



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KÖPEKLERİN BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE
ORTA ZİNCİRLİ TRİGLİSERİT MOLEKÜLLERİ İÇEREN DİYETE
ÇEVRESEL MODİFİKASYON TEKNİKLERİNİN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

HİLAL KURUM

DOKTORA TEZİ

BURSA-2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KÖPEKLERİN BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE
ORTA ZİNCİRLİ TRİGLİSERİT MOLEKÜLLERİ İÇEREN DİYETE
ÇEVRESEL MODİFİKASYON TEKNİKLERİNİN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hilal KURUM

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:
Prof. Dr. Ebru YALÇIN

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum ‘**Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Tedavisinde Orta Zincirli Trigliserit Molekülleri İçeren Diyetle Çevresel Modifikasyon Tekniklerinin Etkisinin Araştırılması**’ adlı çalışmamın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen süre boyunca bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

HİLAL KURUM

03.10.2023



TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

Adı Soyadı: Hilal KURUM

Anabilim Dalı: Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Konusu: Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Tedavisinde Orta Zincirli Trigliserit Molekülleri İçeren Diyetle Çevresel Modifikasyon Tekniklerinin Etkisinin Araştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	✓	☐	
Dış Kapak Sayfası	✓	☐	
İç Kapak Sayfası	✓	☐	
Kabul Onay Sayfası	✓	☐	
Sayfa Düzeni	✓	☐	
İçindekiler Sayfası	✓	☐	
Yazı Karakteri	✓	☐	
Satır Aralıkları	✓	☐	
Başlıklar	✓	☐	
Sayfa Numaraları	✓	☐	
Eklerin Yerleştirilmesi	✓	☐	
Tabloların Yerleştirilmesi	✓	☐	
Kaynaklar	✓	☐	

DANIŞMAN ONAYI

Unvan Adı Soyadı: Prof. Dr. Ebru Yalçın

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak

İç Kapak

ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY.....	III
TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Tanımı.....	6
2.2. Köpeklerde Merkezi Sinir Sistemiyle İlgili Önemli Vücut Fonksiyonları.....	6
2.3. Köpeklerin Beyin Yaşlanma Nörofizyolojisi ve Nöropatolojisi.....	8
2.3.1. Beyindeki Yapısal Değişiklikler ve Nöron Kayıpları.....	11
2.3.2. Plaklar ve Amiloid Beta Birikimi.....	13
2.3.3. Vasküler Nöropatoloji.....	16
2.3.4. Oksidatif Hasar, İnflamasyon ve Mitokondriyal Disfonksiyon.....	17
2.3.5. Beyaz Madde Patolojisi.....	21
2.4. Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Risk ve Koruyucu Faktörleri.....	21
2.4.1. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Yaş ile İlişkisi.....	21
2.4.2. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Beslenme ile İlişkisi.....	23
2.4.3. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Köpeklerin Boyutları ile İlişkisi.....	23
2.4.4. Çevre Koşullarının Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkisi.....	24
2.4.5. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğundaki Diğer Risk Faktörleri.....	25
2.5. Yaşlı ve Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Bulunan Köpeklerdeki Davranış Değişikliklerinin Prevalansı.....	27
2.6. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Klinik Belirtileri.....	30
2.6.1. Disoryantasyon.....	30
2.6.2. Sosyal İlişkilerde Değişiklikler.....	31
2.6.3. Uyku Uyanıklık Döngüsü ile İlgili Değişiklikler.....	32

2.6.4. Hijyen Alışkanlıklarında Değişiklikler.....	32
2.6.5. Aktivite Değişiklikleri.....	33
2.6.6. Anksiyete ve Korku.....	33
2.6.7. Fiziksel Değişiklikler.....	35
2.7. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Klinik Belirtilerinin Değerlendirilmesi ve Derecelendirilmesi.....	36
2.8. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Tanı ve Ayırıcı Tanı Kriterleri.....	39
2.8.1. Anamnez.....	41
2.8.2. Klinik Muayene.....	43
2.8.3. Laboratuvar Analizleri.....	45
2.8.4. Biyobelirteçler.....	47
2.8.5. Akut Faz Proteinleri ve Kortizol.....	50
2.8.6. Görüntüleme Teknikleri.....	53
2.9. Köpeklerde Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Tedavi Yöntemleri.....	55
2.9.1. Medikal İlaç Tedavileri.....	55
2.9.1.1. Selejilin.....	56
2.9.1.2. Propentofilin.....	56
2.9.1.3. Kolinerjik Sisteme Etki Eden İlaçlar.....	57
2.9.2. Nutrasötikler/ Doğal Besin Takviyeleri.....	58
2.9.3. Beslenme/ Terapötik Diyetler.....	62
2.9.3.1. Ketojenik Diyet- MCT.....	65
2.9.4. Çevresel ve Davranışsal Modifikasyon Yöntemleri.....	68
2.9.5. Diğer Ek Tedavi Seçenekleri.....	72
2.9.6. Koruyucu Faktörler.....	76
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	78
3.1. Hayvan Materyali ve Gruplar.....	78
3.2. Olguların Seçimi ve Grupların Oluşturulması.....	80
3.3. Çalışmadan Çıkarma Kriterleri.....	82
3.4. Örneklerin Toplanması ve Ölçülmesi.....	82
3.4.1. Klinik Muayene.....	82
3.4.2. Nörolojik Muayene ve Fiziksel Değişimler.....	83

3.4.3. Ağrı Skorlandırması.....	84
3.4.4. Laboratuvar Analizleri.....	85
3.4.4.1. Hematoloji.....	85
3.4.4.2. Serum Biyokimyasal ve Akut Faz Proteinleri Analizleri.....	85
3.5. İstatiksel Analizler.....	85
4. BULGULAR.....	87
4.1. Çalışma ile İlgili Demografik Bulgular.....	87
4.2. Klinik Bulgular.....	87
4.2.1. Fiziksel Muayene Bulguları.....	87
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	88
4.3.1. Hematolojik Bulgular.....	88
4.3.2. Serum Biyokimyasal Bulguları.....	93
4.3.3. Akut Faz Proteinleri ve Serum Kortizol Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	96
4.4. Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Sendromu Değerlendirme (DISHAA) Sonuçları.....	97
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	107
5.1. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu ve Klinik Süreç.....	107
5.2. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	111
5.3. Yaşlı Köpek Davranış (DISHAA) Değerlendirme Süreci.....	115
6. KAYNAKLAR.....	123
7. SİMGE VE KISALTMALAR.....	149
8. EKLER.....	152
9. TEŞEKKÜR.....	157
10. ÖZGEÇMİŞ.....	158

TÜRKÇE ÖZET

Çalışmanın amacı; köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun (CCD) tedavisinde orta zincirli trigliserid (MCT) takviyeli diyetle ek olarak çoklu çevresel modifikasyon tekniklerinin (MEMO) uygulanarak, bilişsel fonksiyon bozukluğu tanı skalasında sonuçların karşılaştırılmasına dayanmaktadır.

Çalışma, 8 yaşın üzerindeki farklı yaş, ırk, cinsiyet ve vücut ağırlığındaki sorumluluğu hasta yakınlarındaki toplam 20 köpekten oluşmuştur. "Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası" derecelendirme sistemine göre sınıflandırılmıştır. CCD davranış kriterleri (DISHAA) gösteren hastalar, ayırıcı tanı için klinik muayeneye alınmıştır. Ayrıntılı muayeneden geçen, yapılan analizlere (hemogram, serum biyokimyasal, akut faz proteinleri, kortizol) göre sağlıklı göstergeleri olan CCD'li hastalar 2 farklı tedavi grubuna ayrılmıştır. Grup I için hastalara tedavi olarak %6,5 MCT içerikli reçeteli diyet, grup II için ise; diyet ile birlikte MEMO için belirlenen koşullar uygulanmıştır. Tüm değerlendirmeler 30 günlük tedavi sonunda tekrar yapılmıştır.

Sonuç olarak; birinci grupta, 30 gün sonunda 6 DISHAA kategorisinden disoryantasyon dışındaki 5 kategorideki skorlar, ikinci grupta ise 6 DISHAA kategorisinin tamamı istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) gözlenmiştir. Tedavinin son gününde; sosyal ilişkiler ve etkileşim, aktivite, anksiyete skorları ikinci grupta, birinci gruba göre; toplam CCD skorlandırması ise tedavi sonunda, ikinci grupta birinci gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Serum kortizol değerleri ikinci grupta, birinci gruba göre 30. günde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hemogram, serum biyokimyasal, akut faz proteinleri parametrelerinde istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmemiştir.

MCT takviyeli diyetin 30 gün sonunda CCD ile ortaya çıkan davranış bulgularını geriletmede etkili olduğu görülmüştür. Modifikasyon tekniklerinin, multitedavi seçeneği olarak, özellikle stres ve sosyal ilişkiler düzeyinde etkili olduğu, hastalığın semptomlarını ve prognozunu yavaşlattığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu, orta zincirli trigliserit, Alzheimer hastalığı, Çevresel modifikasyon teknikleri, Geriatrik köpek davranışı

İNGİLİZCE ÖZET

Research of the Effect of Environmental Modification Techniques on Diet with Medium Chain Triglyceride Molecules in the Treatment of Canine Cognitive Dysfunction

This research is based on the comparison of results in the cognitive dysfunction diagnostic scale by administering medium chain triglyceride (MCT) supplemented diet with multimodal environmental modification techniques (MEMO) in the treatment of canine cognitive dysfunction (CCD).

In the study, 20 dogs of different age, breed, gender and body weight, who were over 8 years old were used. The study has been classified according to the "Canine cognitive dysfunction syndrome rating scale" rating system. Patients with cognitive dysfunction behavioral criteria (DISHAA) were included in the clinical examination for differential diagnosis. Patients with CCD who scanned a full examination and had healthy according to the laboratory results (hemogram, serum biochemical panel, acute phase proteins, cortisol) were divided into 2 different treatment groups. A prescription diet with MCT (6.5%) as a treatment for group I, and the conditions determined for MEMO were applied together with the diet for group II. All evaluations were done again after 30 days of treatment.

Results of the study revealed that; in the first group, scores in 5 categories from 6 DISHAA categories except disorientation, and in the second group, all 6 DISHAA categories were statistically significantly lower ($p<0.05$) at the end of 30 days. On the last day of treatment; social relations and interaction, activity, and anxiety scores in the second group compared to the first group; the total CCD scoring observed in this study was statistically significantly lower in the second group compared to the first group at the end of the treatment. Serum cortisol values were found to be statistically significantly lower in the second group compared to the first group on the 30th day. No statistically significant difference was observed in hemogram, serum biochemical panel and acute phase proteins.

MCT-supplemented diet was found to be effective in regressing behavioral symptoms of CCD after 30 days. It has been observed that modification techniques are effective as a multi-treatment option, especially at the level of stress and social relations, and regress the symptoms and prognosis of the disease.

Keywords: Canine cognitive dysfunction, Medium chain triglyceride, Alzheimer's Disease, Environmental modification techniques, Geriatric canine behaviour

1. GİRİŞ

Veteriner davranış bilimi, veteriner hekimliğin büyük bir alanı olan iç hastalıklarının önemli bir alt dalını oluşturmakta ve önemi tüm dünyada günden güne artmaktadır. Davranış bilimi, hayvanların davranış bozukluklarının tanı, tedavisi ve önlenmesi üzerine çalışmaktadır. Davranış bozuklukları hayvanları fiziksel ve mental olarak etkilerken; hayvan yakınları için de rahatsız edici ve endişe verici boyutta olabilir. Doğru tanı ve tedavi yapılmaz ise çoğu zaman insan-hayvan arasındaki ilişkiye büyük zarar vererek evcil hayvanların terk edilmesine, bunu takip eden süreçte ise bazı ülkelerde ötenaziye kadar varan ciddi sonuçlara yol açabilir. Hayvanların hem sağlık hem de refahlarını tehdit eden bu bozuklukları araştıran veteriner davranış bilimi; veteriner hekimlik alanında daha çok geliştirilmesi gereken ciddi bir alandır.

Köpeklerde görülen davranış problemleri; agresyon, korku, kaygı ve stres, obsessif kompulsif bozukluklar, cinsiyet ile ilişkili davranış problemleri ve yaşlanma ile ortaya çıkan davranış problemleri gibi çok geniş bir alandan oluşmaktadır. İnsanlarda nörodejeneratif hastalıklar olan Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve demans yaşlanma ile doğrudan ilişkili, giderek daha fazla görülen önemli sağlık problemleridir. Global çapta insanlarda demans görülme oranının 1990-2016 yılları arasında iki katına çıktığı tespit edilmiştir (Mihevc, & Majdic, 2019). Nörodejeneratif hastalıklar laboratuvar ortamında fare ve sıçanlarda spontan olarak oluşmamakla birlikte, birçok memeli hayvanda gözlemlenmiştir. Yıllarca köpeklerde araştırılan nörodejeneratif hastalıklar, insan tıp biliminde görülen hastalıklara çok büyük benzerliklerinden dolayı tanı ve tedavi anlamında yakından izlenmektedir. İnsanlarda görülen Alzheimer hastalığının, köpeklerde görülen bilişsel fonksiyon bozukluğu ile çok güçlü benzerlikler gösterdiği ortaya konmuştur (Braidı ve ark., 2015; Chambers, Mutsuga, Uchida, & Nakayama, 2011; Cummings ve ark., 1993; Cummings, & Cotman, 1995; Dodart, Mathis, Bales, & Paul, 2002; Schütt ve ark., 2016).

Son yıllarda köpeklerin dünya çapında artan popülasyonu ve bununla birlikte veteriner hekimlikte hastalıkların tanı ve tedavi anlamında, koruyucu hekimlik ve beslenme gibi bir çok alanda teknolojik ve bilimsel olarak ilerlemesi; insan hayatında

sosyoekonomik ve kültürel değerlerin değişmesiyle tüm dünyada insanların köpekleri hayatına dahil etmeleri, bakım ve besleme koşullarının gelişmesi, köpeklerin yaşam standart ve refah koşullarını arttırarak yaşam sürelerini uzatmıştır. Bununla birlikte yaşlanma ile birlikte görülen yeni hastalıklar ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunlardan biri de bilişsel fonksiyon bozukluğu veya bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu, Alzheimer veya demans olarak adlandırılmaktadır. Uzun yıllar köpeklerde doğal model olarak insan tıp bilimine katkıda bulunan bu nörodejeneratif hastalık; veteriner hekimliğin klinik alanında hem kediler hem de köpekler için aktif olarak yer bulmaya başlamıştır (Adams, Chan, Callahan, & Milgram, 2000).

Hayvanların insanlarla olan en önemli iletişim yolu beden dilleri ile yansıttıkları davranışlardır. Genel sağlık durumlarından, duygu durumlarına kadar her şeyin doğru anlaşılması için davranışların ne anlama geldiği hayvan sahibi ve veteriner hekim açısından çok önemlidir ve klinik ziyaretlerinde ilgili hekimi tarafından detaylı olarak takip edilmesi hayati önem taşımaktadır. Hasta yakınları, köpekleri yaşlanırken gördükleri fiziksel ve davranışsal değişikliklerin çoğunu normal yaşlanmanın bir parçası olarak görmekte ve çoğunlukla veteriner hekimlerine bildirmemektedir. Hayvanlarda yaşlılığa bağlı gözlenen davranış değişikliklerinin işaretleri temelde iki kategoriye ayrılır. Hasta yakınlarının en çok bildirdikleri fakat görülme prevalansı daha düşük davranışlar hasta yakınları için ve hayvanlar için sağlık, refah ve davranış açısından en büyük etkiye sahiptir. Görülme prevalansı daha sık ama hasta yakınları tarafından daha hafif düzeyde olduğu için az bildirilen davranışlar ise farkedilemeyen veya hasta yakını tarafından minimum düzeyde endişe veren etkiye sahip olmuştur (Landsberg, & Malamed, 2017). Köpek yakınlarını rahatsız eden davranış problemleri arasında 7 yaşın üzerindeki 270 köpekte yapılan bir araştırmada; %32'si aile içi bireylere karşı agresyon, %16'sı diğer köpeklere karşı agresyon, %9'u havlama, %8'i ayrılık anksiyetesi, %6'sı oryantasyon bozukluğu ve tanımadığı insanlara karşı agresyon, %5'i evi kirletme, %4'ü yıkıcı ve kompulsif davranışlar ve %3'ünde ise sese karşı fobiler şeklinde rapor edilmiştir (Mariotti, Landucci, & Lippi, 2009).

Köpeklerde yaşam süreleri genellikle vücut ağırlıklarına ve ırk kategorilerine göre insan yaşı ile oranlanmıştır (Chapagain, Range, Heber, & Viranyi, 2018). Yaşlanma başlangıcı bazı kaynaklarda 7 yaş olarak gösterilirken; bazılarında 11 olarak

belirtilmiştir (Golini, Colangeli, Tranquillo, & Mariscoli, 2009; Neilson, Hart, Cliff, & Ruehl, 2001). Genel olarak 7-10 yaş arası köpekler için yaşlı ve bu yaştan ölüm sürecine kadar olan süreç ise geriatrik dönem olarak adlandırılmaktadır.

Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu (CCD), yaşla birlikte hastalığın şiddetinin ve prevalansının büyük ölçüde arttığı bir hastalık olmasına rağmen araştırmacılar tarafından çok az rapor edilmiştir. Sekiz yaşından büyük köpeklerde hastalığın görülme oranı %14-60 oranında bildirilmiştir (Azkona ve ark., 2009; Madari ve ark., 2015; Neilson ve ark., 2001; Osella ve ark., 2007; Salvin, McGreevy, Sachdev, & Valenzuela, 2010). Yüzseksen yaşlı köpeğin bilişsel fonksiyon bozukluğu hastalığının 6 temel semptomu (disoryantasyon, sosyal ilişkilerde değişiklikler, uyku-uyanıklık siklusunda bozulma, evi-kirletme davranışı, aktivite değişiklikleri ve anksiyete) ile ilgili yapılan bir prevalans çalışmasında; 11-12 yaş arasında olan köpeklerin %28'inin en az bir kategoride pozitif ve %10'unun en az 2 veya daha fazla kategoride pozitif davranış gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada 15-16 yaşındaki köpeklerin ise %68'inin en az bir kategoride ve %36'sının bir veya daha fazla kategoride pozitif davranış gösterdiği bildirilmiştir (Neilson ve ark., 2001). İnsanlarda geriatrik hastaların bilişsel değerlendirilmesinde de kullanılan tarama skalalarının (anketlerin), hassas ve efektif tanısal araçlar olduğu ortaya konulmuştur (Malek-Ahmadi ve ark., 2012). CCD hastalığının tanısı koyulurken temelde hastanın anamnezi, fiziksel ve nörolojik muayenesi ile hematolojik bulguları değerlendirilerek benzer semptom gösteren hastalıklardan ayrılarak bilişsel fonksiyon bozukluğu için geliştirilen tarama skalaları kullanılır (Landsberg, Madari, & Zilka, 2017). Hastalığın tedavi seçenekleri arasında; farmakolojik olarak; selejilin, propentofilin gibi ilaçlar, doğal ek besin takviyeleri, diyet/ beslenme değişiklikleri ve tedaviye ek olarak anksiyolitik ilaçlar ve çevresel- davranışsal modifikasyon teknikleri uygulanmaktadır (Landsberg, Nichol, & Araujo, 2012). İnsanlarda Alzheimer hastalığı ile ilişkili; serebral glukoz metabolizmasının azalması, doksoheksanik asit (DHA) eksikliği, kronik oksidatif stres ve kronik inflamasyon gibi pek çok risk faktörü vardır (Pan ve ark., 2018).

Enerji metabolizmasının bozulması yaşlı hayvanlarda görülen yaygın bir durumdur. Bu yüzden insanlarda Alzheimer hastalığı ve CCD tedavisinde vücutta

alternatif bir enerji kaynağı sağlaması için bir molekül olan orta zincirli trigliseritlerin (MCT) besin takviyesi olarak etkileri araştırılmakta ve aktif olarak pozitif etkilerinden dolayı kullanılmaktadır (Avgerinos, Egan, Mattson, & Kapogiannis, 2020; Pan ve ark., 2010). Bilişsel fonksiyon bozukluğunun henüz kesin bir tedavisi olmasa da erken tanı ve tedavi seçenekleri ile hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir, yaşanabilecek komplikasyonlar engellenebilir; köpeğin yaşam kalitesi, refahı ve yaşam süresi artırılabilir (Azkona ve ark., 2009; Bain, Hart, Cliff, & Ruchl, 2001; Gunn-Moore, Moffad, Christie, & Head, 2007; Fast, Schütt, Toft, Moller, & Berendt., 2013; Madari ve ark., 2015; Neilson, Hart, Cliff, & Ruchl, 2001; Salvin, McGreevy, Sachdev, & Valenzuela, 2010).

Literatür taramasında, bu konuda, yakın zamanda köpeklerde yapılan çalışmaların özellikle epilepsiye bağlı gelişen bilişsel bozukların giderilmesinde MCT diyetin etkinliğine rastlanırken (Berk ve ark., 2021), sınırlı sayıda çalışmada yaşlılık, CCD ve diyet etkinliği irdelenmiştir (Pan ve ark., 2010; Pan ve ark., 2018). Bunun yanı sıra, MCT diyet desteği ile çevresel modifikasyon tekniklerinin (MEMO) birlikte uygulanmasının, bilişsel fonksiyon bozukluğu bulunan köpeklerin tedavi sürecini nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. Türkiye Cumhuriyeti Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı (YÖK) ulusal tez merkezinde 2022 yılı ocak ayına kadar ‘köpeklerde bilişsel fonksiyon yetmezliği’ anahtar kelimeleriyle yapılan taramalarda henüz böyle bir araştırma tezinin yapılmadığı da görülmüştür. Bu nedenle sunulan çalışmanın ana amacı; CCD tanısı konulan köpeklerin MCT içeren kuru mama diyeti ile beslenmesinin etkilerini araştırmak, bu diyetle ek olarak uygulanacak MEMO etkilerini klinik, davranışsal, hemato-biyokimyasal ve inflamasyon belirteçleri ile karşılaştırmak ve değişiklikleri saptamaktır. Ülkemizde köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu hakkında hastalığın tedavi takibinin yapıldığı ilk tez çalışması olması ile birlikte,

- Veteriner hekimlere konu hakkında faydalı bilgiler sunulmasını,
- Yaşlı köpeklerin değişen davranışlarının altta yatan sebepleri arasında bilişsel fonksiyon bozukluğu olabileceği konusunda veteriner hekim ve hasta yakınlarına ışık tutmasını,

- Bu farkındalık sayesinde, geriatrik köpeklerin hayat kalitesini, refahını arttırmayı ve geriatrik hasta takibinde bilişsel fonksiyon bozukluğunun araştırılmasını,
- Alzheimer hastalığındaki araştırmalara katkı sağlamasını,
- MCT destekli diyetin kullanılmasının çalışmadaki hastalarda, ortaya çıkaracağı CCD ilişkili davranış değişikliklerinin ortaya konmasını,
- Verilen MCT destekli diyet ek olarak, kullanılacak MEMO uygulamasının hastaların davranış skorlarında ve özellikle stres düzeylerinde farklılık yaratıp yaratmayacağının belirlenmesini,
- Hastalığın tedavi düzeyinde değil, hastalık ortaya çıkmadan beyin fonksiyonlarını koruyan önlemlerin alınmasının yaygınlaştırılmasının sağlanması ve
- Alzheimer hastalığının da etiyolojisinde yatan oksidatif stresin oluşmasında önemli faktörler olan çevresel stres kaynaklarının azaltılarak semptomların şiddetinin azalmasına katkı sağlama ihtimalinin araştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölüm, yaşlanmanın beyindeki fizyolojisi ve patofizyolojisini; köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun tanımı, prevalansı, klinik bulguları, tanı ve ayırıcı tanı yöntemleri, tedavi ve koruyucu seçenekleri ile Alzheimer hastalığı ve köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun karşılaştırılmasını içerecek şekilde aktarılmıştır.

2.1. Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Tanımı

Merriam-Webster sözlüğüne göre biliş; bilinçli zihinsel etkinlikler olarak tanımlanır ve düşünme, anlama, öğrenme ve hatırlama gibi etkinlikleri kapsar. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu, farklı kaynaklarda bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu, köpeklerin demansı, köpeklerde Alzheimer benzeri hastalık olarak adlandırılmış; yaşlı ve geriatric köpeklerde görülen, davranış, öğrenme, hafıza, bilinç (uyaranlara karşı) değişiklikleri ve konfüzyon belirtileri ile karakterize progresif ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Davranış değişikliklerinin, nörodejeneratif bulgularının göstergesi olması nedeni ile nörodavranışsal sendrom olarak da ifade edilmektedir (Landsberg ve ark., 2017; Landsberg, Hunthausen, & Ackerman, 2000).

2.2. Köpeklerde Merkezi Sinir Sistemiyle ilgili Önemli Vücut Fonksiyonları

Sinir sistemi işlevi, birbirine bağlı sistemlerin etkinleştirilmesiyle sonuçlanır. Aktivasyon terimi normal dinlenme durumundan bir değişikliğe geçiş sinyali için kullanılır. Sinir sistemi aktivitesi uyarma veya inhibisyon amacı ile gerçekleşir. Eğer uyarma ve inhibisyon eşitse, herhangi bir değişiklik olmaz. Sinir sisteminin aktivasyonu genellikle bir uyarının varlığından kaynaklanır. Bu uyarın, bir reseptör aracılığı ile sinir sistemi tarafından tanınır. Sinir sistemi içinde çeşitli reseptörler bulunur ve genellikle bu reseptörler belirli bir uyarın tarafından spesifik olarak aktive edilir. Reseptör aktive edildiğinde, bu bilgi, bir nöronal hücre gövdesine ulaşmak için afferent yollardan iletilir. Hücre gövdesi aktive edildikten sonra, bu tür bilgilerin daha fazla iletimi hücre gövdesinden uzağa yönlendirilir (efferent iletimi), nihai olarak bir "efektör organ" ile bir sinaps yolu ile bağlanmak üzere yönlendirilir. Bazı durumlarda efektör organ başka bir sinir sistemi elemanıdır; başka bir görevde bu efektör organ bir kas veya bez olabilir. Efektör organ bir iskelet veya somatik kas ise, sinaps sinir-

kas kavşağı olarak adlandırılır. Bu efektör organlarla özel ilişkiler oluşturarak, karmaşık anatomik, çok sayıda bireysel sinir sistemi düzenlenebilir ve giderek daha karmaşık işlevler elde edilebilir. Bu süreç, hem anatomik yapısal elementlere hem de hücre zarı fizyolojik elementlerinin normal olarak işlev görmesine dayanır. Anatomik veya fonksiyonel anormallikler nedeniyle iletim süreci anormal hale geldiğinde, sinir sistemi iletimi normal vücut fonksiyonları ile sonuçlanmayacaktır (Bagley, 2009).

Sinir sisteminin birçok işlevine gönüllü veya bilinçli denir. Bilinç, hem felsefi hem de fizyolojik olarak tartışılabilir, ancak en yaygın olarak çevresel uyaranların farkında olmak olarak yorumlanır. Bu durumun hayvanlarda doğru bir şekilde değerlendirilmesi tartışmasız daha zordur. Normal hayvanların çeşitli ortamlarda sergilediği normal davranışlara dayanarak, veteriner hekimlerin bir hayvanın bilinçli veya isteyerek yaptığı eylemler hakkında yargıda bulunduğu genel bir bilinç kavramı gelişmiştir. Veteriner hekimin bilinci yorumlaması, davranış ve tepkilerle yakından bağlantılı önemli hayvan davranışlarına dayanır. Veteriner hekimlikte bilinç ve farkındalıkla ilgili kabul edilen bazı çıkarımlar, insan bilincinin bakış açıları ile ileri sürülmektedir (Bagley, 2009).

Biliş ile ilgili tüm mekanizmalar memeli hayvanların korteksinde oluşur. Bilinç, intrakranial sinir yapıları ve beyin hemisferleri gibi intrakranial boşluğun supratentoryal bölgesinin nöral elemanları içindeki normal işlevlere bağlanır. Serebral hemisferik fonksiyon da somatosensoriyel (parietal) korteks, oksipital korteks (görme) ve temporal kortekste (işitme) olduğu gibi duysal entegrasyonlara katkıda bulunur. Serebral hemisferlerin diğer bölgeleri, istemli davranışlardan ve bunu takip eden hareketlerden veya tepkilerden sorumludur. Benzer şekilde, bilinçli davranış ilişkili bir işlev olduğu için, limbik sistemdeki birçok bölge supratentoryal yapılarla ilişkilidir. Beyin sapının bileşenleri ve talamusa giden ilgili yollar, alert bir duruma veya uyanıklığa katkıda bulunur. İntrakranial sisteminin bu bölgeleri işlevsiz hale geldiğinde, bilinç, farkındalık veya davranışların klinik belirtileri anormal olarak ortaya çıkabilir. Beynin bu bölgeleri birincil olarak etkilenebilse de (beyin tümörü, ensefalit), diğer vücut sistemlerindeki (karaciğer gibi) ikincil metabolik düzensizlikler sebebiyle de bu nöronal hücrelerin ve sistemin işlevi etkilenebilir ve sonuç olarak köpeklerde bilinç ve davranış bozuklukları görülebilir. Vücut duruşu ve hareketi, sinir sisteminden etkilenen en önemli işlevlerden bazılarıdır ve sinir sisteminin fonksiyon

bozukluğunu belirlemek için değerlendirilmektedir. Duruş ve hareket, kapsamlı duysal ve motor katılımı gerektirir. Duruş veya hareket anormallikleri, bu nedenle, anormal afferent ve anormal efferent sinir sistemi aktivitesinden veya anormal kas yapısından veya fonksiyonundan kaynaklanabilir. Proprioepsiyon genellikle kişinin pozisyonunun bilgisi olarak tanımlanır (kinestezi, vücudun bölümlerinin ve özellikle ekstremitelerin kesin pozisyonu ve hareketinin farkındalığıdır). Proprioepsiyon, konumsal veriye benzer ve vücudun bir bölümünün zamanın her noktasında var olduğunu algıladığını düşünülebilecek duysal veya afferent bir süreçtir (Bagley, 2009).

Beyin omurilik sıvısı (BOS), merkezi sinir sistemini fiziksel stresten korur ve beyin homeostazında ve nöronal işleyişin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. BOS, son derece düşük hücre oranına (0-8 hücre/ μ L) sahip berrak bir sıvıdır. Ventrikülleri döşeyen koroid pleksus hücreleri ve ependimal hücreler tarafından salgılanır ve subaraknoid boşlukta venöz sistemde emilir (Johanson ve ark., 2008). Bileşimi; proteinlerin, peptitlerin ve metabolitlerin beyin dokusu ile serbest değişimiyle, diğer yandan da kan-BOS bariyerini geçen kanla oldukça sınırlı ve düzenlenmiş bir değişimle belirlenir (Tarasoff-Conway ve ark., 2015).

2.3. Köpeklerin Beyin Yaşlanma Nörofizyolojisi ve Nöropatolojisi

Yaşlanma, birçok doku ve organın fonksiyonunu kaybetmeye başladığı multifaktöriyel bir süreçtir. Teknoloji, sağlık, beslenme alanındaki modern gelişmeler; insan ve hayvanların yaşam süresinde belirgin bir artışa neden olan bir avantaj sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; 60 yaş üstü yaşlı insan popülasyonunun giderek arttığı ve 2050 yılında toplam nüfusun %22'sine ulaşması beklenmektedir (Youssef ve ark., 2016). Bunlarla birlikte yaşlı köpeklerin de sağlık, bakım ve refahına olan ilgi her geçen gün artmaktadır (Bartges ve ark., 2012; Fortney, 2012). Yapılan yeni demografik araştırmalar yaşlı köpek popülasyonunun arttığını ve bununla birlikte yaşlanmaya bağlı gelişen dejeneratif değişikliklerin insidansının arttığını göstermiştir (Landsberg ve ark., 2012). Amerika Birleşik Devletleri'nde; son 20 yılda 6 yaşın üzerindeki köpek popülasyonunun %6 oranında arttığı gözlemlenmiştir (Youssef ve ark., 2016). Yedi yaş üzeri yaşlı köpeklerin sayısının Amerika'da 30 milyon, Avrupa'da ise 15 milyonu aştığı tahmin edilmektedir (Madari, Farbakova, & Zilka,

2017). Kliniklere gelen köpeklerin ise %30-40 oranında yaşlı köpeklerin oluşturduğu bilinmekte ve köpeklerin yaşam sürelerinin giderek artacağı tahmin edilmektedir (Metzger, 2005). Yaşlı köpeklerin; 7 yaşından itibaren, yaşa bağlı sağlık sorunu geliştirme riski taşıdıkları düşünülmektedir (Laflamme, 2012). Bu yaş grubu daha spesifik ihtiyaçlara sahiptir ve kronik hastalıklara olan yatkınlıkları daha fazladır. Bazı köpek yakınları yaşlanma ile birlikte köpeklerinde oluşabilecek fizyolojik değişimleri gösteren davranışları, vücut duruşunu, metabolik olayları, duyu yeteneklerini bilse de; çoğu, hastalıkların erken işaretlerini, fizyolojik değişimlerini köpeklerinin davranışlarından anlayamamakta veya bu davranışları 'yaşlandığı için normal, önemli bir şey değildir' şeklinde yorumlamaktadır (Epstein ve ark., 2005; Larsen, & Farcas, 2014). Yaşlılıkta, köpeklerin karşılaştığı fiziksel veya mental sağlığı olumsuz etkileyen; biliş ve davranışlarına yansıyan durumlar hasta yakınıyla aralarındaki ilişkiyi de olumsuz etkileyebilir (Willems ve ark., 2017). Beyin yaşlanması aynı zamanda farklı derecelerde davranışsal ve bilişsel işlev bozukluğuna yol açabilir (Youssef ve ark., 2016). İnsanlarda ve diğer tüm hayvanlarda olduğu gibi, köpeklerde de farklı yaşam evrelerinde; oyun oynama, odaklanma ve öğrenmedeki değişiklikler dahil olmak üzere farklı davranışsal ve bilişsel özellikler eşlik eder (Davis, & Head, 2014; Rosado ve ark., 2012). İnsanlarda yaşlanmaya bağlı bilişsel değişimler detaylı şekilde araştırılmaktadır ve özellikle yaşlıların sağlığı ve refahını doğrudan etkilediği için adaptasyon sağlayabilmeleri açısından konuya önem verilmektedir. Köpeklerin ise yaşlanma ile birlikte değişen bilişsel durum ve yaşam sürelerine dair bilgiler hala araştırılmaya devam edilmektedir. Yaşam süresinin bir göstergesi de telomerin uzunluğu ile gösterilmiştir. İnsanlarda olduğu gibi köpeklerde de telomer uzunluğunun yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir. İnsanlarda bu azalma, 20-40 bp/yıl'a karşılık iken köpeklerde 360 bp/yıl oranında bulunmuştur. Ayrıca aynı insanlarda olduğu gibi erkek köpeklerin telomer dizisini, dişilere göre daha hızlı kaybettiği görülmüştür. Yapılan bir çalışmada 15 farklı köpek ırkının telomer uzunluğu incelenmiş ve köpeklerin ortalama yaşam süreleriyle telomer uzunlukları arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte insanlara göre 10 kat daha hızlı telomerik DNA kaybettikleri de bildirilmiştir (Fick ve ark., 2012). Köpeklerde yaşam süreleri genellikle vücut ağırlıklarına ve ırk kategorilerine göre insan yaşı ile oranlanmıştır (Chapagain, Range, Heber, & Viranyi, 2018). Yapılan bir çalışmada; 0-9 kilogram

arasında olan; 9-11 yaş arası köpekler yaşlı (senior), 12-20 yaş arası köpekler geriatrik, 9,5-22,7 kilogram arasında olan; 7-9 yaş arası köpekler yaşlı, 10-16 yaş arası olanlar geriatrik, 23,2-54,5 kilogram arasında olan; 6-7 yaş arası köpekler yaşlı ve 8-12 yaş arası olanlar geriatrik son olarak 54,5 kilogram üzerindeki köpeklerde ise; 4-5 yaş arası olan köpekler yaşlı ve 6-9 yaş arası köpekler geriatrik olarak sınıflandırılmıştır (Metzger, 2005). Yaşlanma başlangıcı bazı kaynaklarda 7 yaş olarak gösterilirken; bazılarında 11 olarak belirtilmiştir (Golini, Colangeli, Tranquillo, & Mariscoli, 2009; Neilson ve ark., 2001). Beagle ırkı köpeklerde ise kısa süreli hafıza bozukluğunun 6 yaşında başladığı bildirilmiştir (Studzinski ve ark., 2006). Köpeklerde yaşla birlikte fonksiyon bozukluğuna uğrayan bilişsel ve davranışsal değişimler; aynı insanlarda olduğu gibi bireylerin tümünde gözlenmez, bireyler arası değişiklik gösterir (Nichol, & Head, 2017). Bazı köpekler, evcil hayvan olarak günlük işlevlerini veya yakınları ile olan aktivitelerini ve ilişkilerini doğrudan etkilemeyecek şekilde yaşlanırken; diğerleri için azalan performansları bu işlevleri tehlikeye atabilir. Özellikle hizmet köpeklerinin, çalışan köpeklerin veya spor köpeklerinin bilişsel ve davranışsal yaşlanmasının izlenmesi, başarılı bir şekilde yaşlanan bireylerde bile çok önemli olabilir, çünkü yaşlandıkça performans dereceleri etkilenebilir. Normal yaşlanma süreci yaşansa bile 8 yaş üzeri farklı ırklarda bazı köpeklerde 6 aylık süre içerisinde; aktivite, oyun oynama ve komutlara yanıt vermede hızlı bozulma, korku ve fobilerde artışla karşılaşıldığı bildirilmiştir (Salvin ve ark., 2011). Biyolojik mekanizmalar göz önünde bulundurularak yaşlanma süreci ile ilgili; serbest radikallerin vücuda verdiği hasarlar, moleküler çapraz bağlanma, telomerlerin kısalması ve DNA diziliminde bireysel yaşlılık genlerinin ve gen ekspresyonlarının varlığı gibi çeşitli teoriler ortaya konulmuştur. Son zamanlarda ise başlıca yaşlanma teorilerini kapsayan birleştirilmiş bir yaşlanma teorisi öne sürülmüştür (Costa ve ark., 2016). Gen ekspresyonları DNA dizisi olan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına dönüşme sürecini ifade eder. Genlerin yukarı veya aşağıya düzenlenmeleri metabolik olayların anahtarını oluşturur. Yaşlanmanın serbest radikal teorisi ise memeli canlıların ortalama yaşam süreleri ile bazal metabolizma hızları arasındaki bağlantıyı ve ayrıca hastalık ve yaşlanma arasındaki bağlantılar da dahil olmak üzere, yaşlanma süreci için açıklamalar sağlar (Harman, 1981, 1991). Vücutta serbest radikallerin üretimi; proteinlerin, lipidlerin ve nükleotitlerin oksidatif hasarına yol açabilir ve bunun sonucunda nöronların

disfonksiyonuna ve nöronal ölüme neden olabilir (Head, 2013). Çalışmalar, oksidatif stres seviyesinin beyin fonksiyonunda çok önemli bir rol oynadığını ve serbest radikal üretiminin; beyni koruması veya hasarı arasında hassas bir denge oluşturduğunu vurgulamıştır (Chakrabarti ve ark., 2011). Yaşlanma ile başlayan beyinde biriken oksidatif hasar; fonksiyonunu kaybetmiş nöronlara buna bağlı olarak Alzheimer hastalığına karşı risk faktörü oluşturur. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisinde rol oynayan faktörler; beyindeki yapısal değişiklikler ve nöron kayıpları, plak ve amiloid-beta birikimi, vasküler nöropatoloji, oksidatif hasar ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve beyaz madde patolojisi temel olarak sıralanabilir (Nichol, & Head, 2017).

