



**KRONİK BÖBREK HASTALIKLI KEDİLERDE
KURKUMİNİN RENOPROTEKTİF ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Murat İLGÜN

Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ**

Doktora Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**KRONİK BÖBREK HASTALIKLI KEDİLERDE
KURKUMİNİN RENOPROTEKTİF ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Murat İLGÜN

**Veterinerlik İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ**

**ERZURUM
2023**



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

Veterinerlik İç Hastahkları Ana Bilim Dalı

**KRONİK BÖBREK HASTALIKLI KEDİLERDE
KURKUMİNİN RENOPROTEKTİF ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Murat İLGÜN

Tez Savunma Tarihi : 12.06.2023

Tez Danışmanı

Jüri Üyesi

Jüri Üyesi

Jüri Üyesi

Jüri Üyesi

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
TABLolar DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	16
2. GENEL BİLGİLER.....	19
2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi	19
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi.....	22
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Semptomları	22
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Fiziksel Muayene Bulguları	23
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonlar	23
2.5.1. Hipertansiyon ve Hipertansiyonun Etkileri	23
2.5.1.1. Hipertansiyonun Oküler Etkileri.....	24
2.5.1.2. Hipertansiyonun Merkezi Sinir Sistemine Etkileri	24
2.5.1.3. Hipertansiyonun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	24
2.5.1.4 Hipertansiyonun Böbreğe Etkileri	25
2.5.2. Anemi ve Aneminin Etkileri.....	25
2.5.3. Gastrointestinal Komplikasyonlar	25
2.5.4. Deri Komplikasyonları	26
2.5.5 Solunum Sistemi Komplikasyonları	27
2.5.6. Renal Sekonder Hiperparatiroidizm (RSHP).....	27

2.5.7. Kardiyovasküler-Renal Eksen Bozuklukları	27
2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Laboratuvar Bulguları	28
2.6.1. Hemogram Bulguları	28
2.6.2. Serum Biyokimya Bulguları	28
2.6.2.1 Simetrik Dimetilarginin (SDMA).....	28
2.6.2.2. Kreatinin	29
2.6.2.3. Kan Üre Nitrojeni (BUN)	29
2.6.2.4. Sodyum (Na).....	30
2.6.2.5. Potasyum (K)	30
2.6.2.6. Kalsiyum (Ca).....	30
2.6.2.7. Fosfor (P)	30
2.6.2.8. Glukoz.....	30
2.6.3. İdrar Analiz Bulguları	31
2.7. Kronik Böbrek Hastalığının Tanı ve Ayırıcı Tanısı	32
2.8. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi	34
2.8.1. Kronik Böbrek Hastalığının Proteinüriye Göre Alt Evrelemesi	34
2.8.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sistolik Kan Basıncına Göre Alt Evrelemesi	34
2.9. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi	34
2.9.1. Hidratasyon Desteği.....	35
2.9.2. Hiperfosfateminin Önlenmesi ve Tedavisi	36
2.9.3. Metabolik Asidozun Önlenmesi ve Tedavisi.....	36
2.9.4. İştahsızlığın Kontrol Altına Alınması.....	37
2.9.5. Anemi Tedavisi.....	37
2.9.6. Sistemik Hipertansiyon Tedavisi	37
2.9.7. Hipokalemi /Hiperkalemi Tedavisi ve Önlenmesi.....	38

2.9.8. Kusmanın Yönetimi	38
2.9.9. Proteinürinin Önlenmesi, Tedavisi	38
2.9.10. Enterik Diyaliz	38
2.9.11. Renal Hiperparatiroidizmin Önlenmesi ve Tedavisi	39
2.10. KBH'li Kedilerin Beslenmesi	39
2.11. Kronik Böbrek Hastalığının Prognozu	39
2.12. Kurkumin	40
2.12.1. Kurkuminin Antioksidan Etkisi	42
2.12.2. Kurkuminin Antiinflamatuvar Etkisi	42
2.12.3. Kurkuminin Antiapoptik Etkisi	43
2.12.4. Kurkumin Etkileri üzerine Yapılmış Araştırmalar	44
2.12.5. Kurkuminin Renoprotektif Etkileri.....	44
3. MATERYAL VE METOT.....	48
3.1. Hayvan Materyali	48
3.2. Kronik Böbrek Hastalığının Tanısı	48
3.3. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi	49
3.4. Gruplar	49
3.4.1. Kontrol Grubu.....	49
3.4.2. Deneme Grupları.....	49
3.4.2.1. Klasik Tedavi Grubu.....	49
3.4.2.2. Kurkumin Grubu.....	53
3.5. Kan Örneklerinin Alınması.....	53
3.6. İdrar Örneklerinin Alınması.....	55
3.7. Hematolojik Analizlerin Yapılması	55
3.8. Biyokimyasal Analizlerin Yapılması.....	55

3.9. Serum SDMA Düzeylerinin Belirlenmesi	56
3.10. İdrar Analizlerinin Yapılması	57
3.10.1. İdrar Protein/Kreatinin (UPC) Oranının Belirlenmesi.....	57
3.10.2. İdrar Özgül Ağırlığının Belirlenmesi (SG).....	57
3.11. Oksidan/Antioksidan Durumun Değerlendirilmesi	60
3.12. NF-κB Düzeylerinin Belirlenmesi	61
3.13. Caspase-3 Düzeylerinin Belirlenmesi.....	63
3.14. Analizlerin Yapılması ve Numune Transferi.....	65
3.15. İstatistiksel Analizler	66
4. BULGULAR.....	67
4.1. Hayvan Materyali Bulguları	67
4.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Bulguları	67
4.3. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelendirme Bulguları	69
4.4. Sistolik Kan Basıncına Ait Bulgular.....	70
4.5. Hematolojik Bulgular	72
4.5.1.WBC Bulguları	72
4.5.2. Hemoglobin Bulguları	74
4.5.3. Hematokrit Bulguları	76
4.5.4. RBC Bulguları	78
4.6. Biyokimyasal Bulgular	80
4.6.1. Kreatinin Bulguları	80
4.6.2. Fosfor Bulguları.....	82
4.6.3. Kalsiyum Bulguları.....	84
4.6.4. Potasyum Bulguları.....	86
4.6.5. TCO ₂ Bulguları	88

4.6.6. SDMA Bulguları.....	90
4.7. İdrar Analiz Bulguları.....	92
4.7.1. UPC Bulguları.....	92
4.7.2. İdrar SG Bulguları	94
4.8. Oksidan ve Antioksidan Duruma ait Bulgular.....	96
4.8.1. Total Antioxidant Status (TAS) Bulguları.....	96
4.8.2. Total Oxidant Status (TOS) Bulguları	98
4.9. NF-κB Bulguları	100
4.10. Caspase-3 Bulguları.....	102
5. TARTIŞMA.....	105
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	126
KAYNAKLAR	128
EKLER	161
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	161
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	162

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ'a derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimin boyunca desteklerini esirgemeyen, sayın hocalarım Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Başak HANEDAN'a, Doç. Dr. Akın KIRBAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEĞİRMENÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Kerim Emre YANAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Ömer AYDIN'a, Arş. Gör. Emre EREN'e ve Arş. Gör. Sertaç EROĞLU'na teşekkür ederim. Tez kapsamında biyokimyasal analizleri gerçekleştiren Doç Dr. Sefa KÜÇÜKLER'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), istatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasından ötürü Prof. Dr. Şaziye Canan Bölükbaşı AKTAŞ'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), bu çalışmayı TDK-2021-9842 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Murat İLGÜN

ÖZET

Kronik Böbrek Hastalıklı Kedilerde Kurkuminin Renoprotektif Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH), geri dönüşü olmayan yapısal ve/veya fonksiyonel renal lezyonlara yol açan evcil kedilerin en yaygın hastalıklarından biridir. Bu çalışmada, KBH'li kedilerde kurkuminin renoprotektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma materyalini değişik ırk, yaş ve cinsiyetteki 24 kedi oluşturdu. Çalışma, 1'i kontrol, 2'si deneme olmak üzere 3 gruptan oluştu ve her grupta 8 kedi yer aldı. Kontrol grubu sağlıklı kedilerden oluştu (n=8). Klasik tedavi grubu III. evre KBH'li kedilerden oluştu ve bu gruba klasik tedavi uygulandı (n=8). Kurkumin grubu, III. evre KBH'li kedilerden oluştu ve bu gruba klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere 60 gün süreyle oral yolla kurkumin uygulandı (n=8). Kontrol grubundakilerden bir kere, deneme gruplarındaki kedilerden ise 0, 15, 30, 45 ve 60. günlerde hematolojik (WBC, HG, HCT, RBC) ve biyokimyasal (kreatinin, P, Ca, K, TCO₂, SDMA, TAS, TOS, NF-Kb, Caspase-3) analizler için kan örnekleri alındı. Ayrıca idrarda SG ve UPC'yi belirlemek için sistosentezle idrar örnekleri alındı.

Bulgular: Hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta 2 aylık takip süresince SDMA ve Kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (P<0.01). TAS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin grubu ile (1.64±0.04) klasik tedavi grubu (1.70±0.07) 0.gün değerleri kontrol grubuna göre (2.14±0.05) düşükken (P<0.01), hem kurkumin, (2.04±0.07) hem de klasik tedavi grubu 45. gün değerleri (2.17±0.14) ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05). TOS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (5.31±0.20) ile klasik tedavi grubu (5.14±0.19) 0. gün değerleri kontrol grubuna göre (3.26±0.06) yüksekken (P<0.01), kurkumin grubu 60. gün değeri ile (4.28±0.23) kontrol grubu (3.26±0.06) arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05). NF-κB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, klasik tedavi grubunun 0. gün değeri (3.42±0.63), kontrol grubundan (2.15±0.12) sadece rakamsal olarak yüksekken (P>0.05), kurkumin uygulanan grubun 0. gün değerinin ise (4.71±0.65) kontrol grubundan yüksek olduğu belirlendi (P<0.01). Klasik tedavi grubunun 30. gün değerinin (4.65±0.48) kurkumin grubu 30. gün değeri (3.45±0.25) ve kontrol grubundan (2.15±0.12) yüksek olduğu (P<0.01), kurkumin grubunun 30. gün değeri (3.45±0.25) ile kontrol grubu (2.15±0.12) arasında ise fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Caspase-3 değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin grubu (2.81±0.25) ile klasik tedavi grubu (2.57±0.30) 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.33±0.08) yüksek olduğu belirlendi (P<0.01). Klasik tedavi grubunun 45. gün değeri (2.75±0.55) kontrol grubuna göre (1.33±0.08) yüksekken (P<0.05), kurkumin grubu 45. gün değeri ile (1.96±0.07) kontrol grubu arasında ise fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta 2 aylık takip süresince idrar SG değerleri kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi (P<0.01). İdrar UPC değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (0.78±0.14) ile klasik tedavi grubu (0.53±0.18) 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (0.027±0.009) yüksek olduğu belirlendi (P<0.01). Kurkumin 30. gün UPC değeri (0.19±0.03) ile kontrol grubu (0.027±0.009) arasında ise fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Sonuç: Klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi/günde iki kere bölünmüş doz olarak kurkumin kullanımının III. evre KBH'li kedilerde oksidatif stresi engelleyerek, anti-inflamatuar ve antiapoptotik etki göstererek renoprotektif etki gösterdiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Kedi, Kurkumin, Tedavi

ABSTRACT

Investigation of the Renoprotective Effects of Curcumin in Cats with Chronic Kidney Disease

Aim: Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common diseases of domestic cats that causes irreversible structural and/or functional renal lesions. In this study, it was aimed to investigate the renoprotective effects of curcumin in cats with CKD.

Material and Method: The study material consisted of 24 cats of different breeds, ages and sex. The study consisted of 3 groups, 1 control and 2 experimental, and each group included 8 cats. The control group consisted of healthy cats (n=8). Classical treatment group consisted of cats with stage III CKD and classical treatment was applied to this group (n=8). Curcumin group consisted of cats with stage III CKD and in addition to classical treatment, curcumin was administered orally for 60 days as 40 mg/cat twice a day for 60 days (n=8). For hematological (WBC, HG, HCT, RBC) and biochemical (Creatinin, P, Ca, K, TCO₂, SDMA, TAS, TOS, NF- κ B, Caspase-3) analyzes, blood samples were taken once from the cats in the control group and on the 0, 15, 30, 45 and 60 days from the cats in the experimental groups. In addition, urine samples were taken by cystocentesis to determine SG and UPC in the urine.

Results: SDMA and creatinine values were found to be higher in both the classical treatment and curcumin group compared to the control group during the 2-month follow-up period ($P<0.01$). When TAS values were compared between the groups, the curcumin group (1.64 ± 0.04) and the classical treatment group (1.70 ± 0.07) day 0 values were lower than the control group (2.14 ± 0.05) ($P<0.01$), there was no difference between the 45th day values of both curcumin (2.04 ± 0.07) and the classical treatment group (2.17 ± 0.14) and the control group ($P>0.05$). When TOS values were compared between the groups, the curcumin (5.31 ± 0.20) and the classical treatment group (5.14 ± 0.19) day 0 values were higher than the control group (3.26 ± 0.06) ($P<0.01$), there was no difference between the 60th day value of the curcumin group (4.28 ± 0.23) and the control group (3.26 ± 0.06) ($P>0.05$). When NF- κ B values were compared between the groups, the day 0 value of the classical treatment group (3.42 ± 0.63) was higher than the control group (2.15 ± 0.12) only numerically ($P>0.05$), the 0th day value of the curcumin group (4.71 ± 0.65) was found to be higher than the control group ($P<0.01$). The 30th day value of the classical treatment group (4.65 ± 0.48) was higher than the 30th day value of the curcumin group (3.45 ± 0.25) and the control group (2.15 ± 0.12) ($P<0.01$), there was no difference between the 30th day value of the curcumin group (3.45 ± 0.25) and the control group (2.15 ± 0.12) ($P>0.05$). When Caspase-3 values were compared between the groups, it was determined that day 0 values of the curcumin group (2.81 ± 0.25) and the classical treatment group (2.57 ± 0.30) were higher than the control group (1.33 ± 0.08) ($P<0.01$). While the 45th day value of the classical treatment group (2.75 ± 0.55) was higher than the control group (1.33 ± 0.08) ($P<0.05$), there was no difference between the 45th day value of the curcumin group (1.96 ± 0.07) and the control group ($P>0.05$). During the 2-month follow-up period, urinary SG values were found to be lower in both the classical treatment and curcumin group compared to the control group ($P<0.01$). When urinary UPC values were compared between the groups, it was determined that curcumin (0.78 ± 0.14) and classical treatment group (0.53 ± 0.18) day 0 values were higher than the control group (0.027 ± 0.009) ($P<0.01$). There was no difference between the curcumin 30th day UPC value (0.19 ± 0.03) and the control group (0.027 ± 0.009) ($P>0.05$).

Conclusion: It was concluded that the use of curcumin 40 mg/cat twice a day in addition to the classical treatment showed a renoprotective effect by inhibiting oxidative stress, showing anti-inflammatory and antiapoptosis effects in cats with stage III CKD.

Keywords: Chronic kidney disease, Cat, Curcumin, Treatment

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKI	: Akut Böbrek Hasarı
B2-MG	: Beta-2 Microglobin
Bax\Bcl2	: Bcl ile ilişkili X proteini \ B Hücreli Lenfoma
BUN	: Kan Üre nitrojeni
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
Cl	: Klor
COX-2	: Siklo Oksijenaz-2
DPO	: Darbapoetin Alfa
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik asit
EPO	: Eritropoietin
FeLV	: Feline Lösemi Virus
FeMV	: Feline Morbilli virus
FFV	: Feline Foami Virus
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FIP	: Feline Enfeksiyöz Peritonit
G-CSF	: 5-Hidroksi triptamin
GFR	: Glomerular Filtrasyon Hızı
GM-CSF	: İndirgenmiş glutatyon
HCT	: Hematokrit
HG	: Hemogloblin
I/R	: İskemi / Reperfüzyon
IAP	: Bağırsak Alkalın Fosfataz
ICAM	: Hücre içi Adhezyon Molekülü
IRIS	: International renal Interest Society
iNOS:	: Inducible Nitric Oxide Synthase
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
JNK	: C-Jun N-terminal Kinaz
K	: Potasyum
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği

LOX	: Lipoksijenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LTE-4	: Lökotrien -4
MCP	: Monocyte Chemoattractant Protein
MDA	: Malondialdehit
Mg:	: Magnezyum
miR-146a	: Micro RNA 146a
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase
n(NOS)	: Neuronal Nitric Oxide Synthase
NF-κB	: Nükleer İlişkili Faktör 2
Na	: Sodyum
NaHCO₃	: Sodyum Bikarbonat
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NLRp	: Nod Like Receptor Protein
NO	: Nitrit Oksit
P	: Fosfor
pCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
pCS	: Fosfatase ve Tensin Homologu
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PKG	: Protein Kinaz G
PLT	: Trombosit
PO	: Peroks
PPx	: Glutatyon Peroksidaz
PTEN	: p-Kresil Sülfat
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBC	: Eritrosit
r-HuEPO	: Epoetin Alfa
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SC	: Subkutan
SDMA	: Simetrik Dimetil Arjinin
SG	: Spesifik Gravite
SOD	: Süper Dismutaz
TAS	: Total Antioxidant Status

TCO₂	: Total Karbondioksit
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOS	: Total Oxidant Status
UAER	: Urinary Albumin Excretion Rate
UPC	: İdrar protein kreatinin oranı
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
WBC	: Lökosit
PTH	: Paratiroid Hormon



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Ultrasonografi cihazı	48
Şekil 3.2. Hastabaşı monitorizasyon cihazı ve kedide tansiyon ölçümü	51
Şekil 3.3. Curcumin	53
Şekil 3.4. Santrifüj cihazı	54
Şekil 3.5. -80 Derece buzdolabı.....	54
Şekil 3.6. Hemogram analiz cihazı	56
Şekil 3.7. Biyokimya analiz cihazı ve test kitleri	56
Şekil 3.8. IDEXX Catalyst One Biyokimya cihazı ve SDMA testi	57
Şekil 3.9. Kedi idrar örnekleri (Sol sağlıklı kedi, sağ KBH'li kedi idrarı).....	58
Şekil 3.10. Refraktometre	58
Şekil 3.11. Refraktometrenin distile su ile kalibre edilmesi	59
Şekil 3.12. Refraktometrenin kalibre edilmesi	59
Şekil 3.13. Refraktometreye idrar örneğinin damlatılması.....	59
Şekil 3.14. Refraktometre okunması	60
Şekil 3.15. Refraktometre yorumlanması	60
Şekil 3.16. TAS kiti	61
Şekil 3.17. TOS kiti	61
Şekil 3.18. ELISA cihazı	61
Şekil 3.19. Kedi NF-κB ELISA kiti ve içeriğinin görünümü.	62
Şekil 3.20. Kedi Caspase-3 ELISA kiti ve içeriğinin görünümü.....	64
Şekil 4.1. Hiperekoik böbrek transversal görüntüsü.....	68
Şekil 4.2. Hiperekoik böbrek longitudinal görüntüsü.....	68
Şekil 4.3. Kortikomedullar ayırmda azalma olan böbrek görüntüsü	69

Şekil 4.4. Düzensiz böbrek konturu görüntüsü.....	69
Şekil 4.5. Günler ve gruplar arası ortalama sistolik basınç değerleri	72
Şekil 4.6. Günler ve gruplar arası ortalama WBC değerleri.....	74
Şekil 4.7. Günler ve gruplar arası ortalama HGB değerleri	76
Şekil 4.8. Günler ve gruplar arası ortalama HCT değerleri.....	78
Şekil 4.9. Günler ve gruplar arası ortalama RBC değerleri.....	80
Şekil 4.10. Günler ve gruplar arası ortalama Kreatinin değerleri.....	82
Şekil 4.11. Günler ve gruplar arası ortalama P değerleri.....	84
Şekil 4.12. Günler ve gruplar arası ortalama Ca değerleri	86
Şekil 4.13. Günler ve gruplar arası ortalama K değerleri	88
Şekil 4.14. Günler ve gruplar arası ortalama TCO ₂ değerleri	90
Şekil 4.15. Günler ve gruplar arası ortalama SDMA değerleri	92
Şekil 4.16. Günler ve gruplar arası ortalama UPC değerleri.....	94
Şekil 4.17. Günler ve gruplar arası ortalama idrar SG değerleri.	96

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. IRIS'e göre KBH'nın evreleri.....	34
Tablo 4.1. Grupların ortalama Sistolik basınç değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	70
Tablo 4.2. Grupların ortalama WBC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	72
Tablo 4.3. Grupların ortalama HGB değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	74
Tablo 4.4. Grupların ortalama HCT değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	76
Tablo 4.5. Grupların ortalama RBC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası grup istatistiksel karşılaştırmaları.....	78
Tablo 4.6. Grupların ortalama Kreatinin değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	80
Tablo 4.7. Grupların ortalama P değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	82
Tablo 4.8. Grupların ortalama Ca değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	84
Tablo 4.9. Grupların ortalama K değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	86
Tablo 4.10. Grupların ortalama TCO ₂ değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	88
Tablo 4.11. Grupların ortalama SDMA değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	90

Tablo 4.12. Grupların ortalama UPC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	92
Tablo 4.13. Grupların ortalama İdrar SG değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	94
Tablo 4.14. Grupların ortalama TAS değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	96
Tablo 4.15. Grupların ortalama TOS değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	98
Tablo 4.16. Grupların ortalama NF-κB değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	100
Tablo 4.17. Grupların ortalama Caspase-3 değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.....	102

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), gastrointestinal, hematolojik, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonları olan ve geri dönüşü olmayan yapısal ve/veya fonksiyonel renal lezyonlara yol açan evcil kedilerin en yaygın çok faktörlü ilerleyici bir metabolik hastalığıdır (Khan ve Khan, 2015). Değişik yaş ve tanı kriterleri ile yapılan çalışmalarda KBH'nın kedi popülasyonlarındaki genel prevalansı %1-50 (Bartges, 2012; Marino ve ark., 2014; Reynolds ve Lefebvre, 2013) arasında değişmiştir. Kedilerde KBH son yıllarda artma eğiliminde olup prevalansı köpeklerde görülenden daha fazladır (C. A. Brown ve ark., 2016). İngiltere'de evcil hayvanların ömürleri ile ilgili yapılan bir çalışmada kedilerin ölüm nedenleri arasında böbrek bozuklukları %12.1 olarak tespit edilmiştir ve bu tanının 5 yaş ve sonrasında en sık (%13.6) tanımlanan ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (O'Neill ve ark., 2015). KBH'nın 10 yaşın üzerindeki kedilerin %30'undan fazlasını etkilediği tahmin edilmektedir (JP, 1992). 10 yaş ve üzerindeki sağlıklı görünen kedilerin %15'inin rutin sağlık kontrolünde teşhis edilmemiş KBH'ye sahip olduğu bulunmuştur (Paepe, Verjans ve ark., 2013).

Daha önceleri akut böbrek yetmezliği olarak bilinen akut böbrek hasarı (AKI), üremik atıkların tutulmasına, dolaşımdaki elektrolitlerde anormalliklere ve asit-baz durumunda dengesizliklere yol açan böbrek fonksiyonundaki ani ve ciddi bir azalmadır (Ettinger, 2017). KBH ise nefron hasarı ile ilişkili, geri döndürülemez ve genellikle zamanla öngörülemeyen oranda ilerleme eğiliminde olan bir böbrek fonksiyonu ve / veya yapısı kaybıdır (Korman ve ark., 2013; L. D. Cowgill ve ark., 2016). Kronik olarak tanımlanmak için (akut böbrek hasarının aksine), böbrek hasarı en az birkaç hafta veya ay boyunca sürmelidir (A. H. Sparkes ve ark., 2016). Klinik bulgular ve patolojik veriler KBH'nın evrenmesi ve prognozunu belirlemek için yararlıdır. Ancak bu evrelerin hangilerinin geri dönüşümsüz lezyonlarla karakterize olduğu ve bu evrelerden hangileri

için tedavilerin hedeflenmesi gerektiğini belirlemek her zaman mümkün değildir. KBH' de oluşan tüm lezyonlar geri dönüşü olmayan bir hasara yol açmayabilir. Hücrelerde oluşan replikasyon ve onarım, böbreğin normal işlevlerinin geri dönmesini sağlayabilir. Tübüler epitel hasarın, yangı ve demin iyileşme imkanı vardır (McLeland ve ark., 2014). Bu nedenle KBH tedavisinde amaç, KBH gelişimini önleyebilecek veya ilerlemesini yavaşlatabilecek ve hastalığın sonraki aşamalarında [International Renal Interest Society (IRIS) III ve IV. Evreleri] beklenen morbidite ve mortalite olasılığını azaltabilecek risk faktörlerini belirlemek ve yönetmektir. Son zamanlarda kedi KBH'nin tedavisi, altta yatan nedeni ele almaktan daha çok, böbrek fonksiyonlarının azalması sonucu ortaya çıkan olumsuz etkileri en aza indirme eğilimi göstermektedir. KBH'nin progresif bir yapı göstermesine rağmen yapılabilir tedaviler ile kedilerin yaşam kalitesi artırılabilir ve sonuç olarak birçok kedinin uzun yaşam sürelerine ulaşması sağlanabilir (Korman ve ark., 2013).

Kedilerde KBH'nin ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatan veya önleyen hiçbir etkili tedavi bulunmadığından ve mevcut tedaviler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, uzun ömürlülüğü artırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için farmasötik tedaviler ve diyet yönetimi ile sınırlı olduğundan alternatif tedavilere ve yeni terapötik hedeflerin keşfedilmesine büyük bir ihtiyaç ve ilgi vardır (Bennington ve ark., 2021; Spencer ve ark., 2021).

Sentetik bileşiklerin toksisite sorunları nedeniyle, son zamanlarda birçok hastalığın tedavisinde veya iyileştirilmesinde bitkisel ilaçlar tercih edilmektedir. KBH için sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle geleneksel bitkisel ilaçların kullanımı alternatif terapötik seçimdir (Borkar ve ark., 2022). Renoprotektif doğal ürünlerin kullanılması, böbrekleri zararlı faktörlere karşı korumak için güvenli, etkili ve uygun maliyetli bir alternatif sunabilir. Ayrıca, böbrek hasarının KBH'ye veya tek tedavi yöntemi diyaliz

veya transplantasyon olan son dönem böbrek hastalığı aşamasına ilerlemesini önleyebilir (Trujillo ve ark., 2013).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

Primer histopatolojik bulgunun tubulointerstisyel nefrit olduğu kedi KBH'sinin altında yatan etiyoloji tam olarak anlaşılamamıştır. KBH, kalıtsal, ferdi ve çevresel faktörlerden etkilenmesi nedeniyle muhtemel karmaşık bir hastalık olarak düşünülmelidir (Jepson, 2016).

KBH en sık 12 yaşın üzerindeki kedilerde tanımlansa da başka nedenlerle ölen genç kedilerin renal parankiminde tubulointerstisyel inflamasyonun tanımlanabileceğine dair kanıtlar vardır ve bu nedenle KBH gelişiminin ayrıca kedilerde normal yaşlanma sürecinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir (Lawler ve ark., 2006).

Mitokondriyal hasar, telomer kısalması (J. M. Quimby ve ark., 2013) oksidatif stres, profibrojenik ve proinflamatuvar araçlar dahil olmak üzere yaşa bağlı organ disfonksiyonu, apoptoz ve hücre ölümüne karşı hücre onarımı ve proliferasyonu arasındaki dengesizlik gibi bir dizi farklı mekanizma KBH gelişimine katkıda bulunabilir (Yang ve Fogo, 2010).

Bazı viral enfeksiyonlar kedilerde KBH'nin başlatıcı nedeni olarak kabul edilmiştir. Retrovirus enfeksiyonları kedilerde yaygındır ve 3 tip virüs tespit edilmiş olup bunlar feline foamy virüs (FFV), feline immun yetmezlik virüsü (FIV) ve feline lösemi virüsü (FeLV)'üdür. Bu virüsler yaşam boyu süren bir hastalığa neden olurlar, ama hastalığa neden olma potansiyelleri oldukça farklıdır (Hartmann ve ark., 2020).

Hafif proteinüri ile ilişkili hem glomerüler amiloidoz hem de immün kompleks glomerülonefrit, FIV pozitif kedilerde tanımlanmıştır (Poli ve ark., 2012). FIV ile enfekte olan kedilerde proteinüri ve daha dilüe idrar yaygın olup, ancak bu anormalitenin nedeni net olarak anlaşılamamıştır (Taffin ve ark., 2016). FIV enfeksiyonunun, immün komplekslerin birikmesini teşvik ederek glomerüler hasara yol açtığı düşünülmektedir

(Ackley, ve ark., 1990). Oluşan glomeruler hastalık muhtemelen hipergamaglobulineminin neden olduğu immün aracılı bir yanıtın sonucudur (Miró ve ark., 2007). Doğal olarak FIV ile enfekte olmuş kedilerle sağlıklı kediler kıyaslandığında KBH insidansı her iki grupta da benzer bulunmuştur. Bu sonuca dayanılarak kedilerde FIV'in önemli bir KBH nedeni olmayabileceği belirtilmektedir (Baxter ve ark., 2012).

FFV, görünüşte sağlıklı hayvanlarda tespit edilmiş ve tarihsel olarak apatojenik olarak kabul edilmiş olsa da, FIV dahil olmak üzere çeşitli patojenlerden muzdarip hayvanlarda tespit edilmiştir (Winkler ve ark., 1999). Yapılan bir araştırma da akut FFV enfeksiyonunun klinik olarak latent seyrettiği gözlenmiş ve FFV enfeksiyonu ile böbrek hastalığı arasında açık bir ilişki bulunamamıştır (Ledesma-Feliciano ve ark., 2019).

FeLV'li kedilerde FeLV enfeksiyonu ile ilişkili böbrek hastalığı tipik olarak lenfoma gelişimine bağlıdır. FeLV ile enfekte kedilerde böbreklerde gelişen fonksiyon bozukluğunun enfeksiyondan ziyade tümör oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Rossi ve ark., 2019).

Feline enfeksiyöz peritonit (FIP) mevcut olan kedilerde böbrek hastalığı nispeten yaygındır ve serozal yüzeyde granümatöz değişikliklerin oluşumuna bağlı olarak böbrek yapısında değişikliklere neden olur ve ultrasonografi ile tespit edilebilir (Ferreira ve ark., 2020). Böbrek hasarı, FIP virüsü ile enfekte kedilerde makrofajlar tarafından üretilen nötrofil salgılam faktörleri tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), İndirgenmiş glutatyon (GM-CSF) ve 5-Hidroksi triptamin (G-CSF) sonucunda oluşan granümatöz lezyonlar veya aşırı immün komplekslerin neden olduğu immün kompleks glomerulonefritisten kaynaklanır (Riemer ve ark., 2015; Takano ve ark., 2009).

2012 yılında keşfedilen Feline Morbillivirüs (FeMV) enfeksiyonu ile kedilerin sağlığını ve hayatta kalmasını önemli ölçüde etkilediği bilinen tubulointerstisyel nefrit ve KBH gibi kedi böbrek hastalıkları arasında potansiyel bir ilişki bulunmaktadır. Bununla

birlikte, FeMV'nin yönelim ve viral giriş mekanizmaları bilinmemektedir (Busch ve ark., 2021; Choi ve ark., 2020; Woo ve ark., 2012).

KBH teşhisi için bildirilen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ırk ve hipertiroidizm yer alır. Sık aşılama, akut böbrek hasarından tam olmayan iyileşme ve periodontal hastalık diğer potansiyel risk faktörleri olarak varsayılmıştır (Chakrabarti ve ark., 2012; Finch ve ark., 2016; Trevejo ve ark., 2018). Sebebi bilinmeyen tubulointerstisyel nefrit, histolojik olarak kronik tübulointerstisyel nefritisten ayırmanın zor olduğu kronik glomerulonefrit ve kronik piyelonefritis, amyloidosis, polikistik böbrek hastalığı, hiperkalsemik nefropati, kronik obstruktif uropati, neoplasi, akromegali (aşırı growth hormon salgılaması sonucu renomegali), kronik toksisite, primer sistemik hipertansiyon diğer etyolojik etkenler olarak sayılmıştır (Elliott ve ark., 2017; Richard W. Nelson, 2019).

Nefrotoksik ilaçlara veya renal toksinlere maruz kalma, prerenal veya post renal azotemiye neden olan etkenlere maruz kalma, genel anestezi ve fark edilemeyen akut böbrek hasarı dönemleri gibi bir kedinin yaşamı boyunca meydana gelen çeşitli durumlar yangı ve fibrosis için uyarıcı olup KBH gelişimine katkıda bulunur (Jepson, 2016).

Persian, Abyssinian, Siamese, Ragdoll, Maine Coon gibi bazı kedi türlerinin KBH'ye yatkın olduğu ileri sürülmüştür, ancak kanıtlar henüz yeterli değildir (Paepe ve ark., 2012).

Geriatrik kedilerin böbreklerinde artan sklerotik glomerül prevalansı, KBH'li geriatrik kedilerde kısalmış telomer uzunluğu, kedi KBH'sinde antioksidan savunmada değişiklikler, özellikle hipertiroidizm, sistemik hipertansiyon, periodontal hastalık ve yangısal bağırsak hastalığı gibi böbrekleri etkilediği bilinen yaşlı kedilerde eşlik eden hastalıkların yaygınlığının artması, geriatrik kedilerde KBH'nın prevalansının

artmasındaki nedenler olarak sayılmaktadır (Keegan ve Webb, 2010; Krofič Žel ve ark., 2014; McLeland ve ark., 2014; J. M. Quimby ve ark., 2013).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi

KBH'nin tam patofizyolojisi bilinmese de başlangıçta oluşan hasarın fonksiyonel nefron sayısını azalttığı varsayılmaktadır (M. Schaer, 2022; Hartmann ve ark., 2020). Oluşan nefron kaybı, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna yol açar ve artan arteriel basınç neticesinde glomerüler kan akışı artar. Bu süreçlerin sonucunda kalan nefronlarda hipertrofi ve nihayetinde glomerüler hipertansiyon şekillenir. Böbrek hastalığı ilerledikçe, tüm bu dekompanse mekanizmaları, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) ve böbrek fonksiyonunu desteklemeye yardımcı olsa da nihayetinde RAAS aktivasyonu, böbrek hasarı, böbrek hastalığının fibroza doğru ilerlemesi ve proteinüri gibi birçok olumsuz sonuçlara sahiptir (Caney, 2016). Yükselen intraglomeruler basınç sonrası kapiller damarlar hasar görür ve aşırı miktarda süzülen proteinler proksimal tübul hücreleri tarafından yeniden absorbe edilir. Absorbe edilen proteinin hücresel lizozomal yollarla parçalanma süreci oksijensiz serbest radikallerin salınımını uyarır. Sonuç olarak yangısal sitokinler salınır ve oluşan yangı epitel hücrelere zarar verir. Kapiller basıncın da artması kapillerlerin mekanik hasarına neden olur, meydana gelen hasar sonrası oluşan skar dokusu da kapillerlerin mekanik tıkanmasına yol açar. İlerleyen hasar ve basınç ise tubuler interstisyel fibrozisi başlatır (M.Schaer, 2022).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Semptomları

En yaygın olarak tanımlanan klinik belirtiler: polidipsi, poliüri, kilo kaybı/kaşeksi, anoreksi, depresyon, kusma, aşırı salivasyon, karışık ve düzensiz kıl yapısı, hipotermi, kas zayıflığı ve konstipasyondur. Daha nadir olarak görülen semptomlar ise: abartılı dış taşı oluşumu, kas titremeleri, nöbetler, kalsinozis kutis ve bazı vakalarda hipokalemik

miyopatiye bağlı boyunu aşağı doğru eğmedir (Chew ve ark., 2010; Elliott ve ark., 2017; Kabatchnick ve ark., 2016). İnsanlarda bař ağrısı ve mide ağrıları yaygın olarak gözleendiği gibi kronik böbrek hastalığı olan kedilerde ağrı önemli bir belirtidir. Kediler üremik toksinlerin birikmesi, metabolik asidoz gelişimi ve hipertansiyon nedeniyle ciddi rahatsızlık ve ağrı yaşayabilir (Włodarczyk, 2019).

