?. *PloS One*, 16(6), e0253501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253501>
- Cave, N., Delaney, S. J., & Larsen, J. A. (2023). Nutritional management of gastrointestinal diseases. In *Applied veterinary clinical nutrition* (pp. 235-298). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119375241.ch11>
- Chan, D. L., & Freeman, L. M. (2006). Nutrition in critical illness. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(6), 1225-1241. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.08.009>
- Cowgill, L. D., Francey, T. (2006). Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. In S. P. DiBartola (Ed.), *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* (pp. 650-677). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-60133-1>
- Cowgill, L. D., Langston, C. (2011). Acute kidney insufficiency. In J. Bartges & D. J. Polzin (Eds.), *Nephrology and urology of small animals* (pp. 472-523). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118785546.ch49>
- Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., & Segev, G. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 995-1013. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.001>
- Debruyne, K., Haers, H., Combes, A., Paepe, D., Peremans, K., & Vanderperren, K. (2012). Ultrasonography of the feline technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, 794-803. <https://doi.org/10.1177/1098612X12464461>

- Dennis, R., Kirberger, R. M., Barr, F., & Wrigley, R. H. (2010). *Handbook of small animal radiology and ultrasound: Techniques and differential diagnoses*. Edinburgh: Elsevier.
- Dennis, R., McConnell, F. (2007). Diagnostic imaging of the urinary tract. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2nd Ed., pp. 126-141). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Dennis, J. S., Kruger, J. M., & Mullaney, T. P. (1992). Lymphocytic/plasmacytic gastroenteritis in cats: 14 cases (1985-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(11), 1712-1718.
- DiBartola, S. P., Rutgers, H. C., Zack, P. M., & Tarr, M. J. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *JAVMA*, 190, 1196-1202.
- Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020). Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2507-2515. <https://doi.org/10.1111/jvim.15931>
- d'Anjou, M. (2008). Kidneys and ureters. In D. Penninck & M. d'Anjou (Eds.), *Atlas of Small Animal Ultrasonography* (1st ed., pp. 339-364). Ames: Blackwell Publishing.
- Elzenbeck, I., Teichmann-Knorrn, S., Hartmann, K., Zablotzki, Y., Suchodolski, J., & Dorsch, R. (2024). Evaluierung des Effekts von Renaltec bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung im IRIS Stage 2 und 3. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 52(2), 130-131. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1780475>
- Emal, D., Rampanelli, E., Stroo, I., Butter, L. M., Teske, G. J., Claessen, N., Dessing, M. C. (2017). Depletion of gut microbiota protects against renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(5), 1450-1461. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030255>
- Ephraim, E., & Jewell, D. E. (2020). Effect of added dietary betaine and soluble fiber on metabolites and fecal microbiome in dogs with early renal disease. *Metabolites*, 10(9), 370. <https://doi.org/10.3390/metabo10090370>
- Ephraim, E., Cochrane, C. Y., & Jewell, D. E. (2020). Varying protein levels influence metabolomics and the gut microbiome in healthy adult dogs. *Toxins*, 12(8), 517. <https://doi.org/10.3390/toxins12080517>