2.3.1. Beyindeki Yapısal Değişiklikler ve Nöron Kayıpları

İnsanlarda Alzheimer hastalığında da görülen, yaşlanmanın en belirgin özelliklerinden biri, progresif beyin atrofisidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, in vivo beyin yapısındaki değişiklikleri yansıtan yararlı sonuç ölçütleri sağlamıştır. Yaşlı hayvanlarda hem genel kortikal atrofi hem de ventriküler genişleme gözlemlenmiştir (Gonzalez-Sariano ve ark., 2001; Kimotsuki ve ark., 2005; Su ve ark., 1998). Bununla birlikte bilişsel fonksiyonun farklı yaşlanma süreçlerinde farklı şekilde etkilenmesi gibi MRG çalışmaları da tüm beyin bölgelerinin aynı oranda atrofiye olmadığını göstermiştir. Beagle ırkı köpeklerde yaşlanma ile birlikte prefrontal korteks yapısındaki hacimsel kayıplar 8-11 yaş aralığında çok erken gözlemlenirken; hipokampus atrofisinin ise 11 yaşından sonra ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Tapp ve ark., 2004). Başka bir çalışmada bilişsel fonksiyon bozukluğu tanısı konmuş 16 köpek ile normal yaşlanma sürecinde sağlıklı olan 26 köpeğin beyin MRG taramalarında total hipokampal hacim hasta köpeklerde belirgin olarak azalmış olarak saptanmıştır (Dewey ve ark., 2020). Demanslı kişilerde frontal korteks hacmindeki değişiklik bilişsel fonksiyonla paralellik gösterirken aynı şekilde; köpek prefrontal korteks atrofisinin de bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Du ve ark., 2006; Ezekiel ve ark., 2004; Rofina ve ark., 2006).

Nöron sayısı ve yoğunluğundaki değişiklikler normal insan beyninin yaşlanmasında gözlenirken, Alzheimer hastalığında daha yoğun gözlenir (Simic ve ark., 1997; West, Martin, Kawas, & Troncoso, 2000). Onüç-onbeş yaş arası yaşlı Beagle ırkı köpeklerin; aynı ırktaki 3-5 yaşındaki gençlere göre hipokampusun hilus

bölgesinde %30 nöronal kayıp gözlenmiştir. Ayrıca hilustaki nöron sayısı ile bilişsel fonksiyon arasında korelasyon olduğu görülmüş; daha fazla nöron sayısı; görsel nesnelerin ayrımı görevinde daha az hata ile ilişkilendirilmiştir (Siwak-Tapp, Head, Muggenburg, Milgram, & Cotman, 2008). Yaşlı köpeklerde beyin bazı bölümlerinde gözlenen nöron sayısındaki kayıp ve kortikal atrofi; moleküler iletişim yollarındaki yukarı ve aşağı yönlü regülasyonda oluşan nörodejeneratif sürece bağlı gerçekleşebilir (Swanson, Vester, Apanavicius, Kirby, & Schook, 2009). Bu yollardan biri de beyin kaynaklı nörotrofik faktör olan büyüme faktörlerindeki azalma olarak bildirilmiştir (Fahnestock ve ark., 2012).

Yaşlanma ve stresin proliferasyon ve canlı kalma sürelerini etkileyerek nöroenezisi azalttığı ve hipokampus ile bağımlı davranışları bozduğu görülmüştür. Nöroenezis öncül hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, nöral fenotip kazanma ve apoptozisten kaçan yeni nöronların göç ederek morfolojik ve fizyolojik olgunlaşma süresini tamamlamasından sonra fonksiyon kazanarak yeni sinaptik entegrasyonlar yapması ile gerçekleşir (Zhao, Deng, & Gage, 2008). Bu nöral progenitor öncül hücreleri; büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, nörotrofinler, steroidler, transkripsiyon faktörleri ve sinyal ileti yollarının düzenleyicileri gibi birçok faktör etkiler (Kaptan, & Üzüm, 2016). Mikroglia ve hipokampal astrositlerin salgıladıkları pronörojenik faktörlerle nöral kök hücreleri uyarır ve bu hücrelerde meydana gelen değişimler ve salgıladıkları maddelerin azalması da nöroenezisi olumsuz yönde etkiler. Yaşlanan Beagle ırkı köpeklerin nöroenezis oranı %90-95 azalır. Hipokampustaki nöron kayıplarının da beyindeki nöroenezisin yaşlanmaya bağlı yavaşlamasından kaynaklı olduğu söylenebilir (Hwang ve ark., 2007; Pekcec ve ark., 2008; Siwak-Tapp, Muggenburg, Head, Milgram, & Cotman, 2007). Daha az sayıda nörona sahip hayvanlar öğrenme ve hafıza ölçümlerinde daha yüksek hata puanları almıştır bu da; nöroenezis ile bilişsel fonksiyon arasında yaşla ilgili bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Siwak-Tapp ve ark., 2007).

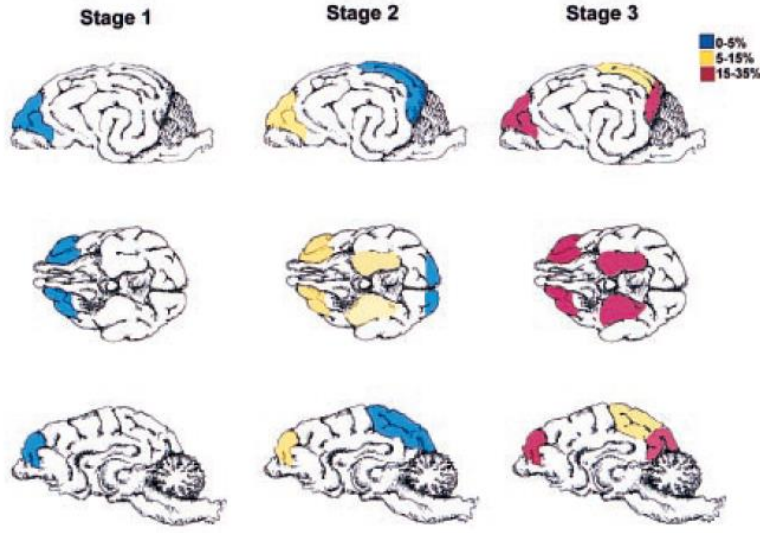
Köpeklerde kolinerjik sisteminin aktivitesi yaşla birlikte azalır (Araujo, Studzinski, Head, Cotman, & Milgram, 2005). Bazal ön beyin kolinerjik nöronların sayısı, yaşlı bilişsel fonksiyon bozukluğu olmayan ve genç köpeklere kıyasla, yaşlı bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklere göre önemli ölçüde az gözlenmiştir, ancak noradrenerjik nöronlardan farklı olarak, kolinerjik nöronlardaki bu azalma,

amiloid beta kortikal yükün kapsamı ile korele bulunmamıştır. Azalmış nöronal ve sinaptik fonksiyona sahip nörotransmitter sistemlerindeki bu değişiklikler köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun belirtilerine neden olur ve tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin araştırılmasına sebep oluşturmaktadır (Landsberg ve ark., 2012).

2.3.2. Plaklar ve Amiloid Beta Birikimi

Alzheimer hastalığında en belirgin nöropatolojiler, beyin paransiminde ekstraselüler olarak biriken amiloid beta ($A\beta$) proteinleri ve kan damarlarının duvarlarında biriken $A\beta$ proteinleri olan serebral amiloid anjiyopatiler (CAA) ve nörofibriler düğümçüklerde (NFTs) biriken anormal yapıdaki hiperfosforile TAU proteinidir (pTAU) (Mihevc, & Majdic, 2019). Plaklar; 40-42 amino asit uzunluğunda daha uzun bir amiloid prekürsörünün bir ürünü olan ve amiloid-beta peptidini içeren ekstraselüler birikimlerdir (Selkoe, 1994). $A\beta$ birikimi kendi başına; difuz veya nöritik gibi farklı plak tipleri oluşturabilir veya oligomerler adı verilen ve sinapslar için toksik olan yapılar da oluşturabilirler (Haas, & Selkoe, 2007; Lesne ve ark., 2006; Selkoe; 2008; Walsh, Klyubin, Fadeeva, Roman, & Selkoe, 2002). Yaşlı köpek modelinin yararlı bir özelliği de amiloid-beta diziliminin insanlarınkine ile aynı olmasıdır ve insan yaşlanmasını ve Alzheimer hastalığını anlamak için köpekleri incelemeye ilgi uyandıran bulgudur (Johnstone, Chaney, Norris, Pascual, & Little, 1991; Winiewski ve ark., 1990). Amiloid beta prekürsör proteininin (APP) aminoasit dizisi ve APP'den $A\beta$ peptitlerinin işlenmesinde yer alan enzimler, insanlar ve köpekler arasında homologdur. Başlıca köpek APP izoformları APP-770, APP- 751, APP-714 ve APP-695'tir. En uzun köpek amiloid-beta öncü protein izoformu (APP-770) dizisinin insan amiloid-beta öncü proteininin protein dizisi ile hizalanması, %96,9 amino asit benzerliği ve %98,3 benzerlik gösterir (Mihevc, & Majdic, 2019). $A\beta$ birikimlerinin köpek beyinde, insanlarınkine benzer şekilde önce prefrontal kortekste başladığı daha sonra temporal ve oksipital kortekste olduğu bildirilmiştir (Head, McCleary, Hahn, Milgram, & Cotman, 2000; Thal, Rüb, Orantes, & Braak, 2002). Şekil 1'de görülen aşamalar (stage 1-2-3); köpeklerde beyindeki bölgelere spesifik yaşın ilerlemesine bağlı bilişsel fonksiyon bozukluğunda görülen $A\beta$ birikimlerinin hastalığın progresyonuna göre hangi bölgelerde arttığını ve nasıl yayıldığını ifade etmektedir. Birinci resimde $A\beta$ birikimleri sadece prefrontal kortekste, ikincide en az iki kortikal bölgede birikimlerin yayıldığı ve üçüncü de ise prefrontal bölgede maksimum düzeye

ulaşan ve birçok kortikal bölgeye yayılan A β birikimleri görülmektedir. Buna göre A β birikimleri önce prefrontal korteks ardından parietal korteks ve entorhinal korteks, son olarak oksipital kortekste artarak yayılım göstermektedir. Resimlerdeki mavi alanlar A β birikimlerinin %0-5, sarı alanlar %5-15 ve pembe alanlar %15-35 oranında arttığını belirtmektedir (Head ve ark., 2000).



Şekil 1. Köpeklerde beyinde biriken A β patolojisinin bilişsel fonksiyon bozukluğu hastalığının progresyonu ile birlikte beyin bölgelerine göre yayılması ve oranları (Head ve ark., 2000)

Köpek beyinde A β birikimlerinin boyutu, bilişsel fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile bağlantılıdır fakat bütün çalışmalar bu bağlantının olduğunu göstermez (Chambers ve ark., 2011; Colle ve ark., 2000; Cummings ve ark., 1996; Ozawa, Chambers, Uchida, & Nakayama, 2016; Rofina ve ark., 2006). Bununla birlikte bilişsel fonksiyon bozukluğu ile arasında bağlantı kuran çalışmalarda birikimin boyutu kadar bölgesel olarak yerinin de önemli olduğu belirtilmiştir. Bilişsel bozukluğun bir göstergesi olan tersine öğrenme eksikliği gösteren köpeklerin prefrontal korteks bölgesinde daha kapsamlı A β birikimi oluşma eğilimi olduğu bilinmektedir. Boyut farkı ayırt etme öğrenme yeteneği zayıf olan köpeklerin ise; entorhinal korteks bölgesinde A β birikimi büyük miktarlarda tespit edilmiştir (Cummings ve ark., 1996; Head ve ark., 1998). Küçük ve orta boy köpeklerde A β yükü daha yüksek bulunmuştur, bu da daha küçük köpeklerin daha uzun yaşam süreleri ve dolayısı ile bu yapıların birikmesi için daha uzun süre gerekli olması ile açıklanabilir (Schmidt ve ark., 2015). Köpek prefrontal korteksindeki patolojik A β seviyeleri, yaşla pozitif olarak ilişkili

iken, ne bilişsel bozuklukların şiddeti ile ne de nöronal hücre kaybı ile ilişkili bulunmuştur (Gómez-Pinedo ve ark., 2016). A β proteininin çözünebilir hali köpeklerin beyin omurilik sıvısında ölçülebilir; yaşlanma ve bilişsel fonksiyon çalışmaları için de yararlı bir belirteç olarak kullanılır (Head ve ark., 2010; Sarasa ve ark., 2013). BOS'taki A β 42 / A β 40 oranı beyinde biyokimyasal olarak ölçülen A β birikimi miktarının iyi bir göstergesidir ve beyinde A β 42 birikimleri genç yaşta artarken; BOS'ta yaşlanırken azaldığı bildirilmiştir (Head ve ark., 2010). Gonzalez-Martinez ve ekibinin yaptığı bir çalışmada (2011), genç köpeklerin plazma A β 1-42 ve A β 1-40 düzeyleri, yaşlı ama bilişsel bozukluğu olmayanlara göre daha yüksek düzeyde gözlemlenmiştir. Yaşlı köpekler arasında ise A β 1-42 seviyeleri ve A β 42/40 oranları; hafif bilişsel fonksiyon bozukluğu gösterenlerde, şiddetli derecede bilişsel fonksiyon bozukluğu olan veya hiçbir bilişsel bozukluk göstermeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar artan plazma A β 1-42 seviyesinin ve A β -42/40 oranının; Alzheimer hastalığının doğal bir modeli olan köpeklerde görülen bilişsel fonksiyon bozukluğunun tanısı için iyi bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (Gonzalez-Martinez ve ark., 2011). Panek ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (2020) ise bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren köpeklerin (11-15.6 yaş) plazma A β 42 ve A β 40 seviyeleri ortalamaları (11.61 ± 6.39 ve 150.23 ± 98.2 pg/mL); aynı yaştaki sağlıklı köpeklere göre daha az ölçülmüştür. Diğer yandan A β birikimlerinin oligomerleri çözünür halde birleşen; nöronlara, sinaptik fonksiyon ve bilişsel fonksiyona toksik olarak etki eden yapıda bulunmaktadır (Walsh ve ark., 2002). Köpeklerde BOS'ta ölçülen A β oligomerlerinin miktarı ile beyinde biyokimyasal olarak ölçülen arasında; oligomerlerin plaklara ayrıldığını düşündüren ters bir orantı görülmüştür (Head ve ark., 2010). Bilişsel bozukluğu olan yaşlı köpekler, prefrontal kortekste daha yüksek seviyelerde A β birikimleri ile ilişkili olan noradrenerjik nöronların dejenerasyonu bildirilmiştir (Kelly ve ark., 2017).

Bunun dışında astrosit hipertrofisi görülen bilişsel fonksiyon bozukluğu bulunan köpeklerde astrosit ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonu (astrositoz ve mikroglioz) bildirilmiştir. APP'nin aksine, köpekler ve insanlar arasında pTAU dizisinde bir fark vardır (%84 benzerlik oranı). TAU proteinleri Alzheimer hastalığında sık görülen bir patoloji olmasına rağmen; köpeklerde aşağıda belirtilen birkaç çalışmada nadiren gözlemlendiği bildirilmiştir (Schmidt ve ark., 2015). Smolek ve

arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada CCD olan köpeklerin sinaptozomlarında fosforile edilmiş PTAU varlığının arttığını tespit etmiştir. Bunun sonucu olarak CCD'nin, NFT'lerin toksik etkileri kaynaklı olmadığı, pTAU'nun neden olduğu sinaptik fonksiyonun zayıflamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. pTAUSer396 ekspresyonu ve ubikuitin birikimi de yaşlı köpeklerde hipokampusun parietal korteksinde ve dorsal kısmında insanlardaki ekspresyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Pugliese ve ark., 2006; Yu ve ark., 2011). Astrositleri ve nöronları eksprese eden pTAUSer396 ve ubikuitinin birlikte lokalizasyonu, bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerin parietal kortekslerinde ve hipokampuslarında gözlenmiştir (Yu ve ark., 2011). NFT'lerin varlığı da demanslı köpeklerde çok nadir bildirilmiştir. Bunun nedenin A β birikimlerinin, NTF oluşumundan önce geldiği için köpeklerin ömrü NFT oluşturmaları için çok kısa olabileceği olarak görülebilir (Mihevc, & Majdic, 2019).

2.3.3. Vasküler Nöropatoloji

Normal insan beyninin yaşlanmasında özellikle de Alzheimer hastalığında sıkça rastlanan bir patoloji olan; beyin damarlarının duvarlarında A β birikmesi olarak tanımlanan serebral amiloid anjiyopatinin (CAA) oluşmasıdır (Attems, 2005; Herzig, Nostrand, & Jucker, 2006). Yaşlı köpeklerde CAA sıklıkla görülür çünkü yaşlı köpekler perivasküler ve vasküler patolojilere karşı daha savunmasızdır (Uchida, Kuroki, Yoshino, Yamaguchi, & Tateyama, 1997; Yoshino ve ark., 1996). Köpeklerde de insanlara benzer olarak bu birikimlerin frontal ve oksipital kortekse yerleşiminin daha duyarlı olduğu görülmüştür ve hem beyin paransiminde hem de serebral kan damarlarında gözlenmektedir (Attems, Jellinger, & Lintner, 2005). Bilişsel düzeylerine göre kategorize edilmiş köpeklerde serebral anjiyopatinin oluşumları incelenmiş ve yaşla birlikte oluşma oranının arttığı fakat bilişsel fonksiyonları ile bir korelasyon göstermedikleri bildirilmiştir (Ozawa ve ark., 2016). Köpeklerde beyinde biriken CAA sonuçları; kan-beyin bariyerinin fonksiyonunun ve vasküler yapının işlevinin bozulması sonrasında mikrohemorajilere yol açabilmesidir (Deane, & Zlokovic, 2007; Uchida, Miyauchi, Nakayama, & Goto, 1990). Rodrigues ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları bir çalışmada, serebral ve vasküler A β birikimleriyle birlikte CAA birikimi olan bilişsel fonksiyon bozukluğu görülen köpeklerin beyinlerinde; çoklu kanama ve infarktüs alanları tespit edilmiştir. Beyindeki

mikrohemorajilerin köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkisini incelemek için yapılan son çalışmada 8 yaş üstü 46 köpek, klinik olarak bilişsel bozukluk göstermeyen, mikrohemorajilere bağlı nörolojik bozukluğu bulunduğu düşünülen (1. Grup); sadece bilişsel fonksiyon bozukluğu bulunan (2. Grup) ve hiçbir bozukluğu bulunmayan sağlıklı yaşlı köpekler (3. Grup) olarak 3 grup ele alınmıştır. Bütün köpeklerin MRG ile intertalamik adezyon ölçüleri, beyin hacmi, spontan beyin hemorajileri incelenmiştir. Birinci ve ikinci grupta; intertalamik alanın azaldığı ve merkezi vestibüler fonksiyon bozukluğu (denge ve dış uyaranlara karşı cevabın bozulduğu) ve mikrohemorajilerin varlığı gözlemlenmiştir ve MRG görüntüleri birbirine çok yakın bulunmuştur. İkinci grupta ayrıca bilişsel fonksiyon bozukluğunun yanında nöbet ve vestibüler sendrom gözlemlenmiştir (Dewey ve ark., 2019). Tüm bu patolojiler, Tablo 1’de belirtildiği gibi beyinde bulundukları bölgeye bağlı olarak farklı bilişsel bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir (Mihevc, & Majdic, 2019).

Tablo 1. Köpeklerde beyin bölgelerine göre biriken patolojilere bağlı olarak görülen bilişsel bozukluklar (Mihevc, & Majdic, 2019).

Beyin Bölgesi	Patolojik Birikimler	Görülen Bilişsel Bozukluk
Prefrontal Korteks	Aβ	Yürütücü işlev, davranışsal değişiklikler (bilişsel performansta düşüş, öğrenilmiş davranışların kaybı-evi kirlenme gibi), motor beceriler, dikkat, duygu ve dürtü kontrolü (agresyon, korku, stereotipik davranışlar)
Frontal Korteks	Aβ	Yürütücü işlevde değişiklikler (kontrolün kaybolması ve hafızanın karmaşık çalışması)
Parietal Korteks	Aβ	Duyusal çağrışım, öğrenme ve hafıza
Entorhinal Korteks	Aβ- NFTs	Görsel öğrenme, hafıza
Oksipital Korteks	Aβ	Öğrenme ve hafıza (görsel ilişkilendirme)
Temporal Korteks	Aβ- NFTs	Görsel hafıza (yüz tanıma), duygular
Hipokampus	Aβ- NFTs	Uyku-uyanıklık siklusunda değişiklikler, iştah kontrolü, kompleks çalışan hafıza
Serebral Korteks	Aβ	Disoryantasyon, sosyal etkileşimlerde azalma, uyku-uyanıklık siklusundaki değişiklikler, önceden öğrendiği ev eğitimlerinin kaybolması, aktivite düzeyindeki değişiklikler, anksiyetenin artması
Serebral kapiller ve arteriyel damarlar	Aβ-CAA	Algılama hızının azalması, episodik hafıza
Meningeal kan damarları	Aβ-CAA	-

2.3.4. Oksidatif Hasar, İnflamasyon ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Köpeklerde yaşlanma ve serbest radikallerin üretimi; protein, lipid, nükleotidlerin yapısında oksidatif hasara yol açarak, nöronların fonksiyon bozukluğuna ve sonrasında nöron ölümüne neden olur (Head, Rofina, & Zicker, 2008). Vücutta herhangi bir stresöre karşı örneğin; postoperatif süreçte oluşan bilişsel fonksiyon bozukluğunda görüldüğü gibi; sistemik stres yanıtının oluşması; nöroendokrin hormonların ve inflamatuvar mediyatörlerin salınmasına yol açabilir

(Rasmussen ve ark., 2005). Normalde serbest radikallerin oluşumunu dengede tutan endojen antioksidan mekanizmaları mevcuttur fakat bu mekanizmaların bazıları yaşlanma ile birlikte bozulur. Örneğin; normalde beyinde bulunan ve süperoksit iyonlarını, hidrojen peroksit'e dönüştüren bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), tehlikeli serbest radikalleri azaltmak için gerekli bir mekanizmadır fakat bu enzim sistemi köpeklerde yaşla birlikte azalmaktadır (Head ve ark., 2008). Yaşlı köpeklerin beyinlerinde glutamin sentetaz aktivitesi ve SOD gibi endojen antioksidan enzimlerin azalması sebebi ile proteinler oksidatif hasara uğrar, bunlar karbonil grupları olarak beyinde birikir ve bu birikim yaşla birlikte artar (Head ve ark., 2002). Köpek beyinde yapılan çeşitli çalışmalarda (Head ve ark., 2002; Papaioannou, Tooten, & Van, 2001; Rofina ve ark., 2006; Rofina ve ark., 2004), lipit peroksidanın (lipitlerin oksidatif hasara uğraması) son ürünleri olarak ortaya çıkan; 4-hidroksinonenal (4HNE), lipofuksin (LF), lipofuksin benzeri pigmentler (LFP) ve malondialdehitlerin miktarları ölçülerek yaşlanma ile birlikte artan oksidatif hasar arasında bir ilişki bulunmuştur. Yaşlı köpeklerde yaşla birlikte oksidatif hasarın DNA ve RNA (8-OHdG nükleositi)'da arttığı kanıtlanmıştır (Rofina ve ark., 2006). Aynı zamanda bu son ürünlerin (4HNE, LF, LFP ve 8-OHdG) bilişsel fonksiyon bozukluğu bulguları olan davranış değişiklikleri ile de artan korelasyon gösterdiği bilinmektedir (Skoumalova, Rofina, Schwippelova Gruys, & Wilhelm, 2003). Yaşlı Beagle ırkı köpeklerde yapılan bir çalışmada; zayıf prefrontal öğrenme ve uzamsal öğrenmenin, daha yüksek protein oksidatif hasarı (3-nitrotirozin) ve daha düşük endojen antioksidan (SOD ve glutatyon-S-transferaz aktiviteleri) seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (Opri ve ark., 2008). Oksidatif hasar, sırası ile APP sentezini sağlayan sitokinleri üreten mikroglia veya makrofajları aktive edebilir (Munch ve ark., 2003). Ek olarak sitokinler; fibriller olmayan A β proteinlerini, fibriller A β proteinlerine dönüşümünü destekleyebilir (Fukumoto ve ark., 1996; Mrak, & Griffin, 2001). Bunların sonucunda; artan oksidatif hasar, A β plaklarının birikimi ve olası inflamasyon, oksidatif hasar ile A β plaklarının patolojik değişimi arasındaki ilişkiyi destekler (Rofina ve ark., 2006).

Nöroinflamasyon; protein, lipit, nükleik asitlerin yapısını değiştirme yeteneğine sahip olan merkezi sinir sisteminin bağışıklık sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak; serbest radikallerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) birincil kaynağının oluşmasına neden olur (Reynolds, Laurie,

Mosley, & Gendelman, 2007). Nöroinflamasyon yaşlı insanlarda ve Alzheimer hastalığında beyindeki bilişsel bozukluğu şiddetlendirebilir ve demansa neden olan nöropatolojik olaylara aracılık edebilir (Heneka ve ark., 2015). Nöronlar, yüksek metabolik hızları, peroksidasyon eğilimi olan yağ asitlerinin baskınlığı, ROS oluşumunu katalize edebilen hücre içi geçiş metallerinin yüksek konsantrasyonları ve düşük antioksidan seviyeleri nedeni ile bu reaktif türlerin zararlı etkilerine karşı oldukça savunmasızdır (Salim, 2017; Wang, & Michaelis, 2010). Bir yanda biyolojik sistemlerde reaktif türlerin aşırı üretimi, diğer yanda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların eksikliği oksidatif strese yol açar (Dröge, 2002). Nöroinflamasyonla ilgili olarak, 2 genç köpeğe kıyasla 15 yaşlı köpeğin prefrontal korteksindeki köpek sitokinlerinin ölçüldüğü bir çalışmada; proinflamatuvar sitokinler genellikle düşük seviyelerde ölçülmüş ve bilişsel işlev bozukluğunun kapsamı ile ilişkili bulunmamıştır (Schutt ve ark., 2016). Glial aktivasyon ölçümleri (mikroglial hücreler ve astrositler) kullanılarak; çeşitli ırklardan 37 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, her iki hücre tipinin artan sayısı köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Ozawa ve ark., 2016). Benzer şekilde, varsayılan bir inflamasyon ölçüsü olan S100 β astrositoz seviyesi de evcil köpeklerde bilişsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (Pugliese ve ark., 2006).

ROS birikimi ve oksidatif hasar, yaşlanmanın hücresel özelliklerinden biridir. Ek olarak, ROS'un ana kaynağı olmak için mitokondri; oksidatif hasarın ana hedefleridir, bu da mitokondriyal verimliliği azaltır ve kendi kendini tahrip eden kısır bir döngüde daha fazla ROS üretimine yol açar. Serbest radikal teorisinin bir uzantısı olarak, yaşlanmanın mitokondriyal kısır döngüsü teorisi, mitokondrinin yaşlanma sürecindeki merkezi rolünü vurgular (Back Netto ve ark., 2018; Kong, Trabucco, & Zhang, 2014). Mitokondri hücreleri, hem ROS üretim bölgeleri hem de ROS aracılı hasarın hedefleri olurlar bunun sonucu olarak da mitokondriyal işlev bozukluğu ve ATP yenileme kapasitesinde tükenme ile sonuçlanır (Galley, 2010; Galley, 2011). Genç Beagle ırkı köpeklerin beyninden izole edilen mitokondride yaşlılardan elde edilen mitokondriye göre daha düşük ROS üretimi seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (Romanucci, & Della-Salda, 2015).

Nitrozatif stres, nörodejeneratif hastalıklara, özellikle Alzheimer hastalığına yol açan nedenlerden biri olarak gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada;

immünohistokimyasal boyama, bilişsel fonksiyon bozukluğundan etkilenen köpeklerin ve demansı olmayan kontrol köpeklerin beyinlerinde frontal korteksin tüm katmanlarda nitrik oksit sentazların (nNOS, eNOS ve iNOS) ve 3-nitrotirozin (3-NT) izoformlarının hepsini tespit etmiştir. nNOS immünohistokimyasal boyaması, demansı olmayan köpeklere kıyasla; bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerin beynindeki amiloid-beta birikimlerinin yayıldığı bölgedeki beyin hücreleri, iNOS için yüksek oranda immünoreaktif gözlenmiştir. Bu da; nöroinflamasyonun ve nitrozatif stresin bilişsel fonksiyon bozukluğundan etkilenen köpeklerin beyinlerinde nörodejeneratif süreci şiddetlendirerek sonuçta bilişsel bozulmaya yol açığının bir göstergesi olmuştur (Mihevc, Pipan, Strbenc, Rogelj, & Majdic, 2020). Enerji metabolizmasındaki düşüş, hayvanlarda yaşlanmanın ortak bir özelliğidir. Rapoport ve arkadaşlarının (1982) yaptıkları bir çalışmada, 3 aylık sıçanlara göre 12 aylık sıçanların beyin glukoz metabolizmalarının %30 azaldığı bildirilmiştir. Beagle köpeklerde London ve arkadaşları (1983) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 6 yaşındaki köpeklerin 1 yaşındaki daha genç olanlara göre glukoz metabolizmasının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. İnsanlarda hafif bilişsel fonksiyon bozukluğu ve Alzheimer hastalığında hastalıkların ilerlemesi ve şiddetinin artması ile, glukoz metabolizmasının azalması arasında korelasyon bulunmuştur. Glukoz metabolizmasındaki azalma yaşlanma ile birlikte bilişsel fonksiyonun bozulmasına katkıda bulunan bir faktördür (Pan ve ark., 2010).

Son olarak; nöroinflamasyon ve oksidatif stres, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BNDF) başta olmak üzere nörotrofik faktörleri etkiler. BDNF, yeni anıların oluşmasını, sentezini ve konsolidasyonunu kolaylaştırmada önemli bir role sahiptir (Allen, Watson, Shoemark, Barua, & Patel, 2013). Aktive edilmiş mikroglialar tarafından salgılanan BDNF, nöroprotektif etkiler üreterek, nöronal işleyişi etkileyebilir fakat aynı zamanda mikrogliaların çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik etmek için otokrin bir şekilde de hareket edebilir (Netto ve ark., 2018). BDNF köpekler içinde öğrenme ve hafıza için önemlidir ve azalması hem bilişsel fonksiyon bozukluğu hem de kronik anksiyetenin bir parçasıdır (Landsberg ve ark., 2017).

2.3.5. Beyaz Madde Patolojisi

Beyinde beyaz maddedeki hasar insanlarda bilişsel bozukluğa yol açabilir (Gold, Johnson, Powell, & Smith, 2012). Yaşlı köpeklerin beyinde gözlenen oksidatif hasarın bir sonucu da demiyelinizasyondur ve ek olarak makrofaj birikimi ile ilişkili beyaz maddede hasar gözlenmiştir (Rofina ve ark., 2006). Demiyelinizasyonun da bilişsel fonksiyon bozukluğunda rol oynadığı düşünülmektedir (Leeuw, Barkhof, & Scheltens, 2004). Köpeklerde yaşın bir fonksiyonu olarak miyelin protein düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, A β birikimi ile de ilişkili olan prefrontal miyelin proteini kaybı rapor edilmiştir (Chambers, Uchida, & Nakayama, 2012). Ozawa ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları başka bir çalışmada ise, yaşlanan köpek beyinlerindeki (n=37) ubikuitin varlığı bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiş ve sinaps ile miyelin içindeki protein homeostazındaki bozuklukları yansıttığı düşünülmektedir.

2.4. Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Risk ve Koruyucu Faktörleri

İnsanlar ve köpekler, aynı ortamda yaşamaları, aktivite gibi benzer alışkanlıkları ve bazen aynı yemekleri tüketmeleri nedeniyle benzer çevresel faktörlere maruz kalmaları, vücutlarının tepkilerinin de benzer tepki vereceğiyle ilişkilendirilmiştir. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğunun risk faktörleriyle ilgili sınırlı sayıda veri vardır. Risk faktörlerini anlayarak yeni korunma ve tedavi stratejileri geliştirebilmek, hastalığı engelleyebilmek için önemli ve gereklidir. Köpeklerin beyinlerinde oluşan patolojik değişimlerin yanında cinsiyeti, vücut büyüklüğü, üreme durumu, beslenmesi gibi bazı faktörler bilişsel fonksiyon bozukluğu için risk faktörü olarak bildirilmiştir (Madari ve ark., 2017).

2.4.1. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Yaş ile İlişkisi

Yaş ilerledikçe beyin dokusunda bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olan çok sayıda anatomik, fonksiyonel ve nörodejeneratif değişikliğin meydana geldiği bilinmektedir. Beyin hacmindeki azalma, ventriküler hacimdeki artış, demiyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, kolinerjik aktivitenin azalması bu değişiklikler arasındadır. Bununla birlikte moleküler değişiklikler tam olarak tanımlanmamıştır (Madari ve ark., 2017; Swanson ve ark., 2009). Yapılan bir

çalışmada geriatrik ve genç erişkin köpeklerde beyin dokusundan alınan örneklerde gen ekspresyon profillerini karşılaştırmak için mikrodiziler kullanılmış ve çıkan raporda; geriatrik köpeklerden alınan örneklerde farklı anlamda ifade edilen 963 transkript ile yaşın gen ekspresyonu üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir. Yaşlı kemirgenler ve insanlarda olduğu gibi, yaşlı köpeklerde de; inflamasyon, stres yanıtı, kalsiyum homeostazi ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış gözlenirken, nöropeptid sinyalleşmesi ve sinaptik aktarım ile ilişkili genlerin ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir (Swanson ve ark., 2009).

Madari ve arkadaşlarının (2017) yürüttüğü bir çalışmada; köpeklerin yaşı ile bilişsel gerilemesinin arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada 8-11 yaşındaki küçük ve orta büyüklükteki köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu oranı %13 ve %16; 11-13 yaş aralığındaki daha büyük ırklarda hastalık prevalansı ise %41 ve %55 olarak bulunmuştur (Madari ve ark., 2017). Azkona ve arkadaşlarının (2009) araştırdığı benzer bir çalışmada ise bilişsel fonksiyon yetmezliği sendromu bulunan köpeklerde hastalığın prevalansı yaş ile artarak sırası ile; 9-11 yaş (%22,7), 12-14 yaş (%32,7) ve 15-17 yaş (%50) olarak bildirilmiştir. Salvin ve arkadaşları (2010) ise; köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu prevalansı üzerinde yaptıkları araştırmada; 8-10 yaş arası %3,4, 10-12 yaş arası %5, 12-14 yaş arası %23,3 ve 14 yaş üzeri köpeklerde %41 oranına ulaşmıştır. Yapılan çalışmalar yaşın artması ile bilişsel gerilemenin şiddetlenmesi gerçeğini desteklemektedir. Bilişsel fonksiyondaki yaşa bağlı gerilemenin beyin metabolizmasına ve yaşa bağlı gelişen bazı spesifik hastalıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Milgram, 2003; Tapp ve ark., 2004). Yaşlı köpeklerin beyinde oluşan oksidatif hasar ve endojen antioksidan seviyesinin azalması yaşla birlikte artar (Head ve ark., 2002; Rofina ve ark., 2006). Bir diğeri de mitokondriyal fonksiyonun azalması ve oksidan türlerindeki artışı önlemek için endojen metabolik stratejilerin azalmasından kaynaklanabilen oksidatif stres ürünlerinin birikmesiyle oluşan oksidatif strese bağlıdır (Opil ve ark., 2008). Merkezi sinir sistemi, diğer dokulara kıyasla yüksek metabolik hızı ve azaltılmış antioksidan savunmaları nedeni ile oksidatif strese özellikle duyarlıdır. Bu maddelerin hepsi yaşlı köpeklerde bilişsel gerilemeden ve ilişkili nöropatolojiden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Araujo ve ark., 2005).

2.4.2. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Beslenme ile İlişkisi

Beslenmenin köpeklerin bilişsel fonksiyonları üzerindeki etkisi, bilişsel gerilemenin önlenmesi ve tedavisi olarak iki açıdan değerlendirilebilir. Benzer şekilde, kontrolsüz beslenme, bir köpeğin ileri yaşlarda bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu olma riskini artırabilir (Katina, Farbakova, Madari, Novak, & Zilka, 2016). Kontrollü diyet; ırkın büyüklüğüne, yaşına ve spesifik beslenme taleplerine göre hazırlanmış ticari diyetler iken, kontrolsüz diyet ise mutfak artıkları, tanımlanmamış mama karışımları, ırkın büyüklüğüne, yaşına ve beslenme taleplerine uyarlanmamış düşük kaliteli ticari yiyeceklerden oluşur. Kontrolsüz diyetlerle beslenen köpeklerin, kontrollü beslenenlere kıyasla bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu sonuca dayanarak kontrollü diyetlerin bilişsel gerilemeye karşı bir koruyucu önlem olduğu da düşünülebilir (Katina ve ark., 2016; Madari ve ark., 2017).

2.4.3. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Köpeklerin Boyutları ile İlişkisi

Canis familiaris, tüm memeliler arasında en çok morfolojik varyasyon sergileyen türdür ve bu yaşam süresi varyasyonları ile örtüşür (Galis ve ark. 2007; Neff, & Rine, 2006). Büyük köpek ırklarının yaşam süresi beklentisi küçük ırklardan daha kısadır; bu durum boyuttan çok vücut ağırlığına bağlanmıştır (Greer, Canterbury, & Murphy, 2007). Köpeklerin yaşam sürelerindeki farklılıklar temelinde, büyük ve ağır köpeklerin daha hızlı yaşlandığı varsayımı vardır (Egenvall ve ark., 2005). Oksidatif stres teorisi; daha küçük hayvanların büyük hayvanlardan daha hızlı bir metabolizmaya sahip olduğunu belirtir (örneğin fareye karşı fil); bu nedenle, daha küçük olanların daha fazla oksidatif hasarla yüklendiği bilinir. Oksidatif hasar, erken hücre ölümüne yol açar, böylece yaşam süresini kısaltır, ancak bu özel teori türler arası farklılıklarla ilgilidir ve türler arası varyasyon durumunda daha az uygulanabilir (Madari ve ark., 2017). Daha hızlı büyüyen hayvanlar, gençliklerinde yaşam süresi beklentisi üzerinde etkisi olabilecek artan bir ROS üretim oranına sahiptir. Bu teori, yaşa bağlı katarakt gibi artan ROS üretimi ile ilişkili hastalıkların insidansını daha fazla gözlemleyebildiğimiz dev köpek ırklarından elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir (Urfer, Greer, & Wolf, 2011). Boyut, ırk ve yaşam süresi beklentisinin köpeklerin bilişsel fonksiyonu üzerindeki etkisi bazı araştırmacılar

tarafından boyutun etkisi ile değerlendirilirken bazıları tarafından vücut ağırlığı üzerine odaklanılmıştır (Azkona ve ark., 2009; Fast ve ark., 2013; Neilson ve ark., 2001; Salvin ve ark., 2010). Boyut ve bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemek için ırklar arasındaki vücut ağırlıklarının farklılığını göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir. Minyatür ırkların yetişkin vücut ağırlıkları çoğu zaman 2 kilogramı geçmezken, çeşitli köpek ırklarının yetişkinlerinin vücut ağırlıkları kolayca 50 kilogramı aşabilmektedir. Bu göz önüne alındığında çalışmaların daha kapsamlı, bu çeşitliliği yansıtacak şekilde ırk, boyut ya da ağırlık şeklinde araştırılması gerektiği belirtilmiştir (Madari ve ark., 2017).