2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Fiziksel Muayene Bulguları

Palpasyonda küçük ve düzensiz yapıda böbrekler veya polikistik böbrek ya da lenfomaya bağlı renomegali, değişik aşamalarda dehidrasyon, oral ülserler, üremik halitosis, kaşeksi, düzensiz tüy yapısı, letarji, depresyon, hipotermi, soluk mukoz membranlar, kaşeksi, hipertansiyon, hipertansif retinopati, ostrofik distrofiye bağlı ağrılı çene (yumuşak çene) ve körlük (hipertansiyona bağlı) KBH'nin fiziksel muayene bulgularıdır (christian F. schrey, 2017; Elliott ve ark., 2017).

2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

2.5.1. Hipertansiyon ve Hipertansiyonun Etkileri

KBH'li kedilerde düşük glomerular filtrasyon hızının RAAS'i aktive ederek sistolik kan basıncında artışa neden olduğu düşünölmektedir (Mathur ve ark., 2004). KBH'li kedilerde hipertansiyon oluşumu ile ilişkili düşünölen diğer mekanizmalar ise lokal (dokuya özgü) RAAS aktivasyonu (sistemik RAAS'tan bağımsız) ve tübüller veya toplama kanalları tarafından bozulmuş sodyum kullanımıdır (Chopra ve ark., 2011; Syme ve ark., 2002). Kedilerde tuz alımı ile hipertansiyon arasındaki korelasyonla ilgili yeterli kanıt yoktur (H. Xu ve ark., 2009). Yapılan araştırmalarda hipertansiyon teşhisi konulan kedilerin %74 kadarında KBH saptanmıştır. Bununla birlikte KBH'li kedilerin %19-65'nin hipertansif olduğu bulunmuştur (Syme ve ark., 2002). Hipertansiyonun yaygınlığı ve şiddetinin KBH'nin ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (E. Bijsmans ve ark., 2017; Hori ve ark., 2018).

2.5.1.1. Hipertansiyonun Oküler Etkileri

Hipertansif kedilerin yaklaşık %50'sinde hipertansif oküler değişiklikler bildirilmiştir. Çalışmalar, yaklaşık 160 mmHg ve üzeri bir sistolik kan basıncının retina değişikliklerini geliştirebileceğini göstermektedir. Birçok çalışmada hipertansif kedilerde oküler lezyonların prevalansının yüksek bulunması, hipertansiyonun geç teşhisi ile ilişkili olabilir (Maggio ve ark., 2000; Stiles ve ark., 1995).

Hipertansiyon ile ilişkili diğer oküler lezyonlar retinopati, koroidopati, retina ödemi, retina dekolmanı, hifema, vitreus kanaması ve glakomdur (Crispin & Mould, 2001; Maggio ve ark., 2000; Sansom ve ark., 1994). Şiddetli hipertansif oküler hasarı olan birçok kedide, tam retina dekolmanlarından ve/veya göz içi kanamadan kaynaklanan körlük, bilateral midriyazis ile ortaya çıkar ve değişiklikler genellikle geri döndürülemez (Maggio ve ark., 2000; Stiles ve ark., 1995).

2.5.1.2. Hipertansiyonun Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Uzun süre yüksek sistolik kan basıncına sahip kedilerde serebral ödem ve arterioskleroz ile seyreden hipertansif ensefalopati tanımlanmıştır. Çalışmalarda, hipertansif kedilerin %15-46'sında oryantasyon bozukluğu, nöbetler, ataksi, depresyon ve vestibüler belirtiler gibi nörolojik belirtiler bildirilmiştir (C. A. Brown ve ark., 2005; J. O'Neill ve ark., 2013).

2.5.1.3. Hipertansiyonun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Hipertansiyon gallop ritim, üfürüm ve aritmilere neden olarak sol ventrikül hipertrofisiyle sonuçlanabilir (Henik ve ark., 2004).

Hipertrofi derecesinin hipertansiyonun büyüklüğü ile korelasyon göstermediği ve kalp yetmezliği veya aort diseksiyonu gibi ciddi komplikasyonların nadiren geliştiği bildirilmiştir (Scollan ve Sisson, 2014; Wey ve Atkins, 2000).

2.5.1.4. Hipertansiyonun Böbreğe Etkileri

Yapılan kontrollü çalışmalarda, yüksek kan basıncına sahip kedilerde glomerüloskleroz ve arteriosklerozun arttığı gösterilmiştir (Chakrabarti ve ark., 2012). KBH'li kedilerde sistolik kan basıncı ile proteinürinin büyüklüğü arasında bir korelasyon vardır (Syme ve ark., 2006; Wey ve Atkins, 2000).

2.5.2. Anemi ve Aneminin Etkileri

KBH'de meydana gelen anemi gelişimi multifaktöriyeldir. KBH anemisinin ana nedeni böbreklerde fonksiyonel böbrek kütle kaybına bağlı olarak yeterli eritropoietin (EPO) üretilmemesidir. Eritropoez, esas olarak anemiye yanıt olarak EPO üretimi ile kontrol edilir. EPO ağırlıklı olarak böbrekte, korteksin alt tarafı ile medullanın üst tarafına yerleşmiş olan peritübüler interstisyel hücrelerinde üretilir. EPO sentezi için ana uyarıcı, renal hipoksemdir ve EPO üretim hızı kanın oksijen taşıma kapasitesi ile ters orantılıdır. Hormonun ana etki bölgesi, kemik iliğidir. KBH ilerledikçe EPO üretebilen böbrek hücrelerinin kaybı olur (Chalhoub ve ark., 2011; Maiese ve ark., 2008).

Aneminin diğer nedenleri ise gastrointestinal kanalda hemoraji, üremik tosinlerin birikmesine bağlı olarak eritrositlerin sağ kalım süresinin kısalması, üremik toksinlerin eritropoietine verilecek yanıtı bozması ve iştahsızlığın neden olduğu dengesiz beslenme sonucu demir ve folat yetmezliği, yangısal mediyatörlerin neden olduğu demir metabolizmasındaki değişikliklerdir (Bartges, 2012; Chalhoub ve ark., 2011).

2.5.3. Gastrointestinal Komplikasyonlar

KBH'de spesifik bir bulgu olmayan anoreksi, kan dolaşımında artan üremi ile ilişkili toksinlerin neden olduğu tat ve koku alma bozukluğu, bulantı ve kusma, ağız boşluğunda ülseratif lezyonlar ve gastrit gibi değişikliklere bağlanabilir (J. M. Quimby, 2016).

Kedilerde KBH'de, genellikle anoreksi, bulantı, kusma veya bunların bazı kombinasyonları şeklinde semptomlar görülür. KBH'li kedilerde antiasit kullanımını destekleyen bir kanıt olmamasına rağmen, famotidin ve omeprazol gibi antiasit ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Markovich ve ark., 2014).

Yapılan kontrollü bir çalışma KBH'li kedilerin sağlıklı kedilere kıyasla gastrik hiperasiditeye sahip olmayabileceğini ve bu nedenle asit baskılanmasına ihtiyaç duyulmayabileceğini düşündürmektedir (Tolbert ve ark., 2017). Asit bağlayıcıların uzun süreli uygulanması insanlarda kalsiyum (Ca) ve paratiroid hormon (PTH) düzensizlikleri, osteoperoz ve patolojik kırıklarla ilişkilendirilmiştir. Asit bağlayıcıların kedilerde de uzun süreli kullanımı güvenli olmayabilir (Finch ve ark., 2012; Shipov ve ark., 2014).

Ağız boşluğunda ülseratif lezyonların gelişimi (üremik stomatitis), muhtemelen amonyağın ağız mukozası üzerindeki tahriş edici etkilerinin sonucunda ortaya çıkan vasküler iskemik yaralanmanın bir sonucudur. Amonyak, tükürükteki ürenin yerel üreaz üreten bakteriler tarafından parçalanmasından kaynaklanır (Uzal ve ark., 2016).

Üremik toksinler, beyindeki postrema bölgesinin kemoreseptör tetikleyici bölgesi tarafından algılanarak kusmayı uyarır. KBH ile ilişkili kabızlık prevalansı, kedilerde bildirilmemiştir; bununla birlikte, anekdot olarak özellikle kedilerde yaygın bir tıbbi endişe gibi görünmektedir (J. M. Quimby, 2016).

KBH ile ilişkili kabızlığın etiyolojisi muhtemelen su dengesi bozukluğudur. Ayrıca ek olarak oluşan hipokalemiye bağlı kas güçsüzlüğü, değişen kolonik motilite ve arka bacak eklem ağrıları kabızlığın oluşmasında rol oynayabilir (Cannon, 2016; J. M. Quimby, 2016).

2.5.4. Deri Komplikasyonları

Deride solgunluk, morarma, alopeside artış, kalsinozis kutis, kıl yapısında parlaklık kaybı ve bakımsız bir görünüm yaygın bulgulardır (Thompson, 2017).

2.5.5. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Üremi ile ilişkili toksinlerin neden olduğu artan vasküler geçirgenliğin bir sonucu olan pulmoner ödem en yaygın komplikasyonlardandır (Ambrosio ve ark., 2020; Breshears ve Confer, 2017). Bir çalışmada kedilerde üremik pnömoniye karakterize eden fibrin transudasyonu, dokuların mineralizasyonu ve inflamasyon ile pulmoner ödem kombinasyonu nadiren gözlenmiştir (Ambrosio ve ark., 2020).

2.5.6. Renal Sekonder Hiperparatiroidizm (RSHP)

KBH'de nefronların progresif kaybı, serum fosfor seviyesinin artmasına ve 25-hidroksi-kolekalsiferol'ün 1α -hidroksilaz aktivitesi yoluyla kalsitriol'e aktivasyonunun azalmasına yol açarak serum Ca seviyesinde azalmaya neden olur. Hiperfosfatemi, hipokalsemi ve azalmış kalsitriol, PTH sekresyonuna neden olur. RSHP'nin teşhisi, artmış PTH konsantrasyonunun tespit edilmesiyle yapılır (Hostutler ve ark., 2006).

2.5.7. Kardiyovasküler-Renal Eksen Bozuklukları

Kalp ve böbreklerin yakından ilişkili olduğu ve bu organlar arasındaki iletişimin çeşitli yollardan gerçekleştiği bilinmektedir. Bunlardan birindeki küçük fizyolojik değişiklikler her zaman diğeri tarafından telafi edilmeyebilir (Viswanathan ve Gilbert, 2011).

Kardiyovasküler-renal bozukluklar, böbrek ve/veya kardiyovasküler sistemde hastalık, toksin veya ilaca bağlı yapısal ve/veya fonksiyonel hasarın, bu sistemler arasındaki normal etkileşimlerin bozulmasına, birinin veya her ikisinin de devam eden zararına yol açması olarak tanımlandığı gibi (Javier Duque ve ark., 2021; Pouchelon ve ark., 2015) daha yaygın olarak, organlardan birinin akut veya kronik disfonksiyonunun diğeri için akut veya kronik disfonksiyonuna neden olması olarak da tanımlanmaktadır. Daha sade bir ifadeyle aynı bireyde kalp ve böbrek hastalığının bir arada bulunması olarak da tanımlanabilir (Lopes, 2016).

2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Laboratuvar Bulguları

2.6.1. Hemogram Bulguları

Nonrejeneratif (normokromik, normositik; hipoproliferatif) anemi, KBH'de yaygındır ancak ciddiyeti değişkendir. Aneminin şiddeti, serum kreatinin konsantrasyonu yüksekliği, KBH'nin ciddiyeti ile kabaca ilişkilidir. Anemi, hemokonsantrasyona neden olan dehidrasyon ile maskelenebilir. Bu sebeple hematokrit, serum total protein konsantrasyonu ile değerlendirilmelidir (Ettinger, 2017). Stabil kronik böbrek hastalığına sahip ve üremik kriz yaşayan kedilerde trombosit hiperaktivitesi meydana gelebilir (Benson ve ark., 2021).

2.6.2. Serum Biyokimya Bulguları

2.6.2.1. Simetrik Dimetilarginin (SDMA)

SDMA, hücresel protein metabolizmasının bir yan ürünüdür, özellikle L-arginin kalıntılarının intranükleer metilasyonudur; proteolizden sonra, bu serbest SDMA kalıntıları daha sonra dolaşıma salınır. SDMA, plazmada proteine bağlı değildir, esas olarak renal atılım yoluyla elimine edilir (>%90), glomerulus tarafından serbestçe filtrelenir ve tübüller tarafından salgılanmaz veya yeniden emilmez (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli, Yu, ve ark., 2014; Yerramilli ve ark., 2016).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça SDMA artmaktadır. Tüm bu faktörler SDMA'yı GFR için yararlı bir belirteç yapar (Yerramilli ve ark., 2016). Erken KBH tespiti için bir belirteç olarak serum SDMA'nın duyarlılığını değerlendiren ve onu kreatinin ile karşılaştıran, doğal olarak KBH'si meydana gelen 21 geriatric laboratuvar kedisi üzerinde yapılan bir çalışmada SDMA, kreatinin yükselmesinden ortalama 17 ay önce üst referans aralığının üzerine çıkmıştır (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli, ve Jewell, 2014).

Kreatinin referans sınırlarının üzerine çıkması için GFR'deki azalmanın %75'in üzerinde olması gerekir. SDMA ise GFR'deki azalma %40 düzeyine ulaştığında yükselir (Relford ve ark., 2016). Diyet veya vücut kütlesi dahil olmak üzere böbrek dışı bir dizi faktörden etkilenebilen kreatinin tersine SDMA, diyet ya da vücut kütlesi değişikliklerinden etkilenmez (Butani ve ark., 2002; Sargent ve ark., 2021). SDMA, azalmış böbrek fonksiyonunun erken tespiti için yararlı bir belirteç olmakla birlikte KBH'nin takibi için bir izleme aracı olarak kullanımı netleştirilememiştir (Sargent ve ark., 2021).

2.6.2.2. Kreatinin

Kreatinin konsantrasyonları böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır, çünkü kolayca ölçülür ve daha ucuzdur (Von Hendy-Willson & Pressler, 2011). Kreatinin, kastaki fosfokreatinin enzimatik olmayan bir parçalanma ürünü olduğundan, vücuttaki günlük kreatinin üretimi büyük ölçüde kas kütlesi tarafından belirlenir, böylece toplam yağsız vücut ağırlığı da konsantrasyonunu etkileyebilir (Elliott ve ark., 2017; Von Hendy-Willson ve Pressler, 2011).

Bununla birlikte, IRIS I. evre KBH'li kediler normal serum kreatinin konsantrasyonlarına sahip olabilir, çünkü kreatinin, nefronların yaklaşık %75'i çalışmayana kadar referans aralığının üzerine çıkmaz (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli, Yu, ve ark., 2014; Sargent ve ark., 2021).

2.6.2.3. Kan Üre Nitrojeni (BUN)

Prerenal, renal ve postrenal pekçok nedene bağlı gözlendiği için KBH tanısında kullanılmaz. KBH'li kedilerde BUN konsantrasyonları yüksektir (Richard W. Nelson, 2019).

2.6.2.4. Sodyum (Na)

Serum Na düzeyi, kompanse KBH'li çoğu hastada normaldir. Dehidrasyona bağlı olarak dekompanse KBH'li bazı hastalarda ileri derecede nefron kütlesi kaybı ve aşırı düşük GFR (yani, normalin <% 5'i) ile sodyum tutulmasına bağlı olarak hipernatremi gözlenir. Hiponatremi, su tutulumu meydana gelirse (örneğin, hipotonik sıvıların uygulanması ve akut su yükünün bozulmuş renal atılımı) KBH'de sporadik olarak ortaya çıkabilir (Bartges J, 2010).

2.6.2.5. Potasyum (K)

KBH'li çoğu kedi normal serum K konsantrasyonlarına sahiptir. Kedi oligürik veya anürik olmadıkça hiperkalemi genellikle şekillenmez. Hipokalemi, kronik KBH'li kedilerin %10 -30'unda anoreksi, kaşeksi, kusma ve poliüri kombinasyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir (Bartges J, 2010; Finch ve ark., 2016).

2.6.2.6. Kalsiyum (Ca)

Serum toplam Ca konsantrasyonları, KBH hastalarının çoğunda normaldir, ancak bazı hastalarda düşük veya yüksek olabilir (Caney, 2016; A. H. Sparkes ve ark., 2016).

2.6.2.7. Fosfor (P)

KBH'nin IRIS I. ve II. evrelerinde renal sekonder hiperparatiroidizmin düzeltici etkisi nedeniyle serum P konsantrasyonu genellikle normaldir. Hiperfosfatemi, nefronların ancak %85'i veya daha fazlası işlevsiz hale geldiğinde ilerleyen KBH ile birlikte gelişir. İdeal olarak normal sağlıklı kedilerde serum P konsantrasyonu <5.5 mg / dL olmalıdır (Caney, 2016; A. H. Sparkes ve ark., 2016).

2.6.2.8. Glukoz

Üremide periferik insülin direnci ve hafif açlık hiperglisemi (<200 mg / dL) yaygındır. Çok yüksek PTH konsantrasyonları, insülin direnci ve azalmış insülin

sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu genellikle klinik olarak anlamlı değildir (Ettinger, 2017).

2.6.3. İdrar Analiz Bulguları

İzostenüri, nefronların %67'si işlevini yitirdiğinde gelişir [spesifik gravite (SG) 1.007-1.015] (Chew ve ark., 2010; SJ Ettinger, 2017). İdrarın SG'sindeki azalma (<1.035) genellikle azotemiden önce gelmekte ve KBH'nin önemli bir erken göstergesi olarak kabul edilmektedir (Chew ve ark., 2010; Elliott ve ark., 2017; SJ Ettinger, 2017)

Piyüri ve bakteriüri, idrar yolu enfeksiyonunu (İYE) düşündürür ancak lokalizasyonu göstermez. Bakteriyel İYE, KBH'li kedilerde yaygındır, özellikle KBH'li kedilerde inaktif bir idrar tortusu varlığına rağmen İYE mevcut olabilir (Rishniw ve Bicalho, 2015). KBH'li kedilerde yapılan bir araştırmada kedilerin %30'unda pozitif idrar kültürleri bildirilmiştir (White ve ark., 2013).

Proteinüri, özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur. Çünkü KBH'li kedilerde prognostik bir gösterge olduğuna dair iyi kanıtlar vardır (Chakrabarti ve ark., 2013b). Kullanılacak proteinüriye dayalı IRIS KBH alt sınıflandırması için proteinüri renal kaynaklı olmalıdır. Bu nedenle önce proteinürinin prerenal ve postrenal nedenleri dışlanmalıdır. Çünkü kalıcı proteinüri, geçici proteinüriden daha önemli kabul edilir (R. Geddes ve Aguiar, 2022).

Epidemiyolojik çalışmalar, idrar protein/ kreatinin oranının (UPC) kedilerde hayatta kalma, progresyon ve KBH gelişimi için prognostik olduğunu ileri sürmüştür (Chakrabarti ve ark., 2012; Jepson ve ark., 2009). Kedilerde UPC, hipertiroidizm, viral enfeksiyonlar ve alt üriner sistem hastalıkları gibi böbrek dışı pek çok hastalıktan etkilenir bu da KBH için UPC'nin özgüllüğünü önemli ölçüde azaltır (L. Cowgill ve ark., n.d.; Ghys ve ark., 2015; Mardell & Sparkes, 2016).

2.7. Kronik Böbrek Hastalığının Tanı ve Ayırıcı Tanısı

KBH, düşük idrar özgül ağırlığı ($SG < 1.035$) ile birlikte serum kreatinin düzeyinin artması, bu değişikliklerin birkaç hafta veya ay boyunca devam etmesi ve KBH ile uyumlu klinik geçmişe dayanılarak teşhis edilir (A. H. Sparkes ve ark., 2016).

KBH, nefronlarda geri dönüşü olmayan hasara neden olan ve sonuç olarak GFR azalmasına yol açan çeşitli primer veya sekonder bozuklukların bir sonucudur. Çok az vakada altta yatan spesifik bir neden tanımlanabilirken en yaygın histolojik değişiklikler tubulointerstisyel nefrit ve fibrozis. Muhtemelen tekrarlayan böbrek dokusu hipoksi atakları, toksinlere maruz kalma, glomerulonefrit ve piyelonefrit gibi faktörlerle başlatılan dejeneratif bir sürecin sonucu olabilir (Caney, 2016).

Anamnez ve klinik muayene bulguları AKI ve KBH ayırımında çok önemlidir. AKI'lı hayvanlarda kronik hastalık öyküsü yoktur ve tipik olarak kusma, ishal ve iştahsızlık gibi akut başlangıçlı klinik belirtiler bulunur. AKI'daki klinik belirtilerin yoğunluğu genellikle kendi başına azotemiye atfedilebileceğinden daha ciddidir. Çünkü hastalığa sıklıkla pankreatit, gastroenterit ve akut akciğer hasarı gibi komplikasyonlar eşlik eder (Cannon, 2016; Markovich ve ark., 2014; Richard W. Nelson, 2019).

KBH'li kediler, klinik belirtilerin yoğunluğunun artmasıyla birlikte yavaş ilerleyen bir hastalığa sahiptir. Nadiren azotemi, rutin kan çalışmasında tesadüfi bir bulgu olarak bulunur ve bu muhtemelen AKI'dan ziyade KBH varlığını gösterir. Geçmişteki klinik belirtilerin varlığı ve yoğunluğu hastalığın evresine bağlıdır. KBH'nin klinik belirtileri arasında poliüri ve polidipsi, iştah azalması, kusma, kilo kaybı, düşük vücut kondisyonu ve soluk mukoza (anemiye bağlı) bulunur. Bazen şiddetli proteinüri (ödem, efüzyon) veya hipertansiyon (akut körlük) ile bağlantılı klinik belirtiler baskın olabilir. Klinik belirtilerin varlığı ve yoğunluğu, hastalığın evresine ve muhtemelen başvuru öncesi ilerleme hızına

bağlıdır. Bu nedenle her zaman mevcut değildir ve çoğu IRIS KBH III. evreye kadar belirgin hale gelmez (McLeland ve ark., 2014; A. H. Sparkes ve ark., 2016).

AKI ve KBH arasındaki ayrımın zor olduğu vakalarda böbrek biyopsisinin avantajları ve ilişkili riskler değerlendirilmeli ve sonuçların tedaviyi değiştirmesi muhtemel olduğunda durumlar endike kabul edilmelidir (Jankowski ve ark., 2013). Böbrek biyopsisinin kontrendikasyonları olarak tek böbrek varlığı, pyonefroz, perirenal apseler, polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz, büyük böbrek kistleri, ilerlemiş KBH, kontrolsüz hipertansiyon, pıhtılaşma bozuklukları, şiddetli anemi, yaygın piyelonefrit ve şiddetli solunum-dolaşım yetmezliği sayılabilir (Balsa ve Palm, 2022).

Ultrasonografik muayene, AKI ile KBH'yi ayırt etmek ve KBH varlığını belirlemek için kullanılan en yaygın tanı yöntemlerinden biridir. Böbreklerin ultrasonografik görünümü etiyolojiden etkilenir. KBH'yi karakterize eden B-mod ultrason görüntülerinde gözlenen tipik ultrasonografik değişikliklerdeki ana bulgular, artmış kortikal ekojenite, zayıf kortikomeduller ayırım, azalmış böbrek hacmi, böbrek enfarktüsü, böbrek fibrozu ve düzensiz böbrek konturudur (Bragato ve ark., 2017; Polzin, 2013). AKI'de renal ultrasonografik bulgular olarak nefromegali, piyelektazi ve artmış renal ekojenite gözlenir. Retroperitoneal sıvının varlığı oligüri/anüri ile ilişkilidir.(Cole ve ark., 2018) KBH'de böbreklerin genişleyebildiği durumlarda vardır. Bunlara örnek olarak, amiloidoz, lenfoma, polikistik böbrek hastalığı ve hidronefroz verilebilir (Pollard & Phillips, 2017). AKI'yı KBH'den ayırmak için daha az kullanılan bir ultrasonografik yöntem ise paratiroid bezinin boyutunu değerlendirmektir. Sekonder renal hiperparatiroidizm, KBH'nin kaçınılmaz ve nispeten erken bir sonucudur ve PTH'de yükselmeye ve daha sonra paratiroid bezlerinin hipertrofisine neden olur, bu nedenle KBH'de mevcut olmalı ve AKI'de olmamalıdır (Reusch ve ark., 2000).

2.8. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi

IRIS tarafından serum kreatinin ve serum SDMA düzeylerine göre yapılan KBH evrelendirilmesi Tablo 2.1. de verilmiştir (J. Quimby, 2020).

Tablo 2.1. IRIS'e göre KBH'nın evreleri

Evreler	Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dL)	Serum SDMA Düzeyi (µg/dL)
Evre-I	<1.6	<18
Evre-II	1.6-2.8	18-25
Evre-III	2.9-5	26-38
Evre-IV	>5	>38

2.8.1. Kronik Böbrek Hastalığında Proteinüriye Göre Alt Evreleme

IRIS tarafından idrar protein/kreatinin oranına göre yapılan KBH'nin alt evrelendirilmesi şöyledir: Nonproteinürik < 0.2, sınır 0.2-0.4, proteinürik > 0,4 (J. Quimby, 2020).

2.8.2. Sistolik Kan Basıncına Göre Alt Evreleme

IRIS tarafından sistolik kan basıncına göre yapılan KBH'nin alt evrelendirilmesi şöyledir: Normotansif :<140 mm/Hg, prehipertansif: 140-159 mm/Hg, hipertansif: 160-179 mm/Hg, şiddetli hipertansif: >180 mm/Hg (J. Quimby, 2020).

2.9. Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi

KBH'nin erken teşhis edilmesiyle, KBH'nin ilerlemesiyle oluşabilecek komplikasyonlar ve metabolik sonuçlar önlenabilir veya yönetilebilir. KBH'nin ilerlemesinin sınırlandırılması ile kaliteli ve uzun bir yaşam sağlanabilir. Bu nedenle yaşlı kedilerin düzenli olarak taranması şiddetle tavsiye edilir (Cannon, 2016). Bir kez ortaya çıktıktan sonra, KBH tersine çevrilemez ve yönetim, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya odaklanmak olmalıdır. KBH'nin tedavi protokolleri hastalığın evresine göre değişmekle

birlikte erken evrelerde amaç, primer neden biliniyorsa ortadan kaldırmak ve KBH'nin ilerlemesini sınırlamaktır. Ancak primer nedenler hastaların çoğunda tanımlanamaz. Hastalığın sonraki evrelerinde tedavinin amacı, KBH'nin son dönem böbrek hastalığına doğru kötüleşmesini önlemek ve çeşitli böbrek hastalıklarının da nihai süreci olan böbrek fibrozunun sinsi ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak, klinik bulguları azaltmak ve yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini arttırmaktır (Cannon, 2016; R. Geddes, Aguiar, 2022; J. Lawson ve ark., 2015).

2.9.1. Hidratasyon Desteği

KBH'de sıvı verilmesinin fizyolojik mantığı, böbrek kan akışını, renal oksijen kaynağını ve GFR'yi iyileştirmek amacıyla intravasküler dolaşım hacmini optimize etmek ve kalp debisini ve perfüzyon basıncını arttırmaktır (Langston ve Gordon, 2021). Kedinin dehidrasyon derecesine göre rutin olarak laktatlı ringer solüsyonu veya Hartmann's ile intravenöz sıvı tedavisi gerekebilir. Kaliteli suya serbest erişim sağlanmalı ve içmeyi teşvik etmek için çeşitli su kaynakları (aromalı sular ve akan su dahil- örneğin bir evcil hayvan çeşmesi) tavsiye edilmelidir. Mümkünse kuru diyet yerine ıslak diyetle besleme yaparak su alımının artması sağlanmalıdır (SJ Ettinger, 2017; A. H. Sparkes ve ark., 2016).

Böbrek hastalığı olan kedide, idrar hacmi, aşırı poliüriden anüriye kadar oldukça değişkendir. Bu da spesifik olarak sıvı uygulama oranlarının ayarlanmasını ve bireysel hayvan sıvısı gereksinimlerinin değiştirilmesini gerektirir. Doğru idrar çıkış miktarı, bir idrar kateterinin yerleştirilmesiyle elde edilen idrarın ölçülmesiyle belirlenir. İdrar kateteri yerleştirilememesi nedeniyle idrarın doğru bir şekilde ölçülemediği durumlarda, kafese önceden ağırlığı belirlenmiş bir havlu veya hasta altı bezi yerleştirilerek kedi idrar yaptıktan sonra tekrar havlu veya hasta bezi tartılarak aradaki farktan, çıkarılan idrar miktarı tespit edilebilir. Yaklaşık olarak ağırlıkta 1 g artış = 1 ml idrara eşittir (Langston

& Gordon, 2021). Tekrarlanan subkutan (SC) sıvı tedavisi (her 1-3 günde bir, 75-150 ml) ayakta tedavi olarak en yaygın olarak ileri KBH'ye sahip kedilerde kullanılır (III. ve IV. evre) (Langston ve Gordon, 2021; A. H. Sparkes ve ark., 2016). Aşırı sıvı yükü, özellikle başlangıçtaki böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda intravenöz sıvı tedavisinin yaygın olarak görülen olumsuz bir yan etkisi olarak insanlarda iyi belgelenmiştir (Hung ve ark., 2015; Woodward ve ark., 2019). Gerekli olabilecek eşzamanlı elektrolit ve asit-baz bozukluklarına da dikkat edilmeli ve aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için kediler dikkatle izlenmelidir (A. H. Sparkes ve ark., 2016). Veteriner hekimlikte seyrek kanıtlar, aşırı sıvı yükünün böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine ve mortalitenin artmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Cavanagh ve ark., 2016).

Hipervoleminin, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, pulmoner, hepatik, renal ve gastrointestinal sistem gibi birçok farklı organı etkileyen ciddi sonuçları olduğu bilinmektedir (Hansen, 2021; Langston ve Gordon, 2021).

2.9.2. Hiperfosfateminin Önlenmesi ve Tedavisi

P bağlayıcılarının diyetteki P bağlama yeteneklerini en üst düzeye çıkarmak için genellikle yemeklerle birlikte veya yemekten sonraki 2 saat içinde verilmelidir. Alüminyum hidroksit, chitosan ve kalsiyum karbonat kullanılabilecek P bağlayıcı ajanlardır (Chew, 2015). Yeni nesil bir ilaç olan Lantharenol®, lantanyum karbonat oktahidrattan oluşan bir yem katkı maddesidir, dozu 12.5-25 mg/kg/gün, peros (PO); 6.25-12.5 mg/kg PO'tur (Bampidis ve ark., 2019; Chew, 2015).

2.9.3. Metabolik Asidozun Önlenmesi ve Tedavisi

KBH'de ortaya çıkan metabolik asidoz, çoğunlukla tedavi gerektirmez. Metabolik asidoz şiddetli ise (serum bikarbonat konsantrasyonu 12 mEq / L veya daha az) tedavi rejimine sodyum bikarbonat eklenebilir. Doz, serum bikarbonat konsantrasyonunu 14 mEq / L veya daha fazla tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Sodyum bikarbonat tedavisini

ancak birkaç hafta böbrek diyetiyle beslendikten sonra tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Çünkü bu diyetler genellikle asidozu iyileştirmek için yeterli olabilecek potasyum sitrat gibi alkali öncülerle desteklenir (Langston, 2017).

2.9.4. İştahsızlığın Kontrol Altına Alınması

Anoreksi ve kilo kaybı, KBH olan kedilerde oldukça yaygın olup KBH kedilerinde daha kötü prognozla ilişkilendirilir (Freeman ve ark., 2016). Anoreksi, KBH olan kedilerde önemli bir yaşam kalitesi sorunudur. Bu nedenle, KBH hastalarında iştah yönetimi önemli bir tedavi olmalıdır. (E. S. Bijsmans ve ark., 2016). Hastalıklı böbreğin B kompleks ve C vitaminini muhafaza etme yeteneğinin azalmasından dolayı ve aynı zamanda iştah stimulanı amacıyla da multivitamin desteği sağlanmalıdır. Kedilerde mirtezapin, iştah stimulanı olarak güvenle kullanılabilir (Fitzpatrick ve ark., 2018; S. Taylor ve ark., 2022). Mirtezapinin 3,75 mg yerine daha düşük doz olan 1,88 mg, 48 saatte 1 kez dozunda PO uygulanmasının KBH olan kedilerde iştahı uyardığı, kilo alımını artırdığı ve kusmayı azalttığı gösterilmiştir (J. M. Quimby ve ark., 2011).

2.9.5. Anemi Tedavisi

Epoetin alfa (r-HeEPO), kedi KBH anemisinde tutarlı, hızlı ve uzun süreli iyileşme sağlar, ama saf alyuvar aplazisi veya anti-r-HeEPO antikoru oluşturma potansiyeli vardır. Epoeitin alfanın yeni bir analogu olan darbapoetin alfanın (DPO) antikor oluşturma ihtimali daha düşüktür. Hedef hemotokrit sağlanana kadar haftada bir iki kez SC yolla uygulanırlar (Ettinger, 2017). Tipik olarak hematokritte bir artış 2-3 hafta içinde meydana gelir. DPO'nun güçlü eritropoetik etkisi nedeniyle, DPO tedavisi ilk başlatıldığında parenteral demir takviyesi önerilir (Polzin, 2013).

2.9.6. Sistemik Hipertansiyon Tedavisi

Kediler için lisanslı preparatı bulunan telmisartan oral solüsyonun 2 mg/kg/gün kullanımının, tansiyonu klinik olarak anlamlı bir büyüklük ve süre kadar düşürdüğü

kanıtlanmıştır (Acierno ve ark., 2020; Glaus ve ark., 2019). Kedilerde hipertansiyon yönetiminde kullanılabilecek diğer ilaçlar ise amlodipine, benazepril, enalapril, ramipril ve atenololdür (Acierno ve ark., 2020; J. S. Lawson & Jepson, 2021).

2.9.7. Hipokalemi /Hiperkalemi Tedavisi ve Önlenmesi

Hiperkalemi genellikle KBH'de bir sorun değildir. İdrar hacmi yeterli ise, GFR normalin yaklaşık %5'i olsa bile böbrekler normal serum K konsantrasyonlarını koruyabilirler. KBH'li hipokalemi kediler, oral potasyum glukonat veya sitrat ile tedavi edilebilir. Kedilerde gerekli K dozu genellikle 2 ila 4 mEq/gündür (Korman ve ark., 2013).

2.9.8. Kusmanın Yönetimi

H₂-reseptör antagonistleri, KBH hastalarında faydalı etkilere sahip olabilir. Üremik köpek ve kedilerde gastrin konsantrasyonları artar. H₂-reseptör antagonistleri, mide asidi sekresyonundaki gastrin aracılı artışları bloke eder ve üremik kedilerde hemorajik gastroenterit tedavisinde yardımcı olabilir. H₂ reseptör antagonistleri etkili olmadığında genelde proton pompa inhibitörleri (omeprazol vb.) tercih edilir (Marks ve ark., 2018). Metopropromid, klorpromazin, promazin, butorfanol ve ondansetron kedilerde bulantı ve kusma için kullanılabilecek ilaç seçenekleridir (Marks ve ark., 2018).

2.9.9. Proteinürinin Önlenmesi ve Tedavisi

KBH'li kedilerde, 1 mg/kg/gün dozunda telmisartanın etkili bir antiproteinürik ilaç olduğu kanıtlanmış ve tüm değerlendirme noktalarında başlangıç noktasına göre proteinüriyi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Glaus ve ark., 2019).