- Ettinger, S. J., Edward, C. F., & Cote, E. (2018). Textbook of veterinary internal medicine. In J. E. Hall & M. J. Day (Eds.), *Small intestine diseases* (8th ed., pp. 3643-3820). Missouri: Elsevier.
- Farhadi, A., Banan, A. L. I., Fields, J., & Keshavarzian, A. L. I. (2003). Intestinal barrier: An interface between health and disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18(5), 479-497.<https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x>
- Farquhar, M. G., Wissig, S. L., & Palade, G. E. (1961). Glomerular permeability: I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *The Journal of Experimental Medicine*, 113(1), 47-66.<https://doi.org/10.1084/jem.113.1.47>
- Ficek, J., Wyskida, K., Ficek, R., Wajda, J., Klein, D., Witkowicz, J., ... & Chudek, J. (2017). Relationship between plasma levels of zonulin, bacterial lipopolysaccharides, D-lactate and markers of inflammation in haemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*, 49, 717-725.<https://doi.org/10.1007/s11255-016-1495-5>
- Gäng, V., Berneburg, H., Hennemann, H., & Hevendehl, G. (1976). Diamine oxidase (histaminase) in chronic renal disease and its inhibition in vitro by methylguanidine. *Clinical Nephrology*, 3(2), 171-177.
- Giulio, P. (2021). Intestinal dysbiosis: Definition, clinical implications, and proposed treatment protocol (Perrotta Protocol for Clinical Management of Intestinal Dysbiosis, PID) for the management and resolution of persistent or chronic dysbiosis. *Archives of Clinical Gastroenterology*, 7, 56-63.
- Goggin, J. M., Biller, D. S., Debey, B. M., Pickar, J. G., & Mason, D. (2000). Ultrasonographic measurement of gastrointestinal wall thickness and the ultrasonographic appearance of the ileocolic region in healthy cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36, 224-228.<https://doi.org/10.5326/15473317-36-3-224>
- Gong, J., Noel, S., Pluznick, J. L., Hamad, A. R. A., & Rabb, H. (2019). Gut microbiota-kidney cross-talk in acute kidney injury. In *Seminars in Nephrology*, 39(1), 107-116. WB Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.009>
- González-Mariscal, L., Betanzos, A., & Ávila-Flores, A. (2000, August). MAGUK proteins: Structure and role in the tight junction. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 11(4), 315-324. Academic Press.<https://doi.org/10.1006/scdb.2000.0178>

- Gökçay, G. (2023). *Akut renal hasarlı köpeklerde bağırsak ultrasonografisi: Bağırsak-renal eksenini odaklı prospektif değerlendirmeler*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Gökçay, G., Erdoğan, S., Erdoğan, H., ve Ural, K. (2024). Akut renal hasarlı köpeklerde bağırsak ultrasonografisi: bağırsak-renal eksenini odaklı prospektif değerlendirmeler: Randomize klinik çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 15(1), 15-22. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2023-100293>
- Grange, C., Gurrieri, M., Verta, R., Fantozzi, R., Pini, A., & Rosa, A. C. (2020). Histamine in the kidneys: What is its role in renal pathophysiology? *British Journal of Pharmacology*, 177(3), 503-515. <https://doi.org/10.1111/bph.14619>
- Grauer, G. F. (2009). *Acute renal failure and chronic kidney disease*. St. Louis: Mosby Elsevier.
- Grauer, G. F. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 35, 581-596. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.12.013>
- Guard, B. C., Mila, H., Steiner, J. M., Mariani, C., Suchodolski, J. S., Chastant-Maillard, S. (2017). Characterization of the fecal microbiome during neonatal and early pediatric development in puppies. *PLoS One*, 12(4), e0175718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175718>
- Hall, J. A., Jackson, M. I., Jewell, D. E., & Ephraim, E. (2020). Chronic kidney disease in cats alters response of the plasma metabolome and fecal microbiome to dietary fiber. *PLoS One*, 15(7), e0235480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235480>
- Hall, J. A., Jewell, D. E., & Ephraim, E. (2022). Feeding cats with chronic kidney disease food supplemented with betaine and prebiotics increases total body mass and reduces uremic toxins. *PLoS One*, 17(5), e0268624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268624>
- Hall, E. J., Tennant, B. J., Payne-Johnson, C. E., & Kelly, D. F. (1992). Boxer colitis. *The Veterinary Record*, 130, 148. <https://doi.org/10.1136/vr.130.7.148-a>