2.4.4. Çevre Koşullarının Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkisi

Bilişsel fonksiyonun bozulmasını etkileyebilen veya yaşam boyunca sabit şekilde kalmasını sağlayan çevresel faktörler, aslında her birey için farklı ve eşsizdir. İnsan ve köpeğin birlikte paylaştığı ortak çevrenin analizinin yapılması; yaşlanan bireylerin beyindeki davranışsal ve işlevsel fonksiyonlara katkıda bulunan faktörlerin farkına varılması ve ayrıca bu çevresel faktörlerin hastalıktan koruyucu olarak düzenlenmesi için yarar sağlar (Madari ve ark., 2017). Çevresel faktörlerin bilişsel fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkisi; hava kirliliğine ve strese uzun süre maruz kalma ile ilişkili fizyolojideki değişiklikleri araştıran çalışmalarla desteklenmektedir. Bağışıklık sisteminin inflamatuvar reaksiyonları ve mitokondride artan oksidatif strese bağlı olarak beyin dokusunda yaşla birlikte artan nörodejeneratif değişikliklere katkıda bulunarak patolojik değişikliklerin oluşmasına yol açabilir (Block, & Calderon-Garciduenas, 2009). Araç motorlarından yayılan ultra ince parçacıkların ve havacılık sektöründen kaynaklanan emisyonların; nöroinflamasyona ve oksidatif strese katkıda bulunabildiği bildirilmiştir. Hava kirliliğinin yüksek olduğu bölgelerdeki yaban köpekleri incelendiğinde; köpeklerin beyinlerinde beta amiloid plakların erken oluşumu ve pro-inflamatuvar belirteçlerin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Yüksek düzeyde kirliliğe maruz kalan köpeklerin beyin dokusunda, temiz havada yaşayanlardan birkaç yıl önce A β plaklarının oluşumu ve varlığı belirlenmiştir. Ayrıca Meksika’da kentsel alandaki aşırı hava kirliliğine maruz kalan çocuklar ve köpeklerin nörofizyolojisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; beyin dokusunun MRG ile değerlendirilmesi sonucu çocukların %56’sında ve köpeklerin %57’sinde prefrontal subkortikal beyaz maddede lezyonlar olduğu bildirilmiştir (Calderon-Garciduenas ve

ark., 2008). Gürültü, ağır metaller ve pestisitler de dahil olmak üzere, gözlenen bu yüksek düzeyde beyin hasarı prevalansına başka faktörlerin de katkıda bulunabileceği araştırılmaktadır (Migliore, & Coppede, 2009). Katina ve arkadaşları (2016) ise köpeklerin ev içinde veya ev dışında barınma durumları karşılaştırılmış fakat barınmanın bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olmadığı görülmüştür (Katina ve ark., 2016). Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu üzerinde derin etkisi olan bir diğer faktör; fiziksel ve duygusal faktörlerin neden olduğu ve fiziksel, davranışsal, endokrin ve bağışıklık üzerinde etkisiyle değişikliklere neden olan psikolojik strestir. Akut ve kronik stres sağlık ve davranışların bozulmasına neden olabilir. Yaşlı köpeklerin strese daha duyarlı olabileceği belirtilmiştir (Landsberg ve ark., 2012).

2.4.5. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğundaki Diğer Risk Faktörleri

Şimdiye kadar bilişsel fonksiyon bozukluğu bulunan köpeklerde spesifik genlerde mutasyon bildirilmemiştir. Köpeklerde spesifik mutasyonla bağlantılı olan tek nörodejeneratif hastalık, köpek omuriliğinde hem demiyelinizasyon hem de aksonal kaybın neden olduğu bir durum olan dejeneratif miyelopatidir. Bu hastalığa sahip köpeklerde, süperoksit dismutaz enzimini kodlayan bir SOD1 geninde mutasyonlar bulunmuştur (Kobatake ve ark., 2016; Nakamae ve ark., 2015). Bunun dışında da potansiyel genetik riskler ve genetik predispozisyon hakkında çok az şey bilinmektedir. İnsanlarda erken başlangıçlı, ailesel Alzheimer hastalığı formu olan hastaların çoğunda, A β oluşumunda rolü olan proteinler olan iki presenilin proteininden (PSEN1 ve PSEN2) birinde mutasyon olduğu görülmüştür. APP geninde de mutasyonlar meydana gelmektedir, özellikle apolipoprotein E geninin (APOE) APOE+4 alelindeki polimorfizm, beyinde normal bağışıklık fonksiyonlarının sürdürülmesinde rol oynayan TREM2 genindeki polimorfizm ile birlikte geç dönem gözükten Alzheimer hastalığı için büyük bir genetik risk faktörüdür (Wolfe, Fitz, Nam, Lefterov, & Koldamova, 2018).

Köpeklerde yapılan bir diğer çalışma, genç, yaşlı-bilişsel olarak sağlıklı ve yaşlı-bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde nöron büyüme faktörü olan p75^{NTR} reseptörünü ifade eden bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının toplam sayısı ölçülmüştür. Yaşlı-bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerin, hem genç hem de yaşlı-sağlıklı hayvanlara kıyasla p75^{NTR} nöronlarında ~%20'lik bir azalma olduğu

bildirilmiştir. Bu sonuçlar, bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu olan köpeklerde bazal ön beyin kolinerjik sisteminin etkilendiğini göstermektedir (Insua ve ark., 2012).

Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğuna etki eden faktörleri açıklarken değinilen konulardan biri de cinsiyet ve üreme durumu olmuştur. Dişi köpeklerin hastalıktan etkilenme olasılığını yüksek bulan bir çalışma bulunmakla birlikte (Azkona ve ark., 2009), birçok prevalans çalışması bunun aksini bildirmiştir (Fast ve ark., 2013; Katina ve ark., 2016; Neilson ve ark., 2001; Salvin ve ark., 2011; Yalçın ve ark., 2010). Üreme veya hormon durumu ile (kısırlaştırma) ilişkilendirilmiş çalışmalarda bulunmaktadır. Yapılan iki çalışmada; kısırlaştırılmış köpeklerde, kısırlaştırılmamış olanlara göre bilişsel fonksiyon bozukluğu gelişimi için daha yüksek bir risk göstermiştir (Hart, 2001; Azkona ve ark., 2009). Tam tersine, son zamanlarda yapılan iki çalışmada ise, kastrasyonun yaşlı köpeklerin bilişsel işlevi üzerinde hiçbir zararlı etkisi bulunmamıştır (Fast ve ark., 2013; Katina ve ark., 2016).

İdiopatik epilepsinin, bilişsel fonksiyona etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise; nöbet sıklığı yüksek olan ve küme şeklinde nöbet öyküsü olan köpeklerde bilişsel fonksiyon göstergeleri skorlaması daha yüksek görülmüştür (Packer ve ark., 2018). Kronik inflamatuvar durumunda içinde yer aldığı patolojisi ve antimikrobiyal bir protein olan A β proteinlerinin oral patojenlere yanıt olarak birikmesi nedeniyle; periodontal hastalıkların CCD ile aralarındaki ilişki araştırılmıştır. Periodontal hastalık şiddeti puanlaması daha yüksek olan köpeklerin, CCD puanlamalarının da daha yüksek olduğu görülmüştür. Yaş ile periodontal hastalık ve CDD arasında ise bir neden-sonuç ilişkisi belirtilmemiştir (Dewey, & Rishniw, 2021).

İnsanlarda gençlerle karşılaştırıldığında yaşlıların ilaçlarla ilişkili bilişsel bozukluk göstermesi daha olasıdır. İnsanlarda akut ve kronik bilişsel fonksiyon bozukluğunun önemli nedenleri arasında antikolinerjik ilaçlar bulunmaktadır. Psikoaktif ilaçlar, antidepresanlar, antikonvülzanlar, histamin H₂ reseptör antagonistleri, kalp ilaçları ve bazı antibiyotikler bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (Meyer, Meyer, & Kressig, 2010; Moore, & O'Keeffe, 1999; Shinohara, & Yamada, 2012). Bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren köpeklerde kullandıkları ilaçların etkisi; Mood, Rafie, Masouleh, & Aldavood (2018) tarafından araştırılmış ve çalışmada furosemid, kortikosteroid ve antiinflamatuvar ilaç kullanan köpeklerden bilişsel bozukluk

gösterenler (sosyal ilişkiler ve evi kirletme davranışı) olmuştur fakat çalışmada kullanılan ilaçlar ile bilişsel fonksiyon yetmezliğinin prevalansını düşük bulmuş ve hastalıkla ilişkilendirmemiştir. İnsanlarda Alzheimer hastalığı ile birçok yönden benzeresiyle köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun gelişiminde ilaçların rolü de dikkate alınmalıdır (Mood, Rafie, Masouleh, & Aldavood, 2018). Bu sonuçların farklılık göstermesi, farklı tanısal yaklaşımların (skala, anketler) kullanılmasından ve çalışmaya dahil edilen hayvan sayısının az olmasından kaynaklanabilir (Madari ve ark., 2017). Bunlarla birlikte ilaçlarla ilgili bir diğer araştırma ise insanlarda nonsteroid anti-inflamatuvar alımı ile demans insidansının azalması arasında bir ilişki olduğu, bunun da inflamasyonun nörobilişsel düşüşe katkıda bulunduğunu göstermektedir (Cotman, Head, Muggenburg, Zicker, & Milgram, 2002).

2.5. Yaşlı ve Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Bulunan Köpeklerdeki Davranış Değişikliklerinin Prevalansı

Araştırmalarda görüldüğü üzere, birçok yaşlı köpekte bilişsel fonksiyon bozukluğu belirtileri görülmesine rağmen bildirilen rapor sayısı çok azdır. Pfizer hayvan sağlığının yaptığı bir çalışmada, evcil köpek yakınlarının %48'i 7 yaşından büyük köpeklerinde bilişsel fonksiyon bozukluğu belirtilerinin en az bir tanesinin olduğunu belirtmiş fakat bunlardan sadece %17'sinin yakınının veteriner hekimlerini bu konuda bilgilendirmiştir. Landsberg ve Malamed (2017), 8 yaşından büyük köpeklerde hastalığın prevalansı %14,2 (479/68) olarak bulmuş fakat etkilenen köpeklerin veteriner hekimler tarafından sadece %13'üne tanı koyulurken, taranan tüm köpeklerin ise yalnız %1,9'una tanı konulabildiğini belirtmiştir. Evcil köpek yakınlarının hafif bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren köpekler için; kendilerine sorulana kadar köpeklerinin gösterdikleri belirtileri veteriner hekimlerine bildirmediği belirtilmiştir (Madari ve ark., 2015). Eksik bilgi vermenin nedeni hasta yakınları tarafından; hastalık hakkında yeterince bilgi sahibi olunmadığı, hastalığın belirtilerini bilmediği, hastalığı tedavi edilemez veya önlenemez gördüğü ya da bu belirtilerin yaşlılığın normal bulguları olarak düşünüldüğü gözlemlenmiştir. Genelde hasta yakınları hastalığa ait davranış ve belirtiler onları rahatsız edecek veya köpeklerinin rahatsız olduğu konuma gelmeden veteriner hekimlerine haber vermedikleri tespit edilmiştir (Landsberg ve ark., 2017).

Tüm bu nedenler yüzünden veteriner hekimler; hasta yakınını, köpekleri yaşlanmaya başladığında olası hastalıklar ve ortaya çıkabilecek davranış belirtileri hakkında bilgilendirmeli ve koruyucu önlemler uygulanmalıdır. Bunun yanında köpeğin hayatı boyunca yapılan düzenli taramalar arasına yaşlandıktan sonra mutlaka davranış değişikliklerinin yer aldığı kapsamlı bir skala (yaşlı köpek davranış skalası, yaşlı köpek medikal sağlık skalası gibi) hasta yakınlarına sunulmalıdır ve 7 yaşından itibaren hastalığın hızlı progresyonu nedeni ile bu taramalar 6 ayda bir yapılmalıdır (Pan ve ark., 2018). Böylece bilişsel fonksiyon bozukluğu dahil birçok hastalık erken tanı ve tedavisi sayesinde köpeklerin medikal sağlığı iyileşirken, refahları konusunda da büyük fayda sağlayacaktır. Yapılan gözlemler doğrultusunda yaşlı köpeklerin gösterdikleri davranış değişikliklerini ve bilişsel fonksiyon bozukluğu belirtilerini ve prevalanslarını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Yedi yaşından büyük 270 köpekte davranış problemleri Mariotti ve arkadaşları (2009) tarafından taranmış ve %32'sinde aile içi bireylere karşı agresyon, %16'sında tanıdığı köpeklere karşı agresyon, %9'unda havlama, %8'inde ayrılık kaygısı, %6'sında oryantasyon bozukluğu ve tanımadığı insanlara karşı agresyon, %5'inde evi kirletme, %4'ünde yıkıcı ve kompulsif davranışlar ve %3'ünde gürültüye karşı korku davranışları gösterdikleri bildirilmiştir. Bilişsel fonksiyon bozukluğu bu davranışların birçoğuna neden olabilir ancak diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının iyi bir şekilde yapılması gerekir. Sekiz yaşından büyük köpeklerde hastalığın prevalansının %14-60 arasında değiştiği bildirilmiştir (Azkona ve ark., 2009; Madari ve ark., 2015; Mood ve ark., 2018; Neilson ve ark., 2001; Osella ve ark., 2007; Salvin ve ark., 2010; Svicero, Heckler, & Amorim, 2017).

California Üniversitesi'nde Neilson ve arkadaşları (2001) tarafından, 11-12 yaşları arasındaki 180 yaşlı köpek üzerinde yapılan bir çalışmada; köpeklerin %28'inin disoryantasyon, sosyal ilişkilerde değişiklik, uyku düzenindeki değişimler, evi kirletme davranışı, aktivite değişiklikleri ve anksiyete (DISHAA) kategorilerinden en az birine sahip olduğu ve %10'unun iki veya daha fazla kategori için pozitif olduğu bildirildi. Yaşları 15-16 arası olan köpeklerin ise %68'i en az bir kategori için ve %36'sı iki veya daha fazla kategori için pozitif olduğu saptanmıştır (Neilson ve ark., 2001).

İtalya’da 124 köpekte DISHA kategorilerinin taranması ile elde edilen sonuçlarda; 42 köpek en az bir kategoride ve 33 köpek 2 veya daha fazla kategoride pozitiflik göstermiş ve toplamda 75 köpekte bilişsel fonksiyon bozukluğu ile uyumlu davranışlar gözlemlenmiştir (Osella ve ark., 2007).

İspanya’ da Azkona ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları araştırmada; %56’sı 9-11 yaşında, %37,5’i 12-14 yaşında ve %6,5’i 15-17 yaşında olan 4476 köpek arasından rastgele oluşturulmuş 325 yaşlı köpek grubunda bilişsel fonksiyon bozukluğu bulguları (DISH) görülen köpek oranı %22,5 çıkmıştır.

Slovakya’da Katina ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları bir çalışmada ise belirgin ve orta şiddette bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren 8-11 yaş arası yaşlı köpeklerin oranı %13-16 ve 13 yaş üzeri köpeklerin oranı %87-100 olarak bildirilmiştir.

Brezilya’da yapılan çalışmada Svicerro ve arkadaşları (2017); yaşlı köpeklerin; oryantasyon bozukluğu, sosyal etkileşimde değişiklikler, eğitim kaybı (evi kirletme), uyanma-uyku döngüsündeki değişiklikler, fiziksel aktivite, hafıza, öğrenme, bilinç ve algı ile ilgili davranış değişiklikleri incelenmiştir. Sonuç olarak; geriatric köpek popülasyonunda davranış değişikliklerinin prevalansının, bu davranış değişikliklerinden en az birini sergileyen köpeklerin %90,7 ve en az altı değişiklik gösterenlerin %22,3 olduğu bildirilmiş. Kategoriler içerisinde ise fiziksel aktivite değişikliğinin %58,5 oranında olduğunu ve kazanılmış eğitim kaybının %30,2 olarak hasta yakınları tarafından bildirilen en yüksek yüzdeli grup olduğu bildirilmiştir (Svicerro ve ark., 2017). Brezilya’da Krug ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları başka bir çalışmada ise çalışmaya alınan 7 yaş üstü 178 yaşlı köpeğin %22,4’ünde tamamen bilişsel fonksiyon bozukluğuna uyumlu belirtiler gözlenmiş ve 10 yaş üzeri köpekler pozitif köpeklerin %31,4’ünü oluşturmuştur.

İran’da yapılan bir araştırmada, Mood ve arkadaşları (2018); 7-16 yaş arasındaki 234 yaşlı köpek CCDR (köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu değerlendirme) skalası ile taranmış, skorlandırmada 50 puan ve üzeri köpekler bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu yönünden pozitif değerlendirilmiş ve oran %8,9 olarak bildirilmiştir.

Türkiye' de ise Bursa ve çevresinde 7 yaşın üstünde 134 köpek ile yapılan çalışmada; köpeklerin %35 'inde yaşlılıkla ilişkili bilişsel bozukluğa bağlı davranışsal değişikliklerin olduğu görülmüştür (Yalçın ve ark., 2010).

Hastalığın progresyonu ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarından birinde; hiç bilişsel fonksiyon bozukluğu belirtisi göstermeyen köpeklerin 12-18 ay sonra yeni belirtiler gösterdikleri ve bir kategoride pozitif olanların ise %48'inin en az iki ya da daha fazla kategoride davranış bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir (Bain ve ark., 2001). Sekiz yaş üzeri köpeklerde Fast ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan takip çalışmasında; 3 yıl boyunca hiçbir bilişsel bozukluk göstermeyen köpeklerin %58'i hastalık sınırında ve %11'i hasta olarak bildirilmiştir. Madari ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları sekiz yaş üzerindeki bir başka çalışmada ise; 300 köpekten 85 tanesinin başka tıbbi problemlerden dolayı ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra, CADES (köpek demans skalası) ile bilişsel fonksiyon bozukluğu tanısı konulan 215 köpek; hafif, orta ve şiddetli şeklinde sınıflandırılmış ve hastalığın progresyonu 12 ay boyunca takip edilmiştir. Altı ay sonra köpeklerin %42'si normal yaşlanmadan, hafif derecede bilişsel fonksiyon bozukluğuna ve %24'ü hafif dereceden orta derecede bilişsel bozukluk göstermeye başladı. On iki ay sonra ise %71,4'ü normal yaşlanmadan hafif dereceye ve %50'si orta dereceden şiddetli derece bilişsel fonksiyon bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir (Madari ve ark., 2015).

2.6. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Klinik Belirtileri

Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olan tüm nörofizyopatolojik değişikliklerin klinik belirti olarak yansması kısaca DISHAA olarak bilinen; oryantasyon bozukluğu, sosyal etkileşimlerde değişiklikler, uyku-uyanıklık siklusundaki değişimler, öğrenilmiş davranışların değişmesi ve evi kirletme davranışı, aktivitedeki değişiklikler ve anksiyetedir (Landsberg ve ark., 2012).

2.6.1. Disoryantasyon

Demanslı köpeklerde, uzaysal yönelimin azalması ve artan kafa karışıklığı ile birlikte, köpeğin köşelerde veya mobilyaların arkasında sıkışma ve çıkış yolu bulamama, amaçsız gezinme ve adım atma davranışları sergiledikleri gözlenmiştir (Gonzalez-Martinez ve ark., 2011). Yaygın olarak görülen bir sorun da, giriş ve çıkışta

kapının yanlış tarafına (menteşeli tarafı) gitmek ve iç ve dış kapılar arasında ayrım yapamamak ve yanlış kapıların önünde beklemektir (Landsberg, & Araujo, 2005). Köpekler sıklıkla dışarı çıkmak isterler, ancak bir kez dışarı çıktıklarında, eğer oryantasyon (yer-yön duygusu) bozukluğu varsa köpek evinden kısa bir mesafe uzaklaştığında, oryantasyon bozukluğu belirgin hale gelir ve dönüş yolu hakkında endişe ve kafa karışıklığı ile kendini gösterir ve rotasını tamamlayamaz (Landsberg ve ark., 2012). Ev içinde mama, su kabının veya alışık olduğu eşyaların yerini bulamayabilir. Genel olarak günlük rutinde gösterdiği davranışları bozulur (Landsberg, & Malamed, 2017).

2.6.2. Sosyal İlişkilerde Değişiklikler

Köpek ve insan arasındaki sosyal etkileşim, köpek demansının belirgin hale geldiği en önemli yönlerden biridir (Madari ve ark., 2015). Tanıdık insanlarla veya diğer hayvanlarla ilgili sosyal etkileşimdeki değişiklikler, ilişkiyi doğrudan etkilediğinden, yakınları tarafından ilk fark edilen belirtiler arasında olabilir (Westphal, & Keuster, 2019). Köpeğin aile üyeleri ile etkileşimleri daha az sıklıkta ve/veya daha az yoğun hale gelebilir. Sosyal davranış etkileşimindeki anormallikler; selamlama ifadesinde veya beslenme davranışları ile ilişkili olarak belirgin hale gelebilir. Selamlama davranışı kalıpları azalır; evcil hayvanlar, yakınlarının onlarla etkileşim kurma girişimlerine yanıt olarak oryantasyon bozukluğu gösterir veya ayrılma eylemi olmadan da selamlama davranışını tekrarlayabilir. Köpekler, karşılama ritüelleri sırasında şaşkın veya hatta korkmuş görünebilir. Köpekler yemek isteme davranışı sergiler, ancak yemek yemeyi reddedebilir ve birkaç dakika sonra bir kez daha beslenmek için sahibine istek davranışları sergileyebilir. Sosyal etkileşimlerdeki azalma belirtileri şunları içerebilir: örneğin; uzaklaşma ve geri çekilme (önceki yakınlık ve etkileşim), oyun davranışı kaybı, daha önce günlük bir rutin olarak var olan sosyal etkileşime ilgi kaybı olabilir (Landsberg, & Malamed, 2017; Schütt, Toft, & Berendt, 2015). Sosyal etkileşimdeki artış belirtileri şunları içerebilir; örneğin, sahipleri ile yakınlık arayan, onları sürekli bir şekilde takip eden (önceki kendi dinlenme rutininin aksine); aynı zamanda, sahibi gözden kaybolduğunda veya ulaşamadığında (yalnızken önceki rahat davranışın aksine) nefes nefese kalma, huzursuzluk, adımlama, vokalizasyon (havlama, uluma) belirtileri gösterebilirler (Landsberg, & Araujo, 2005; Landsberg, & Malamed, 2017). Özellikle seslenme

(vokalizasyon) ve yıkıcı davranışlar gibi bazı davranış kalıpları birkaç dakika, bazen saatler hatta tüm gün sürecek şekilde tekrarlanabilir. Bu sosyal değişiklikler, insan demansına benzer şekilde; kafa karışıklığı ve kaygı belirtilerini ifade eder (Gunn-Moore ve ark., 2007). Konfüzyon (kafa karışıklığı), köpeklerde demansın ana özelliklerinden biri olarak kabul edilir (Azkona ve ark., 2009).

2.6.3. Uyku Uyanıklık Döngüsü ile ilgili Değişiklikler

Özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde uyku-uyanıklık döngüsünde değişiklikler görülebilir. Köpekler gün boyunca daha fazla uyuyabilir, ancak önceki düzenlerinin aksine geceleri daha aktif geçirmeye başlayabilirler. Bu değişikliklere genellikle havlama veya uluma gibi aşırı kaygıya dayalı vokalizasyon artışı eşlik eder. Gece boyu hiçbir uyaran etkisi ile uyanmadan birden uyanabilir, sürekli dolaşabilir, adımlama davranışı gösterebilir ve hatta yerleri kazma davranışı sergileyebilir (Landsberg, & Araujo, 2005; Landsberg ve ark., 2012). Bazen yönünü şaşırarak mobilyalar arasında sıkışıp kalan, çıkış yolunu kafa karışıklığından dolayı bulamayan köpekler sızlanarak havlayabilirler (Cory, 2013). Bu davranış, özellikle yakınlarının uykusunu bozacağı ve çevreden şikayet olabileceği için rahatsız edici bir hale gelebilir (Landsberg, & Malamed, 2017).

2.6.4. Hijyen Alışkanlıklarında Değişiklikler

Tuvalet eğitimi gibi öğrenilmiş davranışların unutulması, bilişsel fonksiyon bozukluğunu işaret eden önemli belirtilerdendir. Medikal bir problemin veya çevresel değişikliğin (uygun bir alana erişim) olmaması durumunda; kontrolsüz şekilde kapalı ev ortamında eliminasyon (idrar veya dışkı yapması) davranışı gözlemlenir. Evi kirletme davranışı sahibi evde olsun ya da olmasın, evin herhangi bir yerinde gerçekleşebilir (Azkona ve ark., 2009; Landsberg, & Araujo, 2005; Neilson ve ark., 2001). Bu adımlar bazen sıra ile gerçekleşebilir; ürinasyon veya defekasyon yapacağının farkında olabilir fakat sinyal geldikten sonra ne yapacağını unutur ve kafası karışır. Eliminasyondan önce sahibine daha önce bildirdiği davranış sürecinde azalma görülebilir veya bu istek davranışı tamamen kaybolabilir. Benzer durumda sahibi anladıktan sonra öğrendiği komutu (dışarı çık, benzeri) söylediğinde komuta karşı yanıt göstermeyebilir. Yine durumun farkında olabilir fakat eliminasyon için nereye gideceğini ve yönünü şaşırabilir bunun sonucunda yanlış yere idrar ve dışkı

yapabilir (Westphal, & Keuster, 2019). Genelde bilişsel fonksiyon bozukluğu yaşayan köpekler belirli bir işaret kalıbı olmadan, fizyolojik ürünasyon ihtiyacına bağlı olarak günün herhangi bir saati ve herhangi bir lokasyonda beklenmedik şekilde bu davranışı gerçekleştirir (Landsberg, & Araujo, 2005).

2.6.5. Aktivite Değişiklikleri

Köpekler bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromunda önceki rutinlerine göre daha çok veya daha az aktivite sergileyebilirler. Azalan aktivitenin belirtileri arasında; çevreye karşı veya sosyal rutinlerde ilgisizlik ve ilgi kaybı görülebilir. Bazı köpekler oyuncaklara ve hatta önceden favorisi olan oyunlara veya bazıları yürüyüşe, yüzmeye, koşmaya olan ilgisini kaybetmiş olabilir (Landsberg, & Malamed, 2017). Köpekler ayrıca kafa karıştırıcı işaretler de gösterebilirler; tekrar tekrar dışarı çıkmayı isteyebilirler, ancak bir kez dışarı çıktıktan sonra yönünü şaşırılmış ve kafası karışmış davranışlarını sergileyebilir (Heath, Barabas, & Craze, 2007). Artan aktivite belirtileri arasında ise tempolu ve amaçsız gezinme gözlenebilir. Araştırmalar (Heath ve ark., 2007; Landsberg, & Malamed, 2017) köpeklerin bu "amaçsız" davranışları sergileme sıklıkları ile bilişsel fonksiyon bozulma derecesi arasında pozitif korelasyon olabileceğini bildirmişlerdir. Hastalıktan etkilenen köpekler ayrıca hareketle ilgili (dönme, daire çizme), kendi kendine yönlendirilmiş davranışlar (yalama, kaşıma, kendini yaralama), nesne yönelimli davranışlar (nesneleri çiğneme, pika) gibi tekrarlayıcı davranışlar gösterebilirler (Heath ve ark., 2007; Landsberg, & Malamed, 2017). Bu davranışlar günde birkaç dakika ile birkaç saat arasında kendini tekrarlayabilir ve etkilenen köpekte kendine zarar verme, nesneleri yiyerek mide-bağırsak hastalıklarına neden olması gibi belirtiler açısından önemli bir refah sorununu oluşturabilirler (Heath ve ark., 2007).

2.6.6. Anksiyete ve Korku

Bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde bir ya da daha fazla uyarana karşı korku, anksiyete veya fobiler gelişebilir (Landsberg, & Malamed, 2017). Anksiyete, olumsuz ya da tehlikeli bir durumun ortaya çıkabileceği endişesidir. Çoğu zaman kaygı belirsizdir ve geçmiş deneyimlere dayanmaz. Kaygı, belirli durumlarda da ortaya çıkabilir (örneğin, yakınları evden ayrılmak üzereyken) veya evcil hayvanın sürekli endişeli olduğu durumlar da olabilir (Landsberg, Deporter, & Araujo, 2011).

Anksiyete, kaygı ile ilgili davranışlar sergilemesi şeklinde ortaya çıkabilir ve bu davranışlar öğrenmeyi, keşfetmeyi ve sahibi ile etkileşime girmek istemediği karşı konulmaz durumlar olarak ortaya çıkarabilir. Anksiyeteye bağlı davranışlar büyük ölçüde serotonin ve noradrenalin (hem merkezi sinir sistemi hem de periferik olarak) tarafından kontrol edilir (Denenberg, Liebel, & Rose, 2017).

Kronik kaygı, etkili öğrenme ve hafıza konsolidasyonu için gerekli olan birkaç nörotransmitterin üretimini azalmasına yol açabilir. Bunlar arasında serotonin, dopamin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) bulunmaktadır. Serotonin ve BDNF, sadece öğrenme için değil, aynı zamanda nöroenez ve sinaptik plastisiteyi indüklemek için özellikle gereklidir (Gould, 1999; Allen ve ark., 2013). Dopamin, hipokampusta hafıza konsolidasyonu için önemlidir. Bu nedenle, kronik anksiyetesi olan evcil hayvanlar, anksiyete durumları sırasında hafızalarında veya önceden öğrenilmiş davranışlarında eksiklikler gösterebilir ve yeni davranışlar öğrenmede zorluk yaşayabilirler (Landsberg, & Araujo, 2005).

Korku, belirli bir uyarana karşı temel bir hayatta kalma tepki mekanizması, algılanan herhangi bir tehdide duygusal ve doğuştan gelen bir tepkidir (Overall, 2005). Korku genellikle uyarlanabilir ve hayvanları başlarına gelebilecek tehlikelerden korur ancak, bazen korku uyumsuz şekilde ortaya çıkabilir; karşı konulmaz (panik atak), mantıksız (fobi) veya bağlam dışı olabilir (Denenberg ve ark., 2017). Yaşlanma, farklı uyarılarla başa çıkma yeteneğinin azalmasının bir sonucu olarak hayvanlarda korku tepkilerinde değişikliklere yol açabilir. Örneğin, işitme veya görme azalması ve dejeneratif eklem hastalığı olan bir köpek, geçmişte olduğu gibi korkulu bir durumdan kaçınmaz ve sonuç olarak saldırabilir veya donma refleksi gösterebilir. (Landsberg, & Denenberg, 2009). Hayvanlar, yiyecek, uyku alanları gibi kaynaklara erişimi kontrol eden evdeki başka bir evcil hayvandan korkmaya başlayabilir ve beraberinde daha az yemek yiyip, daha az uyuyabilir (Denenberg ve ark., 2017). Ani ve yoğun korku, idrar kesesi ve anal sfinkter üzerindeki kontrolün kaybolmasına neden olabilir. Bunu yaşayan köpekler beklenmeyen eliminasyon problemi yaşayabilir. Havai fişek fobisi olan ve geçmişte normalde kaçıp saklanan bir köpek artık bunu yapmayabilir ve yoğun korku sonucunda eliminasyon yaşayabilir (Sherman, & Mills, 2008). Belirli durumların, ortamların veya insanların korkuya neden olduğunu öğrenen köpekler, bu durumlarla ve kişilerle etkileşime girmekten kaçınabilir. Bu köpekler sahibi tarafından

öğretilen belirli görevleri yerine getirmeyi de reddedebilir bu da unutkanlık olarak görülebilir (Denenberg ve ark., 2017).

Tüm bu olayların yansımalarını, değişen duygusal tepkiler (işitsel, görme, koku, dokunma) olarak kategoriye ayırıp tanımlayan kaynaklar da vardır (Westphal, & Keuster, 2019). Daha önce köpek bu durumlarda rahat davranırken uyaranlara ve bağlamlara yönelik korkular ve fobik tepkiler gösterebilir. Örneğin; işitsel (mikrodalganın sesini duyunca panik), görme (bir nesneyi izlerken korkulu tepki), koku (yemek kokusu alırken geri çekilme), dokunma (mobilyaya dokununca geri çekilme) duyuları olarak farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. Daha önce köpeğin rahat davrandığı durumlarda agresif tepkiler göstermesi veya sosyal ilişkilerinde mesafeli davranması veya geri çekilme davranışları gösterebilir. Sosyal mesafeye örnek olarak; işitsel (sahibinin ayak seslerini duyunca hırlama veya havlama), görsel (sahibinin sandalyeden kalkarken izleyerek farklı sesler çıkartması), koku (tanıdık köpeği/insanları koklarken hırlama), dokunma (birisi severken ısırma) şeklinde gösterilebilir. Sosyal durumlara karşı koymasına örnek olarak; işitsel (sahibinin eve geldiğini duyunca saklanarak), görsel (sahibinin sandalyeden kalkmasını izlerken eğilmek), koku (tanıdık köpeği/insanları koklarken uzaklaşma), dokunma (sevildiğinde geri çekilme) gözlemlenebilir (Westphal, & Keuster, 2019).

2.6.7. Fiziksel Değişiklikler

İnsanlarda demans ve ilgili hastalıkları tespit etmek ve tanı koymak için bir takım klinik belirtiler kullanılmıştır. Örneğin; Alzheimer hastalığının orta evrelerinde motorik bozukluk, rijidite ve kambur duruş görülür. Ayrıca son raporlar, normal yaşlanma ile hafif bilişsel fonksiyon gerilemesi ve bunama arasındaki ara aşama olan hafif bilişsel bozukluk (MCI) sendromunun yürüme anormallikleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Montero-Odasso ve ark., 2014). Son zamanlarda, yavaş yürüme ve kognitif bozukluk ile karakterize olan motorik kognitif risk (MCR) sendromu yeni bir predemans sendromu olarak tanımlanmıştır (Doi ve ark., 2015). Yürüyüş, duruş bozuklukları ve algısal azalma gibi fiziksel rahatsızlıklar da bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde de yaygındır. Bir çalışmada, bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpekler arasında artan körlük prevalansına yönelik anlamlı olmayan bir eğilimden söz edilmiştir (Salvin, McGreevy, Sachdev, & Valenzuela, 2011).

Kiatipattanasakul ve arkadaşlarının köpeklerde yaptıkları bir çalışmada (1996) önerdikleri bilişsel fonksiyon bozukluğu değerlendirme skalasında postür anormallikleri ile ilgili maddeler içermektedir. Bununla birlikte, normal yaşlanma sürecinde olan köpeklerde genellikle çeşitli fiziksel anormallikler ortaya çıkar ve bu tür fiziksel rahatsızlıklar ile bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiler henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle yapılan bir araştırmada Ozawa ve arkadaşları (2019); fiziksel rahatsızlıklar ile köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki değerlendirmiştir. Çalışmadaki kategoriler; duruş, görme, koku, titreme ve sallanma veya düşme, başın aşağı sarkması olup, bilişsel fonksiyon bozukluğu pozitif köpeklerde bulunup bulunmadığı ile ilgili yapılmıştır. 726 köpekte araştırılan çalışmanın sonuçlarına göre; görme bozukluğu, koku bozukluğu, titreme, sallanma veya düşme ve başın aşağı doğru sarkması bilişsel fonksiyon bozukluğu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu. Bu fiziksel bozuklukların özellikle 10 yaşından büyük köpeklerde giderek arttığı bildirilmiştir (Ozawa ve ark., 2019).

2.7. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Klinik Belirtilerinin Değerlendirilmesi ve Derecelendirilmesi

Bilişsel değerlendirme tanısı hastanın gösterdiği davranışlar (DISHAA) doğrultusunda skalalar kullanılarak yapılmaktadır. Tüm bu klinik belirtiler (DISHAA) hastalık ilerledikçe şiddetlenmektedir. Genel olarak hastalık hafif, orta, şiddetli olarak derecelendirilmekle birlikte aşamaların eşikleri konusunda farklı araştırmalar mevcuttur (Madari, Novak, & Zilka, 2017). Yıllardır yapılan çalışmalar hastalığın progresyonunu anlamak için geçiş aşamalarını farklı şekilde değerlendirmeye çalışmıştır. Bazı araştırmacılar davranışın şiddet derecesine odaklanırken bazıları ne kadar sıklıkta tekrarlandığına odaklanmıştır. Son yıllarda belirlenen ve en çok kullanılan skorlandırma sistemleri ise köpeklerin demans sklası (CADES), köpeklerin bilişsel değerlendirme skalası (CCAS), köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu derecelendirme skalası (CCDR) ve köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalasıdır (Landsberg ve ark., 2017; Le Brech, Amat, Temple, & Manteca, 2021; Madari ve ark., 2015; Salvin ve ark., 2011). CADES sistemine göre; normal yaşlanma, köpek yakınlarının genellikle evcil hayvanlarının davranışlarında belirgin bir değişiklik fark etmedikleri klinik bir durum olarak tanımlanmıştır. DISHAA temel kriterlerini 17 madde altında bölümlere ayırmıştır. Skorlandırmaya

göre; normal yaşlanma 0-7 puan, hafif bilişsel fonksiyon bozukluğu 8-23 puan, orta derecede 24-44 ve şiddetli bilişsel fonksiyon bozukluğunu temsil eden köpekler 45-95 puan içerisinde yer almıştır. Ayrıca test CCDD ile karşılaştırılmış ve aralarında bir korelasyon bulunmuştur. CADES taranan 64 köpekten CCDD sisteminin normal olarak tanımladığı 29 köpeğin hafif derecede bilişsel fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiş ve hassas bir test olarak tanımlanmıştır (Madari ve ark., 2015; Salvin ve ark., 2011). Bir diğer skorlandırma sistemi Cancog teknolojileri biriminde Lansberg tarafından geliştirilen ve Nestle Purina Enstitüsü tarafından desteklenen köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalasıdır. Bu sistemde DISHAA temel başlıkları 18 soru altında toplanmıştır. Davranışlar şiddetlerine göre; davranışları hiç değişiklik göstermeyen 0 puan, hafif olanlara 1, orta derecedekilere 2 ve şiddetli olanlara 3 puan verilerek değerlendirilir. Skorlandırma ise; 0-4 arası köpekler normal, 4-15 arası hafif derece, 16-33 arası orta derece ve >33 olanlar ise şiddetli derecede bilişsel fonksiyon bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır (Landsberg ve ark., 2017). Bu anket değerlendirmeleri yanında, köpekler, bilişsel fonksiyon; bilişsel eğilim, tersine öğrenme, uzamsal tersine öğrenme, ayırt etmeyi öğrenme, pozisyon görevi ile gecikmeli eşleşme (DNMP), seçici dikkat etme görevi gibi klinik testlerle nöropsikolojik görevler verilerek ölçülmüştür (Araujo, Baulk, & Rivera, 2017). DNMP görevi hem karmaşık görsel-uzamsal öğrenmeyi hem de kısa süreli görsel-uzamsal çalışma belleğini değerlendirmek için kullanılır. Bu testteki gecikme sürelerindeki performanslarına göre köpekler; bilişsel fonksiyon bozukluğu olan, olmayan ve şiddetli olan olarak gruplandırılabilir (Studzinski ve ark., 2006). Öğrenme ve hafızayı ölçerken kullanılan bu testte köpeklerin yaşı arttıkça öğrenmenin yavaşladığı görülmüştür. Yaşları 1-11 arasında olan testin uygulandığı köpeklerde; gençlerin yaşlılara göre daha hızlı öğrendiği ve 6 yaşına kadar olan köpeklerde saptanan hafif bilişsel fonksiyon kaybının Aβ birikimleri oluşmadan tespit edebildiği görülmüştür. Bu, DNMP görevini köpekte bilişsel gerilemenin erken tanısında kullanılabilir bir test yapmaktadır ve bu etkinin nedeninin görevin kolinerjik sistem üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Araujo ve ark., 2011; Studzinski ve ark., 2006). Ayırt etmeyi öğrenme yöntemi, köpeğin bir yiyecek ödülü almak için iki farklı nesneden (şekil, renk veya boyut açısından) birini seçmesini gerektirir (Milgram, Head, Weiner, & Thomas, 1994). Bu görevin artan zorluk

derecelerinde yapılması ile (benzer nesneler kullanılarak) görülen eksiklikler yaşa bağlı şiddetlenmektedir. Görev öğrenildikten sonra, daha önce ödüllendirilmemiş nesne, ödüllendirilecek şekilde ödül olasılığını değiştirerek tersine öğrenme test edilebilir. Görev ağırlıklı olarak yürütücü işleve dayandığından, köpeğin daha önce ödüllendirilmiş eylemleri engellemesini ve tepkileri yeni bir uyarana kaydırmasını gerektirdiğinden, tersine öğrenme köpeklerde yaşa duyarlı bir testtir. Yaşla birlikte göreve verilen yanıt gecikir ve ısrarlı yanıt verme artar (Tapp ve ark., 2003). Bu testin yapıldığı bir çalışmada tersine öğrenme görevinde 8 yaş üstü köpekler daha gençlere göre önemli ölçüde başarısız olmuştur ve uzamsal bilgilerin işlenmesinin de yaş arttıkça bozulduğu görülmüştür (Mongillo ve ark., 2013). Genç (2.5-6.5 yaş arası) 41 ve yaşlı (8-14.5 yaş arası) 66 olmak üzere toplam 107 köpekte ayırt etme ve tersine öğrenme görevlerinde genç köpeklerin yaşlı köpeklerden önemli ölçüde daha hızlı öğrendiğini ve bu testlerin iki grup arasındaki uzamsal öğrenme farklılıklarının karşılaştırılması için başarılı şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada; tersine öğrenmede, uyarıların konumuna göre eğitilen köpekler, uyarı özelliklerine göre eğitilen köpeklere göre daha hızlı öğrenmiştir ve yaşlı köpeklerin çoğu, 50 tekrar içeren görevi tamamlayamamıştır. Bu nedenle bir nesnenin konumuna dayalı eğitimleri tersine öğrenme görevi için daha uygun bulunmuştur (Piotti ve ark., 2018).