2.9.10. Enterik Diyaliz

KBH'de probiyotik kullanımının etkisi tam olarak tanımlanmamıştır, ancak popülerlik kazanmaktadır. Bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler ve buna bağlı olarak bağırsak kökenli üremik toksinlerin artan üretimi, KBH ile ilişkilendirilmiştir Enterik

diyaliz, bağırsakta üre, kreatinin, indoller ve fenoller metabolize eden, emilimi önleyen ve dolayısıyla azotemiye azaltan prebiyotik-probiyotik bakterilerin oral yoldan verilmesini ifade eder (J. Quimby, 2020). Yapılan bir araştırmada, KBH'li kedilerde kullanımı oldukça popüler olan Azodyl® isimli sinbiyotiğin, üreticinin talimatlarının aksine kapsülün yiyeceğe serpilmesi ile potansiyel faydasının ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu çalışma kedi sahiplerinin genellikle probiyotikleri, üreticinin önerdiği şekilde, kapsülleri bozulmadan vermek yerine, gıda ile birleştirerek uygulamayı tercih etmemeleri konusunda uyarılmalarının önemini göstermektedir (Rishniw ve Wynn, 2011).

2.9.11. Renal Hiperparatiroidizmin Önlenmesi ve Tedavisi

RSHP'nin tedavisi, azaltılmış P'lu bir diyetle beslenerek ve diyet P bağlayıcısının uygulanmasıyla serum P konsantrasyonlarının kontrol edilmesini içerir. Yapılan bir çalışmada, KBH'li kedilerin yaşam süresinin artması, kısmen hiperfosfateminin kontrolü ve PTH konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (Elliott ve ark., 2000).

2.10. KBH'li Kedilerin Beslenmesi

Kedilerde renal ticari diyetlerin, üremenin neden olduğu klinik belirtileri azalttığı gösterilmiştir. Mevcut tedaviler KBH ilerlemesini yavaşlatmada büyük ölçüde etkisizdir. Bunun bir istisnası, böbrek yetmezliğine bağlı üremik krizleri ve ölüm olasılığını azaltan ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilen fosfat kısıtlı böbrek destekleyici diyetle beslenmedir (Parker, 2021).

2.11. Kronik Böbrek Hastalığının Prognozu

Plazma kreatinin konsantrasyonu ve proteinüri, sağkalım ile çok yüksek oranda ilişkilidir (Syme ve ark., 2006).

Kedilerde proteinüri, düşük eritrosit sayısı ve hiperfosfatemi, tubulointerstitial fibrosis şiddeti hayatta kalma ve KBH ilerlemesi ile ilişkilidir (McLeland ve ark., 2014).

Hipomagnezemi, KBH olan insanlarda artmış mortalite ve böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Sakaguchi ve ark., 2015). Magnezyum (Mg), kedilerde KBH'de önemli bir prognostik faktör olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ile ters orantılıdır. Plazma Mg ölçümü, KBH'li kedilerde prognostik bilgileri artırır, ancak bu gözlemlerin ilişki mi yoksa nedensellik mi olduğu daha fazla araştırmayı gerektirmektedir (Van den Broek ve ark., 2018).

KBH olan kedilerde biyokimyasal, histopatolojik ve hipertansiyon verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kortikal interstisyel fibroz, azotemi, hiperfosfatemi ve aneminin şiddeti ile en iyi korelasyonlu renal lezyon olarak gözlemlenmiştir. Proteinüri hem interstisyel fibrozis hem de glomerüler hipertrofi ile sistolik hipertansiyon ise, glomerüloskleroz ve renal vasküler lezyonlarla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, proteinüri nadir görülen bir bulgu olarak gözlenmiş ve tipik olarak hastalığın ileri evrelerinde tespit edilmiştir (Chakrabarti ve ark., 2013b).

Kronik böbrek hastalığı olan kedilerde proteinüri şiddeti ile tübüler epitel hasarı, interstisyel inflamasyon ve fibrozis arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur (McLeland ve ark., 2014). Tübüler epitel hücrelerine protein maruziyetinin, bu hücrelere doğrudan zarar vererek veya dolaylı olarak proinflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin üretimi yoluyla böbrek hasarını artırdığı bulunmuştur (Chakrabarti ve ark., 2013b).

2.12. Kurkumin

Ana vatanı Güney Asya olan kurkumin; Halk arasında “zerdecal, zerdeçöp, hint safranı, zerdeçav safran kökü” olarak bilinen *Curcuma longa* L. (*C. longa*)’nin ve rizom adı verilen yatay köklerinden elde edilen sarı-turuncu renkli hidrofobik polifenolik bir bileşiktir (Boroumand ve ark., 2018). Son yıllarda, antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-kanser ve nöroprotektif özellikleri gibi geniş farmakolojik aktiviteleri nedeniyle biyomedikal alanda çok popüler hale gelmiştir (Hussain ve ark.,

2017). Kurkuminin (diferuloilmetan, C₂₁H₂₀O₆; MA: 368,38 g/mol) kimyasal adı 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-hep taden-3,5-dion'dur (Pari ve ark., 2008).

C. longa bitkisi Zerdeçal kökü, kurkuminoidler, kurkumin içermeyen bileşenler, uçucu yağlar, suda çözünür turmerosakkaritler ve lif içerir. *C. longa* bitkisinin aktif bileşenleri genel olarak kurkuminoid olarak isimlendirmekte ve bitkinin yaklaşık olarak %2-9'u kurkuminoid içermektedir (Ashraf ve ark., 2015; Gupta ve ark., 2012). *C. longa*'nın, %60-70'i karbonhidrat, %8.6'sı protein, %5-10'nu yağ, %2-7'si lif, %3-5'i kurkuminoidler (kurkuminoidlerin %50-70 kurkumin'dir), %5'e kadar uçucu yağlar ve reçineleri içerir. *C.longa* kurkuminoid içeriğinin coğrafi koşullara bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir (Esatbeyoglu ve ark., 2012). Kurkuminoidlerin bileşimi yaklaşık %70 kurkumin (kurkumin I), %17 demetoksikurkumin (kurkumin II), %3 bis-demetoksikurkumin (kurkumin III) ve %10 siklokurkumin (kurkumin IV) olarak isimlendirilir. (Goel ve Aggarwal, 2010).

Suda çözünürlüğünün düşük olması, hücreler tarafından yavaş alımı, oral biyoyararlanımının düşük olması kurkuminin biyo-ilaç olarak kullanılmasını sınırlamıştır (Boroumand ve ark., 2018). Bu sorunun üstesinden gelmek ve kurkumin biyoyararlılığını artırmak için artık farklı kurkumin preparatları mevcuttur. Fosfolipid kompleksleri, glukuronidasyona müdahale eden piperisin gibi adjuvanlar, lipozomlar, siklodekstrin inklüzyonları ve nanopartiküller dahil olmak üzere farklı formülasyonlar geliştirilmiştir (Anand ve ark., 2007; Toden ve Goel, 2017). Kurkuminin piperin ile kombine kullanılmasının hem ratlarda hem de insanlarda kurkuminin emilim derecesini ve serum konsantrasyonunu (sıçanlarda %154, insanlarda %200 oranında) hiçbir yan etki göstermeden yükselttiğini ve eliminasyon yarılanma ömrünü ve klerensi belirgin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (Shoba ve ark., 1998).

2.12.1. Kurkuminin Antioksidan Etkisi

Geçtiğimiz on yıl boyunca araştırmalar, oksidatif stresin kanser, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, diyabet, artrit, nörodejeneratif bozukluklar ve pulmoner, renal ve hepatik hastalıkları içeren bir dizi hastalık sürecinde yaygın bir şekilde rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (Granger ve Kvietys, 2015; Malek ve Nematbakhsh, 2015).

Kurkuminin, lipid peroksidasyonunu azaltarak beyin, karaciğer ve böbrek gibi hayati organlarda oksidatif hasarı önlediği bilinmektedir (Samarghandian ve ark., 2017).

Reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres, yaşlanma süreçleri ve birçok kronik hastalıkla ilişkili bulunmuştur (Jakubczyk ve ark., 2020). Bununla birlikte, ROS'un çok kısa yarı ömrü nedeniyle, seviyelerini doğrudan ölçmek imkansızdır. Bu nedenle, oksidatif stresin önemli belirtileri olarak kabul edilen malondialdehit (MDA), total antioksidan kapasitesi (TAC), CAT (katalaz), glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerindeki değişikliklerin ölçümleri yapılır (Marrocco ve ark., 2017).

2.12.2. Kurkuminin Antinflamatuar Etkisi

KBH, diyabet ve arterioskleroz gibi hastalıklarda artan bağırsak geçirgenliğinin proinflamatuar moleküllerin (sitokinler ve lipopolisakkaritler) bağırsaktan dolaşıma sızmasına neden olduğunu göstermiştir. Bağırsak geçirgenliğindeki bu değişikliklerin, sıkı bağlantı proteinlerinin ve bağırsak alkalın fosfatazının (IAP) salgısının azalmasından dolayı kaynaklandığı bilinmektedir. Kurkumin, IAP ve sıkı bağlantı proteinlerinin salgısını artırarak bozulan bağırsak geçirgenliğini düzeltir. Bu etki sonucunda, dolaşımdaki inflammatuar biyomoleküllerin seviyeleri azalır (Ghosh ve ark., 2014). Kurkumin, lipopolisakkarit (LPS) üretimini ve dolaşımını engelleme yeteneği ile hem

gram-pozitif hem de gram-negatif bakteriler için önemli bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Marrocco ve ark., 2017).

Nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) sinyalizasyonunun ve interlökin sekresyonunun düzenlenmesi ve inflamasyonların modüle edilmesi kurkuminin en belirgin fonksiyonel mekanizmasıdır. Daha önemlisi kurkumin, anti-inflamatuar rolünü esas olarak Nod like receptor protein (NLRP3) inflamasyonlarının aşağı regülasyonu yoluyla gösterebilir. Artrit, kanser ve kardiyorenal hastalık gibi hastalıklarda inflamasyonun temel rolü göz önüne alındığında kurkumin, faydalı antiinflamatuar etkiler üretme yeteneği sayesinde çok önemli bir terapötik role sahip olabilir (Hassanzadeh ve ark., 2020). Çalışmalar, kurkuminin, NF- κ B sinyal yolunu, siklooksijenaz -2'yi (COX-2), interlökin (IL) -1 β , IL - 6, IL - 18, TNF - α dahil olmak üzere proinflamatuar sitokinleri baskılayarak anti-inflamatuar etkiler sergilediğini göstermiştir (Epstein ve ark., 2010; Karimian ve ark., 2017). Kurkumin, esas olarak inflamasyon, proinflamatuar sitokinlerin salınımı, oksidatif stres ve apoptoz gibi çeşitli yolların modüle merkezi konumda olan NF- κ B sinyalizasyon yolu üzerine etki gösterir (Hassanzadeh ve ark., 2020).

2.12.3. Kurkuminin Antiapoptotik Etkisi

Apoptoz, DNA, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücre organellerine verilen hasarın ardından başlatılan programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır. (Elmore, 2007).

Kurkuminin, NF- κ B, hücre içi adhezyon molekülü (ICAM-1), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) ve caspase-3 ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla ratlarda iskemik inmeyi takiben reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir. Kurkuminin anti-inflamatuar etkisinin yanı sıra, anti-apoptotik bir etkisi de gözlenmiştir. Kurkumin kontrol grubuna kıyasla caspase-3 ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Caspase-3, hücre

apoptozundan sorumlu enzimdir. Bu nedenle, caspase-3 ekspresyonunun inhibisyonu, apoptozun neden olduğu hücre hasarını önleyebilir (Rapa ve ark., 2019).

2.12.4. Kurkumin Etkileri üzerine Yapılmış Araştırmalar

Son yarım yüzyılda yapılan kapsamlı araştırmalarda, deri hastalıkları ve diabetik kataraktı üzerine koruyucu etkisi, otoimmün hastalıklardaki etkisi, nöroprotektif, renoprotektif, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri, yangısal bağırsak hastalığı, akciğer fibrozisi, artrit ve kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi, kemoterapi ve radyoterapi komplikasyonlarındaki etkisi, trombosit agregasyonuna etkisi, tromboz ve miyokardiyal enfarktüs, tip II diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, alzheimer, kanseri önleme ve kanser tedavisindeki potansiyel etkileri gösterilmiştir (Pari ve ark., 2008).

2.12.5. Kurkuminin Renoprotektif Etkileri

KBH'nin inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu içerdiği bilinmektedir (Daenen ve ark., 2018; Rapa ve ark., 2019).

Oksidatif stres, KBH'li insanlarda ve KBH deneysel modellerinde geliştirilmiştir. Oksidatif stresi oluşturan mekanizmalar, kalıntı nefronların hiperfiltrasyonu ve hiperfonksiyonu, hiperfosfatemi, üremik toksinler, yaşlanma, proteinüri, inflamasyon, hipoksi ve RAAS aktivasyonunu içerir (Gyuraszova ve ark., 2020). Oksidatif stres, mitokondriyal solunumun ayrılmasıyla sonuçlanır, oksijen kullanımının etkinliğini azaltır ve ayrıca endotel disfonksiyonuna ve vasküler tonusun değişmesine katkıda bulunur ve sonuçta hipoksiye yol açar (Son ve ark., 2008). Sınırlı sayıda çalışmada. kedi KBH'sinde oksidatif stres araştırılmıştır (Breshears ve Confer, 2017; Whitehouse ve ark., 2017). KBH'li kedilerde oksidasyon ürünü olan karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein ile serum kreatinin arasında korelasyon bulunmuştur. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin, deneysel olarak oluşturulan böbrek iskemisi reperfüzyon (I/R) hasarını takiben tübüllerden salgılandığı bilinmektedir (Katayama ve ark., 2020). Kurkuminin antioksidan

ve renoprotektif özellikleri 5/6 nefrektomize ratlarda tanımlanmıştır. Kurkumin oksidatif stresi ve glomerüler hemodinamik değişiklikleri tersine çevirdiği, indüklenmiş nükleer ilişkili faktör-2 (Nrf2) translokasyonu; glomerüler hipertansiyon, hiperfiltrasyon ve oksidatif stresi önlediği ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu geliştirdiği gözlenmiştir (Tapia ve ark., 2012). Kurkumin tedavisinin, renal makrofaj infiltrasyonunun zayıflatılması ve inducible nitric oxide synthase (iNOS), COX-2 ve TNF- α ve monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu yoluyla inflamatuvar böbrek yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Kurkuminin antiinflamatuvar etkileri, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) / NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (Manabe, 2011).

Kurkuminin hayvan modellerinde muhtemelen anti-inflamatuvar, antioksidan, antiapoptotik ve antifibroz mekanizmalarıyla ve ayrıca mikropfüzyonu iyileştirerek renal I/R hasarını kısmen iyileştirdiğine dair bazı ön kanıtlar sağlanmıştır. Bulgular, I/R hasarının klinik tedavisi için bir ilaç olarak kurkuminin geliştirme olasılığını ortaya koymaktadır (Wang ve ark., 2020).

İlk dönem ratlarda yapılan bir çalışmada quercetin ve kurkuminin iskemi-reperfüzyon hasarını ve inflamatuvar sekellerini azalttığı ayrıca kronik doku kaybına neden olan immun ve non immun böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir (Shoskes ve ark., 2005).

Tek ve birleşik uygulama ile rhein ve kurkuminin farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin araştırıldığı yakın dönem bir çalışmada tek bileşenli uygulama ile karşılaştırıldığında, rhein ve kurkuminin birlikte uygulanması, plazma ve dokudaki konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırarak KBH'nin ilerlemesini geciktirmede daha iyi etkinlik göstermiştir (He ve ark., 2020).

Kurkumin, nefrotoksitede mitokondriyal disfonksiyonu önleme, özellikle kronik böbrek hastalığında renal hemodinamik değişiklikleri önleme, renal NrF2 translokasyonunu indüklemeye ve böbrek hasarında anti-inflamatuar etkileriyle kronik böbrek hasarında tedavi edici bir ajandır (Trujillo ve ark., 2013).

LPS'nin bağırsakla ilişkili lenfoid dokuyu mukozal antijenlere maruz bırakarak, bağırsak geçirgenliğini ve makrofajların aktivasyonu arttırdığı ve bunların böbrek dokularına sızması gibi inflammatuar olaylar dizisini başlattığı gösterilmiştir. IAP, LPS'yi detoksifiye etmede önemli bir role sahip olan, bağırsak epitel tarafından salgılanan bir enzimdir. Oral kurkumin alımının, KBH hastalarında yaygın olarak azalan IAP aktivitesini desteklediği gösterilmiştir (Cosola ve ark., 2018; Ghosh ve ark., 2014).

I/R hasarı, KBH için köklü bir deneysel modeldir (Le Clef ve ark., 2016; Schmiedt ve ark., 2015). Çalışmalar böbrek iskemi/hipoksisinin kendi KBH'sine neden olabileceği hipotezini desteklemektedir (C. A. Brown ve ark., 2019; Schmiedt ve ark., 2015). Kurkumin'in renal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisi ve rolünün altında yatan mekanizmaların araştırıldığı bir çalışmada kurkumin uygulamasının, serum beta-2 mikroglobin (β 2-MG), urinary albumin excretion rate (UAER), BUN, kreatinin seviyelerinin yanı sıra renal tübül hasar skorunu düşürdüğü ve renal iskemi-reperfüzyon hasarı tarafından indüklenen semptomları hafiflettiği ve kurkuminin I/R hasarına karşı koruyucu etkisini, miR-146a / nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) / nitrit oksit (NO) / siklik guanozin monofosfat (cGMP) / protein kinaz G (PKG) sinyal yolu aracılığıyla hücre apoptozunun düzenlenmesiyle aracılık ederek düzelttiği gösterilmiştir (Ni ve ark., 2019).

Kurkuminin farelerde sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarına karşı renoprotektif etkisini miR-181a'yı aşağı regüle ederek ve fosfataz ve tensin homologu (PTEN)

ekspresyonunu yukarı regüle ederek renoprotektif bir etki uygulayarak nefrotoksisiteyi azalttığı böbreklerin histolojik analiziyle de gösterilmiştir (Huang ve ark., 2020).

KBH'li hastalarda "üremik disbiyoz" olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyota bileşimi ve işlevindeki çeşitli değişiklikler, üremik toksin üretiminde ve bağırsak epitelyal bariyerinin geçirgenliğinde artışa yol açar (Espi ve ark., 2020). KBH hastalarında böbrek klirensinin bozulması nedeniyle üremik toksinlerin idrarla atılamadığı ve bu toksinlerinde geleneksel diyaliz yöntemleri ile elimine edilemediği bilinmektedir (Deltombe ve ark., 2015). Hemodiyaliz hastalarında bağırsak kökenli üremik toksinlere karşı kurkumin takviyesinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol gruplarına göre kurkuminin plazma p-kresil sülfat (pCS) seviyelerini belirgin şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu etkinin, kurkuminin bağırsak epiteli, bağırsak mikrobiyotası veya bağışıklık sistemi üzerindeki olası bir etkisinin yanı sıra bağırsak bariyerinin güçlendirilmesi ve bu sayede pCS geçirgenliğini ve emilimini azaltmasıyla oluştuğu varsayılmaktadır (Salarolli ve ark., 2021).

Ratlarda yapılan bir çalışmada kurkuminin yararlı bakterilerin (örneğin, *Lactobacillus* ve *Ruminococcaceae*) artışı ve patojenik bakterilerde azalma (örneğin, *Bacteroides*, *Lachnospiracea* ve *Escherichia-Shigella*) ile bağırsak mikrobiyata bileşimini modüle ederek ve bağırsak geçirgenliğini artırarak, üremik toksinlerin seviyesini düşürdüğü ve böbreklerdeki yangıyı ve fibrozu iyileştirdiği gösterilmiştir (X. Xu ve ark., 2021).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini değişik ırk, cinsiyet ve yaştaki 8 sağlıklı, IRIS kriterlerine göre ise III. evre KBH olan 16 kedi olmak üzere toplamda 24 sahipli kedi oluşturdu (Etik kurul karar no: 2021-66).

3.2. Kronik Böbrek Hastalığının Tanısı

KBH tanısı, IRIS kriterleri olan kronik hastalık öyküsü (en az 2 hafta devam eden hastalık öyküsü), fiziki muayene bulguları (kusma, poliüri, polidipsi, dehidrasyon, kaşeksi, düzensiz tüy yapısı, letarji, depresyon), idrar özgül ağırlığı (<1035) ve ultrasonografik (Mindray VETUS-7, Şekil 3.1) muayene bulguları (böbrekte artmış kortikal ekojenite) dikkate alınarak konuldu (J. Quimby, 2020; Sargent ve ark., 2021; A. H. Sparkes ve ark., 2016). Eşzamanlı sistemik hastalığı, solunum sistemi hastalık bulguları (dispne, burun akıntısı, hışırtı, öksürük), piyelonefrit, polikistik böbrek, renal tümör, ürolithiazis, hipertiroidi ve akut böbrek hasarı bulguları ve hikayesi olan kediler değerlendirme dışı bırakılarak çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 3.1. Ultrasonografi cihazı

3.3. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi

KBH tanısı konulan kedilerde III. evre kronik böbrek hastalığının tanısı, IRIS kriterleri olan serum kreatin konsantrasyonu: 2.9-5 mg/dL, SDMA konsantrasyonu: 26-38 µg/dL dikkate alınarak belirlendi ve bu koşulları sağlayan kediler çalışmaya dahil edildi (IRIS, 2023).

3.4. Gruplar

Çalışma, biri kontrol, ikisi deneme olmak üzere 3 gruptan oluşturuldu ve her grupta 8 kedi bulunduruldu.

3.4.1. Kontrol Grubu

Bu grup, klinik (vücut ısısı, solunum ve nabız sayısı, lenf yumrularının palpasyonu, iştah durumu, çevreye karşı ilgisi normal olan, kusma, poliüri, polidipsi, dehidrasyon, kaşeksi, düzensiz tüy yapısı, letarji ve depresyon bulguları olmayan), hematolojik (tam kan sayımı), biyokimyasal (kreatinin, SDMA) ve ultrasonografik muayene verilerinde herhangi bir anormallik olmayan değişik ırk, yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kedilerden oluşturuldu.

3.4.2. Deneme Grupları

Deneme grupları (klasik tedavi grubu ve kurkumin grubu), IRIS kriterlerine göre III. evre KBH olan değişik ırk, yaş ve cinsiyetteki kedilerden oluşturuldu ve her grupta 8 kedi yer aldı. Çalışma kapsamına dahil edilen kediler, 60 gün süre ile takip edildi.

3.4.2.1. Klasik Tedavi Grubu

Bu gruptaki kedilere, IRIS'in III. evre KBH'li kediler için önerdiği ve aşağıda belirtilen tedavi protokolü uygulandı:

Diyet Yönetimi:

III. evre KBH tanısı konulan kedilere 0. günden itibaren standart bir renal mama kullanımı sağlandı (Unique Renal® Diet mama)

Dehidrasyon ve Metabolik Asidozun Yönetimi:

Dehidrasyon durumunda hidrasyon desteği olarak vücut ağırlığına göre laktatlı ringer solüsyonu intravenöz uygulandı ve tedavinin idamesinde gūnaşırı SC uygulama yapılmasına devam edildi. Metabolik asidoz belirlenmesi halinde, 10 mg/kg dozda oral yolla gūnde 2-3 kez sodyum bikarbonat uygulandı. Metabolik asidoz durumu, total karbondioksit (TCO₂) düzeyi ölçölerek belirlendi (Fuji, NX 500 İ). Kan TCO₂ düzeyi <15 mmol/L olan kediler metabolik asidoz olarak değeriendirildi (Polzin, 2011).

Sistemik Hipertansiyonun Yönetimi:

III. evre KBH tanısı konulan kedilerde 0. gūn hasta başı monitörizasyon cihazı ile ölçüm yapıldı (Hasvet, 838PM hasta başı monitorizasyon cihazı, Şekil 3.2.). Kedilerde sistolik kan basıncının ölçümü, ayrı ve sessiz bir muayene odasında, kedilerin stresleri minumuma indirilerek, hasta sahibi kedi ile yalnız bırakılarak yapıldı. Kan basıncı değeriendirmesi amacıyla hiçbir kediye tıraş yapılmadı. Manşon takıldıktan ve makine çalıştırılmadan önce kısa bir alışma süresi verildi, en güçlü sinyal bulundu ve ölçümler yapıldı. Hasta kedilere her defasında 3 ölçüm yapılarak kan basıncının ortalaması alındı. Ölçümler çalışma süresince 15., 30., 45. ve 60. gūnlerde alınmaya devam edildi. Sistolik kan basıncının <140 mm Hg olarak ölçölmesi normotansif, 140-159 mm Hg olarak ölçölmesi prehipertansif, 160-179 mm Hg olarak ölçölmesi hipertansiyon, >180 mm Hg olarak ölçölmesi ise şiddetli hipertansiyon olarak değeriendirildi (R. Geddes, 2022; A. H. Sparkes ve ark., 2016). Hipertansiyon ve şiddetli hipertansiyon belirlenen kedilere sistolik kan basıncının <160 mm Hg olmasını sağlamak amacıyla 2 mg/kg/gūn dozda telmisartan (Semintra® 4mg/ml) kullanıldı (Acierno ve ark., 2020; Glaus ve ark., 2019).



Şekil 3.2. Hastabaşı monitorizasyon cihazı ve kedide tansiyon ölçümü

Proteinürinin Yönetimi:

Tedavi süresince 0, 15, 30, 45, ve 60. günlerde serum kreatinin ve idrar UPC takip edildi, stabil kan kreatinin konsantrasyonu ve azalan UPC iyi yanıt, seri olarak artan kreatinin konsantrasyonları ve/veya artan idrar protein/kreatinin oranı hastalık ilerliyor şeklinde yorumlandı.(Chakrabarti ve ark., 2012) Kan serumu kreatinin düzeyi Fuji marka NX 500 İ model biyokimya cihazı ile yapıldı. İdrar UPC düzeyleri IDEXX Catalyst One Biyokimya cihazı ile ölçüldü. Sınırdaki proteinüri ve proteinüri gösteren vakalara 1 mg/kg/gün dozda telmisartan (Glaus ve ark., 2019) (Semintra® 4 mg/ml) kullanıldı.

P Alımının Yönetimi:

0. gün serum P düzeyi belirlendi. Yine 0. gün renal diyet kullanımına başlandıktan sonra 15. günde yapılan ölçümlerde plazma P konsantrasyonu 1,6 mmol/l'nin (4,6 mg/dl) üzerinde kalırsa, enterik fosfat bağlayıcılarından olan lantanyum

karbonat 12.5 mg/kg/gün (Antax® 500 mg) (Bampidis ve ark., 2019; Chew, 2015) (bölünmüş dozlar halinde her öğünle karıştırılarak kullanıldı. Tedavi süresince 30, 45 ve 60. günlerde de aynı ölçüm yapılarak P bağlayıcı kullanımının devamına ya da sonlandırılmasına karar verildi.

Hiperkalseminin Yönetimi:

0. gün renal diyet kullanımına başlandıktan sonra 15. günde yapılan ölçümlerde serum Ca düzeyi 12 mg/dl'yi (3 mmol/l) aştığında renal mama ile normal mama yarı yarıya karıştırılarak verilmesi sağlandı (Parker, 2021). Tedavi süresince 30, 45 ve 60. günlerde de aynı ölçüm yapılarak diyet düzenlemesi değerlendirildi.

Potasyum Düzeyinin Yönetimi:

0. gün ölçümlerde hipokalemi belirlenmesi halinde, 1-2 mmol/kg/gün dozda potasyum glukonat veya potasyum sitrat (J. Quimby, 2020; A. H. Sparkes ve ark., 2016) uygulandı. Tedavi süresince 15, 30, 45 ve 60. günlerde de aynı ölçüm yapılarak potasyum glukonat veya potasyum sitrat uygulamasının devamı ya da sonlandırılmasına karar verildi.

Kusma, İştah Azalması ve Kilo Kaybının Yönetimi:

III. evre KBH tanısı konulan kedilerde iştah azalması ve kilo kaybı gibi belirtiler olması halinde, bu durumları düzeltmek veya azaltmak için 48 saatte bir 1.88 mg/kedi dozunda mirtazapin (Zestat® 15 mg tablet) uygulandı (J. M. Quimby & Lunn, 2013). Antiemetik olarak maropitant (Cerenia®) 1 mg/kg dozda kullanıldı (J. M. Quimby ve ark., 2015).

Aneminin Yönetimi:

0. günde anemi belirlenen kedilere, 0.5 mikrogram/kg/hafta dozda SC yolla darbepoetin α (Aranesp®) uygulandı (Messias, 2019; J. Quimby, 2020). Tedavi süresince

15, 30, 45 ve 60. günlerde de aynı ölçüm yapılarak ve darbepoetin α uygulamasının devamı ya da sonlandırılmasına karar verildi.

3.4.2.2. Kurkumin Grubu

Bu grup, III. evre KBH'li olan değişik ırk, yaş ve cinsiyetteki kedilerden oluşturuldu. Bu gruptaki kedilere II. gruba uygulanan tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere kurkumin (Curcumin[®], Şekil 3.3.) 60 gün süreyle verildi (Fougere, 2015).



Şekil 3.3. Curcumin

3.5. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışma kapsamına dahil edilecek kedilerin belirlenmesinde ve çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde, vena jugularisten kontrol grubunda bir kere, her iki deneme grubunda da tedavi öncesi (0. gün), 15, 30, 45 ve 60. günlerde etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüplere (0.5 ml), lityum heparinli tüplere (0.5 ml) ve serum tüplerine (4 ml) kan örnekleri alındı.

Serum tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaşmak üzere 30 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletildikten sonra Hasvet LC-04B marka santrifüj cihazında 10 dak/3000 rpm'de santrifüj edildi (Şekil 3.4.). Elde edilen serumlar endorf tüplere alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Laboratuvarında bulunan Esco Lexicon® ULT freezer marka -80 °C'de analizler yapılncaya kadar muhafaza edildi (Şekil 3.4.).



Şekil 3.4. Santrifüj Cihazı



Şekil 3.5. -80 Derece Buzdolabı

3.6. İdrar Örneklerinin Alınması

Çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde kontrol grubunda bir kere, her iki deneme grubunda ise tedavi öncesi (0. gün), 15, 30, 45 ve 60. günlerde idrar örnekleri, ventral pozisyonda zaptedilmiş kedilerde ultrasonografi eşliğinde, 22 G iğneli 10 cc'lik enjektör ile sistosentez yöntemiyle alındı.

3.7. Hematolojik Analizlerin Yapılması

Çalışma kapsamına dahil edilecek kedilerin belirlenmesinde ve çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde kontrol grubunda bir kere, her iki deneme grubunda ise tedavi öncesi (0. gün), 15, 30, 45 ve 60. günlerde EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde lökosit (WBC), hemoglobin (HG), hematokrit (HCT) ve eritrosit (RBC) gibi hematolojik parametreler Veteriner hemogram cihazı kullanılarak belirlendi (Mindray BC-500, Şekil 3.6).

3.8. Biyokimyasal Analizlerin Yapılması

Çalışma kapsamına dahil edilecek kedilerin belirlenmesinde ve çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde ve kontrol grubundaki kedilerden bir kere, her iki deneme grubundaki kedilerden ise, 0, 15., 30., 45. ve 60. günlerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda kreatinin, P, Ca, Na, K ve TCO₂ düzeyleri biyokimya cihazı kullanılarak belirlendi (Fuji NX 500 İ, Şekil 3.7.).



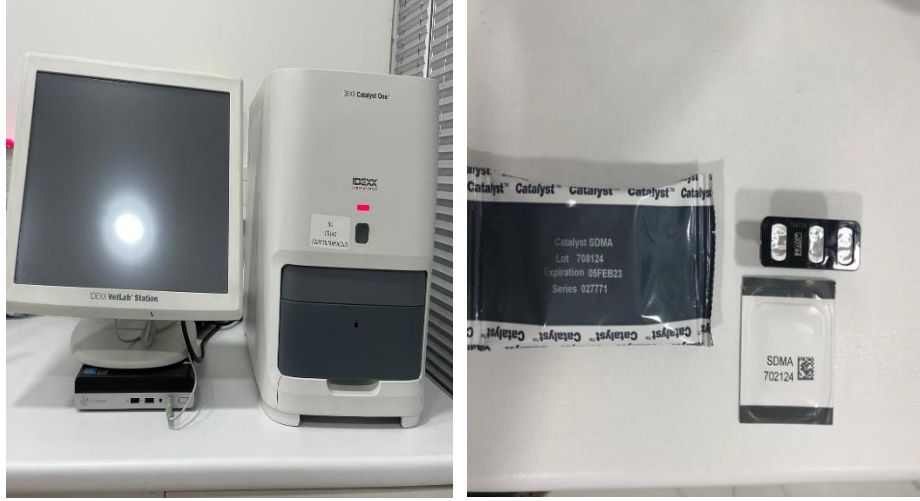
Şekil 3.6. Hemogram analiz cihazı



Şekil 3.7. Biyokimya analiz cihazı ve test kitleri

3.9. Serum SDMA Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışma kapsamına dahil edilecek kedilerin belirlenmesinde ve çalışma kapsamına dahil edilen kedilerde ve kontrol grubundaki kedilerden bir kere, her iki deneme grubundaki kedilerden ise, 0., 15., 30., 45. ve 60. günlerde alınan kan örneklerinde serum SDMA düzeyleri, IDEXX Catalyst One Biyokimya cihazı kullanılarak belirlendi (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. IDEXX Catalyst One Biyokimya cihazı ve SDMA testi

3.10. İdrar Analizlerinin Yapılması

3.10.1. İdrar Protein/Kreatinin (UPC) Oranının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen kedilerin belirlenmesinde ve çalışma kapsamında kullanılacak kontrol grubundaki kedilerde bir kere, her iki deneme grubundaki kedilerde ise tedavi öncesi (0. gün), 15, 30, 45 ve 60. günlerde ultrasonografi eşliğinde sistosentez yöntemiyle alınan idrar örnekleri santrifüj edildikten sonra protein/kreatinin oranı biyokimya cihazı kullanılarak belirlendi (IDEXX Catalyst One, Şekil 3.8).

3.10.2. İdrar Özgül Ağırlığının Belirlenmesi (SG)

İdrar özgül ağırlığının belirlenmesinde kedi ve köpekler için özel üretilmiş refraktometre kullanıldı. Refraktometre her kullanımdan önce saf su ile kalibre edildi (Şekil 3.9., 3.10., 3.11., 3.12., 3.13., 3.14., 3.15.). Konsantre idrarı olan (idrar özgül ağırlığı > 1.035) azotemik kediler, prerenal azotemiye sahip olabileceğinden, bu durumda plazma kreatinin konsantrasyonunun renal lezyonları yansıtmaması beklenmeyeceğinden çalışmadan çıkarıldı.



Şekil 3.9. Kedi idrar örnekleri (Sol sağlıklı kedi, sağ KBH'li kedi idrarı)



Şekil 3.10. Refraktometre



Şekil 3.11. Refraktometrenin distile su ile kalibre edilmesi



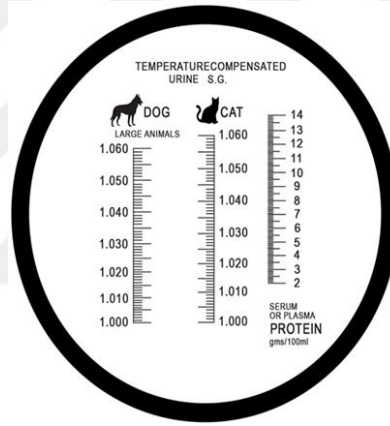
Şekil 3.12. Refraktometrenin kalibre edilmesi



Şekil 3.13. Refraktometreye idrar örneğinin damlatılması



Şekil 3.14. Refraktometre okunması



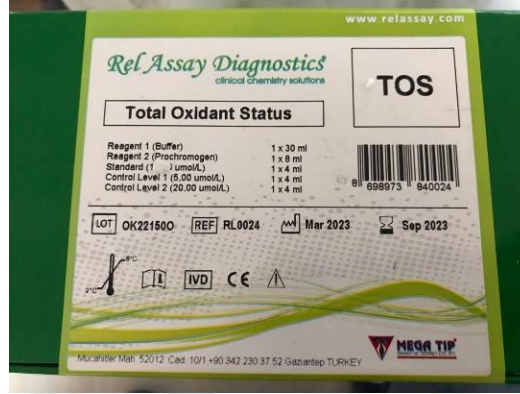
Şekil 3.15. Refraktometre yorumlanması

3.11. Oksidan/Antioksidan Durumun Değerlendirilmesi

Kontrol grubundaki kedilerden bir kere, her iki deneme grubundaki kedilerden ise, 0, 15, 30, 45 ve 60. günlerde alınan kan örneklerinde Total Antioxidant Status (Rel Assay Kit Diagnostics, Turkey) (Şekil 3.16.) ve Total Oxidant Status (Rel Assay Kit Diagnostics, Turkey) (Şekil 3.17.) ticari kitleri kullanılarak kolorimetrik yöntemle yapıldı. Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı (Şekil 3.18.). Kalibratör olarak TAS testleri için Trolox kullanılmış ve sonuçlar mmol Trolox equiv/L

cinsinden değerlendirilmiştir (Erel, 2004). Kalibratör olarak TOS testleri için hidrojen peroksit kullanılmış ve sonuçlar mmol H₂O₂ equiv/L olarak ifade edilmiştir (Erel, 2005).