- Haque, S. Z., & Haque, M. (2017). The ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic gastrointestinal microorganisms—An appraisal. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 10, 91-103.<https://doi.org/10.2147/CEG.S126243>
- Harris, J. P., Parnell, N. K., Griffith, E. H., & Saker, K. E. (2017). Retrospective evaluation of the impact of early enteral nutrition on clinical outcomes in dogs with pancreatitis: 34 cases (2010–2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(4), 425-433.<https://doi.org/10.1111/vec.12612>
- Hazıroğlu, R., ve Milli, Ü. H. (2001). *Veteriner patoloji*. Ankara: Medipres Yayıncılık.
- IRIS. (2016). *LDC Revised Grading of Acute Kidney Injury*. IRIS. https://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf adresinden erişildi.
- IRIS. (2023). *A Staging System For Chronic Kidney Disease (CKD)*. IRIS-Kidney. http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf adresinden erişildi.
- Jensen, A. P., & Bjørnvad, C. R. (2019). Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs: A systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1849-1864.<https://doi.org/10.1111/jvim.15554>
- Jergens, A. E., Moore, F. M., Haynes, J. S., & Miles, K. G. (1992). Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201, 1603-1608.
- Jergens, A. E. (1999). Inflammatory bowel disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29, 501-521.
- Pizarro, T. T., Arsenau, K. O., Bamis, G., & Cominelli, F. (2003). Mouse models for the study of Crohn's disease. *Trends in Molecular Medicine*, 9(5), 218-222.
- Jugan, M. C., Rudinsky, A. J., Parker, V. J., & Gilor, C. (2017). Use of probiotics in small animal veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(5), 519-528.<https://doi.org/10.2460/javma.250.5.519>
- Kırık, A., Toprak, O., Şen, H., Uysal, S., Kocyigit, S. E., Bilgiçler, İ., Parlak, E., Mutlu, T., & Başçı, O. K. (2024). *Relationship of serum zonulin level with renal functions, systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease*. Basel, Switzerland: Preprints.<https://doi.org/10.20944/preprints202408.1055.v1>

- Klaus, J. A., Rudloff, E., & Kirby, R. (2009). Nasogastric tube feeding in cats with suspected acute pancreatitis: 55 cases (2001–2006). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(4), 337-346. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00438.x>
- Korjamo, T., Heikkinen, A. T., & Mönkkönen, J. (2009). Analysis of unstirred water layer in in vitro permeability experiments. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(12), 4469-4479. <https://doi.org/10.1002/jps.21762>
- Krawiec, D., & Gelberg, H. (1989). Chronic renal disease in cats. In R. W. Kirk (Ed.), *Current veterinary therapy X* (pp. 1170–1173). Philadelphia, PA: WB Saunders.
- Kwon, T. H., Frøkiær, J., Han, J. S., Knepper, M. A., & Nielsen, S. (2000). Decreased abundance of major Na⁺ transporters in kidneys of rats with ischemia-induced acute renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 278(6), 925-939. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F925>
- Lan, M., Kojima, T., Osanai, M., Chiba, H., & Sawada, N. (2004). Oncogenic Raf-1 regulates epithelial to mesenchymal transition via distinct signal transduction pathways in an immortalized mouse hepatic cell line. *Carcinogenesis*, 25(12), 2385-2395. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh248>
- Langston, C. (2010). Acute uremia. In S. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed., pp. 1969-1985). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Langston, C. (2008). Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(3), 677-697. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.007>
- Larson, M. M. (2009). The kidneys and ureters. In R. O'Brien & F. Barr (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline abdominal imaging* (1st ed., pp. 185-204). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Li, Q., Yuan, X., Shi, S., Liu, L., Lv, J., Zhu, L., & Zhang, H. (2023). Zonulin, as a marker of intestinal permeability, is elevated in IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis. *Clinical Kidney Journal*, 16(1), 184-191. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac214>
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>

- Lukaszyk, E., Lukaszyk, M., Koc-Zorawska, E., Bodzenta-Lukaszyk, A., & Malyszko, J. (2018). Zonulin, inflammation and iron status in patients with early stages of chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*, 50(1), 121-125.<https://doi.org/10.1007/s11255-017-1741-5>
- Lulich, J. P., Osborne, C. A., O'Brien, T. D., & Polzin, D. J. (1992). Feline renal failure: Questions, answers, questions. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 14, 127-151.
- Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Kolar, L. M., & Klausner, J. S. (1999). Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214, 1336-1341.
- Luu, M., Monning, H., & Visekruna, A. (2020). Exploring the molecular mechanisms underlying the protective effects of microbial SCFAs on intestinal tolerance and food allergy. *Frontiers in Immunology*, 11, 1225.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01225>
- Mandel, L. J., Doctor, R. B., & Bacallao, R. (1994). ATP depletion: A novel method to study junctional properties in epithelial tissues: II. Internalization of Na⁺, K⁺-ATPase E-cadherin. *Journal of Cell Science*, 107(12), 3315-3324.<https://doi.org/10.1242/jcs.107.12.3315>
- Mannion, P. (2006). *Diagnostic ultrasound in small animal practice*. Oxford: Blackwell Science.
- Mannion, P. (2006). Urinary tract. In *Diagnostic ultrasound in small animal practice*(1st ed., pp. 109–127). Oxford: Blackwell Science.
- Mantis, P. (2008). Ultrasonography of the urinary and genital system of the dog and cat. *Iranian Iranian Journal of Veterinary Surgery*, 2(7), 63-71.
- 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.<https://doi.org/10.1177/1098612X13511446>
- McCracken, T. O., Kainer, R. A., & Illustrator, D. C. (2008). *Color atlas of small animal anatomy: The Essentials*. Iowa, USA: Blackwell Publishing.