Tüm bu testler köpeklerin uzun zamana yayılan davranışlarının izlenmesi sonucu karar verilen analizlerdir ve davranışların belirlenmesinde hasta yakınlarının rolü büyüktür ve güvenilirliği yüksektir. Bu yüzden son yapılan çalışmalar (Piotti ve ark., 2018; Le Brech ve ark., 2021) özellikle evde sürekli yakını tarafından takip edilemeyen ve barınaktaki köpekler için; bilişsel değerlendirmeyi hızlıca veteriner kliniklerinde veteriner hekimler tarafından da yapılabilecek testler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri Piotti ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmadan alınan tersine öğrenme ve ayırt etmeyi öğrenme tekniklerini kısaltarak köpeklerde uygulanması ile yapılan hızlı bilişsel test (RCT) olarak adlandırılan çalışmadır. Le Brech ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada, 8 yaşından büyük yaşlı köpekler; yakınları tarafından köpeklerin bilişsel değerlendirme skalasına (CCAS) ve veteriner hekim tarafından hızlı bilişsel teste tabi tutulmuştur. CCAS; DISHAA kategorilerinden oluşan 17 soruluk bir ankettir. Skorlandırma; davranış hiç görülüyorsa 0, ayda bir görülüyorsa 1, haftada bir görülüyorsa 2 ve her gün

görülyorsa 3 şeklinde yapılır. Derecelendirme ise; 0-7 arası skorlar için normal yaşlanma, 8-40 arası için hafif ve orta bilişsel fonksiyon bozukluğu, 41-69 arası ise şiddetli bozukluk olarak tanımlanmıştır. Çalışmada; CCAS testi ve hızlı bilişsel testi, normal yaşlanma ve bilişsel fonksiyon bozukluğunun derecelerinin tanısı için güvenilir bulunmuştur. Hızlı bilişsel test ise davranışsal değerlendirme açısından özellikle ev ortamında yaşamayan ve gözlenemeyen köpekler için yararlı ve kullanılabilir kabul edilmiştir (Le Brech ve ark., 2021).

2.8. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Tanı ve Ayırıcı Tanı Kriterleri

Milyonlarca yaşlı köpek sosyal ilişkilerini etkileyen yaşa bağlı davranış değişiklikleri geçirir. Köpekler için normal yaşlanma ve demans süreçleri arasında ayırım yapmak çok zordur. Hastalık insanlardakine benzemesine rağmen insan tıbbında; demans değerlendirme skalaları, tanı testleri ve yeni potansiyel biyobelirteçler dahil olmak üzere güncel tanı kriterleri çok ileri düzeydedir. Hayvan refahı toplumun ilgi odağı olmasa da, bilişsel fonksiyon bozukluğu tanı yöntemleri gün geçtikçe ilerleyerek aşama kaydetmektedir (Madari ve ark., 2015; Schütt ve ark., 2015). İnsanlarda Alzheimer hastalığı ve diğer demans türlerinin tanısı; nörogörüntüleme (MRG, PET), biyobelirteçler (genomik ve proteomik) ve bilişsel değerlendirme için nöropsikolojik testler ile ayırıcı tanı yapılarak tespit edilmektedir (Turner, Stubbs, Davies, & Albensi, 2020). Alzheimer hastalığında semptomların diğer olası nedenleri ekarte edildikten sonra, hafıza testleri, problem çözme, dikkat, sayma ve konuşma becerileri ölçülür, ardından BOS ve plazma biyobelirteçlerine bakılır ve MRG ya da PET taramaları şeklinde devam eder (Hane ve ark., 2017). Demansın nedeninin kesin tanısı ise köpeklerde de olduğu gibi postmortem süreçte belirlenebilir (Mihevc, & Majdic, 2019). Yaşlı köpeklerde ortaya çıkan patolojiler yaygındır ve görülen davranış belirtileri sıklıkla bilişsel fonksiyon bozukluğu ile aynı anda görülebildiği için tanı sürecinde kafa karıştırıcı olabilir. Medikal problemler teşhis edildikten sonra ortaya çıkan bazı davranış belirtilerinin nedeni açıklanabilir fakat bazen bilişsel fonksiyon bozukluğu, eş zamanlı olarak bu davranışların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Davranış değişikliklerinin birincil sebebi, ev ortamındaki değişimlerle gözlenerek hasta yakını ile sürekli takip edilmelidir. Ortaya çıkan davranış belirtileri bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpekler daha hassas ve değişime adapte olmakta daha çok zorlandıkları için ortaya çıkan davranış belirtileri

giderek şiddetlenebilir, bu yüzden sık sık (6 ayda bir) takibi yapılmalıdır (Landsberg, & Malamed, 2017). Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu; DISHAA semptomlarının yer aldığı bilim insanları tarafından geliştirilmiş (Colle ve ark., 2000; Osella ve ark., 2007; Azkona ve ark., 2009; Salvin ve ark., 2011; Fast ve ark., 2013; Madari ve ark., 2015; Landsberg ve ark., 2017; Le Brech ve ark., 2021) farklı tanı skorlandırma tarama sistemleri ile şiddet derecesi belirlenerek tanısı konmaktadır (Landsberg, Madari, & Zilka, 2017). DISHAA tarama sistemleri ile belirtileri belirlendikten sonra, eksiksiz fiziksel ve nörolojik muayene, diğer hastalıkların ayırıcı tanıları için laboratuvar analizleri ve kapsamlı bir anamnez ile belirlenmektedir. Davranışların doğru tanımlanması için video ve fotoğraflardan yardım alınabilmektedir. Özellikle çevresel bir uyaran olmadan gelişen kompulsif davranışlar ve anksiyete önemli bir tanı faktörüdür. Tam kan sayımı (hemogram), serum biyokimya profili, idrar tahlili minimum veri tabanı olarak alınmalıdır. Belirtilerin ve fiziksel muayene bulgularına bağlı olarak eğer şüphe edilen bir durum varsa endokrin testleri, radyografiler, ultrason ve ileri görüntüleme (MRG) dahil olmak üzere daha ileri tanı testlerinin düşünülmesi gerekebilir (Malamed, & Landsberg, 2017). İnsanlarda bilişsel testler birçok kategoriye göre ayrılmış ve tümü için özelleştirilmiştir. Nöropsikolojik testler bilişsel, davranışsal ve işlevsel bozuklukları ve ilerleme oranlarını ölçer. Bunlar; günlük yaşam davranışları (ADLQ), kısa zihinsel durum testleri (MMSE, MoCA), kısa demans skorlandırması (RBANS), davranışsal semptomlar (NPI-Q), klinik derecelendirmeler (CDR), ruh hali (Beck Depresyon Envanteri II), IQ (Wechsler), yürütücü işlev (Stroop testi), görsel algısal (saat çizme), dil veya hesaplama (BDAE) ve epizodik bellek (paragraf hatırlama, kelime listesi öğrenme, Rey-Osterreith Kompleks Figür) ölçümleri için kullanılmaktadır (Turner ve ark., 2020). Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun tanısı ve progresyonunun değerlendirmesi; çeşitli skala ve hasta yakınına sunmak için anketler ile test edilerek yapılır. Skala ve anketler, yaşlı köpeklerin bilişsel işlevini ve evcil köpek popülasyonunda bilişsel gerilemenin yaygınlığı hakkında bilgi edinmek için yararlı araçlar olarak kabul edilmektedir (Madari ve ark., 2017). Skorlandırma sistemlerindeki soruların hasta yakını tarafından öznel olarak yanıtlanması ve değerlendirilmesi eğer kişi köpeğin normal ve patolojik davranış değişikliklerini bilmiyorsa veya düzenli olarak takip etmiyorsa değerlendirme aracı olarak zayıf

kalabilir (Salvin ve ark., 2011; Madari ve ark., 2015). Bunun dışında bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda (Salvin ve ark., 2011; Neilson ve ark., 2001) klinik muayene olmaksızın sadece telefon veya online taramalar ile yapılmış ve büyük veriler kaydedilmiştir. Skalaların tahmini negatif ve pozitif değerleri ölçülmüş ve genel olarak %98,9 tanısal doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir (Salvin ve ark., 2011). Anketler, hastalık şiddetinin saptanması için değerli bir araç olarak hizmet eder ve erken davranış değişikliklerinin belirlenmesi için yararlı bir tarama aracıdır (Madari ve ark., 2017).

2.8.1. Anamnez

Kapsamlı bir anamnez her hastalıkta olduğu gibi bilişsel fonksiyon bozukluğu için de çok önemlidir. Özellikle etkileşimde olduğu; ortam, kişiler, varsa diğer hayvanlar ile ilgili bilgi alınmalıdır. Hastalık için bir zaman çizelgesi oluşturulması; ne zaman davranış belirtilerinin başladığı ve progresyonunun nasıl geliştiğini anlamak açısından önemlidir. Bilişsel fonksiyon bozukluğu diğer nörolojik hastalıklara göre daha sinsi ortaya çıkması ve yavaş ilerlemesi yönünden farklılık gösterir. Köpeğin yaşı, cinsiyeti, yatkınlığı olabilecek hastalıklardan dolayı ırkı, beslenme şekli, daha önce geçirdiği hastalıklar ve varsa kullandığı ilaçlar veya besin takviyeleri sorulmalıdır. Tüm bunlardan sonra DISHAA kriterlerini barındıran uygun bir test ile skorlandırma yapılmalıdır (Denenberg ve ark., 2017; Westphal, & Keuster, 2019). Davranışlarla ilgili sorular skorlandırma ile kalmamalı, ayırıcı tanı için genişletilerek hasta yakınından bilgi istenmelidir. Davranış değişiklikleri ve bozuklukları hakkında detaylı bir anamnez alınmalıdır. Oryantasyon (yer-yön yönelimi) bozukluğu için günün belirli bir saatinde mi, sadece akşamları loş ışıktaki mı ya da beslenmeden sonra mı olduğu belirlenmelidir. Bu sorular sırası ile hipoglisemi, görme bozuklukları ve karaciğer hastalıkları ile ilgili durumları yönlendirecektir. Sosyal etkileşimlerle ilgili ise davranış değişikliklerinin tam olarak hangi durumlarda, hangi kişilere karşı yapıldığı iyi belirlenmelidir. Etkileşimden uzak durmak isteyen çoğu hayvanda genelde bu durum ağrı kaynaklı olabilir. Beklenmedik eliminasyon veya evi kirlenme durumunda; poliüri, polidipsi, pollakaüri, periüri, disüri varlığı ve sıklığı sorulmalıdır. Tuvalet davranışı sırasındaki vücut duruşu belirlenmeli ve işaretleme davranışı olup olmadığı belirlenmelidir. Özellikle tuvalet eğitiminin önceden olup olmadığı ve bu durumun daha önce yaşanıp yaşanmadığı sorulmalıdır. Eliminasyonun gerçekleştiği

anlar için çevre (yer-olay-kişiler-zaman) hakkındaki anamnez iyi alınmalıdır. Korku ve anksiyete bu davranışların nedenlerinden biridir. Evde köpeğin yaşadığı ortam iyice anlaşılmalı, özellikle sürekli tuvalet eğitimi için kullandığı alanda ağrıya bağlı aversiyona neden olabilecek herhangi bir değişiklik olup olmadığı belirlenmelidir (Denenberg ve ark., 2017). Kusma, ishal, regürjitasyon, melen, kilo kaybı gibi kronik gastrointestinal belirtilerin varlığı araştırılmalıdır. Bunları yaparken bilinçli olup olmadığı belirlenmelidir (Head ve ark., 2009). Aktivite değişiklikleri ile ilgili genel olarak metabolizmada bir değişimin olup olmadığına odaklanılmalıdır. Tüm bunlarla birlikte hastada ne kadar fazla DISHAA kriteri varsa, eş zamanlı farklı bulgular olsa da bilişsel fonksiyon bozukluğu tanısı olasılığı daha güçlüdür (Denenberg ve ark., 2017). Vokalizasyonun (havlama, uluma gibi) uygun olmayan zamanlarda veya yüksek/ uzun süreli olması ve öncesine göre aşırıya kaçması bir sorun olarak kabul edilir (Denenberg, & Landsberg, 2017). Vokalizasyonun ne zaman başladığı, ne kadar süre, ne kadar sıklıkta ve en önemlisi bu davranışı tetikleyen bir unsur bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Vokalizasyonun artmasına neden olan durum korku veya stres ise durum çözülmedikçe kaygı ve stresle birlikte davranışın da şiddeti artacaktır (Landsberg ve ark., 2011). Artan vokalizasyon bilişsel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olabileceği gibi yaşlı hayvanlarda özellikle kronik ağrıya neden olan diğer hastalıklardan da kaynaklanabilir (Landsberg ve ark., 2016). Agresyon; yaşlı köpeklerde çeşitli nedenlerden dolayı kendi sahibine, başka kişilere veya hayvanlara karşı ortaya çıkabilir ve sosyal ilişkileri yakından etkileyebilir. Agresyon çoğu zaman korku ve anksiyetenin bir sonucudur. Genelde hayvanlar çatışmalardan kaçınmayı tercih ederken, yaşlandıkça fizyolojik durumlarındaki değişikliklerden (duyusal durumlarında azalma, aktivitedeki azalma) dolayı savaşımayı seçmek zorunda kalabilirler. Bazen saldırganlığın pekişmesinde insanların yanlış davranışları rol oynayabilir. Metabolik değişimler (neoplazi gibi) ve ağrı da agresyonun bir nedeni ya da tetikleyicisi olabilir (Denenberg ve ark., 2017). Yaşlı köpekler; ritmik vokalizasyon, kendini yalama (özellikle bacağın yan kısmı) ve adımlama/gezinme (pacing) gibi tekrarlayan davranışlar sergilemeye başlayabilirler. Korku ve anksiyete bu davranışların kompulsif ya da stereotipik hale gelmesine neden olabilir (Luescher, 2003). Bu davranışların temelinde metabolik hastalıklar, ağrı ve çevresel faktörlerin değişimlerinin de etkili olabileceği unutulmamalıdır (Denenberg ve ark., 2017).

2.8.2. Klinik Muayene

Fiziksel muayeneye; inspeksiyon ve palpasyon da dahil edilerek tüm vücut sistemleri detaylı şekilde incelenmeli, özellikle palpasyonda ağrı bulgusu olup olmadığı saptanmalıdır. Baştan başlayarak, genel vücut kondisyon skoru, kapillar dolum süresi, lenf nodüllerinin muayenesi, kalp ve solunum sistemi muayenesi (kalp ritmi, solunum sayısı) ve abdominal palpasyon yapılmalıdır.

Ortopedik muayene; yaşlı ve geriatric hayvanlarda kas-iskelet sistemi hastalıkları görülme ihtimali olduğu için yapılmalıdır. Ortopedik muayenede bulunan anormalliklerin hastalığa eşlik eden ya da birincil neden olduğu belirlenmelidir. Özellikle osteoartrit bulguları yaşlı köpeklerde yaygındır ve ağrıya bağlı olarak azalmış aktivite, korku ile birlikte çevresi ile azalan etkileşim gibi belirtiler gösterebilirler.

Nörolojik muayene; hastanın nörolojik bir sorunu olup olmadığını değerlendirmek ve sorunu lokalize etmek için yapılmalıdır. Hastanın refahını optimize etmek için fiziksel ve davranışsal bileşenlerle aynı anda ilgilenen daha bütünsel bir yaklaşım tarzı düşünülebilir. Nörolojik bir hastalık ile davranışsal bir problem arasındaki sınır genellikle belirsiz olduğundan, bu özellikle nöroloji için geçerli olmalıdır. Örneğin, merkezi sinir sistemini, özellikle ön beyni içeren tüm bozuklukların davranış üzerinde bir sonucu vardır (Eleonora, Carlo, Angelo, & Chiara, 2016). Tam bir nörolojik muayene beyin, beyin sapı, vestibüler-serebellar sistem, omurilik C1-C5, C6-T2, T3-L3, L4-S3 (cervical, thoracal, lumbar, sacral) ve nöromusküler sistemi kapsayacak şekilde yapılır. Beyin fonksiyonunu değerlendirmek için önemli olan nörolojik muayeneler; davranış, duruş ve yürüyüşün gözlemlenmesi, duruş reaksiyonları ve kranial sinirlerdir (Coates, & O'Brien, 2009). İnspeksiyon ve palpasyon ile yapılan klinik muayene sonrası ayırıcı tanı listesi olarak, baş harflerinden yapılan kısaltma VITAMIND olan; vasküler patolojiler, inflamatuvar nedenler, travmatik veya toksikasyon olan durumlar, anomaliler, metabolik, infeksiyöz hastalıklar, nutrisyonel veya neoplastik nedenler ve dejeneratif hastalıklarla karşılaştırma yapılmalıdır (Denenberg ve ark., 2017). Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu ve hastalıkla ilişkili görülen diğer davranış bozuklukları için nörolojik

muayenede ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalık listesi Tablo 2’ de görüldüğü gibi belirtilmiştir.

Tablo 2. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkabilecek davranışlar ile ilişkili nörolojik muayenede ayırıcı tanı yapılırken dikkate alınması gereken patolojiler (Denenberg ve ark., 2017; Eleonora ve ark., 2016).

Bilişsel fonksiyon bozukluğu, öğrenme ve hafıza bozuklukları, demans	V: Beyinde hipoksi. I: Distemper, mikotik meningoensefalitis, kuduz, toksoplazmozis, neosporozis, Borna hastalığı, Leishmaniozis, Dirofilaria immitis, Aspergillozis. T: Frontal lob travmaları. A: Hidrosefali, hidrosiringomiyeli, Chiari-benzeri sendrom. M: Hepatik ensefalopati, üremik sendrom, hipoglisemi, elektrolit dengesizlikleri. I :- İnflamasyon N: Frontal lob tümörleri, B1 vitamin eksikliği, E vitamini eksikliği. D: Yaşla ilişkili beyin lezyonları, lizozomal depolama hastalığı.
Stereotipik ve kompulsif bozukluklar	V: Hipoksi, polistemi. I: Kuduz, Aujeszky hastalığı, granülatöz meningoensefalomyelitis, tetanoz, erlichiosis, nekrotize meningoensefalitis. T: Frontal lob travmaları. A: Hidrosefali, kaudal oksipital malfarmasyon sendromu, hidrosiringomiyeli. M: Hipokalsemi, kurşun ve talyum zehirlenmesi, hepatik ensefalopati, üremik sendrom, hipotiroidizm, hiperadrenokortisizm. I: İdiyopatik ganglioradikülönöritis. N: İntrakranial tümörler: frontal lob. D: Gri maddenin süngerimsi dejenerasyonu, aksonal nöropati, kauda equina sendrom.
Spesifik Olmayan Anksiyete ve Korku	V: Serebrovasküler kazalar, beyinde hipoksi. I: Distemper, kuduz, kriptokokozis, vektör aracılıklı hastalıklar, toksoplazmozis, neosporozis, Borna hastalığı. T: Beyin travmaları. A: Hidrosefali, hidrosiringomiyeli, Chiari-benzeri sendrom. M: Hepatik ensefalopati, üremik sendrom, hipotiroidizm, hipo- or hiperadrenokortisizm, ağır metal zehirlenmeleri. I: - N: İntrakranial tümörler: frontal lob. D: -

Ağrının varlığının tespit edilmesi, bilişsel fonksiyon bozukluğu için önemlidir. Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği’ne (IASP) göre; gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili, hoş olmayan bir duysal veya duygusal deneyim olarak tanımlanmaktadır. Ağrının klinik olarak varlığının ve derecesinin belirlenmesi için farklı ağrı skorlandırma sistemleri geliştirilmiştir. Kronik ağrılı köpeklerde sağlıkla ilgili hayat kalitesini değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan araçlardan bazıları; GUVQuest, Köpek kısa ağrı skalası, Helsinki kronik ağrı indeksi, Texas VAS aracı, Köpeklerde Liverpool osteoartriti, Colorado State köpeklerin kronik ağrı sklasıdır (Robertson, & Stegall, 2015). Amerika Hayvan Hastaneleri Birliği’nin ağrı yönetimi kılavuzuna göre ağrı belirtileri Tablo 3’ te gösterildiği gibidir (Hellyer ve ark., 2007). Geriatrik hastalarda genelde hem bilişsel fonksiyon bozukluğu hem de ağrı belirtileri gözlenir. Ağrı ve demans arasında döngüsel bir ilişki vardır. Örneğin; insanda ağrının demansın davranışsal yansımalarını şiddetlendirdiği ve ağrının

tedavisinin psikiyatrik rahatsızlıkları azalttığı bildirilmiştir (Habiger, Flo, Achterberg, & Husebo, 2016). Bununla birlikte demansın büyük bir bulgusu olan anksiyetenin de ağrının şiddetini doğrudan etkilediği bilinmektedir (Moses, 2020). Ağrının nedenini mümkünse tespit etmek ve ağrıyı ortadan kaldırmak faydalı olacaktır.

Tablo 3. Ağrı belirtileri (Hellyer ve ark., 2007).

Genel Belirtiler	Spesifik Belirtiler
Normal davranışların kaybolması	Aktivitenin azalması, letarjik bir duruş, iştahın azalması, kendini temizleme davranışının azalması.
Davranış bozukluklarının görülmesi	Uygun olmayan eliminasyon, vokalizasyon, agresyon, çevresiyle artan/azalan sosyal etkileşim, değişen yüz ve duruş biçimi.
Dokunmaya karşı gösterdiği reaksiyon	Nazik palpasyonlarda artan vücut gerginliği veya ürkme, boyun/sırt/dirsekler/pelvis bölgesinin palpasyona karşı daha ağırlı olması.
Fizyolojik parametreler	Kalp hızı, solunum hızı, vücut ısısı, kan basıncı yükselir, pupillalar genişler

2.8.3. Laboratuvar Analizleri

Analizlerde minimum olarak hematolojik (lökogram, eritrogram, trombogram) değerler incelenmelidir. Hemogram bulguları; anemi, anormal lökosit sayısı veya anormal trombosit sayısı ile ilişkili olabilir (Ettinger, & Feldman, 2009). Serum biyokimyasal parametreleri özellikle ayırıcı tanı temelinde ve köpeğe yapılan ön muayenede şüphe duyulan semptomlar dahilinde yapılmalıdır. Renal fonksiyonlar için kan üre nitrojen, kreatinin, fosfor parametrelerine; karaciğer için alkalen fosfat (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) parametrelerine aynı zamanda kan elektrolitlerini, serum albümini, globulini ve serum kolesterolünü de içermelidir. Aralıklı veya sürekli bilinç değişikliği ile başvuran hayvanlarda (özellikle nörolojik muayene normalse) hipoglisemiye ekarte etmek için en az 12 saatlik açlıktan sonra tekrarlanan açlık kan şekeri ölçümleri yapılmalıdır. Serum amonyak, açlık öncesi ve sonrası safra asitleri enzim değerlerinin yükselmesi karaciğer patolojileri ile ilişkili olabileceği gibi ön beyin, beyin sapı ile ilgili belirtilerin veya değişen mental durumunda bir göstergesi olabilir. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek özellikle hipotiroidizm ile ilgili semptom (mental durum) gösteren köpeklerde faydalı olacaktır. Poliüri, polidipsi, periüri, disüri veya beklenmedik idrara çıkma ile evi kirletme davranışı olan herhangi bir hayvanda kristalüri, idrar yolu enfeksiyonu veya proteinüri varlığını belirleyebilmek için idrar sitolojisi ve idrar kültürü ile tam bir idrar analizi yapılabilir. Evi kirletme davranışı dışkı yaparak gözleniyorsa; dışkının paraziter analizi yapılabilir (Denenberg ve ark., 2017; Landsberg ve ark., 2017).

Bilinç bozukluğu ve değişen davranışlar sergileyen yaşlı köpekler için noninvaziv kan basıncı ölçmenin de faydası olacaktır fakat bu ölçümler yapılırken sonuçlar özellikle beyaz önlük etkisi, klinik stresi gibi koşullardan etkilenebileceği için, sessiz bir ortamda tercihen evde ve tekrarlanarak yapılmalıdır (Nelson, & Couto, 2014). Yaşlı köpeklerde hipertansiyon nedenleri başlıca; kronik böbrek yetmezliği, hiperadrenokortisizm, diabetes mellitus, kardiyomiyopati veya idiopatik nedeni olabilir (Landsberg ve ark., 2017). Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunda görülen davranış değişiklikleri ile medikal hastalıkların ilişkisi Tablo 4’ te görüldüğü gibidir (Denenberg ve ark., 2017).

Hastanın semptomlarına göre ve yapılan muayenelerden sonra gerek duyulursa bir sonraki adım MRG taramasına rağmen inflamatuvar veya neoplastik bir patoloji olabileceği için BOS analizi yapılmasıdır. Analiz mutlaka hasta için güvenli ise yapılmalıdır. Analizde ortaya çıkan yüksek hücre sayısı ve protein seviyesi değerleri vasküler, neoplastik veya dejeneratif hastalıklarda görülebilse de ilk olarak inflamatuvar bir sürecin varlığı düşünülmelidir. Takibinde yapılacak BOS’ un sitolojik analizi ise enfeksiyöz ajanların, anormal inklüzyonların (viral hastalıklar) veya neoplastik hücrelerin (lenfoma) tanımlanması için önemlidir (Nelson, & Couto, 2014).

Tablo 4. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromunda görülen davranış değişiklikleri ile ilgili medikal ayırıcı tanı listesi (Denenberg ve ark., 2017)

Sistem	Olası Medikal Sebepler	Olası Davranış Değişiklikleri
Duyusal Organlar	Katarakt/ Lentiküler sklerozis	Korku ve anksiyete
	Görüş kaybı	Oryantasyon bozukluğu
	İşitme kaybı	Uyarılara karşı yanıt vermede azalma, öğrenme kabiliyetinin azalması, agresyon, kaçınma davranışı, vokalizasyon
Ağrı ve Kas-İskelet Sistemi	Dejeneratif Hastalıklar	Kaçınma
	Artritis	Aktivite ve oyun oynamaya ilginin azalması
	Kas atrofisi	Uyarılara karşı değişen yanıt; saldırganlık, kişisel bakım-hijyen davranışının azalması, artan vokalizasyon
Kardiyo-vasküler Sistem	Mitral Yetmezlik	Oryantasyon bozukluğu
	Hipertansiyon	Yorgunluk, aktiviteye olan ilginin azalması
	Kardiyomiopati	Korku, anksiyete, kaçınma davranışı, iştahın değişmesi, vokalizasyon
Endokrin Sistem	Diabetes Mellitus	Bilişsel fonksiyon bozukluğundaki bütün davranış değişiklikleri
	İnsülinoma	Evi kirlenme- idrarla işaretleme davranışı
	Diabetes İnsipidus	İştahın artması veya azalması
	Hipotiroidizm	Aktivite değişiklikleri
	Hipertiroidizm	Sinirlilik
	Hiperadrenokortisizm	Agresyon
	Hipoadrenokortisizm	Uyku-uyanıklık siklusu bozulması, stereotipik davranışlar (yalnarma), vokalizasyon
Sindirim Sistemi	Dental hastalıklar	İştahın azalması
	Karaciğer patolojileri	Agresyon, sinirlilik
	İnfeksiyöz/İnflamatuvar	Kaçınma davranışı
	Konstipasyon	Evi kirlenme davranışı
	Nutrisyonel Bozukluklar	Gece uyanma ve gezinme
	Ağrı	Stereotipik davranışlar (yalnarma, dolaşma), kaprofaji
Üriner Sistem	Böbrek Hastalıkları	Evi kirlenme ve idrarla işaretleme
	Üriner Sistem Enfeksiyonları	Agresyon
	İdiyopatik Sistitis	Kaçınma davranışı
	Ürolityazis	Dolaşmanın artması

2.8.4. Biyobelirteçler

Nörodejeneratif hastalıklar, ilk aşamalarda tanısı zor olduğu için özellikle zorlu hastalıklardır. İnsanlarda Alzheimer hastalığının erken tanısına ve hatta tahmin edilmesine olanak sağlayacak, tercihen kanda olmak üzere uygun biyobelirteçlerin tanımlanmasına yönelik uzun yıllar araştırmalar yapılmış olsa da, bu tür belirteçler halen belirsizliğini korumaktadır. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun doğru ve erken tanısına izin verecek biyolojik belirteçler yoktur. Çoğu durumda, yukarıda belirtildiği gibi bilişsel işlevlerin birkaç nöropsikolojik testle değerlendirilmesi ve örtüşen semptomları olan diğer koşulların dışlanması, hastalık ilerlediğinde tanıyı doğrulamak için yeterlidir, ancak hastalığın erken evrelerde saptanması için

biyobelirteçler yaşlı köpek sağlığı için çok daha yararlı olacaktır. İnsan demansı için köpek ve kediler doğal modeller olmasına rağmen, hayvan demans hastalığı ile ilgili biyokimyasal belirteçler çok az gelişmiştir (Bosch ve ark., 2012; Mihevc, & Majdic, 2019).

Biyokimyasal tanı; genellikle hastalığın biyolojik belirteçlerinin en erişilebilir kaynakları olarak vücut sıvılarına odaklanır. Vücut sıvılarındaki potansiyel beyin kaynaklı biyobelirteçlerin konsantrasyonları (beyin), beyin omurilik sıvısı, kan, salya, gözyaşı, idrarda sırasıyla azalır (Kovacech, Zilkova, Hanes, & Skrabana, 2017).

BOS, nöronlarla ilişkili beyin interstisyel sıvısı (ISF) ile doğrudan temas halinde olduğundan, beyindeki biyokimyasal değişiklikler BOS'a yansır. Ayrıca, BOS düşük proteaz aktivitesine sahiptir ve çoğu protein içerikli molekül, toplandıktan sonra değişmeden kalır. Bu nedenle BOS, beyin patolojik değişikliklerini yansıtan en iyi proteomik biyobelirteç kaynağı olarak bildirilmiştir (Blenow, Biscetti, Eusebi, & Parnetti, 2016). BOS proteinlerinin %80'ni kandan ve sadece %20'si beyin ISF'sinden gelir. Proteinlerin konsantrasyon aralığı ise 9'a kadardır. Toplam protein konsantrasyonu, yaşla birlikte artar ve yaklaşık 0,3 mg/ml'ye ulaşır. Köpeklerde ve kedilerde >0.8 mg/ml protein konsantrasyonu, kan-beyin bariyerinin değiştiğini ve/veya lokal sentezin arttığını gösterir. Albümin (~0.2 mg/ml), toplam BOS proteininin yaklaşık %67'sini; prealbümin, immünoglobulinler ve transferrin %27'lik kısmını oluşturur. BOS'ta yer alan diğer proteinler ise; miyelin bazik protein, S-100, sitokinler ve alt pg/ml seviyelerinde konsantrasyonlara sahip biyoaktif peptitler gibi nörona özgü proteinlerdir (Kovacech ve ark., 2017). Amiloid β 1-42 (A β 42) ve PTAU gibi demansla ilişkili proteinlerin BOS konsantrasyonları yaklaşık 550 pg/mL ve 30 pg/mL olarak ölçülmüştür (Borghys ve ark., 2014; Roerig ve ark., 2013). Köpeklerde A β 42 BOS düzeylerinin yüzdesinin orta yaştan yaşlılığa doğru azaldığı ve bu düşüşün artan beyin amiloid yükü ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Head ve ark., 2008). Tüm yaş gruplarına kıyasla (genç ve yaşlı) orta yaşlı köpeklerde A β 42 yüzdesi önemli ölçüde daha yüksek seviyeleri bulunmuştur (Araujo ve ark., 2017). Bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren köpeklerin (11-15.6 yaş) plazma A β 42 ve A β 40 seviyeleri ortalamaları (11.61 ± 6.39 ve 150.23 ± 98.2 pg/ml); aynı yaştaki sağlıklı köpeklere göre daha az ölçülmüştür (Panek ve ark., 2020). Ayrıca BOS'tan ölçülen toplam PTAU düzeylerinin de yaşla birlikte artan bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Araujo ve

ark, 2017). Başka bir çalışmada ayrıca köpeklerin BOS'unda şiddetli derecede bilişsel bozuklukla bağlantılı olarak laktat, piruvat ve potasyum konsantrasyonlarında bir artış olduğu rapor edilmiştir ancak bu kesin olarak belirlenmemiş veya doğrulanmamıştır (Pugliese ve ark., 2006).

Proteomiklerin kandan (plazma veya serum) analiz edilmesi BOS'a göre daha erişilebilir olsa da daha zordur. Tek tek proteinlerin konsantrasyon aralığı 10-11 büyüklük sırasını kapsar. Plazma toplam protein konsantrasyonu ~55-75 mg/ml'dir, BOS'takinden 200 kat daha yüksektir ve bu nedenle beyin kaynaklı herhangi bir protein daha yüksek oranda seyreltilecektir. A β -42 köpek plazmasında 25-75 pg/ml'de bulunur ve BOS'takinden on kat daha düşüktür (Gonzalez-Martinez ve ark., 2011; Schütt ve ark., 2015). Proteinler ve peptitler, hızlı renal klirens nedeni ile plazmada kısa bir yarı ömre sahiptir. Kan dolaşımına salınan hücre içi proteinlerin çoğunun proteazlar ve diğer enzimler tarafından bozulmaya veya modifikasyona uğramasına neden olan nispeten yüksek proteolitik ve diğer enzimatik aktiviteler içerir ve bu nedenle biyobelirteç adaylarının çoğu için kandaki yarı ömrü bilinmemektedir (Kovacech ve ark., 2017). Bilişsel fonksiyon bozukluğu görülen köpeklerde, daha fibrillojenik olan ve hastalıkla ilişkili daha uzun bir A β izoformu olan plazma A β -42, hastalık ile potansiyel olarak bağlantılı bir biyobelirteç olarak bildirilmiştir (González-Martínez ve ark., 2011; Schütt ve ark., 2015). Genç, sağlıklı köpekler ve hafif bilişsel bozukluğu olan köpekler; şiddetli derecede bilişsel bozukluğu köpeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek A β -42 plazma seviyelerini göstermiştir (González-Martínez ve ark., 2011). Bununla birlikte, başka bir çalışma, demanslı köpeklerinde en yüksek A β -42 plazma seviyeleri ile bunun tersini bildirmiştir (Schütt ve ark., 2015). İnsan nörodejeneratif hastalıklarının önemli bir nöroinflamatuvar ilişkisi vardır ve bazı biyobelirteçlerin periferik bağışıklık sistemine bağlı olduğu görülmektedir (Chiam, Dobson, Kiddle, & Sattlecker, 2015). Bu nedenle, yeni biyobelirteçlerin tanımlanması için plazmadan (serum yerine tercih edilir) yararlanmak mantıklı gözükmemektedir. Başka bir çalışmada ise nöronal hücre hasarını gösteren S100B proteini ve nörona özgü enolaz (NSE) biyobelirteçlerinin postoperatif bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde serum konsantrasyonu araştırılmıştır. S100B ve NSE'nin serum konsantrasyonları postoperatif olarak kontrol grubunda (8 yaşından küçük) arttığı, ancak yaşlı grupta (8 yaşından büyük) artmadığı bildirilmiştir. S100B

konsantrasyonları ise yaşlı grupta gençlere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Zboril ve ark., 2020). Son yapılan plazma proteom tarama çalışmasında, bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu (CCDR skalası ile belirlenen) olan köpeklerden 87 farklı protein analizi yapılmıştır. Sonuçlara göre A β -42 proteinin yaşlanma ile birlikte arttığı fakat bilişsel fonksiyon bozukluğunun şiddetini yansıtmadığı ve normal yaşlanan köpekler ile bilişsel bozukluğu olan arasındaki ayırt etmek için yetersiz olduğu bildirilmiştir. Bu 87 proteinin de geriatrik ve senior bireyler arasındaki ölçümlerinin değiştiği görülmüştür. Bunun dışında bakılan özellikle inflamasyonun göstergesi olan akut faz proteinleri (APPs), apolipoproteinlerin bilişsel fonksiyon bozukluğu için erken tanıda yararlanabileceği fakat başka çalışmalar ile doğrulanmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Phochantachinda, Chantong, Reamtong, & Chatchaisa, 2021).

Beyin kaynaklı proteinlerin ve peptitlerin bazıları tükürük, gözyaşı veya idrar gibi diğer vücut sıvılarında tespit edilebilir. Örneğin, insanlarda tükürük örneklerinde nörofibriler patoloji ile ilişkili nöronal protein TAU ve Parkinson hastalığına bağlı α -sinüklein ve DJ-1 proteinleri tespit edilmiştir (Shi ve ark., 2011). İdrarda 1500'den fazla protein tanımlanmıştır ve daha hidrofilik proteinlerin ve peptitlerin bazılarının hızlı renal klirensi nedeniyle burada birikebileceği göz ardı edilmemelidir (Rodríguez-Suárez ve ark., 2014). Bu vücut sıvılarını insandan toplamak nispeten kolay görünse de, köpeklerden örnek toplamak zorlayıcı ve strese neden olabilir.