Şekil 3.16. TAS kiti



Şekil 3.17. TOS kiti



Şekil 3.18. ELISA cihazı

3.12. NF- κ B Düzeylerinin Belirlenmesi

Kontrol grubundaki kedilerden bir kere, her iki deneme grubundaki kedilerden ise, 0, 15, 30, 45 ve 60. günlerde alınan kan örneklerinde NF- κ B düzeyleri tür spesifik ticari bir ELISA test kiti kullanılarak belirlendi (Cat, NF- κ B ELISA Kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Şekil 3.19.). Bu analiz için Atatürk Üniversitesi

Tablo 3.1. NF- κ B düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü.

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Streptividin HRP	-	50	50
37°C’de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C’de 10 dakika inkübasyon			
Reaksiyon	50	50	50
450 nm’de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			

3.13. Caspase-3 Düzeylerinin Belirlenmesi

Kontrol grubundaki kedilerden bir kere, her iki deneme grubundaki kedilerden ise, 0, 15, 30, 45 ve 60. günlerde alınan kan örneklerinde Caspase-3 düzeyleri tür spesifik ticari bir ELISA test kiti kullanılarak belirlendi (Cat, Caspase-3/CCP32 ELISA Kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Şekil 3.20.). Bu analiz için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan BIOTEK marka ELISA cihazı kullanıldı (Şekil 3.18.).



Şekil 3.20. Kedi Caspase-3 ELISA kiti ve içeriğinin görünümü.

Test Prensi:

Çalışmada çift antikor sandiviç ELISA kitleri kullanıldı. Spesifik monoklonal antibadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ya da numune eklendi, daha sonra Biotin ile işaretli ikinci antiadiler ilave edildi. Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlandı. İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkandı. Renk oluşumunu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü ve bu sarı rengin şiddeti ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okundu. Caspase-3 düzeyi ölçümü için yapılan prosedür Tablo 3.2.'de verildi.

Tablo 3.2. Caspase-3 düzeyinin belirlenmesi için test prosedürü.

	Kör (µl)	Std (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Streptavidin HRP	-	50	50
37°C’de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C’de 10 dakika inkübasyon			
Reaksiyon Sonlandırıcı	50	50	50
450 nm’de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			

3.14. Analizlerin Yapılması ve Numune Transferi

Çalışma kapsamında KBH’nin tanısı, evrelendirilmesi, tedavi protokolünün oluşturulması ve takibi için yukarıda bahsedilen analizler, çalışmanın yürütüleceği İstanbul’daki Özel Veteriner Polikliniğinde anında yapıldı ve sonuçlar kayıt altına alındı.

Oksidan/antioksidan durumun, inflamasyonun ve apoptozun değerlendirilmesi ise ilgili günlerde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmanın yürütüldüğü İstanbul’daki Özel Veteriner Polikliniğinde çalışma kapsamına dahil edilen kedilerden alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar, aynı yerde -20 C’de muhafaza edildi. İlgili örnekler her 15 günde bir (çalışma süresince toplamda 4 sefer) İstanbul’dan Erzurum’a transfer edildi. Serum örneklerinin transferi, Ulaştırma ve Altyapı Bakanlığı’nın “Tehlikeli Maddelerin Karayoluyla Taşınması Hakkında Yönetmeliğe” uygun şekilde içerisinde soğuk zincirin bozulmaması için buz

aküleri bulunan aynı zamanda emici materyal bulunan 3 katmanlı koruyucu, sızdırmaz kaplar ile gerçekleştirildi. Kutu hazırlandıktan sonra kapak kısmı sabitlenerek ve üzerine uluslararası taşıma kurallarına uygun şekilde UN 3373 kodunu belirten etiket yapıştırıldı. Buna uygun taşıma evrakı düzenlenerek örnekler kargo ile Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına gönderildi. Burada -80 °C’de muhafaza altına alınan örnekler çalışma tamamlandıktan sonra aynı Fakülte'deki Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında analiz edildi.

3.15. İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında elde edilen hematolojik (WBC, HG, HCT, RBC) ve biyokimyasal (SDMA, kreatinin, P, Ca, K, ve TCO₂) parametrelerin, idrar analizi bulgularının (UPC ve idrar özgül ağırlığı), serum TAS ile TOS düzeylerinin, NF-κB ve Caspase-3 düzeylerinin her bir grubun kendi içinde günler arası ve grupların günler arası karşılaştırmalarında varyans analizi Genel Linear Model prosedürü ile önemli bulunan verilerin önem kontrolleri SPSS istatistik bilgisayar programı (version 2.0) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar Duncan çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi ($P<0.05$).

4. BULGULAR

4.1. Hayvan Materyali Bulguları

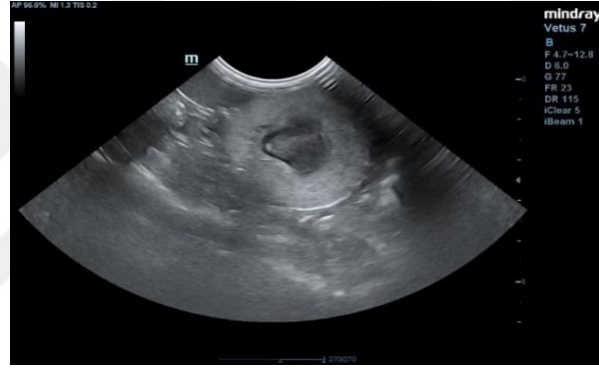
Çalışmada kullanılan kedilerin ırk, yaş ve cinsiyet bilgileri değerlendirildiğinde, ırklarının genel olarak melez olduğu, 16 KBH'li kedinin 11'inin dişi, 5'inin erkek ve 8 sağlıklı kedinin ise 3'ünün dişi ve 5'inin erkek olduğu belirlendi. Gruplarının ortalama yaşları sağlıklı grupta 5.75, klasik tedavi grubunda 8.25, kurkumin tedavi grubunda ise 8.37 yıl olarak dağıldı.

4.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Bulguları

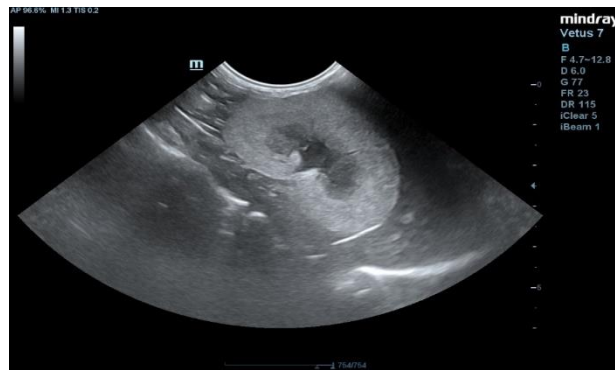
Çalışmada kullanılan 16 KBH'li kedinin sahiplerinden alınan anamnez bilgilerinde hastalık öyküsünün en az iki haftadır devam ettiği ve yapılan klinik muayenede kedilerin 15'inde (15/16) tedavi öncesinde genel olarak tespit edilen en yaygın klinik bulgunun kilo kaybı ve anoreksi olduğu belirlendi. Bunu sırasıyla poliüri-polidipsi (14/16), dehidrasyon (12/16), letarji (11/16), kusma (7/16), salivasyon (4/16), oral ülser (3/16) ve hipotermi (3/16) şikayetleri oluşturdu. Kontrol grubundaki sağlıklı kedilerde ise bu klinik bulguların hiçbirine rastlanmadı. Klasik tedavi uygulanan gruptaki bir kedi 44.gün ölürken, kurkumin uygulanan gruptaki bir kedi ise 31.gün öldü. Klasik tedavi grubunun 15. gün klinik bulguları poliüri-polidipsi (6/8), dehidrasyon (5/8), anoreksi (5/8), kusma (2/8), oral ülser (1/8), 30 gün klinik bulguları poliüri/polidipsi (4/8), anoreksi (4/8) letarji (2/8), 45. gün klinik bulguları poliüri/polidipsi (4/7) anoreksi (3/7), 60. Gün klinik bulguları poliüri/polidipsi (3/7) anoreksi (3/7) olarak belirlendi. Kurkumin grubunun 15. gün klinik bulguları poliüri/polidipsi (6/8), anoreksi (4/8), kusma (1/8) ve oral ülser (1/8), 30.gün klinik bulguları poliüri/polidipsi (5/8), anoreksi (5/8), 45. gün klinik bulguları poliüri/polidipsi (3/7), anoreksi (3/7), letarji (1/7), 60.gün poliüri-polidipsi (2/7), anoreksi (2/7) olarak belirlendi.

16 KBH'li kediden klasik tedavi grubunda olan 8'inin ortalama idrar SG değerinin 1.010 ± 0.003 , kurkumin grubunda olan 8 kedinin ortalama değerinin 1.011 ± 0.005 ve kontrol grubundaki 8 kedinin ise 1.047 ± 0.004 olduğu, kurkumin ile klasik tedavi grubu arasında bir fark yokken ($P > 0.05$), her iki grubun kontrol grubuna göre ise düşük olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

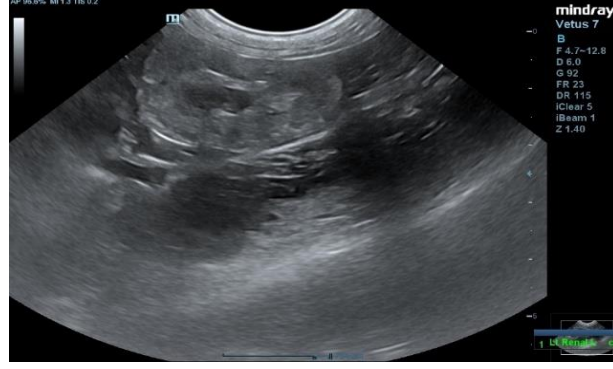
B-mod ultrasonografi ile tedavi öncesi muayenelerde, klasik tedavi ve kurkumin tedavi gruplarında en yaygın gözlenen ultrasonografik bulgu hiperekojenik korteks (16/16) olmakla birlikte, kortikomeduller ayırımında azalma (11/16), düzensiz böbrek konturu (8/16) ve böbrek hacminde azalma (2/16) olduğu gözlendi (şekil 4.1, 4.1 ve 4.3).



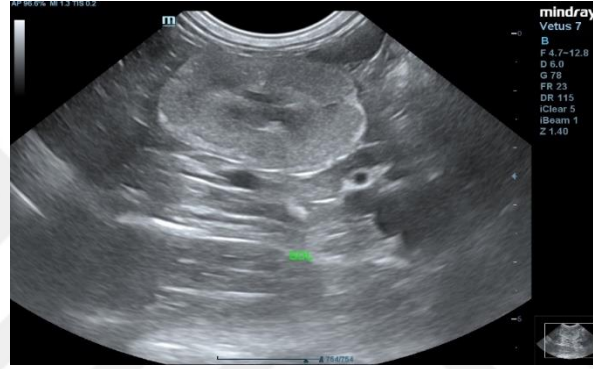
şekil 4.1. Hiperekoik böbrek transversal grntş



şekil 4.2. Hiperekoik böbrek longitudinal grntş



Şekil 4.3. Kortikomedullar ayırmda azalma olan böbrek görüntüsü



Şekil 4.4. Düzensiz böbrek konturu görüntüsü

4.3. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelendirme Bulguları

KBH'li 16 kediden klasik tedavi grubunda olan 8'inin kreatinin ortalama değerinin 3.45 ± 0.18 , kurkumin grubunda olan 8 kedinin 0. gün ortalama değerinin 3.63 ± 0.24 ve kontrol grubundaki 8 kedinin ise 0. gün kreatinin ortalama değerinin 1.00 ± 0.11 olduğu, kurkumin ile klasik tedavi grubu arasında bir fark yokken ($P > 0.05$), her iki grubun kontrol grubuna göre ise yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

KBH'li 16 kediden klasik tedavi grubunda olan 8'inin ortalama SDMA değerinin 38.75 ± 4.20 , kurkumin grubunda olan 8 kedinin ortalama değerinin 38.50 ± 3.25 ve kontrol grubundaki 8 kedinin ise ortalama SDMA değerinin 8.75 ± 0.67 olduğu, kurkumin ile klasik tedavi grubu arasında bir fark yokken ($P > 0.05$), her iki grubun kontrol grubuna göre ise yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.01$).

4.4. Sistolik Kan Basıncına Ait Bulgular

Grupların ortalama sistolik kan basınç değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.1.' de hem günler hem de gruplar arası ortalama sistolik kan basıncı değerleri ise Şekil 4.5.' de gösterildi.

Tablo 4.1. Grupların ortalama Sistolik basınç değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	P
Sistolik basınç (mmHg)	0	140.37 $\pm$ 3.26 ^b	164.62 $\pm$ 1.40 ^{aA}	168.50 $\pm$ 1.28 ^{aA}	P<0.01
	15		164.37 $\pm$ 1.98 ^{aA}	163.85 $\pm$ 1.96 ^{aAB}	P<0.01
	30		162.50 $\pm$ 1.58 ^{aA}	160.37 $\pm$ 2.01 ^{aABC}	P<0.01
	45		157.00 $\pm$ 0.92 ^{aB}	159.25 $\pm$ 3.25 ^{aBC}	P<0.01
	60		157.50 $\pm$ 1.76 ^{aB}	155.12 $\pm$ 4.08 ^{aC}	P<0.01
P			P<0.01	P<0.05	

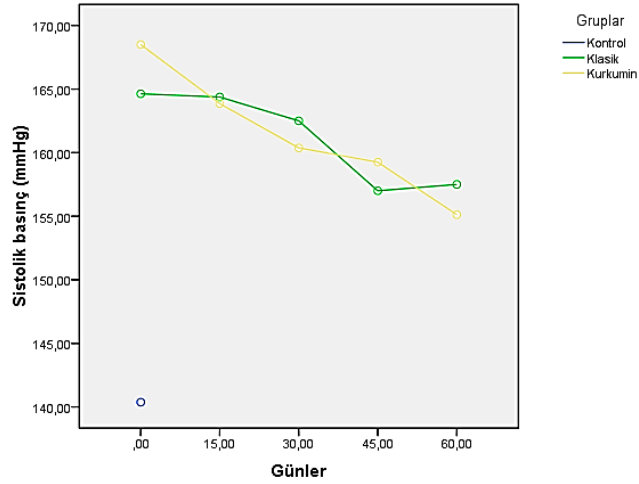
Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir.

Klasik tedavi grubunda sistolik basınç değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (164.62 $\pm$ 1.40), 15. (164.37 $\pm$ 1.98) ve 30. (162.50 $\pm$ 1.58) gün değerleri arasında fark olmadığı (P>0.05), 45. gün (157.00 $\pm$ 0.92) ve 60. gün (157.50 $\pm$ 1.76) değerlerinin ise 0. gün (164.62 $\pm$ 1.40) değerine göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi (P<0.01). Benzer şekilde 15. (164.37 $\pm$ 1.98) ve 30. gün (162.50 $\pm$ 1.58) değerlerinin 45. (157.00 $\pm$ 0.92) ve 60. gün (157.50 $\pm$ 1.76) değerleri ile aralarındaki farkın önemli olduğu belirlendi (P<0.01).

Kurkumin grubunda sistolik basınç değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (168.50 $\pm$ 1.28), 15. (163.85 $\pm$ 1.96) ve 30. gün (160.37 $\pm$ 2.01) değerleri arasında önemli bir fark olmadığı (P>0.05), 45. gün (159.25 $\pm$ 3.25) ve 60. gün (155.12 $\pm$ 4.08) değerlerinin ise 0. gün (168.50 $\pm$ 1.28) değerine göre düşük olduğu belirlendi (P<0.05). 15. (163.85 $\pm$ 1.96), 30. (160.37 $\pm$ 2.01) ve 45. gün (159.25 $\pm$ 3.25) değerleri arasında fark belirlenmedi

($P>0.05$). Benzer şekilde 30. (160.37 ± 2.01), 45. (159.25 ± 3.25) ve 60. gün (155.12 ± 4.08) değerleri arasında da önemli bir fark belirlenmedi ($P>0.05$). 60. gün (155.12 ± 4.08) değerinin 15. gün (163.85 ± 1.96) değerine göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Sistolik basınç değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (168.50 ± 1.28) ile klasik tedavi grubu (164.62 ± 1.40) 0. gün değerleri arasında önemli bir fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 0. gün değerlerinin kontrol grubundan (140.37 ± 3.26) yüksek oldukları belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (163.85 ± 1.96) ile klasik tedavi grubu (164.37 ± 1.98) 15. gün değerleri arasında önemli bir fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 15. gün değerlerinin kontrol grubundan (140.37 ± 3.26) yüksek oldukları belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (160.37 ± 2.01) ile klasik tedavi grubu (162.50 ± 1.58) 30. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 30. gün değerlerinin kontrol grubundan (140.37 ± 3.26) yüksek oldukları belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (159.25 ± 3.25) ile klasik tedavi grubu (157.00 ± 0.92) 45. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 45. gün değerlerinin kontrol grubundan (140.37 ± 3.26) önemli düzeyde yüksek oldukları belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (155.12 ± 4.08) ile klasik tedavi grubu (157.50 ± 1.76) 60. gün değerleri arasında önemli bir fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 60. gün değerlerinin kontrol grubundan (140.37 ± 3.26) yüksek oldukları belirlendi ($P<0.01$).



Şekil 4.5. Günler ve gruplar arası ortalama sistolik basınç değerleri

4.5. Hematolojik Bulgular

4.5.1.WBC Bulguları

Grupların ortalama WBC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.2’ de hem günler hem de gruplar arası ortalama WBC değerleri ise Şekil 4.6.’ de gösterildi.

Tablo 4.2. Grupların ortalama WBC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol X̄±SD	Klasik Tedavi Grubu X̄±SD	Kurkumin Grubu X̄±SD	P
WBC (x10 ³ /µL)	0	8.51±0.89 ^b	11.75±0.57 ^{aAB}	11.18±1.13 ^a	P<0.05
	15		11.19±1.58 ^{abAB}	14.95±2.03 ^a	P<0.05
	30		15.10±2.11 ^{aA}	13.43±0.94 ^a	P<0.05
	45		10.21±1.53 ^{bB}	16.26±2.20 ^a	P<0.01
	60		8.69±0.79 ^{bB}	15.74±2.06 ^a	P<0.01
P			P<0.05	ÖS	

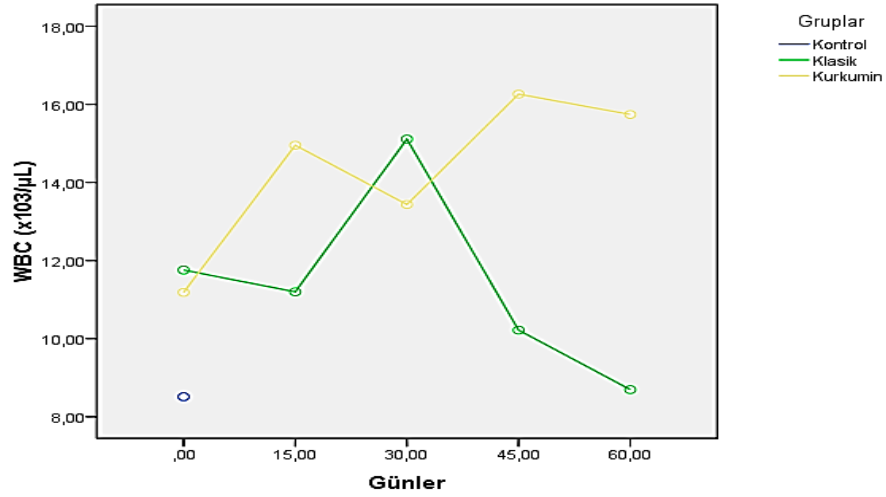
Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. WBC: Lökosit, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda WBC değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değeri ile (11.75±0.57), 15. (11.19±1.58) ve 30. (15.10±2.11) gün değerleri arasında bir

fark yokken ($P>0.05$), 45. (10.21 ± 1.53) ve 60. (8.69 ± 0.79) gün değerlerinde ise bir azalma olduğu ve bu azalmanın da önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$). Ayrıca 15. (11.19 ± 1.58), 30. (15.10 ± 2.11), 45. (10.21 ± 1.53) ve 60. (8.69 ± 0.79) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kurkumin grubunda WBC değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (11.18 ± 1.13), 15. (14.95 ± 2.03), 30. (13.43 ± 0.94), 45. (16.26 ± 2.20) ve 60. (15.74 ± 2.06) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

WBC değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (11.18 ± 1.139) ile klasik tedavi grubu 0. gün değeri (11.75 ± 0.57) arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (8.51 ± 0.89) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin (13.43 ± 0.94) ile klasik tedavi grubu (11.19 ± 1.58) 15. gün ve kontrol grubu (8.51 ± 0.89) arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Kurkumin (13.43 ± 0.94) ile klasik tedavi grubu (15.10 ± 2.11) 30. gün değeri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (8.51 ± 0.89) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin (16.26 ± 2.20) ile klasik tedavi grubu (10.21 ± 1.53) 45. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (8.51 ± 0.89) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (15.74 ± 2.06) ile klasik tedavi grubu (8.69 ± 0.79) 60. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (8.51 ± 0.89) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$).



Şekil 4.6. Günler ve gruplar arası ortalama WBC değerleri

4.5.2. Hemoglobin Bulguları

Grupların ortalama HGB değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.3’ de hem günler hem de gruplar arası ortalama HGB değerleri ise Şekil 4.7.’ da gösterildi.

Tablo 4.3. Grupların ortalama HGB değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

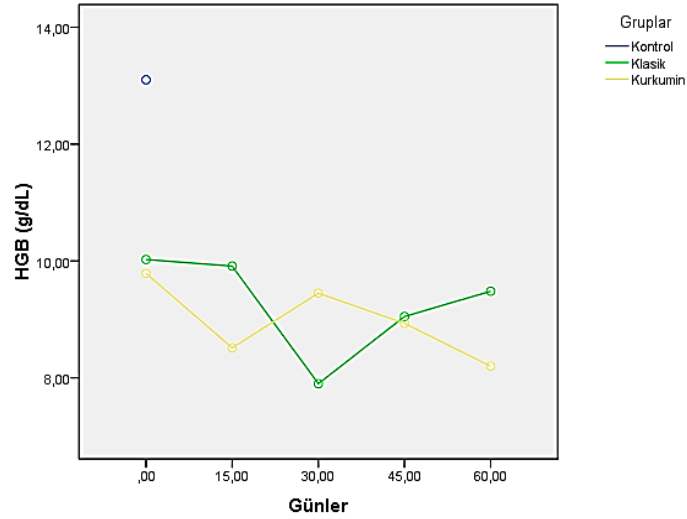
Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	P
HGB (g/dL)	0	13.10±0.75	10.02±0.96	9.78±1.21	ÖS
	15	13.10±0.75 ^a	9.91±1.03 ^b	8.51±1.08 ^b	P<0.01
	30	13.10±0.75 ^a	7.9±1.13 ^b	9.45±1.07 ^b	P<0.01
	45	13.10±0.75 ^a	9.05±0.94 ^b	8.93±0.50 ^b	P<0.01
	60	13.10±0.75 ^a	9.48±1.02 ^b	8.20±0.82 ^b	P<0.01
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. HGB: Hemoglobin, ÖS: Önemli

Klasik tedavi grubunda HGB değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (10.02±0.96), 15. (9.91±1.03), 30. (7.9±1.13), 45. (9.05±0.94) ve 60. (9.48±1.02) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda HGB değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (9.78±1.21), 15. (8.51±1.08), 30. (9.45±1.07), 45. (8.93±0.50) ve 60. (8.20±0.82) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

HGB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (9.78±1.21) ile klasik tedavi grubu (10.02±0.96) 0. gün değerleri ve kontrol grubu (13.10±0.75) arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Hem kurkumin (8.51±1.08) hem de klasik tedavi grubu (9.91±1.03) 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (13.10±0.75) düşük olduğu (P<0.01), kurkumin grubu (8.51±1.08) ile klasik tedavi grubu (9.91±1.03) 15. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi (P>0.05). Hem kurkumin (9.45±1.07) hem de klasik tedavi grubu (7.9±1.13) 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (13.10±0.75) düşük olduğu (P<0.01), kurkumin grubu ile (9.45±1.07) klasik tedavi grubu (7.9±1.13) 30. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi (P>0.05). Hem kurkumin (8.93±0.50) hem de klasik tedavi grubu (9.05±0.94) 45. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (13.10±0.75) önemli düzeyde düşük olduğu (P<0.01), kurkumin grubu ile (8.93±0.50) klasik tedavi grubu (9.05±0.94) 45. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi (P>0.05). Hem kurkumin (8.20±0.82) hem de klasik tedavi grubu (9.48±1.02) 60. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (13.10±0.75) önemli düzeyde düşük olduğu (P<0.01), kurkumin grubu ile (8.20±0.82) klasik tedavi grubu (9.48±1.02) 60. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi (P>0.05).



Şekil 4.7. Günler ve gruplar arası ortalama HGB değerleri

4.5.3. Hematokrit Bulguları

Grupların ortalama HCT değerleri, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.4’ de, hem günler hem de gruplar arası ortalama HCT değerleri ise Şekil 4.8.’ de gösterildi.

Tablo 4.4. Grupların ortalama HCT değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

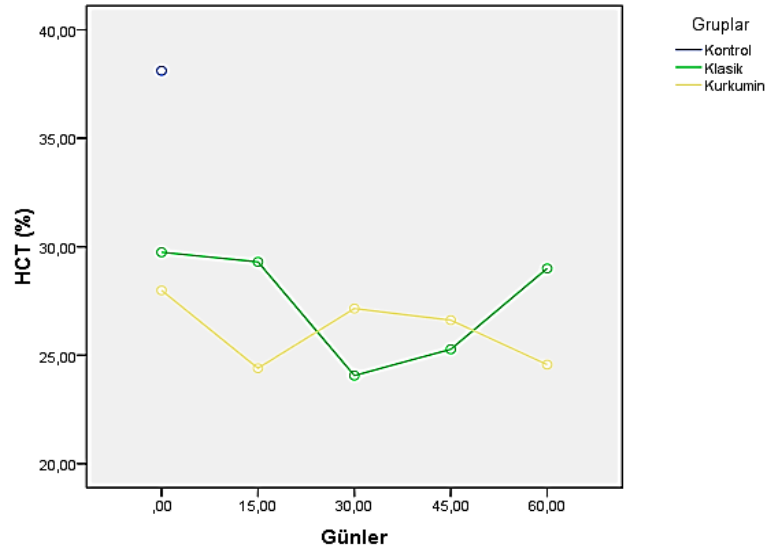
		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	
HCT (%)	0	38.11 $\pm$ 2.29 ^a	29.74 $\pm$ 1.99 ^b	27.98 $\pm$ 2.73 ^b	P<0.05
	15		29.30 $\pm$ 2.62 ^b	24.40 $\pm$ 2.41 ^b	P<0.01
	30		24.06 $\pm$ 2.98 ^b	27.15 $\pm$ 2.72 ^b	P<0.01
	45		25.27 $\pm$ 3.53 ^b	26.61 $\pm$ 1.49 ^b	P<0.01
	60		29.00 $\pm$ 3.20 ^b	24.56 $\pm$ 2.14 ^b	P<0.01
	P		ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. HCT: Hematokrit, ÖS: Önemli

Klasik tedavi grubunda HCT değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (29.74 $\pm$ 1.99), 15. (29.30 $\pm$ 2.62), 30. (24.06 $\pm$ 2.98), 45. (25.27 $\pm$ 3.53) ve 60. (29.00 $\pm$ 3.20) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda HCT değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (27.98±2.73), 15. (24.40±2.41), 30. (27.15±2.72), 45. (26.61±1.49) ve 60. (24.56±2.14) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

HCT değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, hem kurkumin (27.98±2.73) hem de klasik tedavi grubu (29.74±1.99) 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (38.11±2.29) düşük olduğu ($P<0.05$), kurkumin grubu ile (27.98±2.73) klasik tedavi grubu (29.74±1.99) 0. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (24.40±2.41) hem de klasik tedavi grubu (29.30±2.62) 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (38.11±2.29) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (24.40±2.41) klasik tedavi grubu (29.30±2.62) 15. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (27.15±2.72) hem de klasik tedavi grubu (24.06±2.98) 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (38.11±2.29) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (27.15±2.72) klasik tedavi grubu (24.06±2.98) 30. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (26.61±1.49) hem de klasik tedavi grubu (25.27±3.53) 45. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (38.11±2.29) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (26.61±1.49) klasik tedavi grubu (25.27±3.53) 45. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (24.56±2.14) hem de klasik tedavi grubu (29.00±3.20) 60. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (38.11±2.29) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (24.56±2.14) klasik tedavi grubu (29.00±3.20) 60. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.8. Günler ve gruplar arası ortalama HCT değerleri

4.5.4. RBC Bulguları

Grupların ortalama RBC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.5’ da hem günler hem de gruplar arası ortalama RBC değerleri ise Şekil 4.9.’ da gösterildi.

Tablo 4.5. Grupların ortalama RBC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası grup istatistiksel karşılaştırmaları.

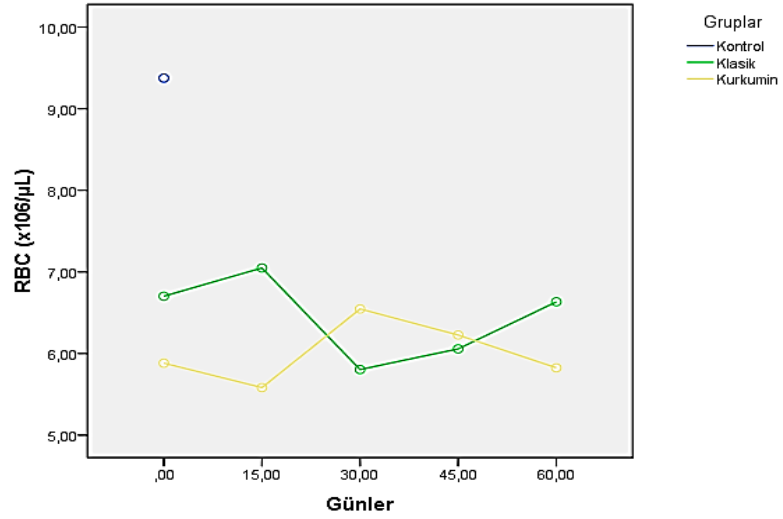
Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	P
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	0	9.37 $\pm$ 0.62 ^a	6.70 $\pm$ 0.74 ^b	5.88 $\pm$ 0.78 ^b	P<0.01
	15		7.04 $\pm$ 0.79 ^b	5.58 $\pm$ 0.67 ^b	P<0.01
	30		5.80 $\pm$ 0.80 ^b	6.54 $\pm$ 0.74 ^b	P<0.01
	45		6.05 $\pm$ 0.89 ^b	6.22 $\pm$ 0.26 ^b	P<0.01
	60		6.63 $\pm$ 0.98 ^b	5.82 $\pm$ 0.61 ^b	P<0.01
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. RBC: Eritrosit, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda RBC değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (6.70 $\pm$ 0.74), 15. (7.04 $\pm$ 0.79), 30. (5.80 $\pm$ 0.80), 45. (6.05 $\pm$ 0.89) ve 60. (6.63 $\pm$ 0.98) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda RBC değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (5.88 ± 0.78), 15. (5.58 ± 0.67), 30. (6.54 ± 0.74), 45. (6.22 ± 0.26) ve 60. (5.82 ± 0.61) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

RBC değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, hem kurkumin (5.88 ± 0.78) hem de klasik tedavi grubu (6.70 ± 0.74) 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (9.37 ± 0.62) nemli düzeyde düşük olduğu ($P<0.05$), kurkumin grubu ile (5.88 ± 0.78) klasik tedavi grubu (6.70 ± 0.74) 0. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (5.58 ± 0.67) hem de klasik tedavi grubu (7.04 ± 0.79) 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (9.37 ± 0.62) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (5.58 ± 0.67) klasik tedavi grubu (7.04 ± 0.79) 15. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (6.54 ± 0.74) hem de klasik tedavi grubu (5.80 ± 0.80) 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (9.37 ± 0.62) nemli düzeyde düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (6.54 ± 0.74) klasik tedavi grubu (5.80 ± 0.80) 30. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (6.22 ± 0.26) hem de klasik tedavi grubu (6.05 ± 0.89) 45. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (9.37 ± 0.62) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (6.22 ± 0.26) klasik tedavi grubu (6.05 ± 0.89) 45. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (5.82 ± 0.61) hem de klasik tedavi grubu (6.63 ± 0.98) 60. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (9.37 ± 0.62) düşük olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubu ile (5.82 ± 0.61) klasik tedavi grubu (6.63 ± 0.98) 60. gün değerleri arasında ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.9. Günler ve gruplar arası ortalama RBC değerleri

4.6. Biyokimyasal Bulgular

4.6.1. Kreatinin Bulguları

Grupların ortalama Kreatinin değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.6.'da, hem günler hem de gruplar arası ortalama Kreatinin değerleri ise Şekil 4.10.'da gösterildi.

Tablo 4.6. Grupların ortalama Kreatinin değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol X̄±SD	Klasik Tedavi Grubu X̄±SD	Kurkumin Grubu X̄±SD	
Kreatinin (mg/dL)	0	1.00±0.11 ^b	3.45±0.18 ^a	3.63±0.24 ^a	P<0.01
	15		3.70±0.61 ^a	3.89±0.75 ^a	P<0.01
	30		4.57±1.82 ^a	3.89±0.57 ^a	P<0.01
	45		3.63±0.42 ^a	4.23±0.86 ^a	P<0.01
	60		3.77±0.22 ^a	3.35±0.38 ^a	P<0.01
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda Kreatinin değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (3.45 ± 0.18), 15. (3.70 ± 0.61), 30. (4.57 ± 1.82), 45. (3.63 ± 0.42) ve 60. (3.77 ± 0.22) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kurkumin grubunda kreatinin değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (3.63 ± 0.24), 15. (3.89 ± 0.75), 30. (3.89 ± 0.57) ve 60. gün (3.35 ± 0.38) değerleri arasında fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kreatinin değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, hem kurkumin (3.63 ± 0.24) hem de klasik tedavi grubu (3.45 ± 0.18) 0. gün düzeylerinin kontrol grubuna göre (1.00 ± 0.11)  nemli düzeyde yüksek olduğu ($P<0.01$), kurkumin ile (3.63 ± 0.24) klasik tedavi grubu (3.45 ± 0.18) 0. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (3.89 ± 0.75) hem de klasik tedavi grubu (3.70 ± 0.61) 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.00 ± 0.11) yüksek olduğu ($P<0.01$), kurkumin (3.89 ± 0.75) ile klasik tedavi grubu (3.70 ± 0.61) 15. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (3.89 ± 0.57) hem de klasik tedavi grubu (4.57 ± 1.82) 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.00 ± 0.11) yüksek olduğu ($P<0.01$), kurkumin (3.89 ± 0.57) ile klasik tedavi grubu (4.57 ± 1.82) 30. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (4.23 ± 0.86) hem de klasik tedavi grubu (3.63 ± 0.42) 45. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.00 ± 0.11) yüksek olduğu ($P<0.01$), kurkumin (4.23 ± 0.86) ile klasik tedavi grubu (3.63 ± 0.42) 45. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Hem kurkumin (3.35 ± 0.38) hem de klasik tedavi grubu (3.77 ± 0.22) değerlerinin kontrol grubuna göre (1.00 ± 0.11)  nemli düzeyde yüksek olduğu ($P<0.01$), kurkumin (3.35 ± 0.38) ile klasik tedavi grubu (3.77 ± 0.22) 60. gün değerleri arasında ise bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.10. Günler ve gruplar arası ortalama Kreatinin değerleri.