- Meineri, G., Martello, E., Atuahene, D., Miretti, S., Stefanon, B., Sandri, M., Biasato, I., Corvaglia, M. R., Ferrocino, I., & Cocolin, L. S. (2022). Effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on nutritional status, fecal parameters, microbiota, and mycobiota in breeding adult dogs. *Veterinary Science China*, 9, 389.<https://doi.org/10.3390/vetsci9080389>
- Michel, K. E. (1998). Interventional nutrition for the critical care patient: Optimal diets. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(4), 204-210.[https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80004-2](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80004-2)
- Michielan, A., & D’Inca, R. (2015). Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm*, 2015, 628157.<https://doi.org/10.1155/2015/628157>
- Nagafuchi, A. (2001). Molecular architecture of adherens junctions. *Current Opinion in Cell Biology*, 13(5), 600-603.[https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(00\)00257-X](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(00)00257-X)
- Nyland, T. G., Mattoon, J. S., Herrgesell, E. J., & Wisner, E. R. (1995). *İdrar yolu*. In T. G. Nyland & J. S. Mattoon (Eds.), *Veteriner tanısal ultrason* (pp. 158-195). Philadelphia: WB Saunders.
- Nyland, T. G., Neelis, D. A., & Mattoon, J. S. (2015). Gastrointestinal tract. In T. G. Nyland & J. S. Mattoon (Eds.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (3rd ed., pp. 468–500). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Obrenovich, M., Sankar Chittoor Mana, T., Rai, H., Shola, D., Christopher, S., McCloskey, B., Levison, B. S. (2017). Recent findings within the microbiota–gut–brain–endocrine metabolic interactome. *Pathology and Laboratory Medicine International*, 9, 21–30.<https://doi.org/10.2147/PLMI.S121487>
- Park, I. C., Lee, H. S., Kim, J. T., Nam, S. J., Choi, R., Oh, K. S., ... & Hyun, C. (2009). Ultrasonographic evaluation of renal dimension and resistive index in clinically healthy Korean domestic short-hair cats. *Journal of Veterinary Science*, 9, 415–419.<https://doi.org/10.4142/jvs.2008.9.4.415>
- Peng, X., Ouyang, J., Isnard, S., Lin, J., Fombuena, B., Zhu, B., & Routy, J. P. (2020). Sharing CD4⁺ T cell loss: when COVID-19 and HIV collide on immune system. *Frontiers in Immunology*, 11, 596631.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596631>

- Penninck, D., Matz, M., & Tidwell, A. (1997). Ultrasonography of gastric ulceration in the dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 38(4), 308-312.<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1997.tb00860.x>
- Penninck, D. G., Nyland, T. G., Fisher, P. E., & Kerr, L. Y. (1989). Ultrasonography of the normal canine gastrointestinal tract. *Vet Radiol & Ultrasound*, 30, 272–276.<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1989.tb01799.x>
- Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2020). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498.<https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00498>
- Pluznick, J. L. (2020). The gut microbiota in kidney disease. *Science*, 369(6510), 1426-1427.<https://doi.org/10.1126/science.abd8344>
- Polzin, D. J., & Osborne, C. A. (1986). Update—conservative medical management of chronic renal failure. In R. W. Kirk (Ed.), *Current veterinary therapy IX* (pp. 1167–1173). Philadelphia, PA: WB Saunders.
- Polzin, D. J. (2010). Chronic kidney disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (pp. 1955-2115). Philadelphia, PA: Saunders WB.<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.004>
- Putri, A. Y., & Thaha, M. (2014). Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Medica Indonesiana*, 46(3), 244-252.
- Pyatchenkov, M. O., Sherbakov, E. V., Trandina, A. E., Buntovskaia, A. S., & Glushakov, R. I. (2023). Serum and fecal zonulin as a biomarker of increased intestinal epithelial permeability in patients with renal insufficiency. *Russian Military Medical Academy Reports*, 42(3), 237-246.<https://doi.org/10.17816/rmmar456495>
- Qin, H. L., Su, Z. D., Gao, Q., & Lin, Q. T. (2002). Early intrajejunal nutrition: Bacterial translocation and gut barrier function of severe acute pancreatitis in dogs. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT*, 1(1), 150-154.
- Radin, M. J., Sharkey, L. C., & Holycross, B. J. (2009). Adipokines: A review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(2), 136-156.<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00133.x>