Alzheimer hastalığının ilerlemesinde görülen biyobelirteçlerin birçoğu, köpek yaşlanmasında da bulunmuştur, ancak hastalığın progresyonu, zamansal sırası açısından köpekler için yeterli çalışma tespit edilmemiştir. Biyobelirteçler, evcil köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun olası ilerlemesini tahmin etmede ve erken tanısında değerli olabilir; bununla birlikte, maliyet, ulaşılabilirlik ve invazivlik şu anda klinik ortamda kullanımlarını sınırlandırmaktadır (Araujo ve ark., 2017).

2.8.5. Akut Faz Proteinleri ve Kortizol

Akut faz proteinleri (APPs), bağışıklık sisteminin enfeksiyon, inflamasyon veya travmaya karşı sistemik tepkisini değerlendirmek için kullanılabilen kan proteinleridir. APPs'ler hastalık süreci sırasında uyarılan proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak serum konsantrasyonlarını >%25 oranında değiştirir. Hastalığın kantitatif

biyobelirteçleri olarak APPs'ler, genel sağlık taramasının yanı sıra tanı, prognoz ve tedaviye yanıt izlemede kullanılabilir. Bu biyobelirteçler, inflamasyonun oldukça hassas göstergeleridir ancak özgünlükten yoksundur ve APPs yanıtında önemli tür farklılıkları vardır (Eckersall, & Bell, 2010). APPs'ler, yanıt olarak serum konsantrasyonları sırası ile azalan veya artan bir grup negatif ve pozitif proteinlerdir. Köpeklerde, serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif proteinin (CRP), stimülasyon üzerine sırası ile 10 ila 100 kat artan major pozitif APPs olduğu bilinirken, haptoglobin (Hp), yaklaşık 4 kat artan orta derecede bir APPs olarak kabul edilir (Fazio, Casella, Giannetto, Giudice, & Piccione, 2015). İnflamatuar yanıt sırasında konsantrasyonu düşen 'negatif' APPs biyobelirteçleri de tanımlanmıştır, ancak albümin dışında bunların veteriner klinik patolojisinde kullanımları yaygın değildir. Hayvanlarda strese neden olan homeostazı ve metabolizmayı bozan çeşitli fiziksel ve psikolojik uyaranlar vardır. Bu uyaranların fizyolojik ve hematolojik parametreleri, enerji ve protein metabolizmasını, enzimlerin ve hormonların aktivitesini, immun sistemi etkilediği birçok evcil hayvan türü için stresli olduğu gösterilmiştir (Early, & O'riordan, 2006). Stres kaynaklı sinyaller beyinde hipotalamusa iletilerek hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ve sempatoadrenal eksenleri aktive ederek sırası ile glukokortikoid ve katekolamin salınımına yol açar, bu da makrofajlar ve lenfositler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin indüklenmesi yoluyla, hepatositlerde APPs üretimini teşvik eder, böylece stresli hayvanlarda periferik APPs seviyelerini artırır (Murata, 2006; Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004). Ayrıca stresli bir durum, hücresel veya bireysel düzeyde oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğe yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif dengenin değişmesi, eğer antioksidan bariyer tarafından yeterince kompanse edilmezse, organizmayı ciddi dejeneratif hastalıklara duyarlı hale getiren hücresel hasara neden olan oksidatif stresi indükler. Köpekler için en stresli dış uyaranlardan biri olan yolculuk süreci izlendiğinde, kan serum CRP, SAA ve Hp ölçüm düzeylerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (Fazio ve ark., 2015).

Kritik hastalıklar da dahil olmak üzere fizyolojik stres durumunda, HPA eksenini genellikle geniş immün-nöroendokrin etkileşimleri yoluyla aktive edilir. İnsanlarda ve köpeklerde stres düzeylerini değerlendirme yöntemleri, en yaygın olarak kortizol konsantrasyonları olan HPA eksen hormonlarının ölçülmesini içerir. Kortizol, strese verilen yanıtın ana göstergesi olarak kabul edilir. Tükürükteki kortizol ölçümü, hasta

insanlarda ve köpeklerde de denenmiştir, bununla birlikte, toplam kortizol seviyesinin biyolojik olarak aktif kısmını doğrudan yansıtmamasının yanında köpeklerde numune toplama, insanlara göre daha zor invaziv olmayan bir işlemdir (Coppola, Grandin, & Enns, 2005). İnsanlar üzerinde yapılan son çalışmalarda, hastalığın şiddeti arttıkça toplam ve serbest serum kortizol konsantrasyonlarının arttığı ve mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ve kortizol konsantrasyonunun da yararlı bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir. Köpeklerde bazal kortizol düzeyi; cinsiyet ve üreme durumundan etkilenmezken, yaş ve vücut büyüklüğünden etkilenir. Küçük ırkların büyük ırklara göre; yavruların ise yaşlılara göre bazal kortizol seviyeleri daha yüksek kaydedilmiştir (Coppola, Grandin, & Enns, 2005). Normal serum kortizol konsantrasyon aralığı köpekler için 1.0-6.0 µg/dl olarak bildirilmiştir. Acil hospitalizasyon ünitesinde farklı hastalıklara sahip köpeklerde stres belirteci olarak bakılan serum konsantrasyonlarında artış görülmüş ve özellikle 6.6 µg/dl ve üzerindeki seviyeler mortalite oranının yüksekliğiyle ilişkilendirilmiştir (Yuki ve ark., 2019). Kortizol, beyindeki, özellikle bilişsel işlevlerle ilgili bölgelerdeki spesifik hücre içi reseptörlere bağlanır. Aktive edildiğinde bu reseptörler, DNA'daki "hormon yanıt elemanlarına" bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. Kortizolün biliş üzerinde ortaya çıkan etkileri karmaşık ve çeşitli bilişsel alanları içermektedir. Farklı kortizol seviyeleri bazen zıt etkiler üretir. Bu etkilerin bazıları akut iken, bazıları uzun süreli ve beyin yapısında uzun vadeli değişiklikler içerebilir. Değişen HPA eksen işleyişi özellikle yaşlılarda yüksek kortizol seviyeleri, artan bunama ve Alzheimer hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Kortizol, biliş ve demans arasındaki bu karşılıklı ilişkilerin daha iyi anlaşılması, HPA eksenini içeren yeni hastalıktan korunma ve tedavi seçeneklerine kapı açabilir. Alzheimer hastalığına bağlı bunama ve hafif derecede bilişsel bozukluğu (MCI) olan hastaların, bilişsel olarak sağlıklı kontrollerden daha yüksek BOS kortizol seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Yüksek kortizol, stresli yaşam olaylarının, depresyonun, uyku bozukluklarının yanı sıra kardiyovasküler risk faktörlerinin bilişsel performans, nörodejenerasyon ve bilişsel gerileme üzerindeki etkisi olabileceği bildirilmiştir. Yüksek kortizol ayrıca hipokampus üzerinde nörotoksik etkiler gösterebilir ve oksidatif stresi ve Aβ peptit toksisitesi için risk oluşturabilir. Bunlar dışında olası altta yatan mekanizmalar,

kortizolün inflamatuvar mediatörler, nörotransmitterler ve büyüme faktörleri ile etkileşimleri olduğunu bildirmektedir (Quanes, & Popp, 2019).

2.8.6. Görüntüleme Teknikleri

Radyografi, ultrosonografi, ekokardiyografi, MRG, PET gibi görüntüleme teknikleri şüphe edilen hastalık semptomlarına göre karar verilerek tanı amacı ile kullanılabilir. Nörolojik muayenenin sonucunda şüpheyne düşülen davranış bozukluklarının varlığında MRG ile beyin taraması yapılabilir. MRG beyin dokusunu değerlendirme aşamasında yumuşak doku çözünürlüğü daha iyi olduğu, bilgisayarlı tomografiden (BT) daha faydalı bir ileri görüntüleme tekniğidir. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu ile MRG uyumlu değişiklikleri; normal bir MRG olarak görüntülenebilirken, şiddetine göre; ventriküler hacimde genişleme, kortikal atrofi-belirgin sulkuslar, frontal lobun dokusunda hacim kaybı ve intertalamik adezyon daralması ile uyumludur (Denenberg ve ark., 2017). MRG'deki bu patolojik değişiklikler bilişsel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir fakat patognomik değildir. Bu bulgular; bazı kronik metabolik (kronik hipoglisemi, konjenital portosistemik şant), inflamatuvar (eozinofilik meningoensefalit), nörodejeneratif (lipofuksin birikimi) veya infeksiyöz hastalıklarla (Neosporosis) da uyumlu olabilir. Beyin atrofisinin MRG bulguları köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu için tanısal değil ancak hastalıkla uyumludur (Ettinger, & Feldman, 2009). MRG'de gözlenen beyin atrofisi ayırıcı tanısı için ise; dejeneratif depo hastalıkları, özellikle seroid lipofusinozis, kongenital portosistemik şant, kronik veya tekrarlayan metabolik/toksik rahatsızlıklar (kronik hipoglisemi, eozinofilik meningoensefalit, neospora enfeksiyonu) ve kronik tekrarlayan travmatik beyin hasarı göz önünde bulundurulmalıdır (Denenberg ve ark., 2017). Bunun dışında PET görüntüleme ile amiloid bağlayıcı ligandlar kullanılarak beyindeki amiloid yükü ölçülebilir (Sperling ve ark., 2011).

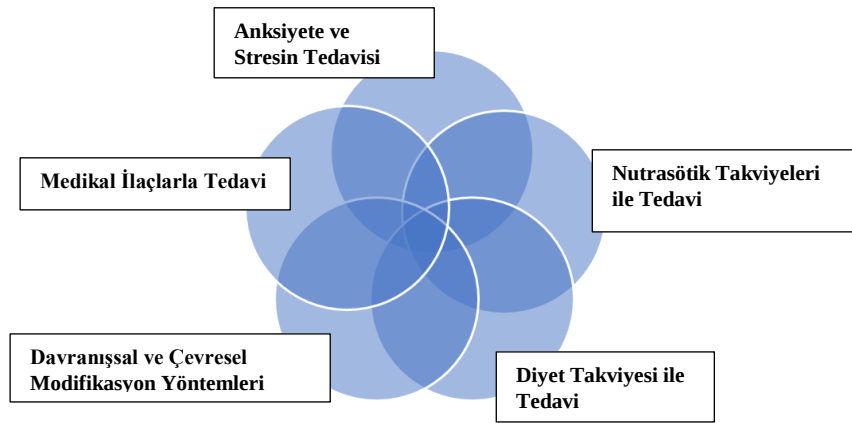
Elektroensefalogram (EEG), kafa derisi boyunca elektriksel aktivitenin kaydedilmesidir ve beyin nöronlarındaki iyonik akım akışlarından kaynaklanan voltaj dalgalanmalarını ölçer. Kafa derisine yerleştirilen çoklu elektrotlardan, beynin spontan elektrik aktivitesi kısa bir süre boyunca, genellikle 20-40 dakika boyunca kaydedilir (Pradhan ve ark., 2020). EEG, yıllardır Alzheimer hastalığı tanısı için bir tanı aracı

olarak kullanılmıştır. Alzheimer hastalarındaki EEG kayıtları dinlenme durumunda (herhangi bir uyaran olmadan) ya da davranışsal bir görevi yerine getirirken yapılabilir. İstirahat halindeki EEG'de tekrarlanan çalışmalarda bildirilen Alzheimer hastalarında görülen dört etkisi vardır; güç spektrumunda yüksek frekanstan (alfa, beta, gama) düşük frekansa yavaşlama, hastalığın progresyonuyla yüksek frekanstan düşük frekansa geçiş orantılı, olası nöronal ölümün neden olduğu EEG sinyal karmaşıklığında azalma, beyin bölgeleri arasındaki bağlantının azalması sonucu senkronizasyonda azalma gözlemlenir (Turner, Stubbs, Davies, & Albeni, 2020). Bu anormalliklerin, kortikal nöronların ölümünden, aksonal patolojiden, kolinerjik bozukluklardan kaynaklanan kortikal alanlar arasındaki fonksiyonel bozukluklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Jeong, 2004). Bunun dışında Alzheimer hastalarına önceden tanımlanmış görev odaklı testler yapılır. Görev odaklı testler Alzheimerlı hastalar için ideal değildir. Bu yüzden testler sırasında yapılan EEG çalışmalarında anksiyete ve öfke belirtileri gözlenmiştir ve çoğu hasta görevini tamamlayamamıştır (Turner ve ark., 2020).

Köpeklerde, epileptik aktivite standart bir EEG çalışmasında açık anormallikler oluşturabileceğinden, EEG'nin ana tanısal uygulaması daha çok epilepsi hastalığında uygulanmaktadır. İkincil bir klinik kullanımı ise ensefalopatiler ve beyin ölümü tanısındadır. Tümörler ve epilepsi arasında ayırım yapmak için en iyi yöntemlerden biridir. EEG, tümörler, paralizis ve diğer fokal beyin bozukluklarının tanısında birinci basamak yöntemi olarak kullanılmaktayken, MRG ve BT gibi yüksek (<1 mm) uzaysal çözünürlüğe sahip anatomik görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkmasıyla bu kullanım azalmıştır (Pradhan ve ark., 2020). Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun EEG bulgularıyla ilgili uzun süre bir çalışma yapılmamıştır. 2022'de tamamlanan bir çalışmanın verilerinde ise EEG'nin CCD erken tanısına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Mondino ve ark., 2022). Uyanıklık anında yaşlı köpeklerde kaydedilen verilerde; CCD hastalığına sahip köpeklerin beta ve gama interhemisferik tutarlılıkta bir azalmayla daha yüksek Joint Zempel Ziv karmaşıklığı gösterdikleri belirtilmiştir. Bununla birlikte CCD geliştirme riski taşıyan yaşlı köpek grubunda ise daha yüksek alfa gücüne ve interhemisferik tutarlılığa sahip olduğu görülmüştür (Mondino ve ark., 2022).

2.9. Köpeklerde Bilişsel Fonksiyon Bozukluğunun Tedavi Yöntemleri

Bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu için tedavi seçenekleri; hastalığı önlemeyi, progresyonunu yavaşlatmayı ve klinik belirtileri iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bununla birlikte, hızlı tanı ve tedaviye erken başlanması başarı için büyük öneme sahiptir fakat hasta yakınlarının çoğu hastalık davranış belirtileri önemli ölçüde ilerleyene kadar veteriner hekimine bu durumu bildirmez ve veteriner hekimler, erken bildirim ve hastalığın önemi konusunda köpek yakınlarını eğitmekte genelde eksik oldukları için birçok vaka için geç kalınır. Tedaviler uygulanırken hastada gözlenen davranış değişikliklerine odaklanılmalı ve hastanın refahını iyileştirmeye yönelik bir plan hazırlanmalıdır. Hastalığın tedavisinde; vücutta oluşan oksidatif stresi azaltmak, serebral metabolizmayı ve bilişsel fonksiyonu geliştirmek, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmek, nöronların bütünlüğünü korumak ve iletimini arttırmayı sağlamak hedeflenir (Denenberg, & Landsberg, 2017). Tedavi yöntemleri; ilaçlar, doğal takviyeler/nutrasötikler, diyetler, çevresel ve davranışsal terapiler ile gerçekleştirilir. Tedavi planları multifaktöriyel seçeneklerden oluşmaktadır (Şekil 2) (Martinez, 2019).



Şekil 2. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu için multifaktöriyel tedavi şeması (Martinez, 2019).

2.9.1. Medikal İlaç Tedavileri

Bilişsel fonksiyon bozukluğunda köpeklerde kullanılan ve etkileri araştırılmış ilaç grupları; monoamin oksidaz B (MAOB) inhibitörleri, ksantin derivatları, alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik antagonistleri, antikolinergik inhibitörler, N-metil D-aspartat antagonistleridir (NDMA) (Tablo 5).

Tablo 5. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde kullanılabilen medikal ilaçlar (Benzal, & Rodriguez, 2016).

İlaç ve doz	Aktivasyon mekanizması	DISHAA kategorilerinde gösterdiği etki
Selejilin 0,5 mg/kg/24 saat (sabah)	Selektif ve geri dönüşümsüz MAOB inhibitörü, beyin korteksinde katekolaminlerin seviyelerini artırır, serbest radikallerin temizlenmesinin düzenler, sinir hücrelerinin dejenere olmasını engeller.	Sosyal etkileşim, uyku-uyanıklık siklusu, aktivite
Propentofilin 2,5/5 mg/kg/12 saatte bir	Metilksantin beyindeki kan akışını düzenler, trombus oluşumunu önler, periferik vasküler direnci azaltır, besin maddelerinin beyin hücrelerine girmesinin sağlar, adenosin üretiminin artırır, mitokondriyal mekanizma için temel nükleosidler sağlar.	Oryantasyon bozukluğu ve aktivite
Nikergolin 0,25-0,5 mg/kg/24 saat	Beyindeki kan akımını artırır, nöronal iletim ve nöroprotektif etki sağlar, trombosit agregasyonunu inhibe eder, dopamin ve noradrenalin döngüsünü düzenler, serebral metabolizmayı aktive eder.	Aktivite
Adrafinil 20 mg/kg/ 24 saat	Nöradrenerjik sistemin gelişmesini sağlar.	Uyku- uyanıklık siklu, aktivite
Gabapentin 30 mg/kg/8-12 saatte bir	Presinaptik membranlardaki kalsiyum kanal inhibitörü, uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltır.	Uyku-uyanıklık siklusu
N-asetil-D-manozamin 250 mg/köpek başına/24 saat	Sialik asit izomeri ve prekürsörüdür. Ökaryotik hücrelerin yüzeylerindeki glikokonjugatlarda en çok bulunan terminal monosakkaritlerdir. Çeşitli hücre fonksiyonları düzenler.	Oryantasyon bozukluğu, uyku-uyanıklık siklusu

2.9.1.1. Selejilin

Selejilin, monoamin oksidaz B seçici geri dönüşümsüz inhibitörü olarak sınıflandırılır. Selejilinin, dopamin ve katekolamin fonksiyonunu artıran bir nöromodülatör olan 2-feniletilaminin korteks ve hipokampusta arttırdığı bildirilmiştir. Selejilin ayrıca norepinefrin salınımını artırarak ve geri alımını azaltarak bilişsel fonksiyon bozukluğunu hafifletebilir. Metabolitleri olan L-amfetamin ve L-metamfetamin, bilişsel işlevi daha da geliştirebilir ve davranış bozukluklarını iyileştirebilir. Selejilin ayrıca dopaminerjik, noradrenerjik ve kolinerjik nöronlar üzerinde nöroprotektif etkilere sahiptir. Selejilin, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri artırarak, beyindeki serbest radikal yükünün üretiminin azalmasına ve klirensinin artmasına da katkıda bulunabilir (Denenberg, & Landsberg, 2017).

Kuzey Amerika'da selejilin hidroklorür (Anipryl®, Zoetis Hayvan Sağlığı), yaşlı köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisi için onaylanmış tek ilaçtır. Selejilin köpeklerde, sabahları 0,5-1 mg/kg dozunda kullanılmasıyla hastalığın klinik belirtilerinde ve çalışma belleğinde bir iyileşme görülmüştür. Bazı köpekler ilk 2 hafta içinde iyileşme gösterirken birkaç tanesi ikinci aya kadar gelişme göstermemiştir (Campbell, Trettien, & Kozan, 2001). Selejilin, amitraz gibi diğer MAO inhibitörleri ve SSRI'lar ve trisiklik antidepresanlar, tramadol, buspiron ve çoğu narkotik gibi

serotonin iletimini artırabilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Selegilin ilacının kullanımının kesilmesi ile SSRI veya TCA tedavisinin başlatılması arasında en az iki haftalık bir arınma süresi ve ideal olarak fluoksetinin kesilmesi ile selegilin başlaması arasında 5 haftalık bir ara verilmesi önerilir ancak daha kısa bir arınma süresi verilmesi düşünülürse (iki hafta gibi) daha dikkatli olunmalıdır ve hasta yakından takip edilmelidir (Denenberg, & Landsberg, 2017).

2.9.1.2. Propentofilin

Propentofilin, mikrosirkülasyonu iyileştirebilen ve beyin ve çevresindeki oksijenlenmeyi artırmak için trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu engelleyebilen bir ksantin türevidir. Avrupa ve Avustralya'daki bazı ülkelerde (Vivitonin®, Karsivan Vet®, MSD Hayvan Sağlığı) köpeklerde, altta yatan başka bir medikal problem olmadığında zihinsel donukluk, uyuşukluk ve yorgunluk dahil olmak üzere yaşlılık belirtileri için günde iki kez 5 mg/kg dozunda köpeklerde kullanım için ruhsatlandırılmıştır (Denenberg, & Landsberg, 2017). Yaşlı av köpekleri ile yapılan bir laboratuvar çalışmasında, davranışsal aktivite üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Siwak ve ark., 2000).

2.9.1.3. Kolinerjik Sisteme Etki Eden İlaçlar

Yaşlı evcil hayvanların kolinerjik işlevlerinde düşüş gözlemlenir ve antikolinerjik ilaçların kullanımı bilişsel işlevin bozulmasına katkıda bulunarak durumu daha da kötüleştirir. Bu nedenle yaşlı evcil hayvanlarda antikolinerjik ilaçların kullanımından kaçınmak yararlı olacaktır. Ayrıca, kolinerjik iletimi artıran ilaçlar veya doğal gıda takviyeleri, köpeklerde ve kedilerde bilişsel fonksiyon bozukluğu belirtilerini iyileştirmede potansiyel faydalara sahip olabilir, ancak güvenli ve etkili ilaçlar ve dozlar bulmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Araujo ve ark., 2005; Araujo ve ark., 2011).

Alzheimer's hastalığına benzer şekilde köpeklerde görülen CCD'nin patolojisinde de kolinerjik hipofonksiyon mevcuttur. Bu nedenle CCD'nin semptomatik tedavisi için kolinerjik sistemin önemli enzimleri olan asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesterazın (BChE) modülasyonu yoluyla tedaviler çalışılabilir. Yakın zamanda seçici nanomolar butirilkolinesteraz inhibitörleri (BChEi)

geliştirilmiştir. CADES değerlendirmesi ile orta dereceli CCD gösteren köpeklerde tedavi olarak kullanılan BChEi yan etki göstermeyerek, yaşam kalitesini arttırmış ve belirgin şekilde bilişsel işlevi iyileştirdiği belirtilmiştir (Pipan ve ark., 2021).

Diğer tedavi stratejileri arasında, serebral dolaşımı ve nöronal iletimi güçlendiren ve nöroprotektif bir etkiye sahip olan nikergolin bir alfa-1 ve alfa-2 agonisti (0.5 mg/kg günde bir kez tavsiye edilir) yer alır (Siwak ve ark., 2000). Bununla birlikte, bir çalışmada hem nikergolin hem de propentofilin, noradrenerjik iletimi artırabilecek adrafinil ve modafinil ile karşılaştırıldığında köpeklerde hareket yeteneğinde önemli bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, bu ilaçlar zihinsel uyanıklığı ve gündüz aktivitesini artırmak için kullanılabilir (Siwak ve ark., 2000).

2.9.2. Nutrasötikler/ Doğal Besin Takviyeleri

Bilişsel fonksiyon bozukluğu için kullanılan doğal besin takviyeleri ve kullanım amaçları hastalığın farklı risk faktörlerini ve patolojilerini hedefler. S-adenosil L-metiyonin (SAmE) değerlerinin insanda Alzheimer hastalarında ölçümleri normal düzeylerinden az bulunmuştur. SAmE, hücre membranlarının bütünlüğünü korur, noradrenalin, adrenalin, serotonin ve histamin sentezlerini ve aktive olmalarını sağlar. Fosfatidilserin, hücre membranlarının bir parçasıdır ve bazı nörotransmitterlerin salınması ve nöronların sinyal iletimi için önemli bir rol oynar. Doymamış yağ asitleri (PUFAs); Omega-3 yağ asitleri olan EPA (Eikozapentaenoik asit), DHA (Dokozahexaenoik asit), DPA (Dokozapentaenoik asit) ise özellikle hafıza üzerinde örneğin aile üyelerini tekrar hatırlamada önemli bir rol oynar. Nöral dokular DHA açısından zengindir, ancak yaşlanmaya beyindeki DHA içeriğinde bir azalma eşlik eder, bu da nörodejenerasyonu destekler. Uzun zincirli omega-3 PUFA'ların artan alımı farelerde ve insanlarda bilişsel düşüşe karşı koruma sağlar veya bilişsel işlevi geliştirir. Bilişsel faydasını tipik olarak daha yüksek dozların ve daha uzun sürelerin kullanımı için rapor edilmiştir. Omega-3 PUFA'ların insanlarda faydaları, B vitamini düzeyine bağlı olabileceği bildirilmiştir (May, & Laflamme, 2019). Köpeklerde ve kedilerde omega-3 PUFA'ların etkileri üzerine çalışmalar çok az yapılmıştır. Bir çalışmada yaşlı Beagle köpekler DHA kaynağı olarak bir deniz yosunu olan *Schizochytrium* ile beslenmiş ve 25 haftalık çalışma boyunca, görsel ve değişken

kontrast ayrımcılığı öğrenme testleri ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, bazı faydalar gözlemlenmiş ancak hafıza testleri için herhangi bir iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (Hadley, Bauer, & Milgram, 2017). Balık yağından elde edilen B vitaminleri ve omega-3 PUFA'ları içeren bir besin karışımı, köpekler ve kedilerde değerlendirilmiş ve takviye yapılan grupta, kontrol grupları için sonuçlarla karşılaştırıldığında bilişsel işlevde iyileşmelerle sonuçlandığı bildirilmiştir. Genel olarak omega-3 PUFA'ların, oksidatif hasarın, inflamasyonun azalmasına, hücrelerin gelişmesine ve onarılmasına ve immun sistemin gelişmesine yardım ettiği bilinmektedir (May, & Laflamme, 2019). *Ginkgo biloba*, mabet ağacı olarak bilinir ve hiçbir yakın türü veya alt türü yoktur. Nöroprotektif etkisi; serbest radikalleri inhibe etmesi özelliklerinden dolayı, beyin sağlığı için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, laboratuvar hayvanlarında öğrenmeyi geliştirdiği bildirilmiştir. Mitokondriyal kofaktörler, bilişsel fonksiyon bozukluğunda görülen mitokondriyal disfonksiyon için kullanılmaktadır. Lipoik asit, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen, sinir sistemindeki kan akımını ve iletimini geliştiren, nörotransmitter düzeylerini azaltabilen bir kofaktördür. Diğer bir kofaktör olan L-karnitin, uzun zincirli yağ asitlerini β -oksidasyon için mitokondriyal membrana taşır, ketogenezi düzenler, antioksidanların düzeylerini artırır böylece oksidatif stresi azaltır ve nöroprotektif etki sağlar (Tynes, 2019).

Oksidatif stres, pro-oksidatif enzimler (NADPH oksidaz, ksantin oksidaz veya mitokondriyal solunum zincirindeki enzimler) ile antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz veya katalaz) ve besinler (E ve C vitaminleri gibi) arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Antioksidanlar, ROS üzerindeki serbest elektronlara (serbest radikaller) bağlanır ve oluşumlarını engeller veya bu elektronları (serbest radikaller) yakalarlar. Normalde vücut, antioksidan işlevi gören çok sayıda bileşik ve enzim üretir. Bununla birlikte endojen antioksidan kapasite yaşla birlikte azalır ve bu da oksidatif stres ile sonuçlanır. Aşırı yüksek metabolik hızı ve nispeten düşük miktarda endojen antioksidan nedeni ile beyin, oksidatif strese özellikle duyarlıdır. Yaşlanma sırasında beyin mitokondriyal işlevi daha az verimli hale gelir, bu da serbest radikallerin üretiminde artışa ve beyin yaşlanmasını ve nörodejenerasyonu hızlandırabilen oksidatif streste artışa neden olur. Artan oksidatif stres miktarları, bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili davranış değişikliklerinin şiddeti ile ilişkilidir. Antioksidan

takviyeleri beyindeki oksidatif stresin azaltılmasını (ROS) sağlayarak bilişsel fonksiyon bozukluğunun etkilerini geciktirme ve azaltma yeteneğine sahip maddelerdir. Vücut ROS etkilerinden kendini antioksidan mekanizmalarıyla korur. Antioksidanlar, enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) veya enzimatik olmayanlar (vitamin E, vitamin C, bitki polifenoller, karotenoidler, glutatyon) olarak sınıflandırılırlar. Bilişsel işlev için antioksidan etkilerinden dolayı kullanılan diğer takviyeler; vitamin C (askorbik asit), vitamin E (tokoferol), vitamin B6 (piridoksin), vitamin B12 (kobalamin), folik asit, selenyum, koenzim Q10 ve arjinindir. Vitamin E nöroprotektif etkili, kolinerjik iletimi geliştiren ve serbest radikal zincir reaksiyonlarını engelleyen bir besin maddesidir. Vitamin C lipitperoksidasyon reaksiyonlarını önleyerek serbest radikalleri temizleyen bir maddedir (Thomas ve ark., 2018). B vitaminleri normal beyin sağlığı ve fonksiyonunun gelişimi için önemli ve nöroprotektif etkilidir. Özellikle tiamin (B1), piridoksin (B6), folat (B9) ve kobalamin (B12), nörogelişim ve bilişsel işlev için önemlidir. B vitaminlerindeki eksiklikler yüksek kan homosistein konsantrasyonuna yol açabilir, insanlarda beyin atrofisi, bilişsel bozukluk ve bunama için bir risk faktörüdür. Uzun süreli B vitaminleri sağlanması homosistein konsantrasyonlarını, oksidatif stresi ve beyin atrofisini azaltır, hafızayı ve bilişsel fonksiyonu iyileştirir. Bununla birlikte, beyin atrofisini ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatmak için B vitaminlerinin kullanılması, yalnızca yüksek kan konsantrasyonlarında omega-3 PUFA'ları olan insanlarda fayda sağladığı görülmüştür. B vitaminlerinin köpeklerde ve kedilerde insanlardaki rollerine benzer roller sağladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, köpeklerde B vitaminlerinin eksiklikleri nadirdir. Beslenme açısından dengeli evcil hayvan mamalarında tipik olarak sağlanan miktarın ötesinde B vitamini miktarını artırmanın faydasını bulan herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Köpekler ve kediler üzerinde yapılan çalışmalar, B vitaminleri, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve diğer besinlerin bir karışımı ile takviye edilmiş bir diyetle beslendiklerinde bilişsel faydalar ortaya çıkarmıştır (May, & Laflamme, 2019). Selenyum, serbest radikallerin miktarını düzenler (Tynes, 2019). Beagle'larda yapılan bir araştırma, antioksidan bakımından zengin diyetin davranışsal zenginleştirme ile birlikte uygulanmasının ardından proteomik değişikliklerini incelemiş ve tedaviyi takiben, oksidatif stres biyobelirteçlerinin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bakır/çinko süperoksit dismutaz, fruktoz-bifosfat

aldolaz C, kreatin kinaz, glutamat dehidrojenaz ve gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazın artan seviyeleri, gelişmiş bilişsel fonksiyon değerleriyle korelasyon göstermiştir (Opie ve ark., 2008).

Senilife® (Ceva Hayvan Sağlığı) içeriğinde; nöronal sinyal iletimini kolaylaştıran ve kolinerjik iletimi geliştiren hücre zarlarının önemli bir yapı taşı olan fosfatidilserin içeren hem köpekler hem de kediler için lisanslı bir üründür (Osella ve ark., 2007). *Senilife*'ın hem laboratuvar modelinde hem de köpeklerde yapılan klinik çalışmalarda bilişsel işlevi iyileştirdiği görülmüştür (Araujo, Landsberg, Milgram, & Miolo, 2008; Osella ve ark., 2007). Fosfatidilserine ek olarak, potansiyel antioksidan etkilerinden faydalanmak için ginkgo biloba, E vitamini ve resveratrol (üzüm ekstre) içerir ve ayrıca nöroprotektif etkiye sahip olan B6 vitamini (piridoksin) içermektedir. Klinik kullanımı 13 kg'dan küçük köpekler için günde 1 kapsül, 13-23 kg köpekler için günde 2 kapsül ve 23 kg'dan büyük köpekler için günde 3 kapsül şeklindedir.

Fosfatidilserin, omega-3 yağ asitleri, E ve C vitaminleri, L-karnitin, alfa-lipoik asit, koenzim Q ve selenyum içeren *Aktivait®* (VetPlus) kullanan bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde sosyal etkileşim, oryantasyon bozuklukları, aktivite değişiklikleri ve evi kirletme davranışlarını iyileştirmede plasebo gruplara göre önemli bir gelişme göstermiştir (Heath ve ark., 2007).

S-adenosilmetiyonin (SAME) içeren *Novifit®* (Virbac Hayvan Sağlığı), hücre zarı değişkenliğini ve reseptör fonksiyonunu korumaya, nörotransmitter seviyelerini düzenlemeye ve oksidatif stresi azaltabilen glutatyon üretimini artırmaya yardımcı olan köpekler ve kediler için doğal bir takviyedir (Araujo ve ark., 2012; Rème ve ark., 2008). Yapılan çalışmada köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun klinik belirtilerinde plasebo grubuna göre iyileşme bildirilmiştir (Rème ve ark., 2008). Yaşlı Beagle köpeklerinde yapılan laboratuvar testlerinde, tersine öğrenmeyi geliştirmeye yönelik bir eğilim göstermiştir. Hem yaşlı kedi hem de yaşlı köpeklerde aktivite ve farkındalık düzeylerini iyileştirmiştir. Etkin iyileşmenin 60 gün sonunda olacağı bildirilmiştir (Araujo ve ark., 2012).

Neutricks™ (Neutricks), *apoeaquorin* denizanasında bulunan ve iki ayrı laboratuvar denemesinde köpeklerde öğrenmeyi ve dikkati iyileştiren bir proteindir. Yaşlanmaya karşı nöroprotektif etki sağlayan kalsiyum tamponlayıcı bir proteindir

(Milgram, Landsberg, Merrick, & Underwood, 2015). Hücre içi kalsiyumun düzensizliği artan yaşla ilişkilidir ve köpeklerde bilişsel işlev bozukluğu sendromu ile bağlantılı olabilir. Bir çalışmada, *apoaequorin* ile tedavi edilen köpeklerde, ayırt etmeyi öğrenme ve dikkatli olma görevlerinde gelişmiş performans göstermiştir ancak uzamsal bellek görevindeki kontrollerden farklı bulunmamıştır, ikinci bir çalışmada *apoaequorin*, selejiline göre üstün performans göstermiştir (Denenberg, & Landsberg, 2017).

Diğer doğal takviye edici ürünlerin, Alzheimer hastalığı olan insanlar üzerindeki etkisine dair iddia edilen ancak sonuçsuz kanıtlara dayanan bilişsel takviyeler olarak kabul edilebilir. Bunlar, Çin'de Alzheimer hastalığının tedavisi için lisanslı *huperzia serrata* yosunundan elde edilen *huperzine A*'yı içerir. Oksidatif hasara karşı olası nöroprotektif etkilerinin yanı sıra bir kolinesteraz inhibitörü ve bir NMDA antagonisti olarak görev yaptığı bildirilmiştir (Qian ve Ke, 2014; Yang, Wang, Tian, & Liu, 2013). Zerdeçal ve kateşin baharatlarında bulunan antioksidan, anti-amiloid ve anti-inflamatuvar bileşik olan *curcumin*'in de hastalık için faydalı olduğu tahmin edilmektedir (Yang ve ark., 2013).

2.9.3. Beslenme/ Terapötik Diyetler

Köpeklerin yaş aralıklarına göre (yavru, yetişkin, yaşlı) beslendikleri diyet içerikleri ihtiyaçlarına göre değişir. Yaşlı köpekler; enerji gereksinimlerinde, aktivite düzeyinde azalma, yağ metabolizmasında artış ve kas kaybetme eğilimi gösterirler. Besinlerin sindirimi ve emilimi yaşlanma ile bozulabilir. Bağışıklık sistemi ve böbrek işlevi de yaşla birlikte azalır, ancak bunun oluşma derecesi bireysel olarak değişir. Yaşlı köpeklerin gereksinimleri genç bir yetişkinden farklıdır bu yüzden yaşlı köpeklerin yaşlanmaya başladığında *senior* bir diyetle geçmeleri uygun bulunmaktadır. Amerika Gıda Kontrol Görevlileri Derneği'nin (AAFCO) köpekler için hazırlanan bir diyetle olması gereken besin maddesi miktarları Tablo 6'da belirtildiği gibi bildirilmiştir. Yaşlı köpekler için geliştirilmiş diyetlerin genelinde ana içerik benzerdir. Protein açısından yüksek oranda kısıtlanmış gıdalar, birçok yaşlı hayvan için kas kaybına katkıda bulunabileceğinden, yaşlı köpekler düşük proteinli bir diyetle beslenmemelidir (böbrek, karaciğer gibi hastalıklar dışında). Yüksek fosforlu gıdaların özellikle böbrek rahatsızlığı olan köpekler ve yaşlı köpekler için ideal olmadığı

bilinmektedir. Genel olarak (kalp hastalıkları gibi durumlar dışında) yaşlı köpekler için sodyum kısıtlaması gereksizdir. Hem evcil hayvan yakınları hem de veteriner hekimler, *senior* diyetlerin düşük sodyum değerleri olması gerektiğine inanır fakat doğru düzeyde sodyum yaşlı köpekler için gereklidir. Fiber alımı bağırsak hareketliliği azalan yaşlı köpeklerin sindirim sistemi problemi yaşamaması için önemlidir fakat düzeyi kalorisi düşük olduğu ve kilosunu koruması gereken köpekler olduğu için doğru ayarlanmalıdır. Ek gıda takviyeleri (mitokondriyal kofaktörler, vitaminler, mineraller, antioksidanlar) yeterli ve dengeli bir şekilde diyetlerde bulunmalıdır. Köpekler yaşlanma ile birlikte yavaş yavaş kilo veya kas kaybediyorsa ve altta yatan bir tıbbi durum yoksa, kilo kaybını önlemeye yardımcı olmak için aldığı diyetin kalorisi daha yoğun hesaplanabilir (Freeman, 2013).

Köpekler, kediler ve insanlarda bilişsel işlev bozukluğu için birincil terapötik strateji, beyin sağlığını korumak, progresyonunu yavaşlatmak, klinik belirtileri ve evcil hayvan refahını iyileştirmek amacıyla beslenme müdahalesi yoluyla bilişsel bozukluğa katkıda bulunan risk faktörlerini azaltmak olmalıdır. Tedavi stratejileri, oksidatif stresin etkilerini azaltmaya, bilişsel bozuklukla ilişkili metabolik değişiklikleri düzeltmeye, mitokondriyal işleve, nöronal sağlığa ve nöronal sinyalleri iyileştirmeye odaklanan bireysel takviyeleri ve bileşenlerin kombinasyonlarını veya karışımlarını içerir (Denenberg, & Landsberg, 2017). Bununla birlikte Slovakya'da bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromlu köpeklerle ilgili bir çalışmada, kontrollü diyetler (boyut, cins, yaş veya sağlık durumu açısından kaliteli ticari yiyecekler) ile kontrolsüz diyetlerle (düşük kaliteli ticari yiyecekler veya ev yemekleri/atık yemekler) karşılaştırıldığında, düşük kaliteli diyetlerle beslenen köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu görülme riskinin 2,8 kat arttığı bildirilmiştir (Katina ve ark., 2016).