4.6.2. Fosfor Bulguları

Grupların ortalama P değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.7.' da, hem günler hem de gruplar arası ortalama P değerleri ise Şekil 4.7.' de gösterildi.

Tablo 4.7. Grupların ortalama P değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

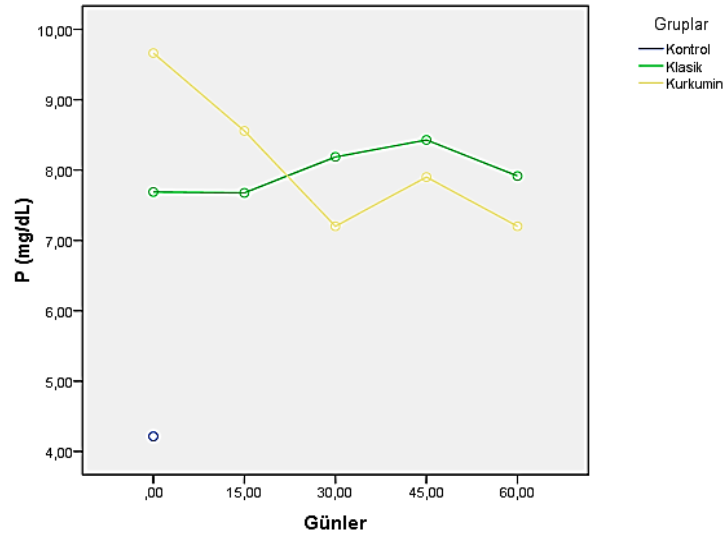
		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	
P (mg/dL)	0	4.21±0.45 ^b	7.68±1.01 ^a	9.66±1.65 ^a	P<0.05
	15		7.67±0.82 ^a	8.55±1.30 ^a	P<0.01
	30		8.18±1.20 ^a	7.20±1.04 ^a	P<0.05
	45		8.42±1.21 ^a	7.90±1.34 ^a	P<0.05
	60		7.91±1.06 ^a	7.20±1.19 ^a	P<0.05
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. P: Fosfor, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda P değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (7.68±1.01), 15. (7.67±0.82), 30. (8.18±1.20), 45. (8.42±1.21) ve 60. gün (7.91±1.06) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda P değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (9.66 ± 1.65), 15. (8.55 ± 1.30), 30. (7.20 ± 1.04), 45. (7.90 ± 1.34) ve 60. gün (7.20 ± 1.19) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

P değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (9.66 ± 1.65) ile klasik tedavi grubu 0. gün (7.68 ± 1.01) değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (4.21 ± 0.45) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin grubu (8.55 ± 1.30) ile klasik tedavi grubu (7.67 ± 0.82) 15. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (4.21 ± 0.45) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin grubu (7.20 ± 1.04) ile klasik tedavi grubu (8.18 ± 1.20) 30. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (4.21 ± 0.45) önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin (7.90 ± 1.34) ile klasik tedavi grubu 45. gün (8.42 ± 1.21) değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 45. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (4.21 ± 0.45) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin (7.20 ± 1.19) ile klasik tedavi grubu 60. gün (7.91 ± 1.06) değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 60. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (4.21 ± 0.45) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$).



Şekil 4.11. Günler ve gruplar arası ortalama P değerleri

4.6.3. Kalsiyum Bulguları

Grupların ortalama Ca değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.8.' de, hem günler hem de gruplar arası ortalama Ca değerleri ise Şekil 4.12.' de gösterildi.

Tablo 4.8. Grupların ortalama Ca değerlerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları

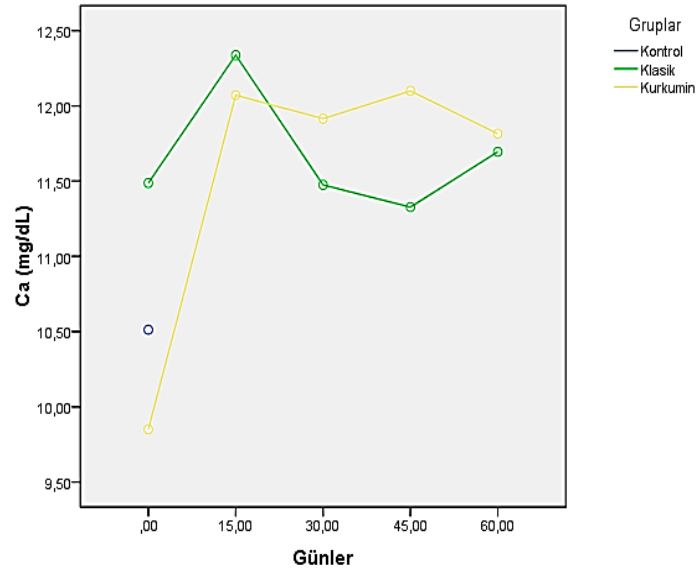
Parametre	Gün	Gruplar			P
		Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	
Ca (mg/dL)	0	10.51 $\pm$ 0.25	11.48 $\pm$ 0.41	9.85 $\pm$ 0.82 ^B	ÖS
	15	10.51 $\pm$ 0.25	12.33 $\pm$ 2.01	12.07 $\pm$ 0.65 ^A	ÖS
	30	10.51 $\pm$ 0.25	11.47 $\pm$ 0.50	11.91 $\pm$ 0.48 ^A	ÖS
	45	10.51 $\pm$ 0.25 ^b	11.32 $\pm$ 0.44 ^{ab}	12.10 $\pm$ 0.43 ^{aA}	P<0.05
	60	10.51 $\pm$ 0.25 ^b	11.69 $\pm$ 0.18 ^a	11.81 $\pm$ 0.34 ^{aA}	P<0.01
P		ÖS		P<0.05	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Ca: Kalsiyum, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda Ca değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (11.48 $\pm$ 0.41), 15. (12.33 $\pm$ 2.01), 30. (11.47 $\pm$ 0.50), 45. (11.32 $\pm$ 0.44) ve 60. (11.69 $\pm$ 0.18) gün değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda Ca değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (9.85 ± 0.82) 15. (12.07 ± 0.65), 30. (11.91 ± 0.48), 45. (12.10 ± 0.43) ve 60. gün (11.81 ± 0.34) değerlerinde artışlar şekillendiği ($P<0.05$), 15., 30., 45. ve 60. gün değerleri arasındaki farkın ise önemli olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Ca değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin ile (9.85 ± 0.82) klasik tedavi grubu 0. gün değerleri (11.48 ± 0.41) ve kontrol grubu arasında (10.51 ± 0.25); kurkumin ile (12.07 ± 0.65) klasik tedavi grubu 15. gün değerleri (12.33 ± 2.01) ve kontrol grubu arasında (10.51 ± 0.25); ve ayrıca kurkumin ile (11.91 ± 0.48) klasik tedavi grubu 30. gün değerleri (11.47 ± 0.50) ve kontrol grubu arasında (10.51 ± 0.25) bir farklılığın olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Kurkumin ile (12.10 ± 0.43) klasik tedavi grubu 45. gün değerlerinin (11.32 ± 0.44) kontrol grubuna göre (10.51 ± 0.25) yüksek olduğu belirlenirken ($P<0.05$), kurkumin ve klasik tedavi grubu 45. gün değerlerindeki farkın ise önemli olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Kurkumin grubu ile (11.81 ± 0.34) klasik tedavi grubu 60. gün değerlerinin (11.69 ± 0.18) kontrol grubuna göre (10.51 ± 0.25) yüksek olduğu belirlenirken ($P<0.01$), kurkumin ve klasik tedavi grubu 60. gün değerlerindeki farkın ise önemli olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.12. Günler ve gruplar arası ortalama Ca değerleri

4.6.4. Potasyum Bulguları

Grupların ortalama K değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.9’ da, hem günler hem de gruplar arası ortalama K değerleri ise Şekil 4.13.’ da gösterildi.

Tablo 4.9. Grupların ortalama K değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

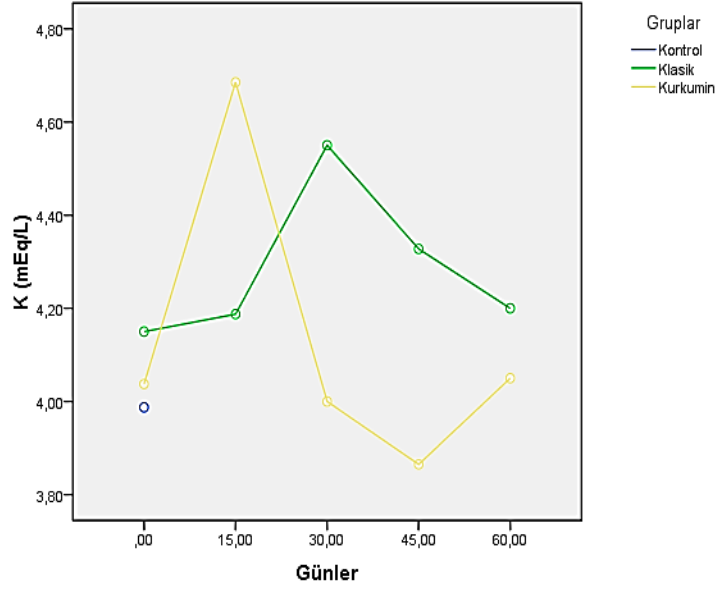
		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	
K (mEq/L)	0	3.98±0.20	4.15±0.35	4.03±0.56	ÖS
	15		4.18±0.17	4.68±0.41	ÖS
	30		4.55±0.24	4.00±0.17	ÖS
	45		4.32±0.06	3.86±0.18	ÖS
	60		4.20±0.22	4.05±0.23	ÖS
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. K: Potasyum, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda K değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (4.15 ± 0.35), 15. (4.18 ± 0.17), 30. (4.55 ± 0.24), 45. (4.32 ± 0.06) ve 60. gün (4.20 ± 0.22) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$).

Kurkumin grubunda K değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (4.03 ± 0.56), 15. (4.68 ± 0.41), 30. (4.00 ± 0.17), 45. (3.86 ± 0.18) ve 60. gün (4.05 ± 0.23) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$).

K değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (4.03 ± 0.56) ile klasik tedavi grubu (4.15 ± 0.35) 0. gün ve kontrol grubu (3.98 ± 0.20) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Kurkumin (4.68 ± 0.41) ile klasik tedavi grubu (4.18 ± 0.17) 15.gün değerleri ve kontrol grubu (3.98 ± 0.20) arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Kurkumin (4.00 ± 0.17) ile klasik tedavi grubu (4.55 ± 0.24) 30. gün değerleri ve kontrol grubu (3.98 ± 0.20) arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Kurkumin (3.86 ± 0.18) ile klasik tedavi grubu (4.32 ± 0.06) 45. gün değerleri ve kontrol grubu (3.98 ± 0.20) arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Kurkumin (4.05 ± 0.23) ile klasik tedavi grubu (4.20 ± 0.22) 60. gün ve kontrol grubu (3.98 ± 0.20) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$).



Şekil 4.13. Günler ve gruplar arası ortalama K değerleri

4.6.5. TCO₂ Bulguları

Grupların ortalama TCO₂ değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.10.' da, hem günler hem de gruplar arası ortalama TCO₂ değerleri ise Şekil 4.14.' de gösterildi.

Tablo 4.10. Grupların ortalama TCO₂ değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

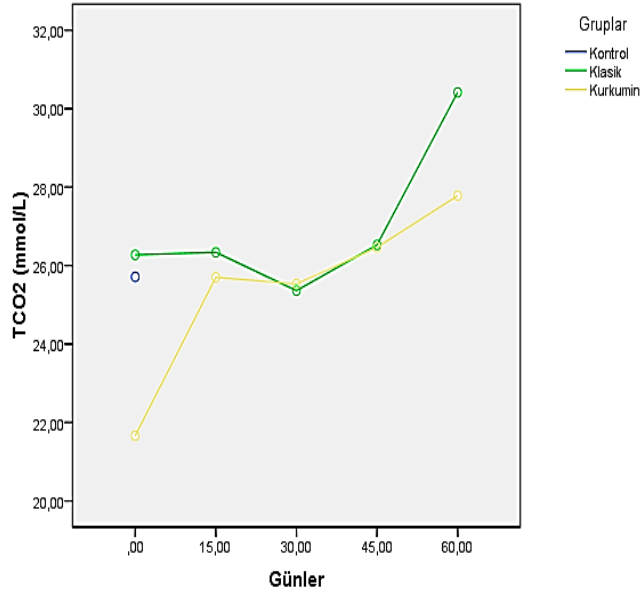
Parametre	Gün	Gruplar			P
		Kontrol X̄±SD	Klasik Tedavi Grubu X̄±SD	Kurkumin Grubu X̄±SD	
TCO ₂ (mmol/L)	0	25.71±0.67	27.27±2.07	21.66±1.94	ÖS
	15		26.33±2.44	25.70±2.11	ÖS
	30		25.36±2.31	25.53±1.85	ÖS
	45		26.52±2.46	26.46±1.25	ÖS
	60		30.41±2.24	27.78±2.54	ÖS
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. TCO₂: Total karbondioksit ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda TCO₂ değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (27.27±2.07), 15. (26.33±2.44), 30. (25.36±2.31), 45. (26.52±2.46) ve 60. gün (30.41±2.24) değerleri arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda TCO₂ değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (21.66±1.94), 15. (25.70±2.11), 30. (25.53±1.85), 45. (26.46±1.25) ve 60. gün (27.78±2.54) değerleri arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

TCO₂ değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (21.66±1.94) ile klasik tedavi 0.gün (27.27±2.07) değerleri ve kontrol grubu (25.71±0.67) arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Kurkumin (25.70±2.11) ile klasik tedavi 15. gün (26.33±2.44) değerleri ve kontrol grubu (25.71±0.67) arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Kurkumin (25.53±1.85) ile klasik tedavi 30. gün (25.36±2.31) değerleri ve kontrol grubu (25.71±0.67) arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Kurkumin (26.46±1.25) ile klasik tedavi 45. gün (26.52±2.46) değerleri ve kontrol grubu (25.71±0.67) arasında önemli bir fark olmadığı belirlendi (P>0.05). Kurkumin (27.78±2.54) ile klasik tedavi 60. gün (30.41±2.24) değerleri ve kontrol grubu (25.71±0.67) arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05).



Şekil 4.14. Günler ve gruplar arası ortalama TCO₂ değerleri

4.6.9. SDMA Bulguları

Grupların ortalama SDMA değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.11’ de hem günler hem de gruplar arası ortalama SDMA değerleri ise Şekil 4.15.’ de gösterildi.

Tablo 4.11. Grupların ortalama SDMA değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

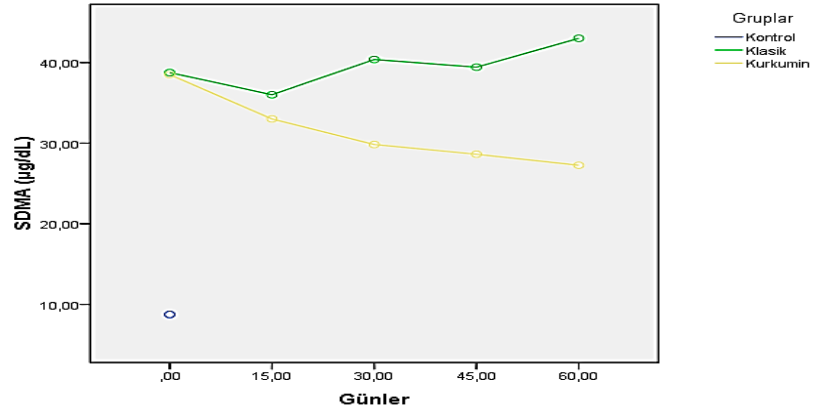
		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol X̄±SD	Klasik Tedavi Grubu X̄±SD	Kurkumin Grubu X̄±SD	
SDMA (µg/dL)	0	8.75±0.67 ^b	38.75±4.20 ^a	38.50±3.25 ^{aA}	P<0.01
	15	8.75±0.67 ^b	36.00±2.80 ^a	33.00±2.84 ^{aAB}	P<0.01
	30	8.75±0.67 ^c	40.37±5.46 ^a	29.83±2.23 ^{bB}	P<0.01
	45	8.75±0.67 ^c	39.42±5.01 ^a	28.62±2.15 ^{bB}	P<0.01
	60	8.75±0.67 ^c	43.00±4.88 ^a	27.25±1.72 ^{bB}	P<0.01
P		ÖS			P<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. SDMA: Simetrik Dimetilarginin, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda SDMA değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (38.75±4.20), 15. (36.00±2.80), 30. (40.37±5.46), 45. (39.42±5.01) ve 60. gün (43.00±4.88) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kurkumin grubunda SDMA değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değeri ile (38.50±3.25) 15. gün değeri (33.00±2.84) arasında fark olmadığı ($P>0.05$); 30. (29.83±2.23), 45. (28.62±2.15) ve 60. gün (27.25±1.72) değerlerinin 0. gün değerine göre (38.50±3.25) düşük olduğu ($P<0.01$); 15. (33.00±2.84), 30. (29.83±2.23), 45. (28.62±2.15) ve 60. gün (27.25±1.72) değerleri arasında ise bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

SDMA değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, Kurkumin (38.50±3.25) ile klasik tedavi grubu (38.75±4.20) 0. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (8.75±0.67) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (33.00±2.84) ile klasik tedavi grubu (36.00±2.80) 15. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu iki grubun 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (8.75±0.67) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (29.83±2.23) ile klasik tedavi grubu 30. gün değerlerinin (40.37±5.46) kontrol grubuna göre (8.75±0.67) yüksek olduğu ($P<0.01$), Kurkumin (29.83±2.23) ile klasik tedavi grubu 30. gün değerleri (40.37±5.46) ve kontrol grubu (8.75±0.67) arasındaki farkın önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (28.62±2.15) ile klasik tedavi grubu 45. gün değerlerinin (39.42±5.01) kontrol grubuna göre (8.75±0.67) yüksek olduğu ($P<0.01$), Kurkumin (28.62±2.15) ile klasik tedavi grubu 45. gün değerleri (39.42±5.01) ve kontrol grubu (8.75±0.67) arasındaki farkın önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (27.25±1.72) ile klasik tedavi grubu 60. gün değerlerinin (43.00±4.88) kontrol grubuna göre (8.75±0.67) yüksek olduğu ($P<0.01$), Kurkumin (27.25±1.72) ile klasik tedavi grubu 60. gün değerleri (43.00±4.88) ve kontrol grubu (8.75±0.67) arasındaki farkın önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$).



Şekil 4.15. Günler ve gruplar arası ortalama SDMA değerleri

4.7. İdrar Analiz Bulguları

4.7.1. UPC Bulguları

Grupların ortalama UPC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.12.' da, hem günler hem de gruplar arası ortalama UPC değerleri ise Şekil 4.16.' de gösterildi.

Tablo 4.12. Grupların ortalama UPC değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

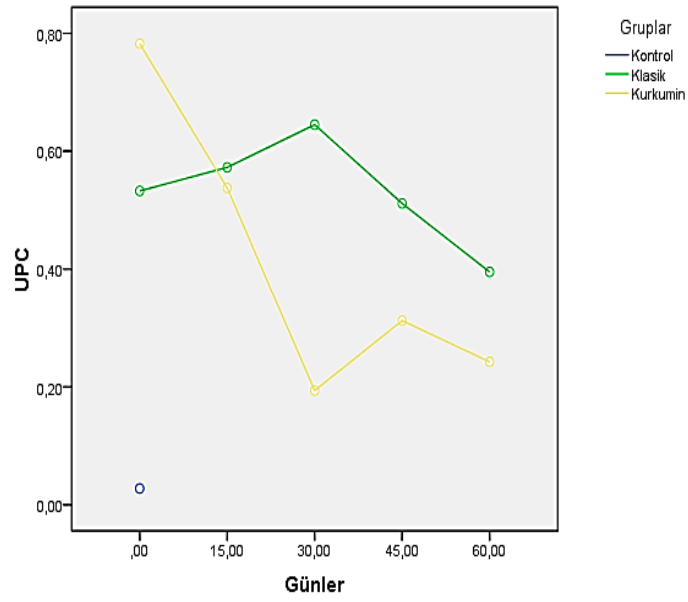
		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	
UPC	0	0.03±0.01 ^b	0.53±0.18 ^a	0.78±0.14 ^{aA}	P<0.01
	15		0.57±0.20 ^a	0.53±0.14 ^{aB}	P<0.05
	30		0.64±0.20 ^a	0.19±0.03 ^{bC}	P<0.01
	45		0.51±0.17 ^a	0.31±0.07 ^{bC}	P<0.05
	60		0.39±0.06 ^a	0.24±0.04 ^{cC}	P<0.01
P			ÖS	P<0.01	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. UPC: İdrar Protein Kreatinin Oranı. ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda UPC değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (0.53±0.18), 15. (0.57±0.20), 30. (0.64±0.20), 45. (0.51±0.17) ve 60. gün (0.39±0.06) değerleri arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda UPC değerleri günler arası karşılaştırıldığında 15. (0.53 ± 0.14), 30. (0.19 ± 0.03), 45. (0.31 ± 0.07) ve 60. gün (0.24 ± 0.04) değerlerinin 0. gün (0.78 ± 0.14) değerine göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). 30. (0.19 ± 0.03), 45. (0.31 ± 0.07), ve 60. (0.24 ± 0.04) gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu günlerin 15. gün (0.53 ± 0.14) değerine göre düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$).

UPC değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (0.78 ± 0.14) ile klasik tedavi grubu (0.53 ± 0.18) 0. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (0.027 ± 0.009) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin grubu ile (0.53 ± 0.14) klasik tedavi grubu (0.57 ± 0.20) 15. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (0.027 ± 0.009) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Klasik tedavi grubunun 30. gün değeri, (0.64 ± 0.20), kurkumin grubunun 30. gün değeri (0.19 ± 0.03) ve kontrol grubuna göre (0.027 ± 0.009) yüksek olduğu ($P<0.01$); kurkumin 30. gün (0.19 ± 0.03) ile kontrol grubu (0.027 ± 0.009) arasında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Klasik tedavi grubunun 45. gün değeri, (0.51 ± 0.17), kurkumin grubunun 45. gün değeri (0.31 ± 0.07) ve kontrol grubuna göre (0.027 ± 0.009) yüksek olduğu ($P<0.05$); kurkumin grubu 45. gün değeri (0.31 ± 0.07) ile kontrol grubu (0.027 ± 0.009) arasında fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Klasik tedavi grubunun 60. gün değeri ile (0.39 ± 0.06) kurkumin grubunun 60. gün değerinin (0.24 ± 0.04) kontrol grubuna göre (0.03 ± 0.01) yüksek olduğu ($P<0.01$); kurkumin grubu 60. gün değeri (0.24 ± 0.04) ile klasik tedavi grubu 60. gün değeri (0.39 ± 0.06) arasındaki farkın da önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$).



Şekil 4.16. Günler ve gruplar arası ortalama UPC değerleri.

4.7.2. İdrar SG Değeri Bulguları

Grupların ortalama İdrar SG değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.13.' de, hem günler hem de gruplar arası ortalama İdrar SG değerleri ise Şekil 4.17.' de gösterildi.

Tablo 4.13. Grupların ortalama İdrar SG değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

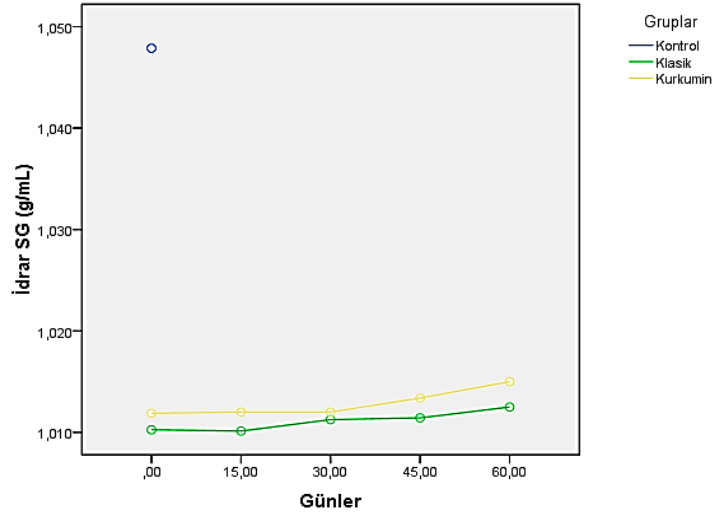
Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	P
İdrar SG (g/mL)	0	1.047 $\pm$ 0.004 ^a	1.010 $\pm$ 0.003 ^b	1.011 $\pm$ 0.005 ^b	P<0.01
	15		1.010 $\pm$ 0.002 ^b	1.012 $\pm$ 0.003 ^b	P<0.01
	30		1.011 $\pm$ 0.002 ^b	1.012 $\pm$ 0.003 ^b	P<0.01
	45		1.011 $\pm$ 0.004 ^b	1.013 $\pm$ 0.003 ^b	P<0.01
	60		1.012 $\pm$ 0.002 ^b	1.015 $\pm$ 0.003 ^b	P<0.01
P			ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. İdrar SG: İdrar spesifik gravite, ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda İdrar SG değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (1.010±0.003), 15. (1.010±0.002), 30. (1.011±0.002), 45. (1.011±0.004) ve 60. gün (1.012±0.002) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kurkumin grubunda İdrar SG değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (1.011±0.005), 15. (1.012±0.003), 30. (1.012±0.003), 45. (1.013±0.003) ve 60. gün (1.015±0.003) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

İdrar SG 0. gün değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (1.011±0.005) ile klasik tedavi grubu 0. gün değeri (1.010±0.003) arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (1.047±0.004) önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (1.012±0.003) ile klasik tedavi grubu (1.010±0.002) 15. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (1.047±0.004) düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (1.012±0.003) ile klasik tedavi grubu (1.011±0.002) 30. gün değeri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (1.047±0.004) düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (1.013±0.003) ile klasik tedavi grubu (1.011±0.004) 45. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 45. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (1.047±0.004) önemli derecede düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (1.015±0.003) ile klasik tedavi grubu (1.012±0.002) 60. gün değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), her iki grubun 60. gün değerlerinin kontrol grubuna göre ise (1.047±0.004) düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$).



Şekil 4.17. Günler ve gruplar arası ortalama idrar SG değerleri.

4.8. Oksidan ve Antioksidan Duruma ait Bulgular

4.8.1. Total Antioxidant Status (TAS) Bulguları

Grupların ortalama TAS değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.14.' de, hem günler hem de gruplar arası ortalama TAS değerleri ise Şekil 4.18.' de gösterildi.

Tablo 4.14. Grupların ortalama TAS değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

Parametre	Gün	Gruplar			P
		Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	
TAS ($\mu\text{mol Trolox}$ equivalent/L)	0	2.14 $\pm$ 0.05 ^a	1.70 $\pm$ 0.07 ^{bB}	1.64 $\pm$ 0.04 ^{bB}	P<0.01
	15	2.14 $\pm$ 0.05 ^a	1.83 $\pm$ 0.07 ^{bAB}	1.75 $\pm$ 0.07 ^{bB}	P<0.05
	30	2.14 $\pm$ 0.05 ^a	1.86 $\pm$ 0.09 ^{bAB}	1.83 $\pm$ 0.04 ^{bB}	P<0.01
	45	2.14 $\pm$ 0.05	2.17 $\pm$ 0.14 ^A	2.04 $\pm$ 0.07 ^A	ÖS
	60	2.14 $\pm$ 0.05	2.14 $\pm$ 0.16 ^A	2.23 $\pm$ 0.08 ^A	ÖS
P			P<0.05	P<0.01	

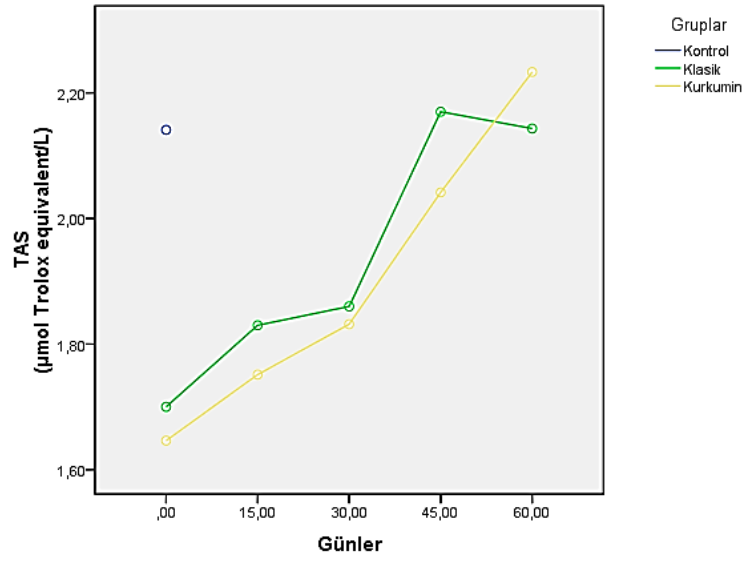
Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. TAS: Total Antioksidan Status. ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda TAS değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (1.70 $\pm$ 0.07), 15. (1.83 $\pm$ 0.07) ve 30. (1.86 $\pm$ 0.09) gün değerleri arasında bir fark olmadığı

($P>0.05$), 45. gün (2.17 ± 0.14) ve 60. gün (2.14 ± 0.16) değerlerinin ise kendi aralarında bir fark yokken ($P>0.05$), 0. gün (1.70 ± 0.07), değerine göre yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Kurkumin grubunda TAS değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (1.64 ± 0.04), 15. (1.75 ± 0.07) ve 30. (1.83 ± 0.04) gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), 45. gün (2.04 ± 0.07) ve 60. gün (2.23 ± 0.08) değerlerinde kendi aralarında bir fark yokken ($P>0.05$), 0. gün (1.64 ± 0.04) değerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$).

TAS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin grubu ile (1.64 ± 0.04) klasik tedavi grubu (1.70 ± 0.07) 0.gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak her iki grubun 0.gün değerinin kontrol grubuna göre (2.14 ± 0.05) düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (1.75 ± 0.07) ile klasik tedavi grubu (1.83 ± 0.07) 15. gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak her iki grubun kontrol grubuna göre (2.14 ± 0.05) düşük olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin (1.83 ± 0.04) ile klasik tedavi grubu (1.86 ± 0.09) 30. gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak her iki grubun 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (2.14 ± 0.05) önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (2.04 ± 0.07) ile klasik tedavi grubu (2.17 ± 0.14) 45. gün değerleri ve kontrol grubu (2.14 ± 0.05) arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Benzer şekilde kurkumin (2.23 ± 0.08) ile klasik tedavi grubu (2.14 ± 0.16) 60. gün değerleri ve kontrol grubu (2.14 ± 0.05) arasında fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.18. Günler ve gruplar arası ortalama TAS değerleri

4.8.2. Total Oxidant Status (TOS) Bulguları

Grupların ortalama TOS değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.15.' da, hem günler hem de gruplar arası ortalama TAS değerleri ise Şekil 4.19.' de gösterildi.

Tablo 4.15. Grupların ortalama TOS değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

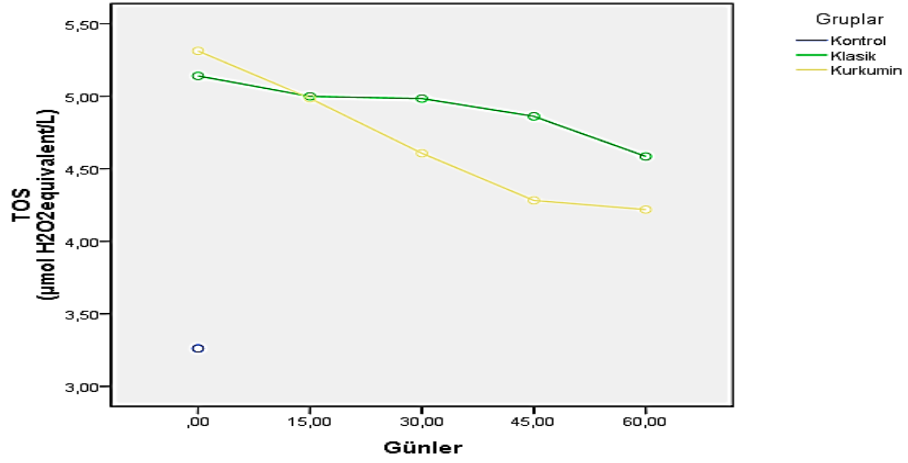
Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	P
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)	0	3.26 $\pm$ 0.06 ^b	5.14 $\pm$ 0.19 ^a	5.31 $\pm$ 0.20 ^{aA}	P<0.01
	15	3.26 $\pm$ 0.06 ^b	4.99 $\pm$ 0.21 ^a	4.98 $\pm$ 0.19 ^{aAB}	P<0.01
	30	3.26 $\pm$ 0.06 ^b	4.98 $\pm$ 0.34 ^a	4.60 $\pm$ 0.21 ^{aBC}	P<0.01
	45	3.26 $\pm$ 0.06 ^c	4.86 $\pm$ 0.34 ^a	4.28 $\pm$ 0.23 ^{bC}	P<0.01
	60	3.26 $\pm$ 0.06 ^b	4.58 $\pm$ 0.22 ^a	4.21 $\pm$ 0.20 ^{abC}	P<0.01
P		ÖS		P<0.01	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. TOS: Total Oksidan Status. ÖS: Önemli

Klasik tedavi grubunda TOS değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (5.14±0.19), 15. (4.99±0.21), 30., (4.98±0.34) 45. (4.86±0.34) ve 60. gün (4.58±0.22) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kurkumin grubunda TOS değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değeri ile (5.31±0.20) 15. gün (4.98±0.19) değerleri arasında bir fark yokken ($P>0.05$), 30. (4.60±0.21), 45. (4.28±0.23) ve 60. (4.21±0.20) gün değerlerinin 0. gün (5.31±0.20) değerine göre düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$). 15. (4.98±0.19) ile 30. (4.60±0.21), 45. (4.28±0.23) ile 60. (4.21±0.20) gün değerlerinin kendi aralarında bir fark yokken ($P>0.05$), 45. (4.28±0.23) ile 60. gün (4.21±0.20) değerlerin 15. (4.98±0.19) ile 30. gün (4.60±0.21) değerlerinden düşük olduğu belirlendi ($P<0.01$).

TOS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (5.31±0.20) ile klasik tedavi grubu (5.14±0.19) 0. gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak her iki grubun 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (3.26±0.06) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (4.98±0.19) ile klasik tedavi grubu (4.99±0.21) 15. gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak her iki grubun 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (3.26±0.06) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (4.60±0.21) ile klasik tedavi grubu (4.98±0.34) 30. gün değerleri arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak her iki grubun 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (3.26±0.06) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Klasik tedavi grubunun (4.86±0.34) 45. gün değerinin, kurkumin grubu 45. gün (4.28±0.23) değerine ve kontrol grubuna göre (3.26±0.06) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin grubunun da (4.28±0.23) 45. gün değerinin kontrol grubundan (3.26±0.06) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Klasik tedavi grubunun (4.86±0.34), 60. gün değerinin kontrol grubuna göre (3.26±0.06) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin grubu (4.28±0.23) ile klasik tedavi (4.58±0.22) ve kontrol grubu (3.26±0.06) arasında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.19. Günler ve gruplar arası ortalama TOS değerleri

4.9. NF-κB Bulguları

Grupların ortalama NF-κB değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.16’ da, hem günler hem de gruplar arası ortalama NF-κB değerleri ise Şekil 4.20.’ da gösterildi.