- Redfern, A., Suchodolski, J., & Jergens, A. (2017). Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. *Veterinary Record*, 181(14), 370-370.<https://doi.org/10.1136/vr.103826>
- Remillard, R. L. (2002). Nutritional support in critical care patients. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 32(5), 1145-1164.[https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(02\)00050-5](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(02)00050-5)
- 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), 3-14.
<https://doi.org/10.1177/1098612X13495234>
- Ross, L. (2009). Acute renal failure. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Current veterinary therapy XIV* (pp. 879–882). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.003>
- Ross, S. J., Osborne, C. A., Kirk, C. A., Lowry, S. R., Koehler, L. A., & Polzin, D. J. (2006). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(6), 949–957.<https://doi.org/10.2460/javma.229.6.949>
- Roth, L., Leib, M. S., Davenport, D. J., & Monroe, W. E. (1990). Comparisons between endoscopic and histologic evaluation of the gastrointestinal tract in dogs and cats: 75 cases (1984–1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196, 635–638.
- Schnabel, E., Anderson, J. M., & Farquhar, M. G. (1990). The tight junction protein ZO-1 is concentrated along slit diaphragms of the glomerular epithelium. *The Journal of Cell Biology*, 111(3), 1255-1263.<https://doi.org/10.1083/jcb.111.3.1255>
- Schnabel, E., Dekan, G., Miettinen, A., & Farquhar, M. G. (1989). Biogenesis of podocalyxin—the major glomerular sialoglycoprotein—in the newborn rat kidney. *European Journal of Cell Biology*, 48(2), 313-326.
- Scholze, A., Jankowski, J., Pedraza-Chaverri, J., & Evenepoel, P. (2016). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8375186.<https://doi.org/10.1155/2016/8375186>
- Schwarz, T. (2011). Veterinary computed tomography. In T. Schwarz & J. Saunders (Eds.), *Veterinary computed tomography*. WileyBlackwell.
- Seyrek-Intas, D., & Kramer, M. (2008). Renal imaging in cats. *Vet Focus*, 18, 23–30.

- Shiroma, J. T., Gabriel, J. K., Carter, R. L., Scruggs, S. L., & Stubbs, P. W. (1999). Effect of reproductive status on feline renal size. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 40, 242–245. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1999.tb00355.x>
- Stewart, A. S., Pratt-Phillips, S., & Gonzalez, L. M. (2017). Alterations in intestinal permeability: The role of the “leaky gut” in health and disease. *Journal of Equine Veterinary Science*, 52, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.02.009>
- Stavropoulou, E., Kantartzi, K., Tsigalou, C., Konstantinidis, T., Romanidou, G., Voidarou, C., Bezirtzoglou, E. (2021). Focus on the gut–kidney axis in health and disease. *Frontiers in Medicine*, 7, 620102. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.620102>
- Strombeck, D. R., & Guilford, W. G. (1990). Idiopathic inflammatory bowel disease. In D. R. Strombeck & W. G. Guilford (Eds.), *Small Animal Gastroenterology* (pp. 357-390). California: Stonegate Publishing.
- Summers, S. (2020). *Assessment of novel causes and investigation into the gut microbiome in cats with chronic kidney disease*. Doctoral Dissertation, Colorado State University, USA.
- Summers, S., & Quimby, J. (2024). Insights into the gut-kidney axis and implications for chronic kidney disease management in cats and dogs. *The Veterinary Journal*, 306, 106181. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106181>
- Sutton, T. A. (2002). Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney International*, 62, 1539–1549. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00631.x>
- Şahin, T., ve Çamkerten, İ. (2003). Kedi ve köpeklerin böbrek hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(1), 82-86.
- Tan, S., Yu, W., Lin, Z., Chen, Q., Shi, J., Dong, Y., ... & Li, N. (2014). Peritoneal air exposure elicits an intestinal inflammation resulting in postoperative ileus. *Mediators of Inflammation*, 2014(1), 924296. <https://doi.org/10.1155/2014/924296>
- Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo, G., Farina, F., Damiani, P., Cappello, F., Gerges Geagea, A., Jurjus, A., Bou Assi, T., Messina, M., Carini, F. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Biomed Papers Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic*, 160, 461-466. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.052>