Tablo 6. AAFCO'ya göre köpekler için diyetlerinde bulunması gereken besin gereksinim değerleri

Besin Maddesi (% ya da kg diyet başına)	Büyüme ve üreme fonksiyonları için gerekli minimum	Yetişkin bakımı için gerekli	Yetişkin bakımı için gerekli maksimum
Protein (%)	22.0	18.0	
Arjinin (%)	0.62	0.51	
Histidin (%)	0.22	0.18	
İzolösin (%)	0.45	0.37	
Lösin (%)	0.72	0.59	
Lizin (%)	0.77	0.63	
Metiyonin + sistin(%)	0.53	0.43	
Fenilalanin + tirozin (%)	0.89	0.73	
Treonin (%)	0.58	0.48	
Triptofan (%)	0.20	0.16	
Valin (%)	0.48	0.39	
Yağ (%)	8.0	5.0	
Linoleik asit (%)	1.0	1.0	
Mineraller			
Kalsiyum (%)	1.0	0.6	2.5
Fosfor (%)	0.8	0.5	1.6
Ca:P oranı	1:1	1:1	2:1
Potasyum (%)	0.6	0.6	
Sodyum (%)	0.3	0.06	
Klor (%)	0.45	0.09	
Magnezyum (%)	0.04	0.04	0.3
Demir (mg/kg)	80	80	3,000
Bakır (mg/kg)	7.3	7.3	250
Manganez (mg/kg)	5.0	5.0	
Çinko (mg/kg)	120	120	1,000
İyot (mg/kg)	1.5	1.5	50
Selenyum (mg/kg)	0.11	0.11	2

Bilişsel fonksiyon bozukluğunun tedavisi için incelenen ilk diyet, vücudun antioksidan savunmasını iyileştirmeye ve oksidatif hasarın etkilerini azaltmaya odaklanarak *Hill's® b/d Canine* kuru maması (*Hill's Pet* Beslenme reçeteli diyet serisi) formüle edilmiştir. İçeriği yağ asitleri, antioksidanlar, vitamin E ve C, beta-karoten, selenyum, flavonoidler, karotenoidler ve mitokondriyal fonksiyonu arttırmaya yönelik dl-alfa-lipoik asit ve L-karnitin ile desteklenmiştir. Diyet, 8-12 yaşları arasındaki 48 Beagle köpeğinde 3 yıl boyunca çeşitli bilişsel görevler üzerinde yapılan büyük bir çalışmada değerlendirilmiş ve kullanıma başladıktan 2 hafta içinde köpeklerde işlevsel fonksiyonda önemli derecede iyileşme ve ardından daha karmaşık bir görevlerde iyileşme göstermiştir. Zamanla görsel ayırt etme, kontrol grubunda azalırken diğer gruplarda düzelmiştir. Çalışmada; davranışsal zenginleştirmeyi içeren sosyal zenginleştirme, fiziksel egzersiz, bilişsel eğitim ve antioksidan diyet; davranışsal zenginleştirme ve kontrol diyeti; antioksidan diyet ile davranışsal zenginleştirme yapılmayan grup ve davranışsal zenginleştirme yapılmayan kontrol diyeti verilen dört farklı grup oluşturulmuştur. En yüksek bilişsel puanlar, hem antioksidan diyeti hem de

ek davranışsal ve çevresel zenginleştirme uygulanan gruplarda olmuştur ve 2 yıl içinde tersine öğrenme ve uzamsal hafıza testlerinde ilerleme gösterdikleri bildirilmiştir. Bilişsel işlevin iyileştirilmesi ve sürdürülmesi üzerindeki en büyük etki, hem tersine öğrenme hem de hafıza görevleri için hem antioksidan takviyeli diyet hem de zenginleştirme uygulanan grupta gözlemlenmiştir (Araujo ve ark., 2005; Dowling, & Head, 2012; Fahnstock ve ark., 2012; Head ve ark., 2009; Head 2007; Milgram ve ark., 2004). Buna karşılık, bilişsel diyetle beslenen genç köpeklerde herhangi bir gelişme olmadığı bildirilmiştir (Scarmeas ve ark., 2006). Diyet ve çevresel zenginleştirme sinerjik bir şekilde, oksidatif hasarı azaltarak, beyin kaynaklı nörotropik faktörü (BDNF) ve nöron sağlığını artırarak etki etmiştir. Zenginleştirme, hipokampus mitokondriyal fonksiyonundaki nöronal kayıplara karşı korunurken, diyetle birlikte zenginleştirme teknikleri beta-amiloid patolojilerini iyileştirmede önemli ölçüde başarılı olmuştur. Bununla birlikte, beta-amiloid birikimlerindeki azalma, bilişsel performansla ilişkilendirilmemiştir. Köpeklerde meydana gelen hipokampusta görülen nöron kaybının, etkileşimin arttığı köpeklerde tersine çevrilmiştir (Araujo ve ark., 2005; Dowling, & Head, 2012; Head, 2007; Head ve ark., 2009; Milgram ve ark., 2004; Siwak ve ark., 2000).

2.9.3.1. Ketojenik Diyet-MCT

Yaşlanma ile birlikte oluşan ve bilişsel fonksiyon bozukluğunun bir nedeni olan serebral glukoz metabolizmasındaki açığı kapatmanın bir yolu besin takviyesidir. Glukoz metabolizmasının birincil enerji kaynağı olmasına rağmen, açlık koşullarında ortaya çıkan keton metabolizması enerji için alternatif bir yol sağlar ve keton metabolizması yaşlanmadan etkilenmez. Keton cisimleri normalde karaciğer tarafından endojen vücut yağlarının mobilizasyonundan elde edilen ve ekstrahepatik dokular (kalp, beyin, böbrek, kaslar gibi) tarafından kullanılan doğal bir endojen enerji kaynağıdır. Asetoasetat ve β -hidroksibutirat dahil keton cisimleri, yağ asitlerinin oksidasyonundan üretilir. Kan beyin bariyerini ve mitokondriyal membranı geçebilirler ve trikarboksilik asit (Krebs) döngüsü ve oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP üretebilirler. Gıda tüketilmediğinde, nöronlar keton cisimlerini glukoz oksidasyon oranının 7-9 katı oranında okside edebilir ve ketonlar uzun süreler boyunca beyin enerjisinin %70 kadarını sağlayabilir. Keton üretimi, aç olmayan (tok) bireylerde ketojenik bir diyetle indüklenir. Bu geleneksel diyetler keton üretimini

indükleyen sırayla yağlar, glukoz prekürsörleri, proteinler ve karbonhidratları (70:20:10 keton üretim oranları) içerir. İnsanlarda epilepsi hastalarının tedavilerinde başarıyla kullanılan ketojenik diyetler, Alzheimer hastalığı dahil birçok nörolojik bozukluğun tedavisinde yer almaya başlamıştır. Bununla birlikte köpekler geleneksel ketojenik diyetlere, insanlardaki kadar yüksek keton konsantrasyonları sağlayamadıkları için düzgün cevap vermezler. Henderson (2004), beyindeki keton seviyelerini arttırmak için orta zincirli trigliseridlerin (MCT) diyet takviyesi ile kullanılabileceğini öne sürmüştür. Diyet katılan MCT'ler, yüksek yağlı bir diyet gerektirmeden endojen keton üretimiyle sonuçlanan bir beslenme stratejisinin parçası olabilir. Diyet eklenen MCT'ler doğal olarak süt yağında, hindistan cevizi yağında ve hurma çekirdeği yağında bulunur. MCT yağları, genellikle hindistan cevizi veya hurma çekirdeği yağından elde edilen oktanoik ve dekanoik asitlerin konsantre formlarıdır. Bununla birlikte, ham hindistan cevizi yağı ve hurma çekirdeği yağı, saflaştırılmış MCT yağlarında yaklaşık %100'e kıyasla bu yağ asitlerinin yalnızca %7 ile %12' sini içerir. Doğal hindistancevizi yağı ve hurma çekirdeği yağı ayrıca, oktanoik ve dekanoik asitlerde görülen faydalara sahip olmayan daha uzun zincirli yağ asitleri içerir. MCT'ler temel olarak karaciğer ve daha az beyindeki astrosit hücreleri tarafından keton cisimciklerine dönüştürülür. Uzun zincirli trigliseritlerin aksine, MCT'ler pankreas lipazlarına veya safra asitlerine ihtiyaç duymadan hızlı ve kolay bir şekilde sindirilir. MCT'ler intraluminal hidrolize uğrar. MCT'lerin birçoğu doğrudan gastrointestinal duvardan emilir ve portal ven yolu ile karaciğere taşınır, burada hızla oksitlenirler, bu da uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizması sonuçları ile karşılaştırıldığında daha fazla keton üretimi ve salınımı ile sonuçlanır (May, & Laflamme, 2019). Keton cisimleri daha sonra nöronlar tarafından glukoz metabolizmasındaki açığı azaltmak için alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanılabilir (Henderson, 2004). MCT'lerin diyetle kullanılmasının bir diğer yararlı özelliği diyet besin değerlerini bozmadan dengeli bir şekilde beslenme programına katılabilmesidir. MCT'ler beyin için enerji kaynağı sağlamanın yanında; oksidatif stresi azaltır, nöroprotektif etkiye sahiptir, mitokondriyal fonksiyonu güçlendirir, mitokondriyal biyogenezisi destekler, beyinde omega-3 düzeylerinin artmasını sağlar, apoptotik ve inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonlarının azalmasını sağlar, nöronal hiperaktiviteyi ve nöbet aktivitesini azaltır (May, & Laflamme, 2019).

İnsanlarda Alzheimer hastalarında kullanılan MCT takviyeli diyetlerin hastalarda bilişsel işlevi iyileştirdiği ve bilişsel gelişim düzeyleriyle pozitif gelişim sergiledikleri bildirilmiştir. Bununla birlikte beta-hidroksibütirik asit (BHBA) seviyeleri ile bilişsel gelişim arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (Sullivan, & Brown, 2005). Bunun dışında insanlarda tip-1 diyabetli hastalara yapılan MCT enjeksiyonları sonucu, hastalarda hipoglisemi sonucu oluşan bilişsel bozukluğun tersine çevrildiği bildirilmiştir (Page ve ark., 2009). Nörodejenerasyona, bilişsel gerilemeye veya işlev bozukluğuna yol açan fizyolojik ve metabolik değişiklikleri hedef alan beslenme şekli yaşa bağlı bilişsel bozulmayı önlemek veya hafifletmek için ideal bir müdahale sağlamaktadır.

Yetersiz beslenme olmaksızın kalori kısıtlamasının, oksidatif stresi azaltılması, beyin kaynaklı nörotrofik faktör üretiminin artması, mitokondriyal fonksiyon ve metabolik etkinlikteki gelişmeler, apoptoziste azalma ve beynin glukoz metabolizmasında iyileşmeler dahil olmak üzere nöroprotektif etkileri olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Vauzour ve ark., 2017). Köpeklerde ve kedilerde kalori kısıtlamasının bilişsel etkilere olan faydası değerlendirilmemiştir. Uzun süreli kalori kısıtlaması olan köpekler, yaşlanma sırasında sistemik glukoz metabolizmasını arttırmış, ancak bunun bilişsel işlev üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir (Larson ve ark., 2003). Kalori kısıtlaması, geleneksel ketojenik diyetlerin ortak bir özelliğidir, ancak çalışmalar, MCT bazlı ketojenik diyetle birlikte kalori kısıtlamasının etkilerini araştırmamıştır.

Purina Pro Plan Bright Mind-Optiage (Nestle Purina Araştırma Enstitüsü-Kuzey Amerika, İngiltere) yaşlanma sırasında nöronlara alternatif bir enerji kaynağı keton cisimlerini sağlayan botanik yağlardan oluşan orta zincirli trigliseritleri (MCT) temel alınarak tasarlanmış bir diyetdir. Köpeklerde yapılan 8 aylık bir çalışma boyunca, %5,5 oranında MCT içeren diyet ile desteklenen grup, dönüm noktası ayrımcılığı testi, öğrenme ve tersine çevirme görevi ve değişken tuhafılık görevi dahil olmak üzere çeşitli test protokollerinde plasebo diyetine göre önemli ölçüde daha iyi performans göstermiştir (Pan, 2011; Pan ve ark., 2010). *Nestle Purina* tarafından yapılan bir çalışmada, B vitaminleri (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12), E ve C vitaminleri ve selenyum dahil antioksidanlar, anti-inflamatuar etkiler için DHA ve EPA içeren balık yağı ve kan basıncını düşürmek için nitrik oksit sentezini artırmak için arginin içeren

tescilli bir beyin koruyucu karışım (BPB) üretilmiş ve bu takviyenin dolaşımı ve bilişi iyileştirdiği bildirilmiştir (Pan ve ark., 2013). Yakın zamanda, DISHAA kategorilerini içeren köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası (yaşlı köpeklerin davranış değerlendirme skalası) ve medikal sağlık skalası ile tanısı konulan bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu bulunan 87 köpekte yapılan bir klinik çalışmada, %6,5 MCT ve beyin koruyucu karışımı (BPB) içeren *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* diyet, %9 MCT+BPB içeren diyet ve kontrol grupları 90 gün boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın 30. gününde diyeti %6,5 MCT+BPB içeren köpeklerde, 6 DISHAA kategorilerinin 5'inde iyileşme görüldüğü ve grupta bulunan 26 köpekten 23'ünün gelişme gösterdiği veya hastalığın progresyon göstermediği ve sadece 3 tanesinde gerileme gösterdiği bildirilmiştir (Pan ve ark., 2018).

2.9.4. Çevresel ve Davranışsal Modifikasyon Yöntemleri

Çok yönlü çevresel modifikasyon yöntemleri (MEMO), vücuttaki stres yanıt sisteminin aktivasyon olasılığını azaltmaya yönelik; davranış çeşitliliğini sağlayarak, anormal davranışların sıklığını azaltarak, normal davranış kalıplarının aralığını veya sayısını artırarak, çevrenin olumlu kullanımını artırarak ve hayvanın yaşamdaki zorluklarla başa çıkma yeteneğini geliştirerek hayvan sağlığını ve refahını artırmayı amaçlar (Tarou, & Bashaw, 2007; Westropp, & Buffington, 2004). Bazı kaynaklarda çevresel zenginleştirme olarak da tanımlanır. Bu değişimler, köpeklerin fiziksel ve psikolojik sağlıklarını korumaları için önemlidir. Bir hayvanın yaşam kalitesini artırmak için, sosyal, görevsel, fiziksel, duyuşsal ve beslenme olmak üzere beş tür zenginleştirme/modifikasyon kullanılabilir (Garvey, Stella, & Croney, 2016). Sosyal modifikasyon, köpekler, insanlar ve diğer türlerle teması ve etkileşimi arttırmak, kolaylaştırmak için uygulanır. Bu, köpekleri gezdirerek, onları köpek parklarına veya denetimli oyun gruplarına götürerek yapılabilir. Sosyal yaşam sürekli bir zihinsel uyarım sağlar. Sosyal zenginleştirme, sosyalleşme ile karıştırılmamalıdır. Sosyal zenginleştirme, köpeklerin barınma ve diğer karşılaşmalar yolu ile diğer köpekler ve insanlarla etkileşim kurma ihtiyaçlarını karşılar. Sosyalleşme, köpeğin yaşayacağı çevreye rehberli ve güvenli bir şekilde maruz kalmasıdır, böylece yeni şeylere maruz kaldığında sakin olmayı öğrenir. İyi sosyalleşmiş bir köpek, yeni insanlara, köpeklere, yerlere veya nesnelere maruz kaldığında korkmaz, aşırı uyarılmaz veya saldırgan olmaz. Görevsel zenginleştirme, köpeklere fiziksel egzersiz ve zihinsel uyarımı teşvik

eden bir “iş-görev” vererek yapılır. Zenginleştirme örnekleri arasında yüzme, top oynamak, sahibiyle oyun oynama, yiyecek bulmacaları yer alır. Fiziksel zenginleştirme, köpeğin yaşam alanının kalitesini ve karmaşıklığını değiştirmeyi içerir. Oyuncakların kullanımı (*Buster DogMaze*, *Kong Wobbler*, *Cat Activity Fun Board* gibi) köpeklerin çevresini zenginleştirmede en yaygın yollardan biridir (Denenberg, & Landsberg, 2017). Oyuncaklarla etkileşim, bir köpeğin çevresel faktörlere (gürültü, yabancı insanlar, başka hayvanlar) tepkisini azaltabilir. Bununla birlikte, oyuncaklar güvenli ve köpeklerin ilgisini çekecek şekilde dikkatlice seçilmelidir ve tipik olarak, köpekler için zenginleştirici etkiyi sürdürmek için oyuncaklar değiştirilebilir. Kulübede tutulan köpekler için fiziksel zenginleştirme biçimleri arasında uyumak için yataklar, yükseltilmiş bir platform, içeride veya dışarıda olma seçimine izin veren kapılar bulunur. Bu özellikler, köpeklerle sosyal ve fiziksel çevreleri üzerinde daha fazla kontrol ve seçim olanağı sağlar. Duyusal zenginleştirme, köpeklerin görme, ses veya koku gibi farklı duyularını uyarmak için kullanılabilir. Görsel zenginleştirme, hem sabit hem de hareketli görsel görüntüleri içerebilir. Müzik gibi işitsel zenginleştirme de dahil olmak üzere bazı köpek kulübesi ortamları köpekler için gürültülü ve rahatsız edici olabileceğinden, gürültüyü tamponlayabilir. Eşlik eden hayvanlar için ticari olarak temin edilebilen klasik müzikler geliştirilmiştir, çünkü bu etkinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmasa da çalışmalar köpeklerde klasik müziğin stres seviyelerini azalttığını, dinlenme ve uykuyu artırdığını göstermektedir (Kogan ve ark., 2012). Koku ile zenginleştirme, bir köpeğin ilgisini uyandırmak için kullanılabilir veya stresi gidermek için de etkileri olabilir (Bazı bitkisel kokular *Petremedy*, veya feromonlar *Adaptil* gibi). Besleme ile zenginleştirme, köpeklerle ödül olarak gıda kullanımı ile doğal yiyecek arama ve besleme davranışlarını gerçekleştirmeye teşvik eder. Aynı zamanda köpeğin fiziksel durumuna fayda sağlayabilecek fiziksel aktiviteyi artırmaya da yardımcı olabilir. Besleme topları, yapbozlar veya saklama yöntemleri ile gerçekleştirilebilir (Garvey ve ark., 2016). Davranışsal ve çevresel modifikasyonların, bir çok medikal hastalığın ve davranış bozukluğunun tedavisinde pozitif etkili olduğu bildirilmiştir.

Davranışsal zenginleştirmenin köpeklerin hipokampusundaki nöron kaybına karşı koruyucu olduğu ve tüm DISHAA parametrelerini iyileştirdiği bildirilmiştir

(Dowling, & Head, 2012). Zenginleştirme, fiziksel egzersiz, sosyal etkileşimler ve bilişsel eğitimi içermelidir (Romanucci, Della, & Salda, 2015). Zihinsel aktivite, iyi bir yaşam kalitesi sağlamak için önemli bir bileşendir. Medikal ve beslenme tedavisi ile birlikte, hem fiziksel uyarım hem de zihinsel zenginleştirme sağlamak, davranışsal ve fiziksel sağlığı korumanın ve bilişsel bozukluğu yavaşlatmanın önemli bir parçasıdır (Head, 2007; Head ve ark., 2009; Milgram ve ark., 2004). Bununla birlikte, yaşlı hayvanlar, yaşlanma ile birlikte duysal gerileme (görme ve işitme), endokrinopatiler (Cushing's, diyabet ve hipertiroidizm), organ disfonksiyonu (osteoartrit) ve hareketlilikte azalma gözlenebileceği için zenginleştirmenin miktarı, düzeyi bireyin gereksinimlerine, sınırlamalarına göre ayarlanması gerekmektedir. Köpeğin temel bireysel ihtiyaçları göz önüne alınarak bir plan yapılmalıdır. Bunların arasında beslenme, uyku, kişisel hijyenin sağlanması, eliminasyon, egzersiz, oyun ve sahibinin dikkatini (sevgi ve etkileşim) içerir. Davranışsal zenginleştirme, sahibiyile oyun, koku çalışması ve eğitim gibi sosyal etkileşimleri içermelidir. Yaşlı evcil hayvanlarda eğitim, daha fazla zaman ve sabır gerektirebilirken, eğitim vermek mümkündür. Keşfetme davranışı desteklenmelidir. Hasta yakınları, mevcut oyuncakları sağlamaya devam etmeli ve yeni oyuncaklar ekleyerek oyun oynamak için ortamı zenginleştirmelidir. Yakınlarının oyunu başlatması ve köpeklerini oyuna katıldığı için ödüllendirmesi gerekebilir. Besleme oyuncaklarının zenginleştirmenin bir parçası olarak kullanımı basit ve genellikle oldukça başarılıdır. Yapboz oyuncakları, labirent oyuncakları ve yiyecek dağıtan oyuncaklar düzenli besleme veya ödülleri için kullanılabilir. Yaşlı evcil hayvanlara evde kaliteli zaman geçirmeye (dinlenme, çiğneme) teşvik edildikleri belirli bir yer sağlamak, kaygı ve kafa karışıklığını azaltmaya yardımcı olabilir. Yaşlı köpeklerin yatak, besleme oyuncaklarını ve suyu için kolayca erişebileceği bir yere yerleştirilmelidir. Yaşlı evcil hayvanlarda davranışsal ve duygusal istikrar, yakınlarının olumlu etkileşimleri, öngörülenebilirliği ve yapılandırılmış günlük rutinleri ile sağlanır. Yakınlarının, evcil hayvanları için gün boyunca tüm ihtiyaçlarını içeren günlük bir programa sahip olmaları konusunda teşvik edilmelidir. Bu şekilde evcil hayvan beklenti konusunda bilinçli olur, vücut fonksiyonlarını ve metabolizmasını düzenler ve biyolojik ritmini ayarlar. Köpeğin etrafında gerçekleşecek tüm yeni değişiklikler (seyahat, yeni aile üyeleri, yeni evcil hayvan gibi) kademeli olarak uygulanmalı ve olumlu pekiştirme ile

birleştirilmelidir. Tüm bunlar, zihinsel ve fiziksel sağlıkla ilişkili hastalıklara katkıda bulunabilecek korku, endişe ve stresi en aza indirmeye yardımcı olacaktır (Denenberg, & Landsberg, 2017).

Temel olarak yaşlı köpeklerde uygulanacak çevresel modifikasyonlar oluşturulurken dikkat edilmesi gerek değişiklikler; sosyal aktiviteler ve egzersiz (yürüyüş, koşu, yüzme, kovalamaca, fırlat-getir oyunları), tür içi oyunlar için köpek parklarına götürme, keşif oyunları (bulmaca, yiyecek arama, çiğneme) ve ödülle dayalı eğitimler (öğrenilmiş bir davranışı pekiştirme veya yenisini öğretme) olarak bildirilmiştir (Denenberg, & Landsberg, 2017). Bilişsel yaşlanma süreci incelenen 48 yaşlı köpek; içlerinde, sadece antioksidan ve mitokondriyal faktörlerle güçlendirilmiş diyet, diyet ve çevresel zenginleştirme, kontrol diyeti, kontrol diyeti ve çevresel zenginleştirme olan gruplara ayrılarak gözlemlenmiştir. İki yıl süren çalışma sonunda, davranışsal ve çevresel zenginleştirmenin veya antioksidanlarla zenginleştirilmiş diyet takviyesinin yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini ve iki tedavinin birlikte sinerjistik etkisi olduğu bu yüzden yaşlı köpeklerde birlikte uygulanmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir (Milgram ve ark., 2005). İnsanlarda da Alzheimer hastalarının tedavilerinde farmakolojik müdahale yanısıra özellikle erken dönem hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri araştırılmıştır. İnsanlarda orta düzeyde egzersizin beyin sağlığını desteklediği ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili bilişsel bozuklukları geciktirdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda egzersiz sonrası ROS değerlerinin azaldığı da gözlenmiştir (Liu, Zhao, Cai, & Zhao, 2011; Roland ve ark., 2007). Günde 10 dakika koşu bandında koşmak üzere eğitilen yaşlı köpekler, akut egzersiz sonrası (24 saat) ve öncesinde üç farklı bellek görevi; ayırt etme görevi, yeni bir nesne tanıma görevi ve yeni bir nesne konumlandırma görevlerinde üzerinde test edilmiş ve sonrasında testlerde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada kronik egzersiz sonrası ek olarak, nesne konumu belleği görevinde performansın iyileştiği görülmüştür (Snigdha, Rivera, Milgram, & Cotman, 2014). Tüm bu değişiklikler (zenginleştirme/modifikasyon) yaşlı köpeğin bilişsel fonksiyon bozukluğu yaşarken gösterdiği klinik belirtilere (DISHAA) ve şiddetlerine göre bireysel ve çevresine uygunluğuna göre ayrı ayrı Tablo 7’de görüldüğü gibi düzenlenebilir (Landsberg, DePorter, & Araujo, 2011; Landsberg ve ark., 2012; Martinez, 2019).

Tablo 7. DISHAA kriterlerine uygun düzenlenmiş MEMO yöntemleri (Landsberg ve ark., 2011; Landsberg ve ark., 2012; Martinez, 2019)

DISHAA	MEMO
Oryantasyon ve görsel ve işitsel duyuşsal bozukluklar	- Köpeğin dilediği odaya yönelebilmesini sağlayan yeni koku, ses, dokunsal öğelerin farklı odalara eklenmesi. - Çıkış kapılarının bir kumaş parçasıyla işaretlenmesi. - Geceleri ev içerisinde gezinmelerine yardımcı olacak aydınlatmalar yerleştirilmesi. - Görme duyusu azalanlar için, iletişime geçmeden önce göz teması sağlanması ve yeni görsel ipuçlarıyla eğitim verilmesi.
Uyku-Uyanıklık Siklusundaki Bozukluklar	- Dinlenme zamanları öngörülebilir bir rutin içinde düzenlenmeli. - Uyku öncesi rahatlatıcı bir masaj yapılabilir. - Uyku öncesi görsel ve işitsel uyarıcılar kapatılmalıdır. - Kendini rahat hissettiği yerde bir uyku alanı (feromonlar eklenebilir) düzenlenmelidir. - Geceleri uyanırsa kesinlikle cezalandırılmamalıdır. - Gündüz saatlerinde gün ışığından mümkün olduğunca çok faydalanmasını sağlayarak, günün içinde etkili vakit (oyun-eğitim) geçirilmelidir.
Evi-kirlenme davranışı	- Günlük yürüyüş sayısı artırılmalı, bir rutin oluşturulmalı ve çıkarken ödüllendirilmelidir. - Eliminasyonun daha muhtemel olduğu, oyun ve egzersiz, uykudan önce ve yemek yedikten 15-20 dakika sonra dışarıya çıkarak eliminasyon için fırsat tanımak gerekir. - Ev içinde yeni bir eliminasyon alanı oluşturularak, ödüllendirme yöntemiyle bu alana alıştırılabilir. - Beslenme rutini düzenli ve günde 2-3 kez olacak şekilde belirlenmelidir. - Akşam yemeği yatmadan 2-3 saat önce verilmelidir. - İdrar veya dışkının yapıldığı yerin kokusunu sonrasında biyolojik, kokusuz temizlik maddeleriyle tam olarak gidermek önemlidir.
Aktivite-hareket değişiklikleri	- Yatak, koltuk gibi yüksek yerlere rahat çıkabilmesi için rampa veya merdiven sağlanmalıdır. - Kaymaya müsait zeminler halı ve kaymaz materyaller ile kaplanmalıdır. - Ev içinde gezinerek kafasının karışmaması için ihtiyacı olabilecek materyaller en çok vakit geçirdiği odada bulunmalıdır. - Yakınları ile birlikte düzenli yürüyüşler veya düzenli dışarı çıkmak ve parkta oturmak son derece yararlıdır.

Çevresel önlemler, birçok çalışmada hastalığın gerilemesi ve hastalıktan korunma için yeterli ve iyi sonuçlar vermiş olsa da, bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisi planlanırken tek başına yetersiz kalabilir mutlaka diyetler, nutrasötikler ve psikotropiklerin kullanımı ile birleştirilmelidir (Martinez, 2019).

2.9.5. Diğer Ek Tedavi Seçenekleri

Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu tedavisi için diyetler, nutrasötikler ve ilaçlarla birlikte, altta yatan stresi yönetmek ve sorun olmaya devam eden gece uyanmaları, ajitasyon ve anksiyete gibi belirtileri yönetmek için psikotropik ilaçlar aynı anda tedavinin bir parçası olarak gerekli olabilir. Yaşlı hayvanların sağlığı ve davranışları birden fazla ilacın kullanımını gerektirebileceğinden, ilaçlar ve takviyeleri birleştirirken herhangi bir uyumsuzluk veya kontrendikasyon olmadığından emin olmak için dikkat edilmelidir. Yaşlı hayvanlar için, ilaçların en güvenli kullanımı için önerilen en düşük dozdan başlamak ve yan etki yoksa kademeli

olarak artırmak en iyi seçenek olarak belirtilmiştir. Antikolinerjik etkileri olan ilaçlardan mümkün olduğunca kaçınılmalı ve sakinleştirici, ataksi veya koordinasyon bozukluğuna katkıda bulunan veya biliş üzerinde etkisi olan ilaçlar dikkatli kullanılmalı veya kaçınılmalıdır (Denenberg, & Landsberg, 2017).

Trazodon, tek başına veya devam eden bir SSRI veya buspiron ile kombinasyon halinde de kullanılabilir. Benzodiazepinler daha fazla bilişsel fonksiyon eksikliğine, sedasyona veya koordinasyon bozukluğuna katkıda bulunabilirken, anksiyete ve uyku bozuklukları belirtilerini yönetmede faydalı olabilirler. Aktif ara metabolitleri olmadığı için lorazepam ve oksazepam da tercih edilebilir. Propranolol veya klonidin veya deksmedetomidin oromukozal jelin ek kullanımı noradrenalinin salınımını engelleyebilir veya etkilerini bloke edebilir. Gabapentin kullanımı ise reaktiviteyi ve nöropatik ağrıyı azaltabilir (Landsberg ve ark., 2009; Landsberg ve ark., 2011). Tablo 8’de köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde yardımcı olarak kullanılacak ilaçların mekanizmaları ve hastalığın DISHAA kategorilerine olan etkileri belirtilmiştir (Benzal, & Rodriguez, 2016; Landsberg ve ark., 2013).

Tablo 8. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan tamamlayıcı ilaçlar (Benzal, & Rodriguez, 2016; Landsberg ve ark., 2013).

İlaç ve Dozları	Aktivasyon Mekanizması	DISHAA kategorileri üzerindeki etkisi
Fenobarbital 2,5-5 mg/kg/12 saatte bir	GABA’ya olan yanıtı artırarak post-sinaptik nöronal inhibisyonun artırılması	Uyku-uyanıklık düzeni ve Anksiyete
Difenhidramin 2-4 mg/kg/8-12 saatte bir	Serotonin geri alım inhibitörü	Uyku-uyanıklık siklusunun düzeni
Trazodon 2-5 mg/kg/8-12-24 saatte bir	Serotonin 2A antagonisti ve geri alım inhibitörü	Anksiyete
Diazepam 0,5-2 mg/kg/6-8-12 saatte bir	Tüm benzodiazepinler, GABA-A reseptörlerindeki nörotransmitterler için reseptörlerin afinitesini artırarak GABA’nın etkilerini güçlendirir	Uyku- uyanıklık düzeni ve Anksiyete
Fluoksetin 1 mg/kg/24 saatte bir	Selektif serotonin geri alım inhibitörü	Sosyal etkileşimde değişiklikler ve Anksiyete

Doğal ürünler, feromonlar (*Adaptil*), L-theanine, alfa-kazozepin, melatonin, triptofan veya GABA, phellodendron ve manolya veya souroubea içeren takviyeler de anksiyetenin kontrolüne yardımcı olabilir. Sığır sütü kazeininden türetilen α -kazozepin, yapı olarak inhibitör nörotransmitter GABA’ya benzerdir ve yatıştırıcı etkiler olmaksızın benzodiazepin benzeri anksiyolitik özellik gösterir. Alfa-kazozepin içeren nutrasötik takviyenin uygulanması, selejilinin yetişkin köpeklere verilmesiyle istatistiksel olarak eşdeğer olumlu anksiyolitik etki göstererek sonuçlanmıştır (Beata ve ark., 2007). Bildirilen anksiyolitik yararları olan, ancak yaşlı köpeklerde biliş ve

davranış üzerindeki etkilerini belirlemek için özel olarak araştırılmamış olan diğer nutrasötikler arasında glutamat reseptörlerine bağlanmak için yarışmalı olarak uyarıcı sinir iletimini azaltan çay bitkisi kökenli bir amino asit olan l-theanine, ve GABA reseptörlerini bağlayan ve uyku-uyanıklık döngülerindeki rahatsızlıklar, korku ve kaygı için faydaları olduğu iddia edilen ancak köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu kullanımı için bilimsel desteği olmayan melatonin de yer almaktadır (Orlando, 2018). Triptofan ile diyet takviyesi, anksiyolitik faydalarını belirlemek için araştırılmıştır ve nörotransmitter serotonin için bir öncüdür. Triptofan, pancar küspesi, somon yağı, soya, lesitin ve yeşil çayın bir kombinasyonu ile desteklenen diyetler, köpeklerde plazma triptofan konsantrasyonlarını artırır, ancak davranışlarında saptanabilir değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir. Diğer amino asitler, taşıma molekülleri için triptofan ile rekabet ettiğinden, triptofanın diğer diyet amino asitlerine oranı, triptofan ile diyet takviyesinin etkilerini değiştirebilir. Alfa-kazozepin ve triptofanı birleştiren bir diyetle beslenen yetişkin köpeklerde anksiyete ile ilgili bazı davranışların iyileştiği bilinmektedir (Orlando, 2018).

Gastrointestinal mikrobiyota beyin fonksiyonlarını ve davranışları etkiler ve beyinde yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya çift yönlü iletişim yolu ile mikrobiyotayı etkiler (De-Paula, Forlenza, & Forlenza, 2018). Bağırsak-beyin ekseninde yer alan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da, bilinen mekanizmalar, gastrointestinal peptitlerin ve hormonların mikrobiyota ile uyarılmış salınımı, mikrobiyota kaynaklı sitokin ve kemokin salınımı, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve vagus siniri aracılığı ile çift yönlü iletişimi içerir (Bastiaanssen ve ark., 2019). Mikrobiyota ve anksiyete arasında açık bir ilişki vardır ve mikrobiyotanın yaşa bağlı bilişsel gerilemedeki rolüne yönelik araştırma çalışmaları artmaktadır. Triptofan metabolizması mikrobiyota-konak etkileşiminde merkezi bir rol oynar. Gastrointestinal mikrobiyota, serotonine dönüşüm için triptofanın varlığını düzenler. *Bifidobacterium longum* dahil olmak üzere belirli gastrointestinal bakteriler, anksiyolitik etkilerle ilişkilidir. *Bifidobacterium longum* suşu ile diyet takviyesinin, köpeklerde kortizol konsantrasyonunu, kalp frekansını ve birkaç endişeli davranışı azalttığı bilinmektedir (McGowan, 2016). Gastrointestinal mikrobiyom ve beyin karmaşık etkileşimlerinin varlığı, sağlık ve hastalıkta beslenme müdahalelerinin karmaşık araştırmalarını beraberinde getirmiştir, ancak bu etkileşimler aynı zamanda

beslenme yolu ile beyin sağlığı üzerinde etki oluşturabilmek için fırsat sağlamaktadır (May, & Laflamme, 2019).

İnsanlarda A β proteinine karşı aşılanmayı içeren immünoterapi seçenekleri yaşlı köpeklerde de değerlendirilmiştir (Bosch ve ark., 2013; Head ve ark., 2008). Çalışma bilişsel eksiklikleri tersine çevirmede başarılı olmasa da, bu yaklaşımın gelecekte tedavi potansiyeli olabileceği bildirilmiştir (Head ve ark., 2008). Yakın tarihli bir çalışmada ise, aşılama ve davranışsal zenginleştirmenin birlikte etkilerinin; öğrenmenin sürdürülmesi, BDNF mRNA'sının artması ve beta-amiloidde bir düşüş ile sonuçlandığını bulunmuştur (Davis ve ark., 2016). Bilişsel fonksiyon bozukluğu belirtilerini iyileştirdiğini gösteren araştırma altındaki başka bir strateji de, deriden elde edilen ve hipokampusu uygulanan veya olfakt rik mukozadan alınan ve sisterna magnaya implante edilen kök hücre tedavisinin kullanılmasıdır (Valenzuela, Dean, Sachdev, Tuch, & Sidhu, 2008; Veron ve ark., 2014).

Transkraniyal lazer tedavisi olarak bilinen transkraniyal fotobiyomod lasyon tedavisiyle (tBPMT), kafa derisinin yüzeyinden beyne yakın kızılötesi ile kızılötesi ışık fotonları iletilir. Kromofor adı verilen spesifik moleküler hücresel reseptörler bu enerjiyi emerek potansiyel terapötik biyolojik reaksiyonları başlatmak için kullanılmaktadır. Alzheimer's hastalığında ve kemirgen modellerde bu tedavi yöntemi ile klinik olarak bilişsel yetenekte gelişmeler kaydedilmiştir. CCD'den etkilenen köpekler için klinik bir çalışma henüz belgelenmemiştir (Dewey, Brunke, & Sakovitch, 2022).

Sonuç olarak, köpekler yaşlandıkça bilişsel gerileme ve bilişsel işlev bozukluğu ortaya çıkabilse de, hiçbiri yaşlanmanın bir sonucu olarak kabul edilmemelidir. Yaşlanan beyinde meydana gelen değişiklikler ve hızlanmış beyin yaşlanması ve nörodejenerasyon ile ilişkili risk faktörleri temelinde, beslenme ve çevresel desteğin uygun tıbbi tedaviyi tamamladığı ve nörodejenerasyonun bir sonucu olarak görülen davranışsal değişikliklerini hafifletme fırsatı sağladığı açıkça belirtilmiştir (May, & Laflamme, 2019).

2.9.6. Koruyucu Faktörler

Yaşlı köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu ciddi tıbbi ve sosyal sorunu temsil etmektedir. Yaşlı köpeklerin artan sayısına paralel olarak, dünya çapında hastalığın da prevalansı yükselmiştir. Beslenme ihtiyaçları hakkında artan bilgi ve veteriner hekimlik alanındaki gelişmeler sayesinde köpekler her zamankinden daha uzun yaşamaktadır. Köpek bilişsel işlev bozukluğunun artan insidansı, hastalık etiyojisinde varsayılan risk faktörlerinin tanımlanmasının ve bunlara karşılık koruyucu önlemler alınmasının önemini vurgulamaktadır (Denenberg, & Landsberg, 2017).