Tablo 4.16. Grupların ortalama NF-κB değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

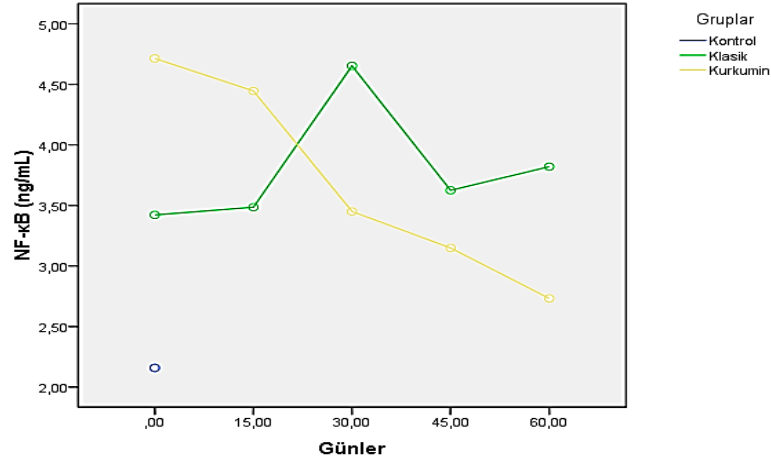
Gruplar					
Parametre	Gün	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	Klasik Tedavi Grubu $\bar{X} \pm SD$	Kurkumin Grubu $\bar{X} \pm SD$	P
NF-κB (ng/mL)	0	2.15±0.12 ^b	3.42±0.63 ^{ab}	4.71±0.65 ^a	P<0.01
	15		3.48±0.58 ^{ab}	4.44±0.80 ^a	P<0.05
	30		4.65±0.48 ^a	3.45±0.25 ^b	P<0.01
	45		3.62±0.30 ^a	3.14±0.22 ^{ab}	P<0.01
	60		3.82±0.22 ^a	2.73±0.21 ^b	P<0.01
	P		ÖS	ÖS	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B. ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda NF- κ B değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (3.42 0.63), 15. (3.48 0.58), 30. (4.65 0.48), 45. (3.62 0.30) ve 60. gün (3.82 0.22) değerleri arasında fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

Kurkumin grubunda NF- κ B değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (4.71 0.65), 15. (4.44 0.80), 30. (3.45 0.25), 45. (3.14 0.22) ve 60. gün (2.73 0.21) değerleri arasında bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).

NF- κ B değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin (4.71 0.65) ile klasik tedavi grubu 0. gün (3.42 0.63) değerleri arasında ve klasik tedavi grubu 0. gün değeri ile (3.42 0.63) kontrol grubu (2.15 0.12) arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), kurkumin grubunun 0. gün değerinin (4.71 0.65) kontrol grubuna göre ise yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (4.44 0.80) ile klasik tedavi grubu 15. gün (3.48 0.58) değerleri arasında ve klasik tedavi grubu 15. gün (3.48 0.58) değeri ile kontrol grubu (2.15 0.12) arasında bir fark olmadığı ($P>0.05$), kurkumin grubunun 15. gün değerinin (4.44 0.80) kontrol grubuna göre (2.15 0.12) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Klasik tedavi grubunun 30. gün değerinin (4.65 0.48) kurkumin grubu 30. gün değeri (3.45 0.25) ve kontrol grubundan (2.15 0.12) yüksek olduğu ($P<0.01$), kurkumin grubunun 30. gün değeri (3.45 0.25) ile kontrol grubu (2.15 0.12) arasında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Klasik tedavi grubu (3.62 0.30) ile kurkumin grubu 45. gün (3.14 0.22) değerleri arasında ve kurkumin grubu 45. gün (3.14 0.22) değeri ile kontrol grubu (2.15 0.12) arasında fark yokken ($P>0.05$), klasik tedavi grubunun 45. gün değerinin (3.62 0.30), kontrol grubundan (2.15 0.12) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Klasik tedavi grubunun 60. gün değerinin (3.82 0.22) kurkumin grubunun 60. gün değerinden (2.73 0.21) ve kontrol grubundan (2.15 0.12) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin grubunun 60. gün değeri (2.73 0.21) ile kontrol grubu (2.15 0.12) arasında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.20. Günler ve gruplar arası ortalama NF-κB değerleri

4.10. Caspase-3 Değeri Bulgular

Grupların ortalama Caspase-3 değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.17.' de hem günler hem de gruplar arası ortalama Caspase-3 değerleri ise Şekil 4.21.' de gösterildi.

Tablo 4.17. Grupların ortalama Caspase-3 değerlerinin, grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları.

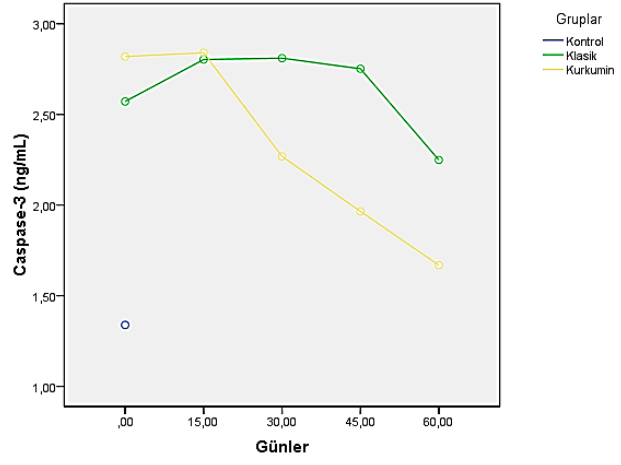
		Gruplar			P
Parametre	Gün	Kontrol X̄±SD	Klasik Tedavi Grubu X̄±SD	Kurkumin Grubu X̄±SD	
Caspase-3 (ng/mL)	0	1.33±0.08 ^b	2.57±0.30 ^a	2.81±0.25 ^{aA}	P<0.01
	15		2.80±0.36 ^a	2.84±0.26 ^{aA}	P<0.01
	30		2.81±0.32 ^a	2.26±0.06 ^{aAB}	P<0.01
	45		2.75±0.55 ^a	1.96±0.07 ^{abB}	P<0.05
	60		2.24±0.75 ^a	1.66±0.07 ^{bc}	P<0.01
P			ÖS	P<0.01	

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. ÖS: Önemsiz

Klasik tedavi grubunda Caspase-3 değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. (2.57±0.30), 15. (2.80±0.36), 30. (2.81±0.32), 45. (2.75±0.55) ve 60. gün (2.24±0.75) değerleri arasında fark olmadığı belirlendi (P>0.05).

Kurkumin grubunda Caspase-3 değerleri günler arası karşılaştırıldığında 15. (2.84 ± 0.26) ve 30. gün (2.26 ± 0.06) değerleri ile 0. gün değeri (2.81 ± 0.25) arasında bir fark yokken ($P>0.05$), 45. (1.96 ± 0.07) ve 60. gün (1.66 ± 0.07) değerlerinde 0. gün (2.81 ± 0.25) değerine göre bir azalma olduğu belirlendi ($P<0.01$). Diğer taraftan 15. (2.84 ± 0.26) ve 30. gün (2.26 ± 0.06) ayrıca 30. (2.26 ± 0.06) ve 45. gün (1.96 ± 0.07) değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), 60. gün (1.66 ± 0.07) değerinde 15. (2.84 ± 0.26), 30. (2.26 ± 0.06) ve 45. gün (1.96 ± 0.07) değerine göre azalma olduğu belirlendi ($P<0.01$).

Caspase-3 değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, kurkumin grubu (2.81 ± 0.25) ile klasik tedavi grubu (2.57 ± 0.30) 0. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 0. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.33 ± 0.08) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (2.84 ± 0.26) ile klasik tedavi grubu (2.80 ± 0.36) 15. gün değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 15. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.33 ± 0.08) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin ile (2.26 ± 0.06) klasik tedavi grubu 30. gün (2.81 ± 0.32) değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), bu grupların 30. gün değerlerinin kontrol grubuna göre (1.33 ± 0.08) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin (1.96 ± 0.07) ile klasik tedavi grubu 45. gün (2.75 ± 0.55) değerleri arasında fark yokken ($P>0.05$), klasik tedavi grubunun 45. gün değerinin (2.75 ± 0.55) kontrol grubuna göre (1.33 ± 0.08) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kurkumin grubu 45. Gün değeri (1.96 ± 0.07) ile kontrol grubu (1.33 ± 0.08) arasında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Kurkumin (1.66 ± 0.07) ile klasik tedavi grubu 60. gün değeri (2.24 ± 0.75) arasında fark yokken ($P>0.05$), klasik tedavi grubu 60. gün değerinin (2.24 ± 0.75) kontrol grubuna göre (1.33 ± 0.08) yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Kurkumin grubu 60. gün değeri (1.66 ± 0.07) ile kontrol grubu (1.33 ± 0.08) arasında ise fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.21. Günler ve gruplar arası ortalama Caspase-3 değerleri

5. TARTIŞMA

KBH'nin kendiliğinden ilerleyen seyri, erken terapötik müdahale ile yavaşlatılabilir (Polzin, 2010). KBH gelişimini kontrol etmenin iki ana hedefi, erken teşhis ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi yavaşlatmaktır. Geleneksel olarak, KBH komplikasyonlarının kontrolüne dayanan yerleşik tedaviler KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılmıştır. Bununla birlikte, GFR'deki düşüş ve yüksek serum kreatinin, tedavi edilen hastalarda devam etmektedir ve yeni tedavilere ve uygulamalara olan ihtiyaç artmaktadır. KBH inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz süreçlerinden oluştuğu bilinmesine rağmen mevcut tedavi protokollerinde buna yönelik bir tedavi veya profilaktik uygulama bulunmamaktadır. KBH gelişimi üzerinde etkisi olduğu bilinen süreçlerin biyobelirteçlerinden oluşan bir panelde belirlenmesi ve buna yönelik tedavilerin yapılması erken teşhise ve hastalığın ilerlememesine olanak sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu içerdiği bilinen kedi KBH'sında kurkuminin antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik gibi renoprotektif etkilerini değerlendirmektir.

KBH'nin klinik belirtileri arasında poliüri ve polidipsi, iştah azalması, kilo kaybı, düşük vücut kondisyon skoru ve soluk mukoz membranlar (anemi nedeniyle) yer alır. Nadiren şiddetli proteinüri (örn. ödem, efüzyon) veya hipertansiyon (örn. akut körlük) ile ilişkili klinik belirtiler baskındır. Klinik belirtilerin varlığı ve yoğunluğu, hastalığın evresine bağlıdır, bu nedenle her zaman mevcut değildir ve çoğu, IRIS KBH III. evreye kadar belirgin hale gelmez. Bu nedenle, öyküde klinik belirtilerin olmaması, KBH varlığını tamamen ekarte etmez (Elliott ve ark., 2017; Korman ve ark., 2013; D. G. O'Neill ve ark., 2013; S. S. Taylor ve ark., 2017). Benzer şekilde Conroy ve ark., yaptığı geniş çaplı bir araştırmada KBH tanısı konulan vakalarda %49,9 oranında kilo kaybı, %38,6 oranında polidipsi ve %24,5 oranında poliürinin en sık belirlenen klinik belirtiler

olduğunu ve kedilerin %24,8'inde ise hiçbir klinik belirti kaydedilmediğini bildirmişlerdir. (Conroy ve ark., 2019) Sunulan çalışmada da IRIS kriterlerine göre III. Evre KBH tanısı konulan kedilerde tedavi öncesi belirlenen en yaygın klinik belirtilerin yukarıdaki literatür bildirimleriyle uyumlu olarak kilo kaybı ve anoreksi olduğu ve bunu da poliüri-polidipsinin izlediği belirlendi.

KBH, kedilerin hipertansiyonu ile ilişkilidir ve bu ilişki için çeşitli mekanizmalar öne sürülse de kedilerde KBH ile hipertansiyon arasındaki kesin ilişki tam olarak açıklanamamıştır (J. S. Lawson ve Jepson, 2021). KBH'de meydana gelen yapısal vasküler değişiklikler böbrek hipoksisine katkıda bulunabilmektedir. Buna gösterilecek en iyi örnek sistemik hipertansiyona sekonder olarak ortaya çıkabilen hiperplastik arteriosklerozdur (Acierno ve ark., 2020). Sistemik hipertansiyon damar sertliğine neden olmasının yanı sıra glomerüloskleroz, proteinüri ve endotel hasarına katkıda bulunarak böbrek hipoksisini teşvik edebilmektedir. Artan sistolik kan basıncı, bir kedi çalışmasında glomerüloskleroz ve hiperplastik arteriyoskleroz ile ilişkili bulunmuştur (Chakrabarti ve ark., 2013a). Primer hipertansiyonun yaygın olduğu insan tıbbının aksine, şu anda kedi vakalarının en az %80'inin sekonder hipertansiyon olduğu tahmin edilmektedir ve en yaygın olarak tanımlanan komorbidite KBH'dir (Acierno ve ark., 2020; Jepson, 2011; S. S. Taylor ve ark., 2017). Syme ve ark. yaptıkları bir çalışmada KBH'nin kedilerin yaklaşık %20'sinde hipertansiyon ile ilişkili olduğunu belirlemiş ve durumun morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunma potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir (Syme ve ark., 2002). Bijmans ve ark. yapmış oldukları bir araştırmada KBH'si olan 160 kediden %83'ünün takip boyunca normotansif kaldığı ve başlangıçta normotansif olan kedilerin %17'sinin KBH tanısından ≥ 3 ay sonra hipertansif olduklarını bildirmişlerdir (E. Bijmans ve ark., 2017). Sparkes ve ark. 16 ülke, 811 klinikten, 7-26 yaş arası 8884 kediye dahil ettikleri kapsamlı bir çalışmada, KBH teşhisi konulan 1986

kedinin %28.3 normotansif, %25.8 prehipertansif, %21.4 hipertansif, %24,5 şiddetli hipertansif olduğunu bildirmişlerdir (A. Sparkes ve ark., 2022). Sunulan çalışmada da hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan gruptaki kedilerde 0. gün sistolik kan basıncı düzeylerinin kontrol grubundaki kedilere göre hipertansif olarak kabul edilen düzeyde yüksek olduğu ve 60 günlük takip süresince her iki grupta da kontrol grubuna göre yüksekliğin devam etmesine rağmen düzeylerin özellikle 45. gün ve sonrasında prehipertansif değerlere gerilediği ve bu gerilemenin kurkumin grubunda rakamsal olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Mevcut literatürler, hipertansiyona bağlı hedef organ hasar riskini en aza indirmek için <160 mmHg'lik bir hedef sistolik kan basıncını önermektedir (Acierno ve ark., 2020; A. H. Sparkes ve ark., 2016; Jepson, 2011; S. S. Taylor ve ark., 2017). Bu yönüyle de sunulan çalışmada tedavi uygulanan her iki grupta da 45. gün ve sonrasında hedef sistolik kan basıncı düzeylerinin sağlandığı görülmüştür.

Kronik böbrek hastalığında B mod ultrason görüntülerinde gözlenen başlıca bulgular artmış kortikal ekojenite, kortikomedüller farklılaşma azalması veya kaybı, azalmış böbrek hacmi ve düzensiz böbrek konturudur ve bu değişiklikler bir araya geldiğinde son dönem böbrek hastalığının göstergesidir (Banzato ve ark., 2017; Bragato ve ark., 2017; Notomi ve ark., 2006). Bununla birlikte, düzensiz, ince ve ekojenik korteksi olan küçük böbreklerin belirlenmesi, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğinin veya son dönem böbrek hastalığının göstergesi olduğundan, ultrason bulguları böbrek biyopsisi lehinde veya aleyhinde karar verilmesinde yardımcı olabilir (Buturović-Ponikvar ve Višnar-Perovič, 2003). KBH'li kedilerde en sık görülen ultrasonografik değişiklik, kedilerin %87,5'inde gözlenen artmış ekojenitedir. Bu değişiklik, hayvan azotemi veya başka semptomlar göstermeden önce hastalığın erken evrelerinde de meydana gelebilir (Saraiva, 2011).

KBH'deki ana değişikliklerden biri böbrek hacminin azalmasıdır ve bu değişiklik

hastalığın daha ileri evreleri ile ilişkilidir. Kediler ultrasonografide böbrek değişiklikleri göstermeden de KBH olabilmektedir (Bartges, 2012). Yan GY ve ark.'nın yaptığı araştırmada, KBH'li kedilerde böbrek korteksinin incelmesinin böbrek fonksiyon kaybını yansıttığı gösterilmiştir (Yan ve ark., 2020). Sunulan çalışmada hem klasik tedavi uygulanan hem de kurkumin uygulanan gruptaki KBH'li kedilerde 0., 30. ve 60. gün yapılan ultrasonografik muayenede yaygın olarak hiperekojenite belirlendi.

Paras ve ark KBH'li kedilerde WBC değerinin artmış olduğunu ve bu sonucun KBH de var olan intoksikasyona ve böbrekte inflamatuvar süreçlere bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (Paras ve ark., 2019). Antony ve ark., kurkumin uygulamasının sıçanlarda 12. günden itibaren WBC değerini önemli derecede artırdığını ve bunun kurkuminin immunomodülatör etkisi sonucu olduğunu bildirmişlerdir (Antony ve ark., 1999). Sunulan çalışmada klasik tedavi uygulanan grup ile kurkumin uygulanan grubun 0. gün WBC değerlerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiş olup, bunun muhtemel nedeninin de Paras ve ark.'larının belirttiği gibi KBH de var olan intoksikasyona ve böbrekte inflamatuvar süreçlere bağlı olarak şekillenmiş olması muhtemeldir. Yine bu çalışmada klasik tedavi uygulanan grupta 45. ve 60. gün WBC değerleri ile kontrol grubu arasında bir fark kalmazken, kurkumin uygulanan grupta ise 60 günlük süreç içerisinde yapılan takiplerin tamamında kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun muhtemel nedeni, Antony ve ark. Nın belirttiği gibi kurkuminin immunomodülatör etkisidir.

Elliott ve ark. yaptıkları bir araştırmada KBH'li kedilerin yaklaşık %35'inin anemik olduğu ve prevalansının azoteminin şiddetiyle birlikte arttığını bildirmişlerdir (Elliott ve ark., 1992). Chakrabarti ve ark. ise aneminin IRIS II. evre hastalığı olan kedilerde KBH ilerlemesinin bağımsız bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir (Chakrabarti ve ark., 2012). Chakrabarti ve ark. KBH'li kedilerde yaptıkları başka bir

çalışmada PCV'deki %1'lik bir artışı, KBH'nin progresyon riskinde %10'luk bir azalma ile ilişkilendirmişlerdir (Chakrabarti ve ark., 2013b). Bu çalışmada da klasik tedavi uygulanan grup ile kurkumin uygulanan grubun 0. gün RBC, HG ve HCT değerlerinin kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu belirlenmiş olup, bu durumun 60 gün boyunca da devam ettiği gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada darbepoetin tedavisine 14 kedi için ortalama yanıt süresinin 2 kedide 1 hafta, 3 kedide 2 hafta, 2 kedide 3 hafta, 4 kedide 4 hafta, 2 kedide 5 hafta, 1 kedide 6 hafta olarak bildirilmiştir. Ayrıca haftada bir kez 1.0 µg/kg SC başlangıç dozu, daha düşük dozlardan daha iyi yanıt veriyor gibi görünmektedir ve darbepoetin tedavisi sırasında demir takviyesi şiddetle tavsiye edilmektedir (Chalhoub ve ark., 2012). Sunulan çalışmada da hem klasik tedavi uygulanan grup ile hem de kurkumin uygulanan grubun darbepoetin uygulanmasına rağmen hayvanların halen anemik olmasının muhtemel nedeninin ilacın dozu ve uygulama süresi ile ilgili olabileceği değerlendirilmiştir.

Fosfat glomerulusta serbestçe filtre edildiğinden, KBH'deki artışı GFR'deki düşüşle ilişkilendirilmekte bu nedenle hiperfosfatemi, kedi KBH'sinin önemli bir ilerleme faktörü olarak kabul edilmektedir (Chakrabarti ve ark., 2012). Kedilerdeki mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa da hiperfosfatemi ve aşırı fibroblast büyüme faktörü-23 diğer türlerde vasküler patoloji ile ilişkilendirilmiştir (Peng ve ark., 2011; Shuto ve ark., 2009).

Chakrabarti S. ve ark., kedilerde hiperfosfateminin ciddiyetinin interstisyel fibrozun ciddiyeti ile korelasyon halinde olduğunu, ancak tubüler mineralizasyonun varlığı ile korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Bu durum ise kedilerde hiperfosfatemi ile tubulointerstisyel fibroz arasında, parankimal mineralizasyon içermeyebilen ancak başka bir mekanizma yoluyla ortaya çıkan bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. (Chakrabarti ve ark., 2013a). Grelová S ve ark. da, yaptıkları çalışmada kreatinin ve fosfat

arasında, üre ve fosfat arasında, SDMA ve fosfat arasında, kreatinin ile SDMA arasında da pozitif korelasyon bulunduğunu, fosfat konsantrasyonlarının KBH ilerlemesinin bağımsız bir belirleyicisi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Grelová ve ark., 2022). Bu çalışmada hem klasik tedavi, hemde kurkumin grubundaki kedilerin 0., 15., 30., 45. ve 60. gün P değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. 60 günlük tedavi takibi süresince klasik tedavi grubunda P düzeyi 0. güne göre istatistiksel olmasa da rakamsal olarak daha yüksekken, kurkumin uygulanan grupta ise bu durumun tam tersi olduğu, P düzeyinin 0. güne göre istatistiksel olmasa da rakamsal olarak daha düşük olduğu belirlendi. Mevcut durumun kurkuminin antifibrotik etkisinden kaynaklanmış olabileceği tarafımızca değerlendirilmiştir.

Kedilerde KBH ile eşzamanlı olarak hiperkalsemi görülebilmekte, ancak hiperkalseminin KBH gelişimine mi yoksa KBH'nin mi hiperkalsemi gelişimine yol açtığı her zaman açık değildir (R. F. Geddes ve ark., 2021). Hiperkalsemi tanısı, kullanılan yöntemle özgü referans aralığının üst sınırını aşan serum Ca konsantrasyonlarına göre teşhis edilir. Bu genellikle kedilerde >10,5 mg/dL serum toplam Ca konsantrasyonu veya >5,6 mg/dL iyonize Ca konsantrasyonudur. (Schenck ve ark., 2006) KBH'ye bağlı hiperkalsemi genellikle şiddetli değildir ve klinik belirtileri fark edilmeyebilir. Bununla birlikte hiperkalsemi, GFR'yi daha da düşürerek anoreksi, poliüri ve polidipsi, kas zayıflığı ve kabızlığa neden olabileceği için KBH ile ilgili belirtileri kötüleştirebilir. Hiperkalsemi ayrıca ürolitiazise ve özellikle hiperfosfatemi ile birlikte yumuşak doku kalsifikasyonuna katkıda bulunabilir (McLeland ve ark., 2014; Midkiff ve ark., 2000; Schenck ve ark., 2006).

Van den Broek DHN ve ark.'larının yaptığı çalışma sonuçları, KBH'li kedilerin hiperkalsemi gelişimi açısından risk altında olduğunu göstermektedir. 191 kediden 60'ı (%31,4) azotemik KBH tanısından ortalama 175 gün sonra toplam hiperkalsemi

geliştirdiği bildirilmiştir (Van den Broek ve ark., 2017). Dirk hendrik ve ark. yaptığı çalışmada azotemik KBH tanısından sonraki ilk 12 ay içinde başlangıçta normokalsemik olan kedilerin %26'sında kalıcı ve klinik olarak anlamlı hiperkalsemi gözlemiş, başlangıçta normokalsemik olan 96 kediden en az 90 gün takip edilen 25'inin, azotemik KBH tanısından ortalama 140 gün sonra hiperkalsemi geliştirdiğini belirlemişlerdir (van den Broek ve ark., 2022).

Klinik renal diyetlerin kedilerde hiperkalsemi gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı konusunda tartışmalar vardır. Karmaşık düzenleyici süreçler ve Ca ile fosfat arasındaki etkileşim nedeniyle, diyetteki fosfat kısıtlamasının bazı azotemik kedilerde Ca homeostazının bozulmasına katkıda bulunup bulunmadığı konusunda artan bir endişe vardır (Tang ve ark., 2021). Birkaç çalışmada Janden Broek DH ve ark 2017 ; Barber PJ ve ark. 1999, hiperkalsemi ve KBH aynı anda teşhis edilmiş olsa da (henüz klinik renal diyetle beslenmemiş kedilerde), bazı kedilerde klinik renal diyetin reçetelenmesinden nispeten kısa bir süre sonra hiperkalseminin de geliştiği bildirilmiştir (Barber ve ark., 1999; van den Broek ve ark., 2017). Klinik renal diyetler, en önemlisi fosfat ve protein açısından kısıtlıdır, ancak bu diyetler aynı zamanda daha düşük sodyum içeriğine, daha yüksek potasyum içeriğine ve alkalileştirici özelliklere sahiptir (A. H. Sparkes ve ark., 2016). Tüm bu faktörler Ca homeostazını etkileyebilir. Diyetle alınan düşük fosfat veya daha yüksek bir diyetle alınan Ca'un P'ye oranı muhtemelen bağırsakta daha fazla Ca emilimine yol açabilir (Block ve ark., 2012). Renal diyetlerinin düşük protein içeriği muhtemelen böbreklerden Ca atılımının azalmasına katkıda bulunur. K, böbrek diyetlerinde desteklenir ve beraberindeki bikarbonat üreten organik anyona bağlı olarak idrarla Ca atılımını azaltır. Sodyum, üriner Ca atılımını uyarır, ancak renal diyetler de aksine sodyum açısından kısıtlıdır. Bu nedenle, renal diyetlerin yukarıdaki özellikleri, teorik olarak KBH'li kedilerde artan serum Ca konsantrasyonuna katkıda bulunabilir (Van

den Broek, 2023).

Geddes RF ve ark. yaptıkları çalışmada düşük protein, fosfat kısıtlı ve yüksek Ca:P oranlı klinik renal diyeti yerken hiperkalsemik hale gelen kedilerde, orta derecede protein, fosfat kısıtlı daha düşük Ca:P oranlı diyetine diyetine geçtikten sonra Ca konsantrasyonlarında önemli bir düşüş gözlediklerini bildirmişlerdir (R. F. Geddes ve ark., 2021). Benzer şekilde Tang PK ve ark. artan plazma Ca konsantrasyonlarına sahip kediler ile plazma Ca konsantrasyonları normal olan kedilerin karşılaştırıldığı çalışmalarında, 5 ila 37 haftalık diyet fosfat kısıtlamasından sonra kedilerin idrarda daha yüksek Ca atılımına sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca fosfat kısıtlı diyetten geçişten sonra Ca durumu "yukarı yönlü" olan kedilerde plazma kreatinin, SDMA, fosfat, FGF23 ve Ca konsantrasyonlarının zaman içinde arttığını belirlemişlerdir (Tang ve ark., 2021).

Sunulan çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan KBH'li kedilerin 0. gün Ca değerleri ile kontrol grubu arasında önemli bir fark yok iken, her iki grubun 15. ve 30. gün Ca değerleri kontrol grubuna göre rakamsal olarak yüksek, 45. ve 60. gün değerlerinin ise istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olmasının nedeni, yukarıdaki literatür bildirimlerinde bahsedildiği gibi diyet kaynaklı olması muhtemeldir.

Hipokalemi, KBH olan kedilerde yaygın bir bulgudur ve hastaların yaklaşık %20-30'unu etkiler (Elliott ve ark., 1992). En yaygın olarak IRIS II. evre ve III. evre KBH hastalarında görülür ve muhtemelen belirgin şekilde azalmış glomerüler filtrasyona bağlı olarak IRIS IV. evre KBH kedilerinde daha az görülür (Polzin, 2013). Sunulan çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan KBH'li kedilerin 0, 15, 30, 45 ve 60. gün K değerleri ile kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir

TCO₂ için referans aralığı yaklaşık 17 ila 23mmol/L'dir. TCO₂ 15 mmol/L'nin altına düştüğünde metabolik asidozu doğrulamak için kan gazı analizi yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni, TCO₂ için yanlış sonuçlar almanın çok yaygın olması ve

genellikle gerçekte olduğundan daha düşük görünmesidir (Polzin, 2011). Yapılan bir araştırmada hafif ila orta derecede KBH'li olan kedilerin genellikle asit-baz dengesini korudukları bildirilmiştir (Elliott, Syme, Reubens, ve ark., 2003). Hopper K ve ark, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören ve metabolik asidozu olan kedilerin %35'inde KBH olduğunu bildirmişlerdir (Hopper, 2017). Elliott J ve ark III. evre KBH'li kedilerin %10'undan daha azında metabolik asidoz oluştuğunu ve hastalık ilerleyene kadar asit-baz bozukluklarının plazma biyokimyasal kanıtını göstermediklerini, metabolik asidozun genellikle KBH'nin son döneminde geliştiğini ve metabolik asidozun KBH'nin ileri evrelerine ilerlemenin nedeninden çok ilerlemiş KBH'nin bir sonucu olduğunu bildirmişlerdir (Elliott, Syme, ve ark., 2003). Diğer taraftan metabolik asidozun kedilerde prognostik bir faktör olmadığı gösterilmiştir (King ve ark., 2007). Bu verilere dayanarak, klinik olarak stabil KBH olan kedilerin yalnızca küçük bir kısmının rutin alkalileştirme tedavisinden fayda görebileceği görülmektedir. Sunulan çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan KBH'li kedilerin 0, 15, 30, 45 ve 60. gün TCO₂ değerleri ile kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı dolayısıyla çalışmada kullanılan KBH'li kedilerde 60 günlük takip süresince metabolik asidoz gelişmediği belirlendi. Bunun da muhtemel nedeni, çalışmada kullanılan KBH'li kedilerin hastalığın son aşamasında olmamaları olabilir.

GFR azaldıkça SDMA düzeyi artmaktadır. Doğal olarak KBH gelişmiş 21 geriatrik laboratuvar kedisi üzerinde yapılan bir çalışmada SDMA, kreatinin yükselmesinden ortalama 17 ay önce, üst referans aralığının üzerine çıkmıştır. Tüm bu faktörler SDMA'yı GFR için yararlı bir belirteç yapar (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli, ve Jewell, 2014; Yerramilli ve ark., 2016). Serum kreatinin düzeyinin artması için GFR'deki azalmanın %75'in üzerinde olması gerekir. SDMA ise GFR'deki azalma %40 düzeyine ulaştığında yükselir (Relford ve ark., 2016). Hall JA ve ark.'nın yaptığı

bir çalışmada kedilerde KBH için serum SDMA konsantrasyonlarının %100 duyarlılığa ve %91 özgüllüğe sahip olduğu ve yüksek serum kreatinin konsantrasyonlarına sahip hiçbir kedinin normal serum SDMA konsantrasyonlarına sahip olmadığı belirlenmiştir (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli, ve Jewell, 2014). Sunulan çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin grubunun 0, 15, 30, 45 ve 60. gün SDMA değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Klasik tedavi uygulanan grupta günler arası kıyaslamada istatistiksel olarak önemli olmasa da SDMA düzeylerinde rakamsal bir artış şekillenirken, kurkumin uygulanan grupta ise tam tersine bir azalma olduğu ve bu azalmanın da istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. İstatistiksel olarak önemli olmasa da sadece rakamsal olarak benzer değişimlerin kreatinin düzeylerinde de olduğu belirlendi. Bu veriler, kurkukim uygulamasının özellikle 15. günden itibaren GFR hızında bir artışa neden olduğunu göstermektedir.

KBH olan köpek ve kedilerde proteinüri, glomerüler ve/veya tübüler lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Proteinüri, etkilenen kedilerde KBH'nin ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Lees ve ark., 2005). Sağlıkta ve hastalıkta, albümin köpeklerde ve kedilerde başlıca idrar proteindir. Dipstick tarama testinin albüminüri için özgüllüğü zayıftır (özellikle kedilerde) ve bu nedenle geleneksel dipstick pozitif proteinürinin, UPC veya türe özgü albüminüri testleri gibi daha spesifik bir takip testi ile doğrulanması tavsiye edilmektedir (Lyon ve ark., 2010). Chakrabarti ve ark kedilerde UPC'de 0,1'lik bir artışı, KBH ilerleme riskinde %24'lük bir artışla ilişkilendirmiş, proteinürinin kedi KBH'sinde ilerlemeyi öngördüğünü belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, stabil KBH'si olan kediler ile progresif KBH'si olan kedileri karşılaştırdıklarında, progresif gruptaki UPC oranının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (Chakrabarti ve ark., 2013b). Başka bir çalışmada da kedilerde proteinürinin azotemi gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Jepson ve ark., 2009). KBH'li 59 kedi üzerinde yürütülen bir araştırmada,

UPC'nin hem renal interstisyel fibrozis skoru hem de maksimum glomerüler hacmi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve 59 kediden 34'ünün proteinürik olduğu bildirilmiştir (Chakrabarti ve ark., 2013a). Kuwahara Y ve ark. yaptığı başka bir çalışmada, > 1 ay hayatta kalan KBH'si olan kediler ile <1 ay hayatta kalan KBH'si olan kediler karşılaştırıldığında, UPC oranının <1 ay hayatta kalan grupta önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (Kuwahara ve ark., 2006).

Sunulan çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin grubunun 0. gün UPC değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Klasik tedavi uygulanan grupta günler arası kıyaslamada önemli bir fark yokken, bu günlerin kontrol grubuna göre de istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Kurkumin grubunda ise UPC'nin günler arası karşılaştırmasında önemli düzeyde bir düşüş şekillendiği belirlendi. Ayrıca Kurkumin grubunun 30, 45 ve 60. gün UPC düzeyleri ile kontrol grubu arasında da bir fark olmadığı belirlendi. Bu veriler, Kurkumin uygulamasının III. evre KBH'li kedilerde proteinüri üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Stabil kan kreatinin konsantrasyonu ve azalan UPC'nin iyi yanıt, seri olarak artan kreatinin konsantrasyonları ve/veya artan idrar protein/kreatinin oranının hastalık ilerliyor şeklinde yorumlanabileceği belirtilmektedir.(Chakrabarti ve ark. , 2012) Dolayısıyla sunulan çalışmada kurkumin uygulanan grubun tedaviye daha iyi yanıt verdiği söylenebilir.

Kedilerde klinik olarak KBH, genellikle uyumlu klinik belirtiler, azotemi ve uygun olmayan USG kombinasyonuna bağlı olarak geç bir aşamada teşhis edilir (Paepe, Surgery, ve ark., 2013). İzostenüri (SG 1.007-1.015), nefronların %67'si işlevini yitirdiğinde gelişir (Elliott ve ark., 2017; SJ Ettinger, 2017). SG'deki azalma (<1.035) genellikle azotemiden önce gelir ve her ne kadar KBH'li kedilerde idrar konsantrasyon yeteneği bazen bozulmasa da (Paepe, Surgery, ve ark., 2013), KBH'nin önemli bir erken

göstergesidir (Cannon, 2016). Williams ve ark. kedilerde KBH için idrar biyobelirteçlerini değerlendikleri bir çalışmada idrar SG'sinin, azotemik KBH'li kedilerde sağlıklılara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirlemişlerdir (Williams ve Archer, 2016).