- Turgut, K., ve Ok, M. (2001). Kronik yangısal kalın bağırsak hastalıkları. *Veteriner Gastroenteroloji* içinde (ss. 354-361). Konya: Mikro Dizgi.
- Ural, K. (2023). Intestinal integrity assessment with diamine oxidase activity in dogs with atopic dermatitis. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 6(3), 83-86.
- Vanholder, R. C., Eloot, S., & Glorieux, G. L. (2016). Future avenues to decrease uremic toxin concentration. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(4), 664-676.<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.029>
- Walter, P. A., Feeney, D. A., Johnston, G. R., & Fletcher, T. F. (1987). Feline renal ultrasonography: Quantitative analyses of imaged anatomy. *American Journal of Veterinary Research*, 48, 596-599.
- Washabau, R. J., & Day, M. J. (2013). *Canine & feline gastroenterology*. China: Elsevier Saunders.
- Watts, T., Berti, I., Sapone, A., Gerarduzzi, T., Not, T., Zielke, R., & Fasano, A. (2005). Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(8), 2916-2921.<https://doi.org/10.1073/pnas.0500178102>
- Wehedy, E., Shatat, I. F., & Al Khodor, S. (2022). The human microbiome in chronic kidney disease: A double-edged sword. *Frontiers in Medicine*, 8, 2986. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.790783>
- Wilson, F. H., Kahle, K. T., Sabath, E., Lalioti, M. D., Rapson, A. K., Hoover, R. S., ... & Lifton, R. P. (2003). Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia: The Na-Cl cotransporter is inhibited by wild-type but not mutant WNK4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(2), 680-684.<https://doi.org/10.1073/pnas.242735399>
- Yoo, B. B., & Mazmanian, S. K. (2017). The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*, 46, 910-926.<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.011>
- Yu, J., Shen, Y., & Zhou, N. (2021). Advances in the role and mechanism of zonulin pathway in kidney diseases. *International Urology and Nephrology*, 53, 2081-2088. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02756-9>

EKLER

Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Belgesi (AYDIN ADÜ-HADYЕК)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYЕК)



03/09/2024

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2024 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2024/91
Proje Başlığı : Azotomik ve non azotomik böbrek hasarı olan kedilerde geçişim bağırsak sendromu ile intestinal mukozal hasarın araştırılması.
Proje Yürütücüsü : Kerem URAL
Proje Ekibi : Merve ÇOKLU

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması
Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan

Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Mehmet Dinçer
BİLGİN
Üye

Prof. Dr. Yücel
BAŞIMOĞLU
Üye

Doç. Dr. Mehmet GÜLER
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin
ŞEKER
Üye

Öğr. Gör. Vet. Hek. Asude Gülce
ORYAŞIN
Üye

Öğr. Gör. Vet. Hek. Meltem
ÖZTÜRK AYDIN
Üye

Vet. Hekim Birgül ÜNAL
Üye

Filiz ÇELEBİOĞLU
Üye

*Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Azotemik ve non- azotemik kedilerde geçirgen bağırsak sendromu ile intestinal mukozal hasarlanmanın tespiti” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Merve ÇOKLU

.../.../...

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Çoklu Merve
Uyruk : T.C
Doğum yeri ve tarihi : OSMANİYE 13.05.1997
Telefon : 05327894822
E-posta : mrvçoklu.97@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniv/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Veterinerlik İç Hastalıkları (YL) (Tezli)	
Lisans	Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi	26.07.2022

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2023--2025	Çiğli Veteriner Polikliniği	Veteriner Hekim