Bilişsel fonksiyon bozukluğu için koruyucu faktörler, köpeklerde beyni ve bilişsel gerileme ile birlikte yaşlanma sürecini yavaşlatabilir veya bunlardan koruyabilir. En iyi bilinen koruyucu faktörler diyet ve diyet takviyeleridir. Günümüzde her köpek kategorisi için (köpek, yetişkin, olgun, kısırlaştırılmış gibi) çeşitli markalardan kaliteli köpek maması seçmek mümkündür. Bazıları yaşlı köpeklere özeldir ve yaşlanma değişikliklerine karşı koruyucu işlevi olan besinler içerirler (Katina ve ark., 2016; Landsberg ve ark., 2012). Meyve ve sebzelerden zengin diyetlerin insan ve hayvan refahını iyileştirdiği ve nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere patolojik süreçlerin gelişimini önemli ölçüde geciktirdiği bildirilmiştir (Martin ve ark., 2002). Gıdalar, optimal hücre fonksiyonunda çok önemli roller oynayan E ve C vitaminleri de dahil olmak üzere önemli mikro besin kaynaklarıdır. E vitamini biyolojik zarların önemli bir bileşenidir ve C vitamini çeşitli enzimler için ortak substrat görevi görür. Hem E hem de C vitamini, hücrelerin antioksidan savunmasında yer alır ve hücrenin redoks durumuna aktif olarak katkıda bulunur. Antioksidan diyetlerin kullanılması, öğrenme ve hafızada gelişmeye ve yaşlı beyinde biriken patolojilerin boyutunda azalma etkisi gösterir. Alfa-lipoik asit ve L-karnitin, hücrelerdeki oksidatif hasarı azaltır. Antioksidanlar ayrıca anti-inflamatuvar özelliklere sahiptirler. İnsanlarda nonsteroid anti-inflamatuvar alım ile demans insidansının azalması arasında bir ilişki vardır, bu da inflamasyonun nörobilişsel düşüşe katkıda bulunduğunu göstermektedir (Cotman ve ark., 2002).

İnsanların ve hayvanların yaşadığı çevre her birey için farklı ve özeldir. Birçok çalışma, en iyi sonuçların, antioksidan diyetin sosyal zenginleştirme (insan-hayvan

etkileşimi), fiziksel egzersiz (laboratuvar köpeklerinde açık havada yürüyüşler veya evcil köpeklerde yeni yerlerde daha uzun yürüyüşler), bilişsel zenginleştirme (bazı görevler) şeklinde çevresel zenginleştirme ile birleştğinde elde edildiğini göstermektedir. (Fahnestock ve ark., 2012; Head ve ark., 2009; Snigdha ve ark., 2012). Mitokondriyal fonksiyonun, çevresel açıdan zenginleştirilmiş köpeklerde değil, antioksidanla beslenen köpeklerde önemli ölçüde iyileştiği ancak davranışsal zenginleştirmenin ise tek başına, köpek hipokampusunun hilusundaki nöron kaybına karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisi sağlanan yaşlı köpeklerde ise daha fazla beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BNDF) mRNA'sının arttığı gözlemlenmiştir (Dowling ve Head, 2012; Fahnestock ve ark., 2012). Tüm bunların sonucu olarak yapılan çalışmalar, yaşlanan köpekleri patolojik bilişsel gerilemesinden korunmanın en iyi yolunun kaliteli köpek diyetine eklenmiş koruyucu besinler ve çevresel/davranışsal zenginleştirme olduğunu göstermektedir (Denenberg, & Landsberg, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Bursa Uludağ Üniversitesi (BUÜ) Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli etik raporu alınmıştır (06.10.2020 karar tarihi ve 2020-10/04 karar numarası) (Ek 1). Çalışmanın kan ve serum biyokimyasal analizleri ve kullanılan diyet mamasının bir kısmı BUÜ-Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından lisanüstü tez projesi kapsamında sağlanmıştır. *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* diyetin kalan kısmı *Nestle Purina Proplan* Türkiye tarafından yurtdışı kapsamlı proje olarak bildirilerek sağlanmıştır. Çalışma materyalini 2020-2021 yılları arasında BUÜ Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi ve çevre özel veteriner kliniklerinde taranan köpekler oluşturmuştur. Hasta yakınlarından onam formu alınarak çalışma tamamlanmıştır.

3.1. Hayvan Materyali ve Gruplar

Bu çalışmanın materyali; 8 yaşından büyük, farklı yaş, ırk ve vücut ağırlığındaki, her iki cinsiyetten, sorumluluğu hasta yakınlarında olan toplam 20 köpekten oluşmuştur. Çalışmaya kabul edilen köpekler Tablo 9'da yer alan 'Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası (yaşlı köpek davranış değerlendirme skalası)' derecelendirme sistemine göre sınıflandırılmıştır (Landsberg, 2017). Bu sisteme göre köpekler 6 temel DISHAA kategorisinin altında sıralanan 18 davranış seçeneğini ayrı ayrı; hiç göstermiyorlarsa sıfır, az sıklıkta gösteriyorsa 1, orta düzeyde gösteriyorsa 2 ve çok ya da şiddetli gösteriyorsa 3 skoru ile derecelendirilmiştir. Skorlandırma sistemi içinde yer alan tüm sorular için, hasta yakınlarından köpeklerinin 8 yaşından önceki davranışlarındaki değişimler göz önünde bulundurularak cevaplandırmaları istenmiştir. Toplam skorları 4-15 arasında yer alan köpekler hafif derecede CCD, 16-33 arasında yer alanlar orta derecede CCD ve skoru 33 üstü olan köpekler ise şiddetli derecede CCD sınıfında yer almıştır. Çalışmaya bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren köpekler dahil edilmiştir.

Tablo 9. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası ve skorlandırma sistemi (Landsberg, 2017)

	Yaşlı köpekte gözlenen davranışlar (0=hiç yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Skor
D	Disoryantasyon	
D1	Dolaşırken nesnelerin arasında veya olduğu yerde sıkışma, nesnelerin etrafında dolaşma zorluğu yaşama, odadan ayrılırken kapının menteşe tarafına gitme	
D2	Duvarlara, zemin yüzeye, boşluğa boş bakma/ izleme	
D3	Daha önce bildiği/tanıdığı insanları veya hayvanları hatırlayamama/tanıyamama	
D4	Ev veya çevresinde kaybolma/ yolunu bulamama	
D5	Görsel (manzaralara) veya işitsel (seslere) uyaranlara karşı daha az tepki gösterme	
I	Sosyal İlişkiler/ Etkileşim	
I1	Eve gelen ziyaretçilere, aile bireylerine veya diğer hayvanlara karşı daha rahatsız/ sinirli / korkak-ürkək / saldırgan	
I2	Ona (sahibi) yaklaşmanıza, selamlamanıza, sevmenize, iletişime geçmeye çalışmanıza olan ilgisinin ve verdiği tepkinin azalması	
S	Uyku-uyanıklık Siklusu	
S1	Ev içinde amaçsız dolaşma/ huzursuzluk / daha az uyuma / geceleri uyanma	
S2	Geceleri ses çıkarma (havlama, uluma vb.)	
H	Evi Kırletme, Öğrenme-Hafıza	
H1	Yeni görevleri öğrenmeye daha az yatkın veya önceden öğrenilmiş komutlara / isimlere / işlere yanıt verememe	
H2	Evin içine idrarını ____, dışkısını ____, yapıyor, tuvaletini yapmak için dışarı çıkma isteme sinyalinde azalma	
H3	Köpeğin dikkatini çekmekte zorlanma / dikkat dağınıklığının artması / odaklanmasının azalması	
A	Aktivite	
AC1	Oyuncaklarla, aile üyeleriyle veya diğer hayvanlarla oyun oynamasında veya keşfetme davranışında azalma	
AC2	Amaçsız dolaşma veya gezinme gibi aktivitelerde artış	
AC3	Tekrarlayan davranışlar; örneğin, kendi etrafında dönme ____, çiğneme ____, yalama ____, dalmak/sabit bir noktaya bakakalmak ____	
A	Anksiyete	
AN1	Yakınlarından ayrıldığında daha endişeli/kaygılı olması	
AN2	Görsel (manzaralar) veya işitsel (sesler) uyaranlara karşı daha endişeli/ korkulu	
AN3	Yeni yer/lokasyon/alanlara karşı korku/endişenin artması (yeni bir çevre, dışarı çıkma)	
	Hafif derecede CCD (4-15) Orta derecede CCD (16-33) Şiddetli derecede CCD (>33)	CCD Toplam Skor

3.2. Olguların Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Çalışmaya katılan tüm olguların seçimine ‘Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası ve skorlandırma sistemi’ ve sonrasında hastalık için yapılan ayırıcı tanı kriterlerine göre hareket edilmiştir (Landsberg, 2017). DISHAA davranış kriterleri gösteren hastalar, hasta yakının izni dahilinde olası başka medikal hastalıkların varlığının ayırıcı tanısı için klinik muayeneye alınmıştır. Tam kapsamlı bir muayeneden geçen ve yapılan analizlere göre sağlıklı olduğu kabul edilen ancak bilişsel fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar 2 farklı temel tedavi takip değerlendirme grubuna ayrılmıştır. Grup I için ayrılan hastalara tedavi olarak Tablo 10’da AAFCO kurallarına uygun olarak hazırlanmış içeriği belirtilen tavuklu *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* kuru maması (%6,5 MCT + BPB) olarak ketojenik diyet, Tablo 11’de yer alan mama için önerilen hastanın canlı ağırlığı (kg) başına günlük alınması gereken miktarlar, göz önünde bulundurularak hastalara reçete edilmiştir (Pan ve ark., 2018). Grup II için ise; *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* kuru maması olarak ketojenik diyet ile birlikte çoklu çevresel modifikasyon tekniklerini (MEMO) içeren; hasta yakınıyla birlikte tedavi süresince rutin olarak her gün 15 dakika yürüyüş, mama veriliş şeklinin günde 3 öğün (sabah-öğle-akşam) her gün aynı saatlerde mama topu içerisinde olacak şekilde sunulması ve köpeğin uyku öncesi mutlaka eliminasyon (idrar-dışkı) yapmak üzere tuvalet imkanı sağlanması teknikleri hasta yakınları tarafından uygulanmıştır. Hastaların MEMO gruplarına alınması hasta yakınlarının olanaklarına (hergün düzenli vakit ayırabilecek ve mama topuna sahip olmaları) bakılarak karar verilmiştir.

Tablo 10. AAFCO kriterlerine uygun olarak hazırlanmış lisanslı *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* kuru maması besin değerleri (105 gram mama 405 kcal değerindedir)

Besin Değeri	Oran (%) - (mg/kg) - (IU/kg)
Ham Protein (minimum)	%29.0
Ham Yağ (minimum)	%15
Ham Fiber (maksimum)	%3
Nem (maksimum)	%12
Arjinin	%1.2
EPA	%0.15
DHA	%0.15
Kalsiyum	%1.1
Fosfor	%0.9
Selenyum	0.31 mg/kg
A vitamini	15.000 IU/kg
E vitamini	500 IU/kg
Pridoksin	3.0 mg/kg
Folik asit	0.6 mg/kg
Askorbik asit	90 mg/kg

Tablo 11. Yaşlı bir köpeğin günlük alması gereken besin değerlerine göre kg başına *Neurocare* mamasından tüketmeleri gereken günlük miktarların gösterilmesi

Canlı Ağırlık (kg)	Mama Miktarı (Gram/ Gün)
2.5 kg	60
5 kg	95
10 kg	155
15 kg	200
25 kg	285
35 kg	355
45 kg	420

Hastalara yeni, reçeteli mamaları önerildikten sonra köpeklerin gastro-intestinal bir problem yaşamamaları ve mamayı reddetmeleri durumunda çalışmadan çıkarılmaları gerekliliği nedeni ile gözlenebilmesi için mamanın prospektüsünde de önerildiği gibi 7 günlük bir alışma süreci uygulanmıştır (Şekil 3). Hastalar tamamen konu edilen mamaya başladıkları günden sonra 30 gün boyunca tedavi prosedürleri uygulanmıştır. İkinci grupta (MCT diyet+MEMO) yer alan hastalar uygulamalarının doğru ilerlediğini fotoğraf ve video görüntüleriyle tarafımıza sunmuştur. Otuzuncu gün sonunda tüm klinik muayeneler ve skorlandırmalar tekrar edilerek gruplar arası ve grup içi karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmaya bilişsel fonksiyon bozukluğu davranışları gösteren, CCD tanısı konulan yaşlı bir köpeğe tedavi önerilmemesi durumu, hastanın refahını ve medikal sağlık durumunu doğrudan etkilediği için tarafımızca etik görülmemiş ve herhangi bir kontrol grubu oluşturulmamıştır.



Şekil 3. *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* kuru maması ticari paketi ve hastaların rutinde kullandıkları mama (*current food*-beyaz taralı alan) düzeninden reçeteli mamaya (kahverengi mama) verilen günlerde hangi oranda geçtiklerini belirten görsel

3.3. Çalışmadan Çıkarma Kriterleri

Bu çalışmanın materyal toplama aşamasında gruplara dâhil edilme kriteri olan bilişsel fonksiyon bozukluğu semptomları olan hastalarda, çalışma amacına yönelik spesifik muayene ve analizler yapılmış, ayrıca eşlik eden veya altta yatan hastalıkların belirlenmesi için gerekli tanısal yaklaşımlar gösterilmiştir. Bu kapsamda ayırıcı tanı dahilinde bakılan serum biyokimyasal ve tam kan parametrelerinin gösterdiği; enfeksiyöz (pnömoni, pyoderma vb.) ve enfeksiyöz olmayan hastalıklar (böbrek yetmezliği, hepatitis vb.), vektör kaynaklı hastalıklar (lyme, ehrlişiozis, anaplazmozis vb.), endokrin hastalıklara (diabetes mellitus) sahip olgular çalışma kapsamından çıkarılmıştır. Son 1 ay içerisinde herhangi bir nedenle sağlık problemi yaşayan köpekler çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca skorlandırma çalışmasından sonra, ayırıcı tanıya katılmak istemeyen, verilen mamayı herhangi bir nedenle tüketmek istemeyen (7 günlük geçiş sürecinde) ve hasta yakını tarafından tedavi önerilmesini istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Herhangi bir medikal ilaç kullanan veya reçeteli diyet kullanan köpekler de çalışmaya alınmamıştır. Takip edilen 30 gün boyunca herhangi bir hastalık semptomu gösteren (iştahsızlık, kusma, ishal, öksürük, halsizlik gibi) hastalar için iletişime geçilerek farklı hastalık bulguları taşıdıkları için çalışmadan çıkarılmıştır. Grup II (diyet + MEMO) için hasta yakınının düzenli egzersiz yaptıramadığı ve kurallara uymayan hastalar da çalışmadan çıkarılmıştır. Bunun yanı sıra MEMO grubuna dahil edilen köpeklerin hiç biri egzersize zorlanmamış eğer herhangi bir nedenle yapmak istemediği bir yöntem olursa, köpeğin strese maruz kalmaması için çalışma grubundan çıkarılmıştır.

3.4. Örneklerin Toplanması ve Ölçümü

3.4.1. Klinik Muayene

Bu çalışmanın amaçlarına uygun olarak ayırıcı tanı ve genel sağlık kontrolü kapsamında; vücut sıcaklığı, kalp ve solunum sayıları ve kardiyak oskültasyon bulguları, lenf yumruları öncelikli görülmüş ve muayene edilmiştir. Aynı zamanda hastaların vücut ağırlıkları ile birlikte WSAVA tarafından sağlanan resimlere göre 9 puanlık vücut kondisyon skorlandırma sistemi (BCS) ile değerlendirmeleri yapılmıştır (Şekil 4). BCS 1-3 skalası, çok ince, yağsız ya da çok az yağlı, kolayca görülebilen ve ele gelebilen kemiklere sahip, üstten ve yandan bakıldığında beli belirgin olanlar; BCS 4-5 skalası, ideal, kemikleri hafif yağ ile kaplanmış, bel ve karın kıvrımı belirgin; BCS

6-9 skalası, aşırı kilolu, obez, ağır yağ kaplı kaburga kemikleri, bel kıvrımının olmaması ve belirgin karın şişkinliğine sahip olanlar olarak sınıflandırılmıştır (Chun ve ark., 2019).



Şekil 4. WSAVA tarafından hazırlanan 9 puanlık vücut kondisyon skorlandırma sistemi (BCS)

3.4.2. Nörolojik Muayene ve Fiziksel Değişimler

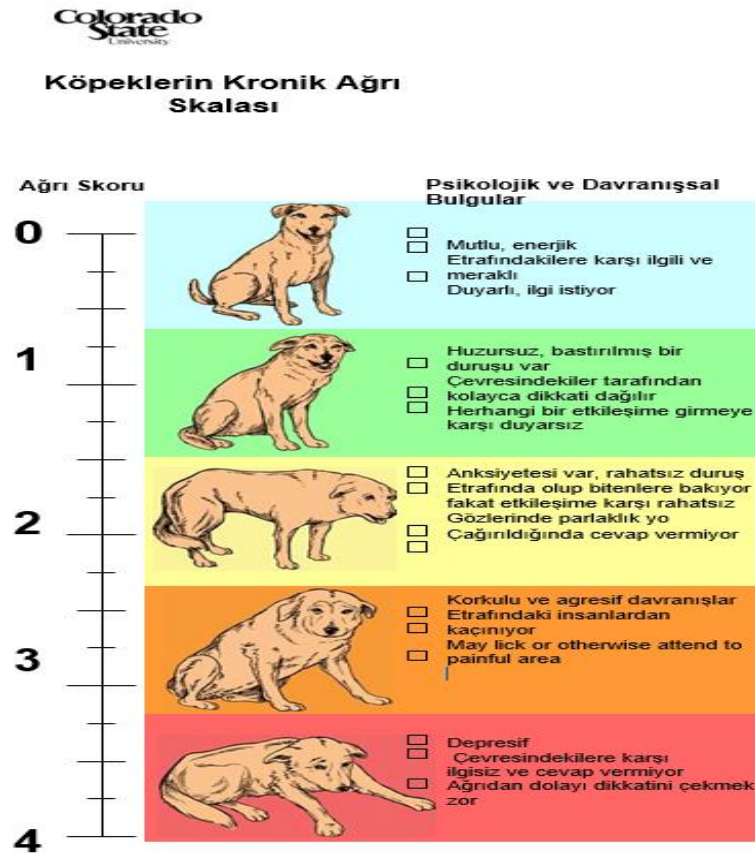
Nörolojik muayene her hasta için aşağıdaki basamaklar (Tablo 12) takip edilerek yapılmıştır (Garasi, & Lowrie, 2013). Bunun dışında bilişsel fonksiyon bozukluğu görülen köpeklerde görülebilen bozukluklar olan; görme, işitme, koklama duyuları; normal (1), azalmış/bozulmuş (2) veya tamamen kaybolmuş (3) şeklinde skorlanırken, baş sarkması, tremorlar, sallanma/düşme bulguları; var ya da yok şeklinde belirlenmiştir (Ozawa ve ark., 2019).

Tablo 12. Nörolojik muayene aşamaları (Garasi, & Lowrie, 2013)

Bilinç	Normal	Apatik	Letarjik	Komatöz	
Kompulsif Davranış	Normal	Endişe/korku	Agresyon	Kendi etrafında dönme	Kendini yalama-ısıırma
Duruş	Normal	Skolyozis	Kifozis	Lordozis	
Yürüyüş	Normal	Alt Motor Nöron	Üst Motor Nöron		
Kas tonusu	Artmış	Azalmış			
Pozisyonel Reaksiyon	Tek bacak üstünde sıçrama testi	Propriyosepsiyon	El arabası testi	Masa kenarı testi	Tonik ense reaksiyonu
Sensibilite	Normal	Hiperestezi	Hipoestezi		
Palpasyonda Ağrı	Yok	Var ...			
Cranial Sinirler	N.olfactorius				
	N. opticus				
	N. oculomotorius-trochlearis-abdusens				
	N. trigeminus				
	N. facialis				
	N. vestibulo-cochlearis				
	N. vestibulo-cochlearis				
	N. glossofaringeus-vagus				
	N. accesorius				
N. hypoglossus					

3.4.3. Ağrı Skorlandırması

Ağrı bulgularının davranışsal ve psikolojik yönden varlığı Colorado State Üniversitesi Veteriner Medikal Merkezi tarafından yapılan Şekil 5'te belirtilen köpeklerin kronik ağrı skalasına göre yapılmıştır (Robinson, & Shaver, 2008). Ağrı skoru 0 olan köpekler, mutlu, enerjik, etrafındakilere karşı ilgili ve meraklı, duyarlı, ilgi isteyen; skoru 1 olan köpekler, huzursuz, bastırılmış bir duruşu olan, çevre uyaranlarla kolayca dikkati dağılan, herhangi bir etkileşime girmeye karşı duyarsız; skoru 2 olan köpekler, rahatsız bir duruşu, anksiyetesi olan, etrafta olup bitenlerin farkında olan fakat etkileşime girdiğinde rahatsız gözüken, çağırıldığında cevap vermeyen; skoru 3 olan köpekler, korkulu, agresif davranışlar sergileyen, etrafındaki insanlardan kaçınan, vücudaki herhangi bir bölgeyi yalama davranışı sergileyen (ağrı kaynaklı olabilir); skoru 4 olan köpekler ise, depresif, çevresindekilere karşı ilgisiz ve cevap vermeyen, vücudundaki ağrıdan dolayı dikkatini çekmek zor olan olarak tanımlanmıştır ve değerlendirilmiştir (Robinson, & Shaver, 2008).



Şekil 5. Köpeklerin kronik ağrı skalası (Robinson, & Shaver, 2008)

3.4.4. Laboratuvar Analizleri

Bu analizler tam kan sayımı (lökogram, eritrogram, trombogram) ile birlikte serum biyokimyasal parametreleri; alkalın fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin (TBIL), glukoz (GLU), kreatinin (CREA), kan üre-azot (BUN), albümin (ALB), globulin (GLOB), total protein (TP), kalsiyum (CA), fosfor (PHOS), kolesterol (CHOL), ayrıca kortizol (COR), BHBA, akut faz proteinleri (APPs) olan; C-reaktif protein (CRP), Serum amiloid-A (SAA), Haptoglobin (Hp), ölçümlerinden oluşmaktadır. Kan örnekleri uygun teknikle, sakın bir ortamda, köpeklerin sefalik venlerinden hemogram ve BHBA için antikoagülanlı (EDTA), serum biyokimyasal ölçümler için de antikoagülanlı tüplere toplanmıştır. Parametreler BUÜ Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Laboratuvarı'nda, özel kliniklerde ve VETLAB Tıbbi Tahlil Laboratuvarları'ndan hizmet alımı yapılarak analiz edilmiştir.

3.4.4.1. Hematoloji

Kan örnekleri alınmasını takiben Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ve ilgili özel kliniklerde bir saat içinde (HM5, Abaxis) tam kan sayımı (lökogram, eritrogram ve trombogram) ve BHBA ölçümleri (HK-3235A Keton Ölçüm Cihazı) gerçekleştirilmiştir.

3.4.4.2. Serum Biyokimyasal ve Akut Faz Proteinleri Analizleri

Tüm köpeklerde serum enzim aktiviteleri, proteinler, elektrolitler, renal hasar belirteçleri, glukoz, total bilirubin, kolesterol, C-reaktif protein, Serum amiloid-A ölçümleri (Kapsamlı Tanı Profili Rotor, VetScan VS2, Abaxis), haptoglobin değeri (Vetlab- ROCHE-6000, C501, ITUR yöntemi) ile belirlenmiştir. Kortizol değeri (Vcheck- V200) ile tamamlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile grup içi ve gruplararası karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan analizlerde her köpeğin toplam DISHAA skorları ve DISHAA kategorileri ayrı ayrı 0.gün tedavi öncesi ve 30.gün tedavi sonrasında karşılaştırılmıştır. Grup I ve grup II'nin DISHAA skorları tedavilerin yararlılığı için grup içinde karşılaştırılmıştır. Hemogram, serum biyokimyasal, APPs (CRP, SAA, Hp), kortizol ve BHBA değerleri de tedavi öncesi ve sonrası için

karşılaştırılmıştır. Hematolojik, serum biyokimyasal ve APPs verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi (paired t testi), ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Wilcoxon testi, non-parametrik veriler için ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tablolarda verilen değerler yanlarındaki göstergelerde hangi test ile değerlendirildiği; *Bağımsız t testi, ‡Eşlendirilmiş t testi, †Mann Whitney U testi, ‡Wilcoxon testi olarak belirtilmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiş ve ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma İle İlgili Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 CCD tanısı konulmuş köpeğin ırkları; 4 Kangal melezi, 4 Golden retriever, 2 Alman çoban köpeği, 2 Beagle melezi, 2 Akbaş, 2 Terrier melezi, 1 Chow chow, 1 Papillon, 1 Malta terrieri ve 1 Cavalier king charles spaniel olarak belirlenmiştir. Cinsiyetleri ise; 8 erkek, 4 kısırlaştırılmış erkek, 2 dişi ve 6 kısırlaştırılmış dişidir. Çalışmaya sadece 8 yaşın üzerindeki yaşlı ve geriatric köpekler dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları $11,5 \pm 0,5$ iken, çalışmadaki en yaşlı köpeğin 16 ve en genç köpeğin ise 9 yaşında olduğu tespit edilmiştir. Vücut ağırlıkları ortalamaları ise $24,7 \pm 2,9$ kg olarak tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışmaya alınan n=20 köpeğin yaş ve vücut ağırlıklarının ortalamaları

	Ortalama±Standart Hata	Minimum	Median	Maximum
Yaş/ Yıl	$11,5 \pm 0,5$	9,0	11,0	16,0
Vücut Ağırlığı Kg	$24,7 \pm 2,9$	5,0	27,7	42,5

4.2. Klinik Bulgular

4.2.1. Fiziksel Muayene Bulguları

Klinik muayene sırasında yapılan genel muayene bulgularında; lenfadenopati, kardiyak oskültasyonda aritmi veya üfürüm, akciğer oskültasyonunda herhangi patolojik bir ses saptanmamıştır. Solunum frekansı ve vücut sıcaklıkları, birinci grup ve ikinci grup için başlangıç ve tedavinin son gününde istatistiksel açıdan bir farklılık oluşturmamıştır ve normal sınırlar içerisinde seyretmiştir. Kalp frekansları ise ikinci grupta tedavinin sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0. gün ve 30. gün kalp frekansı, solunum frekansı ve vücut sıcaklıkları ortalama $\pm$ standart hata, p değerleri

		Grup 1	Grup 2	P*
Kalp Frekansı /dk	Başlangıç	109 $\pm$ 6,3	119,5 $\pm$ 4	0,180
	30.Gün	102,4 $\pm$ 3,8	98 $\pm$ 4	0,436
	p*	0,467	0,006	
Solunum Frekansı /dk	Başlangıç	30,8 $\pm$ 2,4	29 $\pm$ 2,5	0,605
	30.Gün	26,3 $\pm$ 2,2	28,9 $\pm$ 1,8	0,374
	p*	0,240	0,660	
Vücut Sıcaklığı °C	Başlangıç	38,5 $\pm$ 0,1	38,8 $\pm$ 0,1	0,303
	30.Gün	38,5 $\pm$ 0,1	38,6 $\pm$ 0,1	0,739
	p*	0,924	0,481	

4.3. Laboratuvar Bulguları

4.3.1. Hematolojik Bulgular

Hemogram değerleri olan; lökogram (Tablo 15-16), eritrogram (Tablo 17-18) ve trombogram (Tablo 19-20) verileri aktarılmıştır. Lökogram verilerinde total lökosit (WBC) ve lökosit kategorileri içinde monosit değeri dışında gruplar arasında ve başlangıç-son gün arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Grup 1'in monosit yüzde değeri (4,7 $\pm$ 2; 3 $\pm$ 1,8 %) ve monosit sayısı (0,5 $\pm$ 0,2; 0,3 $\pm$ 0,1 x10³/ μ L) 30.gün ortalamaları; başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede (p<0,05) düşük bulunmuştur. Eritrogram değerlerinde, grup 1 ve grup 2'nin arasında, başlangıç ve 30. günler arası eritrosit sayısı (RBC), hematokrit (HCT), hemoglobin ve eritrosit indeks değerleri (MCV, MCH, MCHC, RDW) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Trombogram değerleri içerisinde; platelet sayısı (PLT) ve platelet indeksleri (PCT, MPV ve PDW) verileri incelenmiştir. Grup 2'nin 30.gün PDW ortalamaları (15,4 $\pm$ 0,2) başlangıç PDW ortalamalarından (15,9 $\pm$ 0,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede (p<0,05) düşük bulunmuştur. Kalan trombogram değerleri normal sınırlar içerisinde kalmıştır.

Tablo 15. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0. gün ve 30. gün lökogram değerlerinin ($\times 10^3/\mu\text{L}$ ve %) ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri

		Grup 1	Grup 2	p
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	11,4 $\pm$ 4,2	11,9 $\pm$ 6,2	0,837*
	30.Gün	11,8 $\pm$ 4,3	11,6 $\pm$ 2	0,865*
	p $\ddagger$	0,842	0,889	
Nötrofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	7,7 $\pm$ 3,1	8,1 $\pm$ 6,1	0,875†
	30.Gün	8,5 $\pm$ 3,5	7,5 $\pm$ 1,6	0,459†
	p $\ddagger$	0,659	0,807	
Lenfosit $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	2,8 $\pm$ 2,7	3,2 $\pm$ 2,4	0,737†
	30.Gün	2,7 $\pm$ 2,6	3,3 $\pm$ 1,2	0,571†
	p $\ddagger$	0,952	0,947	
Monosit $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	0,5 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,3	0,121†
	30.Gün	0,3 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,629†
	p $\ddagger$	0,007	0,503	
Eozinofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	0,2 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,2	0,751†
	30.Gün	0,2 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,3	0,377†
	p $\ddagger$	0,546	0,499	
Bazofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	0,05 $\pm$ 0,04	0,05 $\pm$ 0,03	0,776†
	30.Gün	0,05 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,01	0,255†
	p $\ddagger$	0,957	0,399	
Nötrofil %	Başlangıç	68,9 $\pm$ 13,5	62,0 $\pm$ 12,3	0,413*
	30.Gün	71,9 $\pm$ 17,3	64,9 $\pm$ 6,9	0,252*
	p $\ddagger$	0,685	0,687	
Lenfosit %	Başlangıç	23 $\pm$ 14	32,5 $\pm$ 23,2	0,285†
	30.Gün	22,8 $\pm$ 17,8	28,2 $\pm$ 7,5	0,393†
	p $\ddagger$	0,976	0,576	
Monosit %	Başlangıç	4,7 $\pm$ 2	2,2 $\pm$ 1,5	0,006*
	30.Gün	3 $\pm$ 1,8	3,3 $\pm$ 1,4	0,672*
	p $\ddagger$	0,006	0,142	
Eozinofil %	Başlangıç	2,7 $\pm$ 1,6	2,8 $\pm$ 3,1	0,937†
	30.Gün	1,8 $\pm$ 2	3,1 $\pm$ 3	0,263†
	p $\ddagger$	0,350	0,828	
Bazofil %	Başlangıç	0,4 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,1	0,456*
	30.Gün	0,4 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,1	0,288*
	p $\ddagger$	0,586	0,322	

Tablo 16. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30.gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Lökogram değerlerinin ($\times 10^3/\mu\text{L}$ ve %) ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

30.Gün-Başlangıç Fark Değerleri		Grup 1	Grup 2	p†
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	0,44 $\pm$ 6,76	-0,32 $\pm$ 7,13	0,880
	Median (IQR)	1,66 (-6,15-5,14)	0,17 (-6,59-5,74)	
Nötrofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	0,77 $\pm$ 5,3	-0,53 $\pm$ 6,65	0,597
	Median (IQR)	3 (-2,57-4,77)	-0,86 (-5,25-5,57)	
Lenfosit $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	-0,08 $\pm$ 3,86	0,06 $\pm$ 2,58	0,597
	Median (IQR)	-1 (-1,57-1,72)	0,55 (-1,68-1,99)	
Monosit $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	-0,17 $\pm$ 0,16	0,07 $\pm$ 0,29	0,023
	Median (IQR)	-0,13 (-0,23--0,1)	0,12 (-0,14-0,27)	
Eozinofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	-0,07 $\pm$ 0,34	0,08 $\pm$ 0,38	0,212
	Median (IQR)	-0,125 (-0,28-0,13)	0,02 (-0,12-0,43)	
Bazofil $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	-0,001 $\pm$ 0,06	-0,01 $\pm$ 0,03	0,543
	Median (IQR)	0 (-0,02-0,03)	-0,005 (-0,04-0,005)	
Nötrofil %	Ort $\pm$ SS	3,02 $\pm$ 22,82	2,97 $\pm$ 22,56	0,496
	Median (IQR)	10,8 (-3,58-16,68)	1,1 (-15,08-13,53)	
Lenfosit %	Ort $\pm$ SS	-0,22 $\pm$ 22,24	-4,31 $\pm$ 23,49	0,821
	Median (IQR)	-6,7 (-13,3-5,83)	-2,15 (-14,03-13,45)	
Monosit %	Ort $\pm$ SS	-1,76 $\pm$ 1,57	1,08 $\pm$ 2,12	0,005
	Median (IQR)	-1,9 (-2,55--0,2)	0,85 (-0,15-3,05)	
Eozinofil %	Ort $\pm$ SS	-0,95 $\pm$ 3,05	0,32 $\pm$ 4,53	0,186
	Median (IQR)	-1,6 (-3,85-2,7)	0,3 (-1,53-4)	
Bazofil %	Ort $\pm$ SS	-0,07 $\pm$ 0,39	-0,07 $\pm$ 0,21	0,849
	Median (IQR)	-0,15 (-0,275-0,25)	-0,1 (-0,23-0,05)	

Tablo 17. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün eritrogram değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri

		Grup 1	Grup 2	p
RBC x 10 ⁹ /μL	Başlangıç	6,3 $\pm$ 1	7,3 $\pm$ 1,2	0,069*
	30.Gün	6,8 $\pm$ 1,2	6,9 $\pm$ 1,0	0,923*
	p [‡]	0,287	0,155	
HGB gr/L	Başlangıç	14,9 $\pm$ 21,3	17,4 $\pm$ 31,3	0,058*
	30.Gün	16,2 $\pm$ 34,2	16,8 $\pm$ 29,2	0,704*
	p [‡]	0,297	0,541	
HCT %	Başlangıç	42 $\pm$ 5,5	47 $\pm$ 8,4	0,061*
	30.Gün	45,1 $\pm$ 8,8	45,8 $\pm$ 8,1	0,866*
	p [‡]	0,219	0,403	
MCV fL	Başlangıç	64,8 $\pm$ 5,1	65,1 $\pm$ 3,4	0,849*
	30.Gün	63,9 $\pm$ 7,2	66,5 $\pm$ 2,4	0,310*
	p [‡]	0,806	0,380	
MCH pg	Başlangıç	23,6 $\pm$ 1,9	23,6 $\pm$ 1,2	0,989*
	30.Gün	23,1 $\pm$ 2,9	24,2 $\pm$ 0,8	0,262*
	p [‡]	0,710	0,242	
MCHC g/L	Başlangıç	364,5 $\pm$ 6,5	362,6 $\pm$ 8,5	0,584*
	30.Gün	361,2 $\pm$ 9,5	365,7 $\pm$ 5,1	0,205*
	p [‡]	0,283	0,364	
RDW-CV %	Başlangıç	13,8 $\pm$ 1,4	13,1 $\pm$ 1,2	0,264*
	30.Gün	14,8 $\pm$ 5,6	13,5 $\pm$ 1,2	0,464*
	p [‡]	0,615	0,577	
RDW-SD fL	Başlangıç	35,8 $\pm$ 1,7	34,2 $\pm$ 2,5	0,113*
	30.Gün	36,8 $\pm$ 7,3	35,83 $\pm$ 2,2	0,686*
	p [‡]	0,695	0,231	

Tablo 18. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Eritrogram değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

30.Gün-Başlangıç Fark Değerleri		Grup 1	Grup 2	p†
RBC $\times 10^9/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	0,47 $\pm$ 1,33	-0,47 $\pm$ 0,96	0,089
	Median (IQR)	0,21 (-0,37-1,61)	-0,22 (-0,96--0,02)	
HGB gr/L	Ort $\pm$ SS	13,2 $\pm$ 37,72	-6,3 $\pm$ 31,39	0,241
	Median (IQR)	23 (-19,25-45)	-0,5 (-27,75-18,5)	
HCT %	Ort $\pm$ SS	4,18 $\pm$ 9,99	-2,24 $\pm$ 8,07	0,174
	Median (IQR)	6,2 (-3,58-12,43)	-0,75 (-7,6-2,95)	
MCV fL	Ort $\pm$ SS	-0,83 $\pm$ 10,4	1,31 $\pm$ 4,49	0,820
	Median (IQR)	2 (-5,5-5,38)	0,9 (-2,25-3,35)	
MCH pg	Ort $\pm$ SS	-0,49 $\pm$ 4,04	0,65 $\pm$ 1,64	0,570
	Median (IQR)	0,4 (-2,33-1,98)	0,55 (-0,6-1,23)	
MCHC g/L	Ort $\pm$ SS	-3,3 $\pm$ 9,14	3,1 $\pm$ 10,25	0,185
	Median (IQR)	-4 (-11,75-3,75)	-0,5 (-5,5-15,5)	
RDW-CV %	Ort $\pm$ SS	1 $\pm$ 6,07	0,33 $\pm$ 1,8	0,426
	Median (IQR)	-0,3 (-2,53-1,08)	0,45 (-0,075-1,35)	
RDW-SD fL	Ort $\pm$ SS	0,94 $\pm$ 7,35	1,55 $\pm$ 3,81	0,345
	Median (IQR)	-0,5 (-3,78-2,98)	0,95 (-0,8-3,4)	

Tablo 19. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün trombogram değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri

		Grup 1	Grup 2	p
PLT $\times 10^3/\mu\text{L}$	Başlangıç	331 $\pm$ 93,3	275,8 $\pm$ 85,4	0,185*
	30.Gün	334,5 $\pm$ 167,6	312,4 $\pm$ 97,3	0,723*
	p‡	0,963	0,424	
MPV fL	Başlangıç	9,2 $\pm$ 1,21	9,2 $\pm$ 1	0,954*
	30.Gün	8,91 $\pm$ 1,2	9,62 $\pm$ 1,5	0,262*
	p‡	0,616	0,578	
PDW	Başlangıç	15,5 $\pm$ 0,3	15,9 $\pm$ 0,4	0,099*
	30.Gün	15,7 $\pm$ 0,4	15,4 $\pm$ 0,2	0,054*
	p‡	0,336	0,02	
PCT ml/L	Başlangıç	2,9 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,6	0,052*
	30.Gün	2,8 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 0,6	0,920*
	p‡	0,812	0,156	

Tablo 20. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Trombogram değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

30.Gün-Başlangıç Fark Değerleri		Grup 1	Grup 2	p†
PLT $\times 10^3/\mu\text{L}$	Ort $\pm$ SS	3,5 $\pm$ 234,51	36,6 $\pm$ 138,1	0,406
	Median (IQR)	-63,5 (-182,75-164,75)	6,5 (-50,25-169,25)	
MPV fL	Ort $\pm$ SS	-0,35 $\pm$ 2,13	0,39 $\pm$ 2,14	0,596
	Median (IQR)	-0,75 (-1,78-1,53)	0,15 (-1,78-2,68)	
PDW	Ort $\pm$ SS	0,17 $\pm$ 0,53	-0,48 $\pm$ 0,54	0,041
	Median (IQR)	0,05 (-0,23-0,55)	-0,4 (-1-0)	
PCT ml/L	Ort $\pm$ SS	-0,12 $\pm$ 1,48	0,52 $\pm$ 1,05	0,199
	Median (IQR)	-0,49 (-1,53-0,91)	0,32 (-0,49-1,66)	

4.3.2. Serum Biyokimyasal Bulguları

Kapsamlı kan serum profili ile 13 adet parametre incelenmiştir (Tablo 21-22). Grup 1'in (77,4 $\pm$ 29,8 IU/L) 30.gün ALT ortalamaları, grup 2'nin (56,6 $\pm$ 27,7 IU/L) ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Birinci grubun başlangıç CREA ortalamaları (0,7 $\pm$ 0,1 mg/dL), grup 2'nin ortalamalarından (0,5 $\pm$ 0,1 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Gruplardaki tüm parametrelerin en alt ve en üst değerleri yaşlı ve geriatric sağlıklı köpeklerin kan serum değer aralıklarında tespit edilmiştir (Willems ve ark., 2017). Bütün parametreler için çalışmanın başlangıç günü ve son günü arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Serum kolesterol, glukoz ve BHBA değerleri çalışmanın sonunda istatistiksel bir farklılık oluşturmamıştır.