Sunulan çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin grubunun 0, 15, 30, 45 ve 60. gün idrar SG değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu belirlendi. Klasik tedavi uygulanan grupta ve kurkumin uygulanan grupta günler arası kıyaslamada önemli bir fark yokken, rakamsal bir artış şekillendiği ve bu rakamsal artışın kurkumin uygulanan grupta daha çok olduğu belirlendi. Bu veriler, kurkumin uygulamasının III. evre KBH'li kedilerde idrar SG'si üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, antioksidanların söndürme kapasitesini aştığında ortaya çıkar. ROS birikimi, proteinler, karbonhidratlar, lipidler ve DNA gibi biyomoleküllerin doğrudan oksidasyonuna ve ardından sinyal iletim yollarının bozulmasına ve hücre işlev bozukluğuna ve nihayetinde hücre ölümüne yol açabilmektedir (Halliwell ve ark., 2004). Böbrek hastalıklarında oksidatif stresin oluşum nedenleri arasında nefronların hiperfiltrasyonu ve hiperfonksiyonu, hiperfosfatemi, üremik toksinler, yaşlanma, proteinüri, inflamasyon, anemi, hipoksi ve RAAS aktivasyonu yer almaktadır (Gyurászová ve ark., 2020). Oksidatif stres, böbrek hastalığının ilerlemesine ve ardından böbrek fonksiyonunun kaybına büyük ölçüde katkıda bulunur (Himmelfarb, 2005).

Oksidatif stresin insanlarda ve KBH'in deneysel modellerinde artışı gözlenmiştir (Palm ve Nordquist, 2011). Kedilerde farklı parametrelerin kullanılarak oksidatif stresin değerlendirildiği çalışmalarda KBH'de oksidatif stres geliştiği belirlenmiştir (Katayama ve ark., 2020; Krofič Žel ve ark., 2014; Whitehouse ve ark., 2017). Bu çalışmada da hem

klasik tedavi hem de kurkumin tedavisi uygulanan III. evre KBH'li kedilerin 0. gün TAS düzeylerinin kontrol grubundan önemli düzeyde düşük, TOS düzeylerinin ise önemli düzeyde yüksek olması, oksidatif stres geliştiğini göstermektedir. Yukarıdaki literatür bildirimlerinin ve bu çalışmanın verileri aksine, Krofíc Zel M ve ark. ise yaptıkları araştırmada, KBH'li kedilerde plazma total antioksidan kapasitesinde anlamlı bir fark görülmediğini, bu nedenle KBH'li kedilerde sistemik antioksidan savunma sistemlerinin tükenmemiş olabileceğini belirtmişlerdir (Krofič Žel ve ark., 2014).

Kedilerde yapılan deneysel çalışmalar, iskeminin tubulointerstisyel fibrozu, inflamasyonu ve tübüler atrofiyi tetiklediğini göstermektedir. Hipoksi, sırasıyla AKI'den KBH'ye geçiş ve KBH'nin ilerlemesi bağlamında kronik böbrek iltihabını ve fibrozu hem başlatabilir hem de devam ettirebilir. Hipoksinin neden olduğu böbrek fibrozunun altında yatan moleküler mekanizmaları hedef alan terapilerin, kedilerde KBH'yi ilerlemeyi yavaşlatabileceği veya KBH gelişimini önleyebileceği önerilmiştir (Spencer ve ark., 2021b).

İnsanlarda yapılmış bir derleme araştırmada, kurkuminin oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyon üzerine etkileri değerlendirilmiş; oksidatif stresi ve mitokondriyal disfonksiyonu engellediği belirlenmiştir (Sathyabhama ve ark., 2022). Aynı derleme çalışmada kurkuminin bu etkisini gerçekleştirme mekanizmasının tam olarak anlaşılamadığı ve kompleks olduğu belirtilmiştir. Benzer veriler, yine insanlarda konu ile ilgili yapılmış sistematik derleme ve meta analiz tarzı araştırmalarda da elde edilmiştir (Sahebkar ve ark., 2015). İnsanlarda kanserli hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada kurkumin uygulamasının oksidatif stresi düzenlediği belirlenmiştir (Gabr ve ark., 2022). Yine insanlarda yapılan bir araştırmada bir haftalık oral kurkumin uygulamanın egzersizin neden olduğu oksidatif stres üzerine olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır (Roohi ve ark., 2017). Hayvanlarda kurkuminin oksidatif stres

üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların neredeyse tamamı laboratuvar hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Şöyle ki; ratlarda yapılmış bir araştırmada kurkumin uygulamasının gıda kaynaklı oksidatif stres üzerine etkili olduğu (Maithili ve ark., 2015) ayrıca kurkumin uygulamasının deneysel diyabetik kardiyomyopati oluşturulmuş ratlarda şekillenen oksidatif stresi düzenleyici etkisi olduğu belirlenmiştir (Ren ve ark., 2020). Yine ratlar üzerinde yürütülmüş bir çalışmada sisplatinin neden olduğu deneysel nefrotoksisitede oluşan oksidatif stres üzerine kurkumin uygulamasının oksidatif stresi azalttığı belirlenmiştir (Kuhad ve ark., 2007). Zhao YH ve ark. renal hasar oluşturdukları rat modelinde kurkuminin, oksidatif stresi azaltarak dolaylı bir antioksidan etkisi olduğunu değerlendirmişlerdir (Zhao ve ark., 2021).Yapılan literatür taramasında kedilerde böbrek hastalıkları veya başka bir hastalıkta oluşan oksidatif stres üzerine kurkumin uygulamasının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle ilk olan bu çalışmada kurkumin uygulanan grupta özellikle 45. günden itibaren TAS düzeyindeki, 60. günde ise TOS değerindeki değişimler, kurkumin uygulanan III. evre KBH'li kedilerde gelişen oksidatif stresi engellediğini göstermektedir. Benzer bulgular TAS için klasik tedavi grubunda da varken, TOS değerinde 60. günde bile kontrol grubuna kıyasla yükseklik olduğu belirlenmiştir.

Kedilerde KBH'nin ayırt edici özelliği, kronik tubulointerstisyel nefrit ve inflamasyon, renal fibrozun ilerlemesine katkıda bulunur (Habenicht ve ark., 2013). İnflamasyon, esas olarak doğal immün yanıt sisteminin hücrelerinin dahil olduğu sitokinler, akut faz proteinleri ve adezyon molekülleri dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin artmasıyla karakterize edilir. Artan proinflamatuvar sitokin üretimi ve oksidatif stresin yanı sıra metabolik asidoz, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar, intestinal disbiyoz ve değişmiş adipoz doku metabolizması dahil olmak üzere birçok faktör KBH'de kronik inflamasyon duruma katkıda bulunmaktadır (Mihai ve ark., 2018). Mc Leland ve

ark. yaptıkları çalışmada IRIS I. evre ve II. evre ile kıyaslandığında IRIS III. evre olan kedilerin böbreklerinde önemli ölçüde daha az normal parankim dokusu kaldığını, intertisyel inflamasyonun ise önceki KBH evrelerinden daha fazla ama evre IV kedilere göre daha az olduğunu belirlemişlerdir (McLeland ve ark., 2014). Tubulointerstisyel fibrozis, birçok ilerleyici böbrek hastalığının ortak bir özelliğidir ve geri dönüşümsüz böbrek fonksiyon kaybına yol açan ana belirleyicidir. NF- κ B sinyalinin aktivasyonu, renal fibrozisin anahtar bir bileşenidir. Bu çalışmada da hem klasik tedavi hem de kurkumin tedavisi uygulanan grupta bulunan III. evre KBH'li kedilerin 0. gün NF- κ B düzeylerinin kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş olup, bu durum NF- κ B aktivasyonunu göstermektedir. Renal fibrozisin ilerlemesini önlemek için NF- κ B inhibisyonunu hedefleyen stratejinin önemli olduğu ileri sürülmektedir (Tamada ve ark., 2006).

Kurkumin, NF- κ B 'yi baskılar ve oksidatif stres ve inflamasyonun azalmasına yol açtığı için antioksidan ve antiinflamatuvar bir ajan olarak bilinmektedir (Jovičić ve ark., 2017.) Çalışmalar kurkuminin anti-inflamatuvar etkisini, inflamatuvar sitokinlerin, transkripsiyon faktörlerinin ve pro-inflamatuvar enzimlerin aşağı regülasyonu ile aracılık ettiğini göstermiştir (Aggarwal ve ark., 2009.; Mollazadeh ve ark., 2019). Kurkumin, birkaç yolak üzerinde hareket ederek inflamatuvar belirteçleri azaltır. İnhibitör faktör I-kappa B kinazın fosforilasyonunu bloke ederek NF- κ B'nin aktivasyonunu baskılar. Kurkumin, Lipoksijenaz (LOX) üretimini azaltır. LOX ise Lökotrien-4 (LTE-4) seviyelerini yükseltir. Kurkumin, NF- κ B aktivasyonunu baskılar; öte yandan, NF- κ B aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olarak akut faz proteininin üretimini artırır. NF- κ B ayrıca iNOS üretimini artırarak nitrit oksit (NO) seviyesini de yükseltir. NO, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'nü artırır. NF- κ B ayrıca COX-2 seviyesini de artırır. COX-2, Prostaglandin E2 (PGE2) seviyesini yükseltir. LTE-4 ve

PGE2'nin her ikisi de çoklu doymamış yağ asitlerinin metabolitleridir ve iltihaplanmayı artırmada anahtar rol oynarlar. Bu yollar, kurkuminin çeşitli mekanizmalar yoluyla inflamatuvar belirteçleri azalttığını göstermektedir (Heidari ve ark., 2023).

Ferguson ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde kurkuminin anti-inflamatuvar etkilerine dair kanıt sağladığı bildirilmiştir (Ferguson ve ark., 2021). Alvarenga L ve ark. hemodiyalize giren KBH'li insanlar üzerinde yürüttükleri ve kurkumin takviyesinin inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin plazma seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında TNF- α plazma seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı ve kurkuminin anti-inflamatuvar bir etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir (Alvarenga ve ark., 2022). Alvarenga L ve ark yaptığı başka bir çalışmada da hemodiyalize giren KBH'li insanlarda kurkumin takviyesinin NF- κ B'yi inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Alvarenga ve ark., 2020).

Kurkuminin etkilerinin araştırıldığı hayvan modeli çalışmalarında artritli ratlar üzerinde yürütülen bir çalışmada kurkuminin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Rinkunaite ve ark., 2021). Abd-Elrazek A ve ark. ratlarda yaptığı bir çalışmada renal inflamatuvar belirteç interlökin-1 beta (IL-1 β) , PGE2, NO içerikleri, Bax\Bcl 2 oranı ve a NF- κ B aktivasyonu hem kurkumin hem de propolis tarafından büyük ölçüde azaltılmış olmasına rağmen, septik farenin böbrek dokusunda sadece kurkumin ön tedavisinin NF- κ B aktivasyonunu zayıflattığı ve septik farelere kurkumin veya propolis ön tedavisinin farelerin böbreklerini oksidasyon, inflamasyon ve apoptoz durumuna karşı korusa da, kurkumin ön tedavisinin sepsis indüksiyonundan sonra farelerin böbreğini korumada daha üstün olduğunu belirlemişlerdir (Abd-Elrazek ve ark., 2020). Yapılan literatür taramasında kedilerde böbrek hastalıkları veya başka bir hastalıkta oluşan inflamasyon üzerine kurkumin uygulamasının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle ilk olan bu çalışmada klasik tedavi uygulanan grupta NF- κ B

düzeyleri iki aylık bir takip süreci içerisinde istatistiksel olarak önemli olmasada rakamsal olarak bir artış eğilimindeyken, kurkumin uygulanan grupta NF- κ B düzeyleri iki aylık bir takip süreci içerisinde sürekli bir azalma meylinde olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 30. günden itibaren istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bu veriler, yukarıdaki literatür bildirimleri ile de uyumlu olarak kurkuminin NF- κ B inhibisyonuna neden olduğunu göstermektedir.

Çok hücreli canlılarda hücre bölünmesi şeklinde artan hücre sayısı, apoptoz olarak adlandırılan fazla hücrelerin ölümüyle dengelenmeye çalışılır (A Yıldırım, 2007). Apoptoz; gelişme, dokularda hücre sayılarının dengelenmesi ve yaşlılık gibi hemostatik bir dengenin sağlanması adına fizyolojik olarak şekillenebildiği gibi hücreler hastalıklar veya zararlı etkenler tarafından zarara uğradığında veya immun reaksiyonlarda koruyucu bir mekanizma olarak da şekillenebilmektedir (Elmore, 2007). Apoptozisin belirlenmesinde ise hemotoksilen eosin boyama, Giemsa boyama, Floresan mikroskopi, Elektronmikroskopi, Faz kontrast mikroskopi, Anneksin V yöntemi, Tunel yöntemi, M30 yöntemi, Caspase-3 yöntemi, Agaroz jel elektroforezi, Western blotting, Flow sitometri ve ELISA gibi yöntemler kullanılmaktadır (Özay Güleş ve Eren, 2008).

KBH sırasında, tübüler hücrelerin apoptoz yoluyla tükenmesi, kademeli olarak artarak tübüler atrofiye ve KBH'nin ilerlemesiyle ilişkili renal fibrozise katkıda bulunmaktadır (Priante ve ark., 2019). Bu çalışmada hem klasik tedavi hem de kurkumin tedavisi uygulanan grupta bulunan III. Evre KBH'li kedilerin 0. gün Caspase-3 düzeylerinin kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiş olup, bu durum tarafımızca KBH'li kedilerin böbrek dokusunda apoptoz geliştiğinin bir ispatı olarak değerlendirilmiştir.

Caspase-3, hücre apoptozundan sorumlu enzimdir. Bu nedenle, caspase-3 ekspresyonunun inhibisyonu ile apoptozun neden olduğu hücre hasarının önlenileceği

belirtilmektedir. Kurkuminin anti-inflamatuar etkisinin yanı sıra anti-apoptotik bir etkisi de gözlenmiştir (Rapa ve ark., 2019). Bu durum yapılan değişik çalışmalarla da desteklenmiştir. Di Tu Q ve ark. apoptoza aracılık eden, altta yatan mekanizmayı keşfetmeyi amaçladıkları çalışmada deneysel Pasif Heymann Nefriti oluşturulan ratlarda, kurkuminin Bcl-2 ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek ve Bax ve caspase-3'ün protein ekspresyon seviyelerini düşürerek böbrek dokularında apoptoz seviyesini azalttığını belirlemişlerdir (Di Tu ve ark., 2020). Diğer bir çalışmada Abd-Elhakim YM ve ark. ratlarda yapmış olduğu araştırmada caspase-3 seviyesinin, kontrol grubuna göre sodyum salisilat enjekte edilen ratlarda %87,51 oranında önemli ölçüde arttığını, bununla birlikte, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 15 günlük sodyum salisilat enjeksiyonu, antiapoptotik protein Bcl-2'de önemli bir azalma (%59,86) ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Kurkumin+ sodyum salisilat grubunda, apoptotik protein Caspase-3'ün sodyum salisilat kaynaklı ekspresyonu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %49.07'ye düştüğü ve Bcl-2 seviyesindeki sodyum salisilat kaynaklı düşüş, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Kurkumin+ sodyum salisilat ile tedavi edilen grupta %36.81'e geri getirildiği bildirilmiştir (Abd-Elhakim ve ark., 2021). Topcu-Tarlacalisir Y ve ark. renal tübüler epitel hücre apoptozunu, aktif caspase-3 immünoaktivitesi kullanılarak değerlendirdikleri çalışmalarında sisplatin tedavisinin, ratların renal tübüler hücrelerinde apoptoza neden olduğu ve aktif caspase-3 pozitif hücre sayısını önemli ölçüde artırdığı, oral kurkumin tedavisinin renal epitel hücre apoptozunu bloke ettiği ve aktif caspase-3 pozitif hücrelerin sayısının azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca, sisplatine maruz kalan ratların böbreğinde oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA düzeylerinin yükseldiğini, kurkumin tedavisi gören ratların MDA düzeylerinde ise belirgin bir düşüşe neden olduğunu ve kurkuminin antioksidan etkisini doğruladığını bildirmişlerdir (Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2016). Yine Kim KS ve ark. kurkuminin ratlarda kadmiyum

kaynaklı nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkisini göstermiştir. Kurkuminin bu etkiyi uyguladığı mekanizma, apoptoz yoluyla ve proksimal tübüler hücre hasarının inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada kurkuminin böbrekte kadmiyum kaynaklı apoptoza karşı koruma sağladığı ve kadmiyum kaynaklı nefrotoksisiteye karşı koruyucu bir tedavinin geliştirilmesi için uygun olabileceği sonucu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2018). Kurkuminin laboratuvar hayvanları haricinde başka hayvan türlerinde anti-apoptotik etkilerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamakla beraber, sunulan bu çalışmada klasik tedavi uygulanan III. evre KBH'li kedilerde Caspase-3 düzeyinin 0. gün değerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu, 60 günlük takip süresince kontrol grubuna göre yüksekliğin devam ettiği belirlenirken, kurkumin uygulanan III. Evre KBH'li kedilerde Caspase-3 düzeyinin 0. gün değerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olmasına rağmen, 60 günlük takip sürecinde Caspase-3 düzeyinin giderek azaldığı ve 45. günden itibaren ise kontrol grubu ile fark olmayacak düzeye indiği belirlenmiş olup, bu sonuçlar KBH III. evre kedilerde kurkumin uygulamasının apoptozu azalttığını/engellediğini göstermektedir.

Sunulan çalışmadan elde edilen veriler, III. evre KBH'li kedilerde klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO olarak verilen kurkumin uygulamasının renoprotektif etki gösterdiğini ve bu etkisini de oksidatif stresi engelleyerek, anti-inflamatuar ve antiapoptotik etkileriyle yaptığını ortaya çıkardı. 2 aylık bir tedavi süreci içerisinde kurkumin uygulanan grupta sistolik basıncın 0. gün değerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekken tedavi süresince rakamsal da olsa bir azalma şekillenmesi, hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta 0. gün kreatinin düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekken, tedavi süresince klasik tedavi grubunda rakamsal bir artış varken, kurkumin uygulanan grupta özellikle 60. günde rakamsal bir azalmanın olması, hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan

grupta 0. gün fosfor düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksekken, tedavi süresince klasik tedavi grubunda rakamsal bir artış varken, kurkumin uygulanan grupta rakamsal bir azalmanın olması, hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta 0. gün SDMA düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksekken, tedavi süresince klasik tedavi grubunda rakamsal bir artış varken, kurkumin uygulanan grupta önemli düzeyde bir azalmanın olması, hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta 0. gün idrar UPC düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksekken, tedavi süresince klasik tedavi grubunda sadece 60. günde rakamsal bir azalış varken, kurkumin uygulanan grupta (30. günden itibaren kontrol grubuyla önemli bir fark olmayacak şekilde) önemli düzeyde bir azalmanın olması, hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta 0. gün idrar SG düzeylerinin kontrol grubuna göre düşükken, hem klasik tedavi hem de kurkumin uygulanan grupta rakamsal bir artış varken, bu artışın kurkumin uygulanan grupta daha fazla olması, tarafımızca kurkuminin renoprotektif etkilerinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Kurkumin kullanımının yan etkilerinin değerlendirildiği ve kediler üzerinde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamakla beraber, insanlarda yapılmış klinik çalışmalarda önemli bir kurkumin toksisitesi olmadığı bulunmuştur (Goel ve ark., 2007). Diğer taraftan kurkuminin olası yan etkilerinin kullanılan dozla alakalı olduğu, 3 ay süre ile günlük 8 gr'a kadar kullanımın tolere edilebileceği belirtilirken (Fadus ve ark. , 2017), diğer bir çalışmada kurkumin'in günde 12 gr'a kadar yüksek dozlarda tolere edilebileceği belirtilmiştir (Goel ve ark., 2007). Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda ise kurkumin alımıyla ilgili yan etkilerin çoğunun günde 4 gr'dan fazla miktarlarda meydana geldiği bulunmuştur. Doz aşımından kaynaklı ve yaygın olarak karşılaşılan yan etkilerin ise, ishal, konstipasyon, reflü, abdominal şişkinlik ve ağrı gibi gastrointestinal düzensizlikler (Irving ve ark., 2013; Sharma ve ark., 2004), in-vitro olarak sperm motilitesinin

inhibisyonu, hepsidin sentezinin inhibisyonu, demir şelasyonu, karaciğer enzimlerinde geçici bir artış, trombosit agregasyonunun supresyonu, ürtiker ve kontak dermatit olduğu belirtilmektedir (Carroll ark., 2011; Garcea ve ark., 2004; Irving ve ark., 2011, 2013; Naz ve Lough, 2014; Sharma ve ark., 2004) . Sunulan çalışmada kullanılan doz, belirtilen dozların zaten çok altında olup, yine de 2 aylık takip süreci içerisinde yukarıda belirtilen yan etkileri işaret edebilecek herhangi bir klinik bulguya rastlanılmamıştır. Ancak konu ile ilgili kapsamlı araştırmaların da yapılması, yadsınamaz bir gerçektir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. III. Evre KBH'li kedilerde klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi/günde iki kere, PO olarak kurkumin kullanımının, azalan TAS düzeyinde (45. günde kontrol grubu ile istatistiksel bir fark olmayacak şekilde) kullanım süresince giderek bir artışa; artan TOS düzeyinde ise (45. günde kontrol grubu ile istatistiksel bir fark olmayacak şekilde) azalışa neden olduğu belirlendi. Dolayısıyla klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO, kurkumin kullanımının III. evre KBH'li kedilerde oluşan oksidatif stresi azalttığı ve 45. günden itibaren ise engellediği sonucuna varıldı.

2. III. evre KBH'li kedilerde klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO olarak kurkumin kullanımının, başlangıçta kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olan NF- κ B düzeyinde (30. günde kontrol grubu ile istatistiksel bir fark olmayacak şekilde) kullanım süresince giderek bir azalmaya neden olduğu belirlendi. Dolayısıyla klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO, kurkumin kullanımının III. evre KBH'li kedilerde oluşan inflamasyonda, NF- κ B inhibisyonu yoluyla antiinflamatorik etki gösterdiği sonucuna varıldı.

3. III. evre KBH'li kedilerde klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO olarak kurkumin kullanımının, başlangıçta kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olan Kaspaz-3 düzeyinde (45. günde kontrol grubu ile istatistiksel bir fark olmayacak şekilde) kullanım süresince giderek bir azalmaya neden olduğu belirlendi. Dolayısıyla klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO, kurkumin kullanımının III. evre KBH'li kedilerde oluşan apoptozda, Kaspaz-3 inhibisyonu yoluyla antiapoptotik etki gösterdiği sonucuna varıldı.

4. Klasik tedaviye ilave olarak 40 mg/kedi günde iki kere, PO olarak kurkumin uygulamasının III. evre KBH'li kedilerde oksidatif stresi engelleyerek, anti-inflamatuar ve antiapoptotik etki göstererek renoprotektif etki gösterdiği sonucuna varıldı.

5. Kurkuminin etkilerinin daha kapsamlı değerlendirilebilmesi için KBH'nin farklı evrelerine sahip kedilerde kurkuminin farkı sürelerde ve dozlarda kullanılarak etkilerinin araştırılması gerektiği önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- A Yıldırım, F. B. (2007). *Apoptozis (Programlı Hücre ölümü) Moleküler Biyoloji*. Nobel Yayın.
- Abd-Elhakim, Y. M., Moselhy, A. A. A., Aldhahrani, A., Beheiry, R. R., Mohamed, W. A. M., Soliman, M. M., Saffaf, B. A., & El Deib, M. M. (2021). Protective Effect of Curcumin against Sodium Salicylate-Induced Oxidative Kidney Damage, Nuclear Factor-Kappa Dysregulation, and Apoptotic Consequences in Rats. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6), 826–826.
- Abd-Elrazek, A., Mahmoud, S., & Abd ElMoneim, A. (2020). The comparison between curcumin and propolis against sepsis-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in kidney of adult male rat. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020 6:1, 6(1), 1–13.
- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2020). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal Of Japanese Association Of Veterinary Nephrology and Urology*, 12(1), 30–49.
- Ackley, C. D., Yamamoto, J. K., Levy, N., Pedersen, N. C., & Cooper¹, M. D. (1990). Immunologic abnormalities in pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Virology*, 64(11), 5652–5655.
- Aggarwal, B., & Sciences, B. S.-T. in pharmacological. (2009). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(2), 85–94.
- Alvarenga, L., Cardozo, L. F. M. F., Da Cruz, B. O., Paiva, B. R., Fouque, D., & Mafra, D. (2022). Curcumin supplementation improves oxidative stress and inflammation biomarkers in patients undergoing hemodialysis: a secondary analysis of a

- randomized controlled trial. *International Urology and Nephrology*, 54(10), Online ahead of print.
- Alvarenga, L., Salarolli, R., Cardozo, L. F. M. F., Santos, R. S., de Brito, J. S., Kemp, J. A., Reis, D., de Paiva, B. R., Stenvinkel, P., Lindholm, B., Fouque, D., & Mafra, D. (2020). Impact of curcumin supplementation on expression of inflammatory transcription factors in hemodialysis patients: A pilot randomized, double-blind, controlled study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(12), 3594–3600.
- Ambrosio, M. B., Hennig, M. M., Nascimento, H. H. L., Santos, A. dos, Flores, M. M., Figuera, R. A., Irigoyen, L. F., & Kommers, G. D. (2020). Non-Renal Lesions of Uraemia in Domestic Cats. *Journal of Comparative Pathology*, 180, 105–114.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818.
- Antony, S, Kuttan R, & Kuttan G (1999). Immunomodulatory Activity of Curcumin. *A Journal of Molecular and Cellular Immunology*, 28, 291-303.
- Ashraf, K., Mujeeb, M., Ahmad, A., Ahmad, N., & Amir, M. (2015). Determination of Curcuminoids in *Curcuma longa* Linn. by UPLC/Q-TOF–MS: An Application in Turmeric Cultivation. *Journal of Chromatographic Science*, 53(8), 1346–1352.
- Balsa, I. M., & Palm, C. (2022). Laparoscopic Renal Biopsy. *Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy*, 226–232.
- Bampidis, V., Azimonti, G., De, M., Bastos, L., Christensen, H., Dusemund, B., Kouba, M., Durjava, K., L Opez-Alonso, M., L Opez Puente, S., Marcon, F., Mayo, B., Pechov, A., Petkova, M., Ramos, F., Sanz, Y., Villa, R. E., Woutersen, R., Chesson, A., ... Gregoret, L. (2019). Assessment of the application for renewal of authorisation of Lantharenol® (lanthanum carbonate octahydrate) for cats. *EFSA*

Journal, 17(1), e05542.

- Banzato, T., Bonsembiante, F., Aresu, L., & Zotti, A. (2017). Relationship of diagnostic accuracy of renal cortical echogenicity with renal histopathology in dogs and cats, a quantitative study. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 1–8.
- Barber, P., Rawlings, J., ... P. M.-J. of S. A., & 1999, U. (1999). Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *Wiley Online Library*, 40(2), 62–70.
- Bartges, J. W. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(4), 669–692.
- Bartges J. (2010). nephrology and urology of small animals. In *Nephrology and Urology of Small Animals*.
- Baxter, K. J., Levy, J. K., Edinboro, C. H., Vaden, S. L., & Tompkins, M. B. (2012). Renal Disease in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 238–243.
- Bennington, J., Lankford, S., Magalhaes, R. S., Shankle, D., Fanning, J., Kartini, C., Suparto, I., Kusumawardhani, W., Putra, M. A. R., Mariya, S., Badlani, G., & Williams, J. K. (2021). Chemokine Therapy in Cats With Experimental Renal Fibrosis and in a Kidney Disease Pilot Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 8.
- Benson, K. K., Quimby, J. M., Shropshire, S. B., Summers, S. C., & Dowers, K. L. (2021). Evaluation of platelet function in cats with and without kidney disease: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(8), 715–721.
- Bijsmans, E., Jepson, R., YuMei, C., Syme, H., & Elliott, J. (2017). Changes in systolic blood pressure over time in healthy cats and cats with chronic kidney disease. *European Journal of Companion Animal Practice*, 27(1), 34–42.
- Bijsmans, E. S., Jepson, R. E., Syme, H. M., Elliott, J., & Niessen, S. J. M. (2016).

- Psychometric Validation of a General Health Quality of Life Tool for Cats Used to Compare Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 183–191.
- Block, G., Wheeler, D., ... M. P.-J. of the, & 2012, U. (2012). Effects of phosphate binders in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(8), 1407–1415.
- Borkar, P., Yadav, V., Tiwari, R. R., & Samarth, R. M. (2022). A systematic review of potential candidates of herbal medicine in treatment of chronic kidney disease. *Phytomedicine Plus*, 2(4), 100361.
- Boroumand, N., Samarghandian, S., & Hashemy, S. I. (2018). Immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant effects of curcumin. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 7(4), 211–219.
- Bragato, N., Borges, N. C., & Fioravanti, M. C. S. (2017). B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Research Communications 2017 41:4*, 41(4), 307–315.
- Breshears, M. A., & Confer, A. W. (2017). The Urinary System. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 617.
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 53(2), 309–326.
- Brown, C. A., Munday, J. S., Mathur, S., & Brown, S. A. (2005). Hypertensive encephalopathy in cats with reduced renal function. *Veterinary Pathology*, 42(5), 642–649.
- Brown, C. A., Rissi, D. R., Dickerson, V. M., Davis, A. M., Brown, S. A., & Schmiedt, C. W. (2019). Chronic Renal Changes After a Single Ischemic Event in an

- Experimental Model of Feline Chronic Kidney Disease. *Veterinary Pathology*, 56(4), 536–543.
- Brown, S. (2023). *IRIS Kidney - Education - Hypertension*. <http://iris-kidney.com/education/education/hypertension.html> 10 Nisan 2023
- Busch, J., Heilmann, R. M., Vahlenkamp, T. W., & Sieg, M. (2021). Seroprevalence of Infection with Feline Morbilliviruses Is Associated with FLUTD and Increased Blood Creatinine Concentrations in Domestic Cats. *Viruses* 2021, Vol. 13, Page 578, 13(4), 578.
- Butani, L., Polinsky, M. S., Kaiser, B. A., & Baluarte, H. J. (2002). Dietary protein intake significantly affects the serum creatinine concentration [1]. *Kidney International*, 61(5), 1907.
- Buturović-Ponikvar, J., & Višnar-Perovič, A. (2003). Ultrasonography in chronic renal failure. *European Journal of Radiology*, 46(2), 115–122.
- Caney, S. (2016). Management and treatment of chronic kidney disease in cats. *In Practice*, 38, 10–13.
- Cannon, M. (2016). Diagnosis and investigation of chronic kidney disease in cats. *In Practice*, 38, 2–9.
- Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., Kakarala, M., Carpenter, P. M., McLaren, C., Meyskens, F. L., & Brenner, D. E. (2011). Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 4(3), 354–364. 0.1158/1940
- Cavanagh, A. A., Sullivan, L. A., & Hansen, B. D. (2016). Retrospective evaluation of fluid overload and relationship to outcome in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(4), 578–586.
- Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A., & Elliott, J. (2013a). Histomorphometry of

- feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Veterinary Pathology*, 50(1), 147–155.
- Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A., & Elliott, J. (2013b). *Histomorphometry of Feline Chronic Kidney Disease and Correlation With Markers of Renal Dysfunction*. 50(1), 147–155.
- Chakrabarti, S., Syme, H. M., & Elliott, J. (2012). Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 275–281.
- Chalhoub, S., Langston, C. E., & Eatroff, A. (2011). Anemia of renal disease: What it is, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 13(9), 629–640.
- Chalhoub, S., Langston, C. E., & Farrelly, J. (2012). The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in Anemia of Chronic Kidney Disease in Cats: 25 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 363–369.
- Chew, D. J. (2015). *Chronic Kidney Disease (CKD) in Dogs & Cats-Staging and Management Strategies*.
- Chew, D. J., Dibartola, S. P., & Schenck, P. (2010). Canine Feline Nephrology and Urology, 2nd Edition. In *Elsevier*.
- Choi, E. J., Ortega, V., & Aguilar, H. C. (2020). Feline Morbillivirus, a New Paramyxovirus Possibly Associated with Feline Kidney Disease. *Viruses* 2020, Vol. 12, Page 501, 12(5), 501.
- Chopra, S., Baby, C., & Jacob, J. J. (2011). Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(Suppl4), S281.
- christian F. schrey. (2017). *Handbook of Symptoms in Dogs and Cats Assessing Common Illnesses by Differential Diagnosis*. 5m Publishing.
- Cole, L. P., Mantis, P., & Humm, K. (2018). *Ultrasonographic findings in cats with acute*

- kidney injury: a retrospective study*. 21(6), 475–480.
- Conroy, M., Brodbelt, D. C., O'Neill, D., Chang, Y. M., & Elliott, J. (2019). Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass™ study. *Veterinary Record*, 184(17), 526–526.
- Cosola, C., Sabatino, A., Di Bari, I., Fiaccadori, E., & Gesualdo, L. (2018). Nutrients, Nutraceuticals, and Xenobiotics Affecting Renal Health. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 808, 10(7), 808.
- Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., Brown, S., Langston, C., & van Dongen, A. M. (2016). Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 995–1013.
- Cowgill, L., Polzin, D., ... J. E.-V. C., & 2016, U. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 996–1013.
- Crispin, S. M., & Mould, J. R. B. (2001). Systemic hypertensive disease and the feline fundus. *Veterinary Ophthalmology*, 4(2), 131–140.
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2018). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2018 34:6, 34(6), 975–991.
- Deltombe, O., Van Biesen, W., Glorieux, G., Massy, Z., Dhondt, A., & Elloot, S. (2015). Exploring Protein Binding of Uremic Toxins in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease and during Hemodialysis. *Toxins* 2015, Vol. 7, Pages 3933-3946, 7(10), 3933–3946.
- Di Tu, Q., Jin, J., Hu, X., Ren, Y., Zhao, L., & He, Q. (2020). Curcumin Improves the Renal Autophagy in Rat Experimental Membranous Nephropathy via Regulating the

- PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 Signaling Pathways. *BioMed Research International*, 2020.
- Elliott, J., Grauer, G. F., & Westropp, J. L. (2017). BSAVA manual of Canine and Feline Nephrology and Urology- 3 edition. *Bsava*, 263–277.
- Elliott, J., Practice, P. B.-J. of S. A., & 1998, U. (1992). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Wiley Online Library*, 39(2), 78–85.
- Elliott, J., Rawlings, J., ... P. M.-J. of S. A., & 2000, U. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Wiley Online Library*, 41(6), 235–242.
- Elliott, J., Syme, H., ... E. R.-J. of S. A., & 2003, U. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Wiley Online Library*, 44(2), 65–70.
- Elliott, J., Syme, H. M., Reubens, E., & Markwell, P. J. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 44(2), 65–70.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516.
- Epstein, J., Sanderson, I. R., & MacDonald, T. T. (2010). Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *British Journal of Nutrition*, 103(11), 1545–1557.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status.

- Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
- Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M. A., Chin, D., Wagner, A. E., & Rimbach, G. (2012). Curcumin—From Molecule to Biological Function. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(22), 5308–5332.
- Espi, M., Koppe, L., Fouque, D., & Thaumat, O. (2020). Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins*, 12(5).
- Ettinger, S. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier.
- Fadus, M., Lau, C., Bikhchandani, J., And, H. L.-J. of traditional, & 2017, U. (2017). Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional Complementary Medicine*, 7(3), 2339–2346.
- Ferguson, J., Abbott, K., Reviews, M. G.-N., & 2021, U. (2021). Anti-inflammatory effects of oral supplementation with curcumin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 79(9), 1043–1066.
- Ferreira, A., Marwood, R., Batchelor, D., Maddox, T., & Mortier, J. R. (2020). Prevalence and clinical significance of the medullary rim sign identified on ultrasound of feline kidneys. *Veterinary Record*, 186(16), 533–533.
- Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2012). Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(10), 1326–1335.
- Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2016). Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 602–610.
- Fitzpatrick, R. L., Quimby, J. M., Benson, K. K., Ramirez, D., Sieberg, L. G., Wittenburg, L. A., & Gustafson, D. L. (2018). In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,

32(6), 1951–1957.

- Fougere, B. (2015). Popular Thai culinary herbs and how they can help companion animals. *40th World Small Animal Veterinary Association Congress, Bangkok, Thailand, 15-18 May, 2015. Proceedings Book*, 274–275.
- Freeman, L. M., Lachaud, M. P., Matthews, S., Rhodes, L., & Zollers, B. (2016). Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1661–1666.
- Gabr, S. A., Elsaed, W. M., Eladl, M. A., El-Sherbiny, M., Ebrahim, H. A., Asseri, S. M., Eltahir, Y. A. M., Elsherbiny, N., & Eldesoqui, M. (2022). Curcumin Modulates Oxidative Stress, Fibrosis, and Apoptosis in Drug-Resistant Cancer Cell Lines. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(9).
- Garcea, G., Jones, D., & Singh, R. (2004). Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *British Journal Of Cancer*, 90, 1011–1015.
- Geddes, R. (2022). Secondary Hypertension And Its Treatment In Cats. *Companion Animal*, 27(6), 58–63.
- Geddes, R., & Aguiar, J. (2022). Feline Comorbidities: Balancing hyperthyroidism and concurrent chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(7), 641–650.
- Geddes, R. F., van den Broek, D. H. N., Chang, Y. M., Biourge, V., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The effect of attenuating dietary phosphate restriction on blood ionized calcium concentrations in cats with chronic kidney disease and ionized hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 997–1007.
- Ghosh, S. S., Gehr, T. W. B., & Ghosh, S. (2014). Curcumin and Chronic Kidney Disease (CKD): Major Mode of Action through Stimulating Endogenous Intestinal Alkaline

- Phosphatase. *Molecules* 2014, Vol. 19, Pages 20139-20156, 19(12), 20139–20156.
- Ghys, L. F. E., Paepe, D., Taffin, E. R. L., Vandermeulen, E., Duchateau, L., Smets, P. M. Y., Delanghe, J., & Daminet, S. (2015). *Serum and urinary cystatin C in cats with feline immunodeficiency virus infection and cats with hyperthyroidism*. 18(8), 658–665.
- Glaus, T. M., Elliott, J., Herberich, E., Zimmering, T., & Albrecht, B. (2019). Efficacy of long-term oral telmisartan treatment in cats with hypertension: Results of a prospective European clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 413–422.
- Goel, A., & Aggarwal, B. B. (2010). *Curcumin, the Golden Spice From Indian Saffron, Is a Chemosensitizer and Radiosensitizer for Tumors and Chemoprotector and Radioprotector for Normal Organs*. 62(7), 919–930.
- Goel, A., Kunnumakkara, A., & Aggarwal, B. (2007). Curcumin as “Curecumin.” *Biochemical Pharmacology*, 1(23).
- Granger, D. N., & Kvietys, P. R. (2015). Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biology*, 6, 524–551.
- Grelová, S., Karasová, M., Tóthová, C., Kisková, T., Baranová, D., Lukáč, B., Fialkovičová, M., Micháľová, A., Kunay, L., & Svoboda, M. (2022). Relationship between FGF 23, SDMA, Urea, Creatinine and Phosphate in Relation to Feline Chronic Kidney Disease. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 12(17).
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2012). Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *The AAPS Journal* 2012 15:1, 15(1), 195–218.
- Gyurászová, M., Gurecká, R., Bábíčková, J., & Tóthová, L. (2020). Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring

- and Identification of Biomarkers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.
- Habenicht, L. M., Webb, T. L., Clauss, L. A., Dow, S. W., & Quimby, J. M. (2013). Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(2), 99–104.
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676–1683.
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *The Veterinary Journal*, 202(3), 588–596.
- Halliwell, B., Pharmacology, M. W.-B. journal of, & 2004, U. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Wiley Online Library*, 142(2), 231–255.
- Hansen, B. (2021). Fluid Overload. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 353.
- Hartmann, K., Grazia Pennisi, M., & Dorsch, R. (2020). Infectious Agents in Feline Chronic Kidney Disease: What Is the Evidence? *Advances in Small Animal Care*, 1, 189–206.
- Hassanzadeh, S., Read, M. I., Bland, A. R., Majeed, M., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2020). Curcumin: an inflammasome silencer. *Pharmacological Research*, 159, 104921.
- He, X., Li, G., Chen, Y., Xiao, Q., Yu, X., Yu, X., Lu, X., & Xiang, Z. (2020). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Combination of Rhein and

- Curcumin in the Treatment of Chronic Kidney Disease in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2176.
- Heidari, H., Bagherniya, M., Majeed, M., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2023). Curcumin-piperine co-supplementation and human health: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Phytother. Res.*
- Henik, R. A., Stepien, R. L., & Bortnowski, H. B. (2004). Spectrum of M-Mode Echocardiographic Abnormalities in 75 Cats With Systemic Hypertension. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 359–363.
- Himmelfarb, J. (2005). Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease. *Cardiology Clinics*, 23(3), 319–330.
- Hopper, K. (2017). Respiratory acid–base disorders in the critical care unit. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 47(2), 351–357.
- Hori, Y., Heishima, Y., Yamashita, Y., Isayama, N., Kanno, N., Nakamura, K., Iguchi, M., Ibaragi, T., Onodera, H., Aramaki, Y., Hirakawa, A., Yamano, S., Katagi, M., Kitade, A., & Sawada, T. (2018). Relationship between indirect blood pressure and various stages of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(3), 17–0620.
- Hostutler, R. A., Dibartola, S. P., Chew, D. J., Nagode, L. A., Schenck, P. A., Rajala-Schultz, J., & Drost, W. T. (2006). Comparison of the effects of daily and intermittent-dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with. *Wiley Online Library*, 20(6), 1307–1313.
- Huang, S. J., Huang, J., Yan, Y. B., Qiu, J., Tan, R. Q., Liu, Y., Tian, Q., Guan, L., Niu, S. S., Zhang, Y., Xi, Z., Xiang, Y., & Gong, Q. (2020). *The renoprotective effect of curcumin against cisplatin-induced acute kidney injury in mice: involvement of miR-*

- 181a/PTEN axis. 42(1), 350–357.
- Hung, S. C., Lai, Y. S., Kuo, K. L., & Tarng, D. C. (2015). Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *Journal of the American Heart Association*, 4(5), e001918–e001918.
- Hussain, Z., Thu, H. E., Amjad, M. W., Hussain, F., Ahmed, T. A., & Khan, S. (2017). Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: A review of new trends and future perspectives. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 1316–1326.
- IRIS Kidney - Guidelines - IRIS Staging of CKD. (2023). <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html> 10 Nisan 2023
- Irving, G. R. B., Howells, L. M., Sale, S., Kralj-Hans, I., Atkin, W. S., Clark, S. K., Britton, R. G., Jones, D. J. L., Scott, E. N., Berry, D. P., Hemingway, D., Miller, A. S., Brown, K., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2013). Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration-a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prevention Research*, 6(2), 119–128. .CAPR-12-0281/35926/AM/PROLONGED-BIOLOGICALLY-ACTIVE-COLONIC-TISSUE
- Irving, G. R. B., Karmokar, A., Berry, D. P., Brown, K., & Steward, W. P. (2011). Curcumin: the potential for efficacy in gastrointestinal diseases. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 25(4–5), 519–534.
- Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkuriusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(284), 124–127.
- Jankowski, M., Kubiak, K., & Grzegory, M. (2013). Kidney Biopsy in Dogs and Cats. *Pakistan Veterinary Journal*, 33(2), 133–138.

- Javier Duque Carrasco, Rafael Barrera Chacón, A. C. V.-. (2021). *Cardiovascular–Renal Axis Disorders in Cats and Dogs* -. Grupo Asís Biomedia.
- Jepson, R. E. (2011). Feline systemic hypertension. Classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(1), 25–34.
- Jepson, R. E. (2016). Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 46(6), 1015–1048.
- Jepson, R. E., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2009). Evaluation of Predictors of the Development of Azotemia in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 806–813.
- Jovičić, D., Jozinović, A., Grčević, M., Spaseska Aleksovska, E., & Šubarić, D. (2017). Nutritional and health benefits of curcumin. *Food in Health and Disease, Scientific-Professional Journal of Nutrition and Dietetics*, 6(1), 22–27.
- JP, L. (1992). Feline renal failure, questions, answers, questions. *Comp Cont Educ Pract Vet*, 14, 127–153.
- Kabatchnick, E., Langston, C., Olson, B., & Lamb, K. E. (2016). Hypothermia in Uremic Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1648–1654.
- Karimian, M. S., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2017). Curcumin as a natural regulator of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 33, 55–63.
- Katayama, M., Ohata, K., Miyazaki, T., Katayama, R., Wakamatsu, N., Ohno, M., Yamashita, T., Oikawa, T., Sugaya, T., & Miyazaki, M. (2020). Renal expression and urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in cats with renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 761–769.
- Keegan, R. F., & Webb, C. B. (2010). Oxidative Stress and Neutrophil Function in Cats

- with Chronic Renal Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 514–519.
- Khan, T. M., & Khan, K. N. M. (2015). Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Veterinary Pathology*, 52(3), 441–444.
- Kim, K. S., Lim, H. J., Lim, J. S., Son, J. Y., Lee, J., Lee, B. M., Chang, S. C., & Kim, H. S. (2018). Curcumin ameliorates cadmium-induced nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 34–40.
- King, J. N., Tasker, S., Gunn-moore, D. A., & Strehlau, G. (2007). Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 906–916.
- Korman, R., White, J., White, J. D., & Manzcvs, B. (2013). FELINE CKD Current therapies-what is achievable? Therapy for CKD-what are the aims? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, S1, 29–44. www.iris-kidney.com
- Krofič Žel, M., Tozon, N., & Nemec Svete, A. (2014). Plasma and Erythrocyte Glutathione Peroxidase Activity, Serum Selenium Concentration, and Plasma Total Antioxidant Capacity in Cats with IRIS Stages I–IV Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 130–136.
- Kuhad, A., Pilkhwal, S., Sharma, S., Tirkey, N., & Chopra, K. (2007). Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(25), 10150–10155.
- Kuwahara, Y., Ohba, Y., Kitoh, K., Kuwahara, N., & Kitagawa, H. (2006). Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *The Journal of Small Animal Practice*, 47(8), 446–450.
- Langston, C. (2017). Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(2), 471–490.

- Langston, C., & Gordon, D. (2021). Effects of IV Fluids in Dogs and Cats With Kidney Failure. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 346.
- Lawler, D. F., Evans, R. H., Chase, K., Ellersieck, M., Li, Q., Larson, B. T., Satyaraj, E., & Heininger, K. (2006). The aging feline kidney: a model mortality antagonist? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(6), 363–371.
- Lawson, J., Elliott, J., Wheeler-Jones, C., Syme, H., & Jepson, R. (2015). Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: Known mediators and mechanisms of injury. *The Veterinary Journal*, 203(1), 18–26.
- Lawson, J. S., & Jepson, R. E. (2021). Feline comorbidities: The intermingled relationship between chronic kidney disease and hypertension. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(9), 812–822.
- Le Clef, N., Verhulst, A., D’Haese, P. C., & Vervaeke, B. A. (2016). Unilateral Renal Ischemia-Reperfusion as a Robust Model for Acute to Chronic Kidney Injury in Mice. *PLOS ONE*, 11(3), e0152153.
- Ledesma-Feliciano, C., Troyer, R. M., Zheng, X., Miller, C., Cianciolo, R., Bordicchia, M., Dannemiller, N., Gagne, R., Beatty, J., Quimby, J., Löchelt, M., & VandeWoude, S. (2019). Feline Foamy Virus Infection: Characterization of Experimental Infection and Prevalence of Natural Infection in Domestic Cats with and without Chronic Kidney Disease. *Viruses* 2019, Vol. 11, Page 662, 11(7), 662.
- Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. F., & Vaden, S. L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Wiley Online Library*, 19(3), 377–385.
- Lopes, S. C. C. (2016). *Cardiorenal syndrome: therapeutical challenge*.
- Lyon, S. D., Sanderson, M. W., Vaden, S. L., Lappin, M. R., Jensen, W. A., & Grauer, G. E. (2010). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-

- creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(8), 874–879.
- Maggio, F., DeFrancesco, T. C., Atkins, C. E., Pizzirani, S., Gilger, B. C., & Davidson, M. G. (2000). Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), 695–702.
- Maiese, K., Chong, Z. Z., & Shang, Y. C. (2008). Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 19(2), 145–155.
- Maithili, N., Selvi, K., Gopalakrishna Sridhar, M., Palamalai Swaminathan, R., & Sripradha, R. (2015). Curcumin attenuates oxidative stress and activation of redox-sensitive kinases in high fructose-and high-fat-fed male Wistar rats. *Mdpi.Com*, 83, 159–175.
- Malek, M., & Nematbakhsh, M. (2015). Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *Journal of Renal Injury Prevention*, 4(2), 20.
- Manabe, I. (2011). Chronic Inflammation Links Cardiovascular, Metabolic and Renal Diseases. *Circulation Journal*, 75(12), 1111041460–1111041460.
- Mardell, E. J., & Sparkes, A. H. (2016). *Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats*. 8(4), 269–278.
- 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.
- Markovich, J. E., Freeman, L. M., Labato, M. A., & Heinze, C. R. (2014). *Survey of dietary and medication practices of owners of cats with chronic kidney disease*.

17(12), 979–983.

Marks, S. L., Kook, P. H., Papich, M. G., Tolbert, M. K., & Willard, M. D. (2018).

ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1823–1840.

Marrocco, I., Altieri, F., & Peluso, I. (2017). Measurement and Clinical Significance of

Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.

Mathur, S., Brown, C. A., Dietrich, U. M., Munday, J. S., Newell, M. A., Sheldon, S. E.,

Cartier, L. M., & Brown, S. A. (2004). Evaluation of a technique of inducing hypertensive renal insufficiency in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1006–1013.

McLeland, S. M., Cianciolo, R. E., Duncan, C. G., & Quimby, J. M. (2014). A

Comparison of Biochemical and Histopathologic Staging in Cats With Chronic Kidney Disease. 52(3), 524–534.

McLeland, S. M., Lunn, K. F., Duncan, C. G., Refsal, K. R., & Quimby, J. M. (2014).

Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *Wiley Online Library*, 28(3), 827–837.

Messias, M. C. F. (2019). Treatment of anemia in feline chronic kidney failure with

recombinant human erythropoietin: case report. *Veterinaria Em Foco*, 16(2), 37–45.

Midkiff, A. M., Chew, D. J., Randolph, J. F., Center, S. A., & DiBartola, S. P. (2000).

Idiopathic Hypercalcemia in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(6), 619–626.

- Mihai, S., Codrici, E., Popescu, I. D., Enciu, A. M., Albuлесcu, L., Necula, L. G., Mambet, C., Anton, G., & Tanase, C. (2018). Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *Journal of Immunology Research*, 2018.
- Miró, G., Doménech, A., Escolar, E., Collado, V. M., Tejerizo, G., De Las Heras, A., & Gómez-Lucía, E. (2007). Plasma Electrophoretogram in Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and/or Feline Leukaemia Virus (FeLV) Infections. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54(4), 203–209.
- Mollazadeh, H., Cicero, A. F. G., Blesso, C. N., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), 89–101.
- M. Schaer *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. (2022)., G. Gaschen ,S. Walton.452-503
- Naz, R. K., & Lough, M. L. (2014). Curcumin as a potential non-steroidal contraceptive with spermicidal and microbicidal properties. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 176(1), 142–148.
- Ni, W., Yu, S., Li, F., Zhu, J., Chen, Z., Li, S., Hou, S., & Liu, F. (2019). Withdrawal Notice: Renoprotective Effect of Curcumin Labelled on Mesoscale Nanoparticles (MNPs) in Renal Ischemia-Reperfusion Injury (RIRI) via the miR-146a/nNOS/NO/cGMP/PKG Signaling Pathway. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21.
- Notomi, M. K., Kogika, M. M., Ikesaki, J. Y. H., Monteiro, P. R. G., & Marquesi, M. L. (2006). Retrospective study of chronic renal failure cases in dogs between 1999 a 2002. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 43(SUPPL), 12–22.

- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2015). Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(2), 125–133.
- O'Neill, D. G., Elliott, J., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2013). Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 814–821.
- O'Neill, J., Kent, M., Glass, E. N., & Platt, S. R. (2013). Clinicopathologic and MRI Characteristics of Presumptive Hypertensive Encephalopathy in Two Cats and Two Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(6), 412–420.
- Özay Güleş, & Eren, Ü. (2008). Apoptozun Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. *Yüziüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(2), 73–78.
- Paepe, D., Saunders, J. H., Bavegems, V., Paes, G., Peelman, L. J., Makay, C., & Daminet, S. (2012). Screening of ragdoll cats for kidney -disease: a retrospective evaluation. *Journal of Small Animal Practice*, 53(10), 572–577.
- Paepe, D., Surgery, S. D.-J. of feline medicine and, & 2013, U. (2013). Feline CKD: Diagnosis, staging and screening—what is recommended? *Journals.Sagepub.Com*, 15(1 SUPPL.), 15–27.
- Paepe, D., Verjans, G., Duchateau, L., Piron, K., Ghys, L., & Daminet, S. (2013). Routine health screening: findings in apparently healthy middle-aged and old cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1), 8–19.
- Palm, F., & Nordquist, L. (2011). Renal tubulointerstitial hypoxia: Cause and consequence of kidney dysfunction. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38(7), 474–480.
- Paras, S., Paras, G., Lukac, B., & Čegar, I. (2019). Haematological Status In Cats With

- Chronic Renal Failure: Effect Of A Renal Diet. *Veterinary Journal of Republic of Srpska (Banja Luka)*, 19(1), 13–19.
- Pari, L., Tewas, D., & Eckel, J. (2008). *Role of curcumin in health and disease*. 114(2), 127–149.
- Parker, V. J. (2021). Nutritional Management for Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 51(3), 685–710.
- Peng, A., Wu, T., Zeng, C., Rakheja, D., Zhu, J., Ye, T., Hutcheson, J., Vaziri, N. D., Liu, Z., Mohan, C., & Zhou, X. J. (2011). Adverse effects of simulated hyper- and hypophosphatemia on endothelial cell function and viability. *Plos One*, 6(8), e23268–e23268.
- Poli, A., Tozon, N., Guidi, G., & Pistello, M. (2012). Renal Alterations in Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Infected Cats: A Natural Model of Lentivirus-Induced Renal Disease Changes. *Viruses 2012, Vol. 4, Pages 1372-1389*, 4(9), 1372–1389.
- Pollard, R. E., & Phillips, K. L. (2017). Diagnostic imaging of the urinary tract. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 84–115.
- Polzin, D. J. (2010). Chronic kidney disease. *Nephrology and Urology of Small Animals*, 433–471.
- Polzin, D. J. (2011). Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(1), 15–30.
- Polzin, D. J. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 205–215.
- Pouchelon, J. L., Atkins, C. E., Bussadori, C., Oyama, M. A., Vaden, S. L., Bonagura, J. D., Chetboul, V., Cowgill, L. D., Elliot, J., Francey, T., Grauer, G. F., Luis Fuentes,

- V., Sydney Moise, N., Polzin, D. J., Van Dongen, A. M., & Van Israël, N. (2015). Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *The Journal of Small Animal Practice*, 56(9), 537.
- Priante, G., Giancesello, L., Ceol, M., Del Prete, D., & Anglani, F. (2019). Cell Death in the Kidney. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 3598, 20(14), 3598.
- Quimby, J. (2020). Management of Chronic Kidney Disease. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 1165–1173.
- Quimby, J. M. (2016). Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 1163–1181.
- Quimby, J. M., Brock, W. T., Moses, K., Bolotin, D., & Patricelli, K. (2015). Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(8), 692–697.
- Quimby, J. M., Gustafson, D. L., Samber, B. J., & Lunn, K. F. (2011). Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(4), 388–396.
- Quimby, J. M., & Lunn, K. F. (2013). Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: A masked placebo-controlled crossover clinical trial. *Veterinary Journal*, 197(3), 651–655.
- Quimby, J. M., Maranon, D. G., Battaglia, C. L. R., McLeland, S. M., Brock, W. T., & Bailey, S. M. (2013). Feline chronic kidney disease is associated with shortened telomeres and increased cellular senescence. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 305(3), 295–303.

- Rapa, S. F., Di Iorio, B. R., Campiglia, P., Heidland, A., & Marzocco, S. (2019). Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease—Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol. 21, Page 263, 21(1), 263.
- Relford, R., Robertson, J., & Clements, C. (2016). Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 941–960.
- Ren, B. cheng, Zhang, Y. fei, Liu, S. shan, Cheng, X. jing, Yang, X., Cui, X. guang, Zhao, X. rui, Zhao, H., Hao, M. feng, Li, M. dan, Tie, Y. yuan, Qu, L., & Li, X. yi. (2020). Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(21), 12355–12367.
- Reusch, C. E., Tomsa, K., Zimmer, C., Hoerauf, A., Nett, C., Unterer, S., Glaus, T. M., Schlittner, E., & Pospischil, A. (2000). Ultrasonography of the parathyroid glands as an aid in differentiation of acute and chronic renal failure in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(12), 1849–1852.
- Reynolds, B. S., & Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors - what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1 SUPPL.), 3–14.
- Richard W. Nelson. (2019). *Small Animal Internal Medicine*. Elsevier.629-712
- Riemer, F., Kuehner, K. A., Ritz, S., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2015). *Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis – a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010)*. 18(4), 348–356.
- Rinkunaite, I., Simoliunas, E., Alksne, M., Dapkute, D., & Bukelskiene, V. (2021). Anti-inflammatory effect of different curcumin preparations on adjuvant-induced arthritis in rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1).

- Rishniw, M., & Bicalho, R. (2015). Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(4), 329–337.
- Rishniw, M., & Wynn, S. G. (2011). Azodyl, a synbiotic, fails to alter azotemia in cats with chronic kidney disease when sprinkled onto food. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(6), 405–409.
- Roohi, B., Moradlou, A., Medicine, L. B.-A. J. of S., & 2017, U. (2016). Influence of curcumin supplementation on exercise-induced oxidative stress. *Asian Journal of Sports Medicine*, 8(1).
- Rossi, F., Aresu, L., Martini, V., Trez, D., Zanetti, R., Coppola, L. M., Ferri, F., & Zini, E. (2019). Immune-complex glomerulonephritis in cats: A retrospective study based on clinico-pathological data, histopathology and ultrastructural features. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1–9.
- Sahebkar, A., Serban, M., Ursoniu, S., & Banach, M. (2015). Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 18(B), 898–909.
- Sakaguchi, Y., Iwatani, H., Hamano, T., Tomida, K., Kawabata, H., Kusunoki, Y., Shimomura, A., Matsui, I., Hayashi, T., Tsubakihara, Y., Isaka, Y., & Rakugi, H. (2015). Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney International*, 88(4), 833–842.
- Salarolli, R. T., Alvarenga, L., Cardozo, L. F. M. F., Teixeira, K. T. R., de S. G. Moreira, L., Lima, J. D., Rodrigues, S. D., Nakao, L. S., Fouque, D., & Mafra, D. (2021). Can curcumin supplementation reduce plasma levels of gut-derived uremic toxins in hemodialysis patients? A pilot randomized, double-blind, controlled study.

- International Urology and Nephrology*, 53(6), 1231–1238.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 223–229.
- Sansom, J., Barnett, K. C., Dunn, K. A., Smith, K. C., & Dennis, R. (1994). Ocular disease associated with hypertension in 16 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 35(12), 604–611.
- Saraiva, F. H. (2011). *O exame ultrassonográfico modo B, Doppler colorido e pulsado na avaliação da doença renal crônica em felinos.*
- Sargent, H. J., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2021). The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems? *Journal of Small Animal Practice*, 62(2), 71–81.
- Sathyabhama, M., Priya Dharshini, L. C., Karthikeyan, A., Kalaiselvi, S., & Min, T. (2022). The Credible Role of Curcumin in Oxidative Stress-Mediated Mitochondrial Dysfunction in Mammals. *Biomolecules*, 12(10).
- Schenck, P., Chew, D., Fluid, L. N., Electrolyte, U., And, U., & 2006, U. (2006). Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. *Researchgate.Net*, 122–194.
- Schmiedt, C. W., Brainard, B. M., Hinson, W., Brown, S. A., & Brown, C. A. (2015). *Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats*. 53(1), 87–101.
- Scollan, K., & Sisson, D. (2014). Multi-detector computed tomography of an aortic dissection in a cat. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(1), 67–72.
- Sharma, R. A., Euden, S. A., Platton, S. L., Cooke, D. N., Shafayat, A., Hewitt, H. R., Marczylo, T. H., Morgan, B., Hemingway, D., Plummer, S. M., Pirmohamed, M., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2004). Phase I Clinical Trial of Oral

- Curcumin Biomarkers of Systemic Activity and Compliance. *Clinical Cancer Research*, 10(20), 6847–6854.
- Shipov, A., Segev, G., Meltzer, H., Milrad, M., Brenner, O., Atkins, A., & Shahar, R. (2014). The Effect of Naturally Occurring Chronic Kidney Disease on the Micro-Structural and Mechanical Properties of Bone. *PLOS ONE*, 9(10), e110057.
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. S. R. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*, 64(4), 353–356.
- Shoskes, D., Lapierre, C., Cruz-Corerra, M., Muruve, N., Rosario, R., Fromkin, B., Braun, M., & Copley, J. (2005). Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: A randomized placebo controlled trial. *Transplantation*, 80(11), 1556–1559.
- Shuto, E., Taketani, Y., Tanaka, R., Harada, N., Isshiki, M., Sato, M., Nashiki, K., Amo, K., Yamamoto, H., Higashi, Y., Nakaya, Y., & Takeda, E. (2009). Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(7), 1504–1512.
- Son, D., Kojima, I., Inagi, R., Matsumoto, M., Fujita, T., & Nangaku, M. (2008). Chronic hypoxia aggravates renal injury via suppression of Cu/Zn-SOD: A proteomic analysis. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 294(1), 62–72.
- Sparkes, A., Garelli-Paar, C., Blondel, T., & Guillot, E. (2022). ‘The Mercury Challenge’: feline systolic blood pressure in primary care practice – a European survey. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(10), e310–e323.
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., Langston, C., Lefebvre, H. P., White, J., & Quimby, J. (2016). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline*

- Medicine and Surgery*, 18(3), 219–239.
- Spencer, S., Wheeler-Jones, C., & Elliott, J. (2021a). Hypoxia and chronic kidney disease: Possible mechanisms, therapeutic targets, and relevance to cats. *Veterinary Journal (London, England : 1997)*, 274.
- Spencer, S., Wheeler-Jones, C., & Elliott, J. (2021b). Hypoxia and chronic kidney disease: Possible mechanisms, therapeutic targets, and relevance to cats. *The Veterinary Journal*, 274, 105714.
- Stiles, J., Polzin, D. J., & Bistner, S. I. (1995). The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. *Ophthalmic Literature*, 1(48), 62.
- Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J., & Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(12), 1799–1804.
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (2006). Survival of Cats with Naturally Occurring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 528–535.
- Taffin, E. R. L., Paepe, D., Ghys, L. F. E., De Roover, K., Van de Maele, I., Saunders, J. H., Duchateau, L., & Daminet, S. (2016). *Systolic blood pressure, routine kidney variables and renal ultrasonographic findings in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus*. 19(6), 672–679.
- Takano, T., Azuma, N., Satoh, M., Toda, A., Hashida, Y., Satoh, R., & Hohdatsu, T. (2009). Neutrophil survival factors (TNF-alpha, GM-CSF, and G-CSF) produced by macrophages in cats infected with feline infectious peritonitis virus contribute to the pathogenesis of granulomatous lesions. *Archives of Virology*, 154(5), 775–781.
- Tamada, S., Asai, T., Kuwabara, N., Iwai, T., Uchida, J., Teramoto, K., Kaneda, N.,

- Yukimura, T., Komiya, T., Nakatani, T., & Miura, K. (2006). Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: the role of nuclear factor κ B activation in the development of renal fibrosis. *Jstage.Jst.Go.Jp*, 100, 17–21.
- Tang, P. K., Geddes, R. F., Chang, Y. M., Jepson, R. E., Bijsmans, E., & Elliott, J. (2021). Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 321–332.
- Tapia, E., Soto, V., Ortiz-Vega, K. M., Zarco-Márquez, G., Molina-Jijón, E., Cristóbal-García, M., Santamaría, J., García-Niño, W. R., Correa, F., Zazueta, C., & Pedraza-Chaverri, J. (2012). Curcumin induces Nrf2 nuclear translocation and prevents glomerular hypertension, hyperfiltration, oxidant stress, and the decrease in antioxidant enzymes in 5/6 nephrectomized rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Taylor, S., Chan, D. L., Villaverde, C., Ryan, L., Peron, F., Quimby, J., O'Brien, C., & Chalhoub, S. (2022). 2022 ISFM Consensus Guidelines on Management of the Inappetent Hospitalised Cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(7), 614–640.
- Taylor, S. S., Sparkes, A. H., Briscoe, K., Carter, J., Sala, S. C., Jepson, R. E., Reynolds, B. S., & Scansen, B. A. (2017). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(3), 288–303.
- Thompson, M. S. (2017). *Small Animal Medical Differential Diagnosis*. Elsevier.
- Toden, S., & Goel, A. (2017). The Holy Grail of Curcumin and its Efficacy in Various Diseases: Is Bioavailability Truly a Big Concern? *Journal of Restorative Medicine*,

6(1), 27.

- Tolbert, M. K., Olin, S., MacLane, S., Gould, E., Steiner, J. M., Vaden, S., & Price, J. (2017). Evaluation of Gastric pH and Serum Gastrin Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1414–1419.
- Topcu-Tarlacalisir, Y., Sapmaz-Metin, M., & Karaca, T. (2016). Curcumin counteracts cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing renal tubular cell apoptosis. *Renal Failure*, 38(10), 1741–1748.
- Trejejo, R. T., Lefebvre, S. L., Yang, M., Rhoads, C., Goldstein, G., & Lund, E. M. (2018). Survival analysis to evaluate associations between periodontal disease and the risk of development of chronic azotemic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(6), 710–720.
- Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., & Pedraza-Chaverri, J. (2013). Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*, 1(1), 448–456.
- Uzal, F. A., Plattner, B. L., & Hostetter, J. M. (2016). Alimentary System. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2*, 2, 1.
- Van den Broek, D. H. N. (2023). *IRIS Kidney - Education - Hypercalcemia in chronic kidney disease*. http://iris-kidney.com/education/education/hypercalcemia_in_ckd.html 10 Nisan 2023
- Van den Broek, D. H. N., Chang, Y. M., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2017). Chronic Kidney Disease in Cats and the Risk of Total Hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 465–475.
- Van den Broek, D. H. N., Chang, Y. M., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2018). Prognostic

- importance of plasma total magnesium in a cohort of cats with azotemic chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), 1359–1371.
- Van den Broek, D. H. N., Geddes, R. F., Lötter, N. S., Chang, Y. M., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2022). Ionized hypercalcemia in cats with azotemic chronic kidney disease (2012-2018). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(4), 1312–1321.
- Viswanathan, G., & Gilbert, S. (2011). The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. *International Journal of Nephrology*, 2011, 1–10.
- Von Hendy-Willson, V. E., & Pressler, B. M. (2011). An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 188(2), 156–165.
- Wang, Z. H., Deng, L. H., Chi, C. W., Wang, H., Huang, Y. Y., & Zheng, Q. (2020). A Preclinical Systematic Review of Curcumin for Protecting the Kidney with Ischemia Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.
- Wey, A. C., & Atkins, C. E. (2000). Aortic Dissection and Congestive Heart Failure Associated with Systemic Hypertension in a Cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), 208–213.
- White, J. D., Stevenson, M., Malik, R., Snow, D., & Norris, J. M. (2013). Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 459–465.
- Whitehouse, W., Quimby, J., Wan, S., Monaghan, K., Robbins, R., & Trepanier, L. A. (2017). Urinary F2-Isoprostanes in Cats with International Renal Interest Society Stage 1–4 Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 449–456.
- Williams, T. L., & Archer, J. (2016). Evaluation of urinary biomarkers for azotaemic chronic kidney disease in cats. *Journal of Small Animal Practice*, 57(3), 122–129.
- Winkler, I. G., Löchelt, M., & Flower, R. L. P. (1999). Epidemiology of Feline Foamy

- Virus and Feline Immunodeficiency Virus Infections in Domestic and Feral Cats: a Seroepidemiological Study. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(9), 2848–2851.
- Włodarczyk, A. (2019). Difficulties in the treatment of patients with end stage renal disease. *Veterinary Life*, 4, 22.
- Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Wong, B. H. L., Fan, R. Y. Y., Wong, A. Y. P., Zhang, A. J. X., Wu, Y., Choi, G. K. Y., Li, K. S. M., Hui, J., Wang, M., Zheng, B. J., Chan, K. H., & Yuen, K. Y. (2012). Feline morbillivirus, a previously undescribed paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(14), 5435–5440.
- Woodward, C. W., Lambert, J., Ortiz-Soriano, V., Li, Y., Ruiz-Conejo, M., Bissell, B. D., Kelly, A., Adams, P., Yessayan, L., Morris, P. E., & Neyra, J. A. (2019). Fluid overload associates with major adverse kidney events in critically ill patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *Critical Care Medicine*, 47(9), E753–E760.
- Xu, H., Laflamme, D. P. L., & Long, G. L. (2009). *Effects of dietary sodium chloride on health parameters in mature cats*. 11(6), 435–441.
- Xu, X., Wang, H., Guo, D., Man, X., Liu, J., Li, J., Luo, C., Zhang, M., Zhen, L., & Liu, X. (2021). *Curcumin modulates gut microbiota and improves renal function in rats with uric acid nephropathy*. 43(1), 1063–1075.
- Yan, G. Y., Chen, K. Y., Wang, H. C., Ma, T. Y., & Chen, K. S. (2020). Relationship between ultrasonographically determined renal dimensions and International Renal Interest Society stages in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), 1464–1475.
- Yang, H., & Fogo, A. B. (2010). Cell senescence in the aging kidney. *Journal of the*

- American Society of Nephrology : JASN*, 21(9), 1436–1439.
- Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(6), 961–993.
- Zhao, Y. H., Shen, C. F., Wang, G. J., Kang, Y., Song, Y. H., & Liu, J. W. (2021). Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(1), e22630.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹	
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Murat İlğün
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik İç Hastalıkları
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 0	% 15
II. Genel Bilgiler	% 12	% 35
III. Materyal ve Metod	% 22	% 35
IV. Bulgular	% 15	% 15
V. Tartışma	% 15	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Murat İlğün	Prof. Dr. Mustafa Sinan Aktaş
22.5.2023	22.5.2023
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük

Sayı : E-75296309-050.01.04-2100107244
Konu : HADYEK Kararı.

14.04.2021

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 25.03.2021 tarihli ve 36643897-000-E.2100087005 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 12.04.2021 tarihli ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 66 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde ve T.C. İstanbul Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğü tarafından verilen 29.09.2020 tarihli ve 34-P-013 Ruhsat Nolu PETHOME isimli Poliklinikte yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Aydınlatılmış Onam Formu ile birlikte Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 12.04.2021

TOPLANTI SAYISI : 3

KARAR N0 66: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ'ın yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Ruhsatlı, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde ve T.C. İstanbul Valiliği, İl Tarım ve Orman Müdürlüğü tarafından verilen 29.09.2020 tarihli ve 34-P-013 Ruhsat Nolu PETHOME İsimli Poliklinikte yürütülecek olan **“Kronik Böbrek Hastalıklı Kedilerde Kurkuminin Renoprotektif Etkisinin Araştırılması”** isimli Doktora tez çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 25.03.2021 tarihli ve 36643897-000-E.2100087005 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Doktora tez çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden “Aydınlatılmış Onam Formu”nun alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun “Aydınlatılmış Onam Formu” ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; **(Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Mustafa Sinan AKTAŞ görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı).** karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.