Tablo 21. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün serum biyokimyasal değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri

		Grup 1	Grup 2	p*
ALB-g/dL	Başlangıç	3,1 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 0,6	0,592*
	30.Gün	3 $\pm$ 0,5	3,1 $\pm$ 0,4	0,558*
	p‡	0,729	0,548	
ALP-IU/L	Başlangıç	38,4 $\pm$ 24,7	110,7 $\pm$ 121,4	0,303†
	30.Gün	71,4 $\pm$ 49,5	71,5 $\pm$ 38,1	0,880†
	p‡	0,153	0,541	
ALT- IU/L	Başlangıç	59,1 $\pm$ 19,4	44,7 $\pm$ 48,5	0,140†
	30.Gün	77,4 $\pm$ 29,8	56,6 $\pm$ 27,7	0,023†
	p‡	0,241	0,169	

BUN-mg/dL	Başlangıç	19±6,3	16,9±6,5	0,473*
	30.Gün	23,1±8,1	16,21±9,9	0,105*
	p [§]	0,266	0,836	
CA-mg/dL	Başlangıç	10,3±0,7	9,6±2,5	0,424*
	30.Gün	10,3±0,7	8,8±3,6	0,220*
	p [§]	0,969	0,456	
CREA-mg/dL	Başlangıç	0,7±0,1	0,5±0,1	0,049†
	30.Gün	0,7±0,2	0,8±1	0,495†
	p [†]	0,878	0,575	
GLU-mg/dL	Başlangıç	97,3±15,3	108,9±13	0,085*
	30.Gün	106±21,3	111±29,3	0,668*
	p [§]	0,335	0,818	
GLOB-g/dL	Başlangıç	2,5±0,3	2,7±1,8	0,807*
	30.Gün	2,7±0,5	3,2±0,9	0,114*
	p [§]	0,578	0,294	
GGT-IU/L	Başlangıç	15±10,4	14,7±7,2	0,941*
	30.Gün	13,4±10,7	12,4±8,6	0,821*
	p [§]	0,663	0,399	
CHOL-mg/dL	Başlangıç	191,1±37,1	223,4±56,5	0,148*
	30.Gün	202,1±49,8	224,3±88,9	0,501*
	p [§]	0,482	0,972	
TP-g/dL	Başlangıç	5,7±0,9	5,8±1,8	0,854*
	30.Gün	5,7±0,8	6,3±1	0,203*
	p [§]	0,983	0,439	
TBIL-mg/dL	Başlangıç	0,4±0,3	0,3±0,1	0,512*
	30.Gün	0,4±0,1	0,3±0,2	0,812*
	p [§]	0,768	0,509	
PHOS-mg/dL	Başlangıç	4,5±1,0	6,1±2,7	0,101*
	30.Gün	5±1,8	4,4±1,9	0,449*
	p [§]	0,278	0,087	
BHBA-μmol/L	Başlangıç	82,7±8,2	76,4±8,1	0,675
	30. Gün	75,8±7,7	63,3±8	0,188

Tablo 22. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Serum biyokimyasal değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

30.Gün-Başlangıç Fark Değerleri		Grup 1	Grup 2	p†
ALB-g/dL	Ort $\pm$ SS	-0,11 $\pm$ 0,97	0,18 $\pm$ 0,91	0,495
	Median (IQR)	-0,25 (-0,65-0,35)	0,45 (-0,73-0,875)	
ALP-IU/L	Ort $\pm$ SS	33 $\pm$ 66,21	-39,2 $\pm$ 122,73	0,199
	Median (IQR)	23 (-20,75-99)	-9 (-101-41,5)	
ALT- IU/L	Ort $\pm$ SS	18,3 $\pm$ 46,24	11,9 $\pm$ 63,41	0,940
	Median (IQR)	29 (-29,5-56,75)	23 (-1,25-52,25)	
BUN-mg/dL	Ort $\pm$ SS	4,1 $\pm$ 10,94	-0,73 $\pm$ 10,9	0,174
	Median (IQR)	5,25 (-0,83-12,28)	-3,67 (-8,63-6,28)	
CA-mg/dL	Ort $\pm$ SS	0,01 $\pm$ 0,79	-0,81 $\pm$ 3,29	0,820
	Median (IQR)	0,25 (-0,45-0,58)	0,45 (-1,43-0,83)	
CREA-mg/dL	Ort $\pm$ SS	-0,002 $\pm$ 0,33	0,26 $\pm$ 0,93	0,820
	Median (IQR)	-0,01 (-0,1-0,12)	0,01 (-0,34-0,38)	
GLU-mg/dL	Ort $\pm$ SS	8,7 $\pm$ 27,01	2,1 $\pm$ 28,01	0,520
	Median (IQR)	6 (-12,25-31,25)	-8,5 (-17,25-17)	
GLOB-g/dL	Ort $\pm$ SS	0,13 $\pm$ 0,71	0,55 $\pm$ 1,56	0,212
	Median (IQR)	0 (-0,4-0,625)	0,9 (-0,35-1,675)	
GGT-U/L	Ort $\pm$ SS	-1,6 $\pm$ 11,23	-2,3 $\pm$ 8,22	0,267
	Median (IQR)	0 (-0,5-0)	-3 (-6,5-0,5)	
CHOL-mg/dL	Ort $\pm$ SS	11 $\pm$ 47,42	0,9 $\pm$ 77,65	0,880
	Median (IQR)	20 (-16,75-34)	3 (-33-36,5)	
TP-g/dL	Ort $\pm$ SS	-0,01 $\pm$ 1,44	0,45 $\pm$ 1,76	0,427
	Median (IQR)	0,25 (-1,18-0,675)	0,85 (-1,05-2,125)	
TBIL-mg/dL	Ort $\pm$ SS	-0,03 $\pm$ 0,26	0,04 $\pm$ 0,18	0,759
	Median (IQR)	0,025 (-0,1-0,125)	0,05 (-0,13-0,2)	
PHOS-mg/dL	Ort $\pm$ SS	0,57 $\pm$ 1,56	-1,71 $\pm$ 2,82	0,088
	Median (IQR)	0,2 (-0,23-0,7)	-0,55 (-3,68-0,4)	

4.3.3. Akut Faz Proteinleri ve Serum Kortizol Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Akut faz proteinleri (CRP, SAA, HPT) ve serum kortizol verileri değerlendirilmiştir (Tablo 23-24). APPs, gruplar arası ve başlangıç-son gün karşılaştırıldığında normal sınırlar içerisinde seyretmiş ve istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Serum kortizol değerlerinde ise birinci grup ile ikinci grubun

başlangıç ve 30.günleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Fakat ikinci grubun 30.gün serum kortizol ortalamaları (19,9±10,6 nm/dL), başlangıç kortizol ortalamalarından (32,7±21,1 nm/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur.

Tablo 23. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün serum akut faz proteinleri ve kortizol değerlerinin ortalama ± standart hata ve p değerleri

		Grup 1	Grup 2	p
CRP-mg/dL	Başlangıç	0,91±0,1	1,29±0,9	0,250*
	30.Gün	0,97±0,3	1,14±0,6	0,458*
	p*	0,514	0,563	
SAA-ug/mL	Başlangıç	9,9±4,9	7,9±4,8	0,359*
	30.Gün	6,9±2,1	7,7±2,3	0,443*
	p*	0,113	0,912	
HPT-mg/dL	Başlangıç	49,8±27,7	65,7±5,1	0,091*
	30.Gün	55,5±19,9	51,5±25,3	0,699*
	p*	0,678	0,126	
COR-nm/dL	Başlangıç	28,1±16,5	32,7±21,1	0,594†
	30.Gün	28,8±16,7	19,9±10,6	0,173†
	p†	0,923	0,026	

Tablo 24. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30.gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Serum akut faz proteinleri ve kortizol değerleri; ortalama ± standart hata, median ve p değerleri

30.Gün-Başlangıç Fark Değerleri		Grup 1	Grup 2	p†
CRP-mg/dL	Ort±SS	0,06±0,28	-0,14±0,75	0,364
	Median (IQR)	-0,045 (-0,16-0,32)	-0,18 (-0,5-0,31)	
SAA-ug/mL	Ort±SS	-3,02±5,44	-0,18±5,13	0,212
	Median (IQR)	-1,5 (-5,85-0,575)	0,75 (-2,35-4,18)	
HPT-mg/dL	Ort±SS	5,7±41,97	-14,2±26,67	0,290
	Median (IQR)	3 (-24,75-48)	-6 (-27,25-4,25)	
COR-nm/dL	Ort±SS	0,7±22,36	-12,8±15,16	0,226
	Median (IQR)	-3 (-12,75-21,5)	-7,5 (-27,5--2,75)	

4.4. Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Sendromu Değerlendirme (DISHAA) Sonuçları

Disoryantasyon grubunun (D) 5 kategorisi (D1, D2, D3, D4, D5) bağımsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 25). Beş kategorinin herbiri için; birinci grup ve ikinci grubun kendi arasında ve başlangıç-30.gün değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 25. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün disoryantasyon (D) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

		Grup 1		Grup 2		p†
		Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	
D1	Başlangıç	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	0,1 $\pm$ 0,3	0 (0-0)	0,542
	30.Gün	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	0,1 $\pm$ 0,3	0 (0-0)	0,554
	p‡	1		1		
D2	Başlangıç	0,4 $\pm$ 0,5	0 (0-1)	0,3 $\pm$ 0,4	0 (0-1)	0,648
	30.Gün	0,4 $\pm$ 0,5	0 (0-1)	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	0,342
	p‡	1		0,320		
D3	Başlangıç	0,9 $\pm$ 0,7	1 (0-1,25)	0,7 $\pm$ 0,8	0,5 (0-1,25)	0,516
	30.Gün	0,6 $\pm$ 0,5	1 (0-1)	0,5 $\pm$ 0,7	0 (0-1)	0,551
	p‡	0,08		0,160		
D4	Başlangıç	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	1
	30.Gün	0,1 $\pm$ 0,3	0 (0-0)	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	0,542
	p‡	0,560		0,08		
D5	Başlangıç	0,8 $\pm$ 0,7	1 (0-1,25)	1 $\pm$ 0,6	1 (0,75-1,25)	0,511
	30.Gün	0,7 $\pm$ 0,4	1 (0-1)	0,7 $\pm$ 0,4	1 (0-1)	1
	p‡	0,510		1		

Sosyal ilişkiler ve etkileşim (I) grubunun 2 kategorisi (I1, I2) bağımsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 26). Birinci grubun 30.gün I1 değerleri (1,1 $\pm$ 0,7), başlangıç I1 değerlerinden (2,3 $\pm$ 0,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun 30.gün I1 değerleri (0,6 $\pm$ 0,5), başlangıç I1 değerlerinden (2,5 $\pm$ 0,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Grup 2'nin; 30.gün I2 değerleri (0,3 $\pm$ 0,4), birinci grubun I2 değerlerinden (1,1 $\pm$ 0,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün I2 değerleri (1,1 $\pm$ 0,7), başlangıç I2 değerlerinden (2,5 $\pm$ 0,7) istatistiksel olarak

anlamli derecede ($p<0,05$) d̨ş̨k bulunmuştur. İkinci grubun; 30.g̨n I2 değerleri ($0,3\pm0,4$), başlangıç I2 değerlerinden ($2,5\pm0,5$) istatistiksel olarak anlamli derecede ($p<0,05$) d̨ş̨k bulunmuştur.

Tablo 26. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.g̨n ve 30.g̨n sosyal ilişkiler ve etkileşimdeki değişiklikler (I) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

		Grup 1		Grup 2		p†
		Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	
I1	Başlangıç	2,3 $\pm$ 0,6	2 (2-3)	2,5 $\pm$ 0,7	3 (2-3)	0,450
	30.G̨n	1,1 $\pm$ 0,7	1 (0,75-2)	0,6 $\pm$ 0,5	1 (0-1)	0,109
	p‡	0,005		0,004		
I2	Başlangıç	2,5 $\pm$ 0,7	3 (2-3)	2,5 $\pm$ 0,5	2,5 (2-3)	0,830
	30.G̨n	1,1 $\pm$ 0,7	1 (0,75-2)	0,3 $\pm$ 0,4	0 (0-1)	0,015
	p‡	0,004		0,004		

Uyku-uyanıklık siklusu (S) grubundaki 2 kategori (S1, S2) bağımsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 27). Grup 1 ve Grup 2'nin; başlangıç ve 30.g̨n S1 ve S2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık gözlenmemiştir. Birinci grubun; 30.g̨n S1 değerleri ($0,7\pm0,6$), başlangıç S1 değerlerinden ($2,6\pm0,5$) istatistiksel olarak anlamli derecede ($p<0,05$) d̨ş̨k bulunmuştur. İkinci grubun; 30.g̨n S1 değerleri ($0,6\pm0,7$), başlangıç S1 değerlerinden ($2,4\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamli derecede ($p<0,05$) d̨ş̨k bulunmuştur. Birinci grubun; 30.g̨n S2 değerleri ($1\pm0,8$), başlangıç S2 değerlerinden ($2,2\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamli derecede ($p<0,05$) d̨ş̨k bulunmuştur. İkinci grubun; 30.g̨n S2 değerleri ($0,7\pm0,6$), başlangıç S2 değerlerinden istatistiksel olarak anlamli derecede ($p<0,05$) d̨ş̨k bulunmuştur.

Tablo 27. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.g̨n ve 30.g̨n uyku-uyanıklık siklusundaki değişiklikler (S) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

		Grup 1		Grup 2		p†
		Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	
S1	Başlangıç	2,6 $\pm$ 0,5	3 (2-3)	2,4 $\pm$ 0,7	2,5 (2-3)	0,547
	30.G̨n	0,7 $\pm$ 0,6	1 (0-1)	0,6 $\pm$ 0,7	0,5 (0-1)	0,707
	p‡	0,004		0,005		
S2	Başlangıç	2,2 $\pm$ 0,7	2 (1,75-3)	2 $\pm$ 0,8	2 (1-3)	0,573
	30.G̨n	1 $\pm$ 0,8	1 (0-2)	0,7 $\pm$ 0,6	1 (0-1)	0,392
	p‡	0,01		0,006		

Evi kirletme ve öğrenme-hafıza (H) grubundaki 3 kategori (H1, H2, H3) bağımsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 28). Grup 1 ve Grup 2'nin; başlangıç ve 30.gün değerleri arasında 3 kategoride de istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Gruplararası değerlendirmede ise; birinci grubun 30.gün H1 değerleri ($0,8 \pm 0,7$), başlangıç H1 değerlerinden ($1,5 \pm 0,8$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün H3 değerleri ($0,4 \pm 0,5$), başlangıç H3 değerlerinden ($1 \pm 0,9$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün H3 değerleri ($0,6 \pm 0,7$), başlangıç H3 değerlerinden ($1,4 \pm 0,8$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur.

Tablo 28. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün evi kirletme ve öğrenme-hafızadaki değişiklikler (H) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

		Grup 1		Grup 2		p†
		Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	
H1	Başlangıç	1,5 $\pm$ 0,8	1,5 (1-2)	1,7 $\pm$ 0,9	2 (1-2,25)	0,392
	30.Gün	0,8 $\pm$ 0,7	1 (0-1,25)	1,2 $\pm$ 0,7	1 (0,75-2)	0,603
	p‡	0,008		0,102		
H2	Başlangıç	0,5 $\pm$ 0,5	0,5 (0-1)	0,3 $\pm$ 0,4	0 (0-1)	0,374
	30.Gün	0,3 $\pm$ 0,4	0 (0-1)	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0-0,25)	0,615
	p‡	0,157		0,317		
H3	Başlangıç	1 $\pm$ 0,9	1 (0-2)	1,4 $\pm$ 0,8	1 (1-2)	0,381
	30.Gün	0,4 $\pm$ 0,52	0 (0-1)	0,6 $\pm$ 0,7	0,5 (0-1)	0,547
	p‡	0,014		0,023		

Aktivite (A) grubundaki 3 farklı (AC1, AC2, AC3) kategori ayrı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 29). Grup 1 ve Grup 2'nin; başlangıç AC2 ve AC3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. İkinci grubun; 30.gün AC1 değerleri ($0,7 \pm 0,6$), birinci grubun AC1 değerlerinden ($1,6 \pm 0,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün AC1 değerleri ($1,6 \pm 0,7$), başlangıç AC1 değerlerinden ($2,4 \pm 0,5$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün AC1 değerleri ($0,7 \pm 0,6$), başlangıç AC1 değerlerinden ($2,6 \pm 0,5$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$)

düşük bulunmuştur. Birinci grubun; son gün AC2 değerleri ($1\pm0,9$), başlangıç AC2 değerlerinden ($1,5\pm0,8$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; son gün AC2 değerleri ($0,5\pm0,7$), başlangıç AC2 değerlerinden ($1,5\pm0,9$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun 30.gün AC3 değerleri ($0,4\pm0,5$), başlangıç AC3 değerlerinden ($1,4\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur.

Tablo 29. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün aktivitedeki değişiklikler (A) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

		Grup 1		Grup 2		p†
		Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	
AC1	Başlangıç	2,4 $\pm$ 0,5	2 (2-3)	2,6 $\pm$ 0,5	3 (2-3)	0,383
	30.Gün	1,6 $\pm$ 0,7	2 (1-2)	0,7 $\pm$ 0,6	1 (0-1)	0,011
	p‡	0,02		0,004		
AC2	Başlangıç	1,5 $\pm$ 0,8	1,5 (1-2)	1,5 $\pm$ 0,9	2 (0,75-2)	0,904
	30.Gün	1 $\pm$ 0,9	1 (0-1,25)	0,5 $\pm$ 0,7	0 (0-1)	0,188
	p‡	0,025		0,04		
AC3	Başlangıç	0,7 $\pm$ 0,8	0,5 (0-1,25)	1,4 $\pm$ 0,7	1,5 (1-2)	0,06
	30.Gün	0,3 $\pm$ 0,4	0 (0-1)	0,4 $\pm$ 0,5	0 (0-1)	0,648
	p‡	0,102		0,023		

Anksiyete (A) grubundaki üç kategori (AN1, AN2, AN3) bağımsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 30). Birinci grubun; son gün AN1 değerleri ($1,3\pm0,6$), başlangıç AN1 değerlerinden ($2,3\pm0,9$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün AN1 değerleri ($0,7\pm0,4$), başlangıç AN1 değerlerinden ($2,4\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Grup 2'nin; 30.gün AN1 değerleri ($0,7\pm0,4$), grup'1 in AN1 değerlerinden ($1,3\pm0,6$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün AN2 değerleri ($1\pm0,8$), başlangıç AN2 değerlerinden ($1,8\pm0,6$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; son gün AN2 değerleri ($0,4\pm0,5$), başlangıç AN2 değerlerinden ($2,3\pm0,6$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Grup 2' nin başlangıç AN3 değerleri ($2,2\pm0,6$), grup 1'in AN3 değerlerinden ($0,9\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek

bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün AN3 değerleri ($0,7 \pm 0,6$), başlangıç günü değerlerinden ($2,2 \pm 0,6$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur.

Tablo 30. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün anksiyetedeiki değişiklikler (A) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

		Grup 1		Grup 2		p†
		Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	Ort $\pm$ SD	Median (IQR)	
AN1	Başlangıç	2,3 $\pm$ 0,9	2,5 (2-3)	2,4 $\pm$ 0,7	2,5 (2-3)	0,967
	30.Gün	1,3 $\pm$ 0,6	1 (1-2)	0,7 $\pm$ 0,4	1 (0-1)	0,039
	p‡	0,008		0,007		
AN2	Başlangıç	1,8 $\pm$ 0,63	2 (1-2)	2,3 $\pm$ 0,6	2 (2-3)	0,102
	30.Gün	1 $\pm$ 0,82	1 (0-2)	0,4 $\pm$ 0,5	0 (0-1)	0,084
	p‡	0,011		0,004		
AN3	Başlangıç	0,9 $\pm$ 0,7	1 (0-1,25)	2,2 $\pm$ 0,6	2 (2-3)	0,002
	30.Gün	0,6 $\pm$ 0,5	1 (0-1)	0,7 $\pm$ 0,6	1 (0-1)	0,796
	p‡	0,180		0,004		

Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası (yaşlı köpek davranış değerlendirme skalası) derecelendirme sistemine göre; 6 farklı DISHAA kategorisinin bağımsız skor değerlerinin toplamaları (DT, IT, ST, HT, ACT, ANT) incelenmiştir (Tablo 31-32). İkinci grubun; 30.gün DT ortalamaları ($1,7 \pm 1,7$), başlangıç DT ortalamalarından ($2,3 \pm 1,6$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. Grup 1'in son gün IT ortalamaları ($2,2 \pm 0,4$) Grup 2'nin ortalamalarından ($0,9 \pm 0,8$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) yüksek bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün IT ortalamaları ($2,2 \pm 0,4$), başlangıç günü IT ortalamalarından ($4,8 \pm 0,9$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; son gün IT ortalamaları ($0,9 \pm 0,8$), başlangıç IT ortalamalarından (5 ± 1) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün ST ortalamaları ($1,7 \pm 0,6$), başlangıç ST ortalamalarından ($4,8 \pm 0,9$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; son gün ST ortalamaları ($1,3 \pm 0,9$), ilk gün ST ortalamalarından ($4,4 \pm 0,8$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük bulunmuştur. Birinci grubun; 30.gün HT ortalama değerleri ($1,5 \pm 1$), ilk gün HT ortalamalarından ($3 \pm 1,1$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0,05$) düşük

bulunmuştur. İkinci grubun; bitiş gün HT ortalama değerleri ($2\pm1,0$), başlangıç günü HT ortalamalarından ($3,4\pm1,1$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Grup 1'in 30.gün ACT ortalama verileri ($2,9\pm0,7$) Grup 2'nin verilerinden ($1,60\pm0,70$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek bulunmuştur. Birinci grubun; son gün ACT skor ortalamaları ($2,9\pm0,7$), başlangıç günü ACT skor ortalamalarından ($4,6\pm1,4$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün ACT değerlerinin ortalamaları ($1,6\pm0,7$), başlangıç günü ACT değer ortalamalarından ($5,5\pm1,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. Grup 1'in 30.gün ANT değerleri ortalamaları ($2,9\pm1,2$), grup 2'nin ortalamalarından ($1,8\pm0,9$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek bulunmuştur. Birinci grubun; son gün ANT değeri ortalamaları ($2,9\pm1,2$), başlangıç günü ANT değeri ortalamalarından ($4,9\pm1,3$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün ANT değeri ortalamaları ($1,8\pm0,9$), başlangıç günü ANT değeri ortalamalarından ($6,8\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur.

Tablo 31. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün DISHAA skor değerlerinin toplamalarının ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri

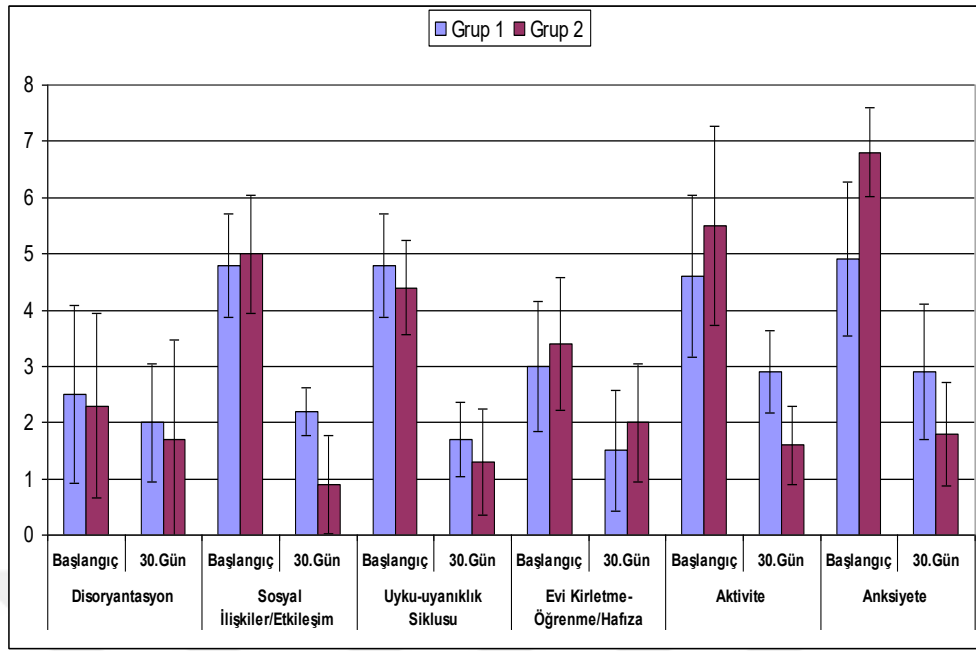
		Grup 1	Grup 2	p
Disoryantasyon-DT	Başlangıç	2,5 $\pm$ 1,5	2,3 $\pm$ 1,6	0,585†
	30.Gün	2 $\pm$ 1	1,7 $\pm$ 1,7	0,305†
	p†	0,236	0,014	
Sosyal İlişkiler/Etkileşim-IT	Başlangıç	4,8 $\pm$ 0,9	5 $\pm$ 1	0,577†
	30.Gün	2,2 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,8	0,002†
	p†	0,004	0,004	
Uyku-Uyanıklık Siklusu-ST	Başlangıç	4,8 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,8	0,317†
	30.Gün	1,7 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,9	0,293†
	p†	0,005	0,006	
Evi Kirletme-Öğrenme/Hafıza-HT	Başlangıç	3 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 1,1	0,402†
	30.Gün	1,5 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0,290†
	p†	0,004	0,006	
Aktivite-ACT	Başlangıç	4,6 $\pm$ 1,4	5,5 $\pm$ 1,7	0,191†
	30.Gün	2,9 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,7	0,002†
	p†	0,01	0,007	
Anksiyete-ANT	Başlangıç	4,9 $\pm$ 1,3	6,8 $\pm$ 0,7	0,002†
	30.Gün	2,9 $\pm$ 1,2	1,8 $\pm$ 0,9	0,044†
	p†	0,005	0,005	
CCD Toplam Skor	Başlangıç	24,6 $\pm$ 2,7	27,3 $\pm$ 3,6	0,076*
	30.Gün	13,2 $\pm$ 2,7	9,3 $\pm$ 4,2	0,025*
	p*	0,0001	0,0001	

Tablo 32. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. DISHAA skor değerlerinin toplamalarının; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri

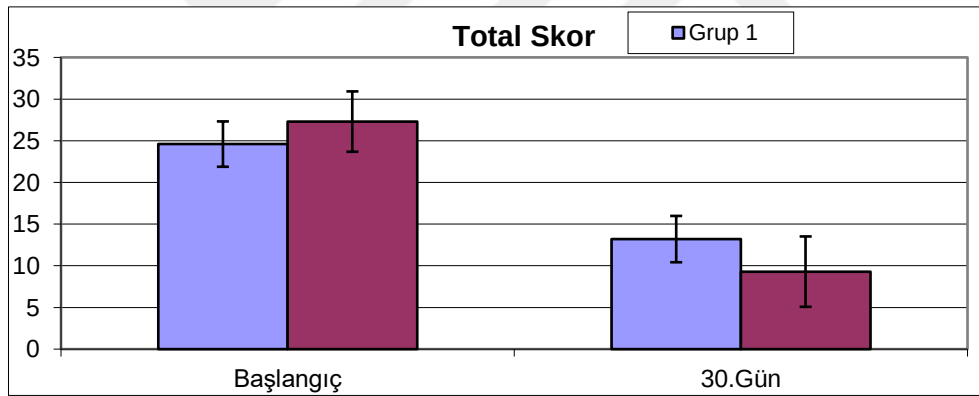
30.Gün-Başlangıç Fark Değerleri		Grup 1	Grup 2	p†
Disoryantasyon-DT	Ort $\pm$ SS	-0,5 $\pm$ 1,27	-0,6 $\pm$ 0,52	0,517
	Median (IQR)	0 (-1,25-0,25)	-1 (-1-0)	
Sosyal İlişkiler/Etkileşim-IT	Ort $\pm$ SS	-2,6 $\pm$ 0,7	-4,1 $\pm$ 1,29	0,004
	Median (IQR)	-2,5 (-3--2)	-4 (-5--4)	
Uyku-Uyanıklık Siklusu-ST	Ort $\pm$ SS	-3,1 $\pm$ 0,88	-3,1 $\pm$ 1,2	0,715
	Median (IQR)	-3 (-4--2)	-3 (-4--3)	
Evi Kirletme-Öğrenme/Hafıza-HT	Ort $\pm$ SS	-1,5 $\pm$ 0,71	-1,4 $\pm$ 0,7	0,967
	Median (IQR)	-1 (-2--1)	-1,5 (-2--1)	
Aktivite-ACT	Ort $\pm$ SS	-1,7 $\pm$ 1,42	-3,9 $\pm$ 1,79	0,009

	Median (IQR)	-1 (-3--0,75)	-4 (-5--3)	
Anksiyete-ANT	Ort±SS	-2±1,05	-5±1,15	0,0001
	Median (IQR)	-2 (-3--1)	-5 (-6--4)	
CCD Toplam Skor	Ort±SS	-11,4±2,41	-18±3,97	0,003
	Median (IQR)	-12 (-13,25--9,5)	-19 (-21,25--15,25)	

Yaşlı köpek davranış değerlendirme skalasındaki 6 DISHAA kategorisindeki toplam 18 farklı seçeneğin skorlandığı veriler; toplam skor olarak hastalığın şiddet derecesinin belirlendiği şekilde değerlendirilmiştir (Tablo-29, 30). İki grupta bulunan (n=20) tüm köpeklerin başlangıç günü CDD toplam skorlarının, hastalıklarının orta derecede şiddetli (16-33 skorları arasında) olduklarını göstermektedir. Çalışmanın 30.gününde ise yeni skorların değerlendirilmesi sonucunda; birinci grupta bulunan 10 köpeğin 8 tanesinde hastalığın hafif dereceye (4-15 skorları arasında) gerilediği belirlenirken, ikinci gruptaki 10 köpeğin 9 tanesinde hastalığın hafif dereceye (4-15 skorları arasında) gerilediği incelenmiştir. Bununla birlikte her iki grupta da son gün verileri tüm köpeklerde gerilemiştir (Şekil 6-7). Grup 1 ve Grup 2'nin başlangıç günü CCD toplam skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grup 2'nin 30.gün CCD total skor ortalamaları (9,3±4,2), Grup 1'in CCD toplam skor ortalamalarından (13,2±2,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Birinci grubun; son gün CCD total puan ortalamaları (13,2±2,7); başlangıç günü CCD total puan ortalamalarından (24,6±2,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur. İkinci grubun; 30.gün CCD total puan ortalamaları (9,3±4,2), başlangıç günü CCD total puan ortalamalarından (27,3±3,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük bulunmuştur.



Şekil 6. DISHAA parametrelerinin kategorik olarak grup 1 ve grup 2 içerisinde; başlangıç ve 30. günler arasındaki değişim grafiği



Şekil 7. DISHAA parametrelerinin toplam skor değerlerinin grup 1 ve grup 2 içerisinde; başlangıç ve 30. günler arasındaki değişim grafiği

Yalnızca %6,5 MCT destekli diyet kullanan birinci grupta, 30 gün sonunda 6 DISHAA kategorisinden disoryantasyon dışındaki 5 kategorideki skorlar istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük gözlenmiştir. Diyet ile birlikte çevresel modifikasyon desteği alan ikinci grupta ise 6 DISHAA kategorisinin hepsinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük gözlenmiştir. Bununla birlikte tedavinin son gününde; sosyal ilişkiler ve etkileşim, aktivite, anksiyete skorları ikinci grupta, birinci gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Toplam CCD skorlandırmasında ise tedavi sonunda, ikinci grubun birinci gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada öncelikli olarak, nörodavranışsal bir hastalık olan bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu bulunan yaşlı köpeklerin tedavi sürecinde kullanılan %6,5 MCT takviyeli diyet, çevresel modifikasyon tekniklerinin eklenmesinin; CCD'yle ortaya çıkan davranışsal ve bilişsel belirtileri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 8 yaşından büyük köpeklerin davranışsal ve bilişsel değişimlerinin göstergesi olarak belirlemek için tasarlanmış 'yaşlı köpek davranış değerlendirme skalasındaki' 6 DISHAA kategorisindeki toplam 18 farklı seçeneğin skorlandığı veriler değerlendirilmiştir (Landsberg, & Malamed, 2017). CCD sendromu bulunan 20 köpeğe; diyet ek olarak kullanılan çevresel modifikasyon desteği, çoklu tedavi seçeneklerine örnek oluşturması amacıyla özellikle hastalığın ana patolojisinde yer alan oksidatif stresin azaltılarak, hastalığın semptomlarının şiddetine etkisinin belirlenmesi için gözlemlenmiştir. Bunun yanında, hastaların hematolojik, temel serum biyokimyasal, kortizol ve APPs değerlendirilmiştir (Fazio ve ark., 2015; Murata, 2006; Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004). Hastalığın ayırıcı tanısında esas olarak kullanılan bu değerler, tedavinin son gününde tekrarlanarak tedavi sürecindeki verilere katkıda bulunmuştur. Fizyolojik parametreler (solunum ve kalp frekansı) ve laboratuvar çalışmaları (lökogram, serum kortizol ve APPs) değerleri stresin hastalığa olan etkisindeki rolü için değerlendirilmiştir (Murata, 2006; Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004). Aynı zamanda, hastalığın kronik ağrı yansımalarıyla birlikteliğinin değerlendirilmesi için köpeklerin kronik ağrı skalasındaki parametrelerden yararlanılarak skorlandırma işlemi yapılmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalarda CCD'yle birlikte değiştiği gözlenen ve sık görülen fiziksel bulgulara skorlandırılarak hastalardaki durumu belirlenmiştir (Ozawa ve ark., 2019).

5.1. Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu ve Klinik Sürec

Bu çalışmada, köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu tanısı için kullanılan ve hastalığın temel klinik bulgularını yansıtan 'yaşlı köpek davranış değerlendirme skalasındaki' 6 DISHAA kategorisindeki 18 farklı madde değerlendirilerek yaşlı köpeklerden pozitif bulunanlar dahil edilmiştir (Landsberg, & Malamed, 2017; Pan ve ark., 2018). Çalışmaya dahil edilen 2 farklı gruba ayrılan toplam 20 köpeğin CCD skor

değerlendirmeleri orta şiddet sınıfı düzeyinde belirlenmiştir. Çalışmaya sadece 8 yaşın üzerindeki yaşlı ve geriatric köpekler dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları yıl olarak, $11,5 \pm 0,5$ iken, çalışmadaki en yaşlı köpek 16 ve en genç köpek ise 9 yaşında tespit edilmiştir. Çalışmada benzer şekilde, bireysel olarak köpeklerin CCD skorlarına bakıldığında yaşla birlikte skor ortalamalarının arttığı göze çarpmıştır. Gruplara dahil edilen 9-11 yaş arasındaki köpeklerin skor ortalamaları $25,3 \pm 3,3$ iken; 12-16 yaş arasındaki köpeklerin skor ortalamaları $26,6 \pm 3,5$ olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte en şiddetli CCD skoru sunulan çalışmada 14 yaşındaki bir köpektan elde edilmiştir. Bu sonuçlar; köpeklerin yaşlandıkça bilişsel fonksiyon bozukluğu derecesinin şiddetlendiğini ve yaş faktörünün bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu için risk faktörü olduğunu desteklemektedir (Azkona ve ark., 2009; Katina ve ark., 2016; Neilson ve ark., 2001).

Çalışmadaki köpeklerin ırkları ise, 4 Kangal melezi, 4 Golden retriever, 2 Alman çoban köpeği, 2 Beagle melezi, 2 Akbaş, 2 Terrier melezi, 1 Chow chow, 1 Papillon, 1 Malta terrieri, ve 1 Cavalier King Charles Spaniel olmak üzere 8 küçük ırk ve 12 büyük ırk olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmaya alınan köpeklerin vücut ağırlıkları ortalamaları ise $24,7 \pm 2,9$ kg ve ağırlığı en az olan köpek 5 kg iken en fazla olan 42,5 kg olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı köpeklerde yapılan çalışmalarda senior ($27,2 \pm 19,4$ kg) ve geriatric köpeklerin ($27,8 \pm 16,9$ kg) vücut ağırlıkları değerlendirilmiştir (Willems ve ark., 2017). Gruplara alınan köpeklerin büyük ve küçük ırk çeşitliliği farkı oldukça geniş olduğu için kilo ortalamalarıyla CCD arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Benzer şekilde yapılan birkaç çalışmanın (Fast ve ark., 2013; Katina ve ark., 2016; Neilson ve ark., 2001; Salvin ve ark., 2010) sonucunda vücut ağırlığının bilişsel gerileme ve hafıza bozukluğu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı ortaya konmuştur. Boyut ve bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemek için ırklar arasındaki vücut ağırlıklarının farklılığını göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir. Çalışma gruplarında yer alan CCD pozitif büyük ırk köpeklerin ‘yaşlı köpek davranış değerlendirme skalasındaki’ skorlarının ortalamalarının ($27,7 \pm 3,6$), küçük ırkların skor ortalamalarına ($25 \pm 2,9$) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum; daha hızlı büyüyen hayvanların, daha yüksek oksidatif strese maruz kalabileceğini ileri süren teoriyi destekler niteliktedir (Urfer, Greer, & Wolf, 2011).

Yaşlı (8-11 yaş) küçük ve orta büyüklükteki köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu oranı %13 ve %16; 11-13 yaş aralığındaki daha büyük ırklarda hastalık prevalansı ise %41 ve %55 olarak bulunmuştur (Madari ve ark., 2017). Bununla birlikte sunulan çalışmada, ırklar arası büyüklük ve kilo değerlendirmesinin bireysel olarak değerlendirilerek daha iyi bir sonuç alınabilmesi için, 9 puanlık vücut kondisyon skorlandırma sistemi (BCS) değerlendirilmiştir. BCS'nin aynı zamanda yaşlı köpeklerin sağlık muayeneleri sırasında değerlendirilmesinin gerekliliği de bilinmektedir (Bellows ve ark., 2015). Gruplara alınan köpeklerin; 4'ünün BCS değeri 3, 10' unun BCS değeri 5, 3'ünün BCS değeri 7 ve 3'ünün BCS değeri ise 9 olarak gözlemlenmiştir. Vücut ağırlığının yaşa göre gruplandırılarak yaşlı ve geriatric olarak belirlenen sistemde; çalışmadaki 16 köpek geriatric ve 4 köpek senior sınıfında yer almıştır. Geriatric ve yaşlı olarak sınıflandırılan sağlıklı köpeklerin BCS'leri arasında bir fark bulunmamıştır (Willems ve ark., 2017). BCS değerleri ve ağırlık-yaş karşılaştırma sistemi göz önüne alınarak çalışmadaki 20 köpeğin beslenme düzenleriyle ilgili de değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirilmede çalışmaya başlamadan önce 20 köpeğin 3 tanesi sadece kuru mama, 5 tanesi yaş ve kuru mama ile beslenirken, kalan 12 tanesinin ev yemekleri, yaş mama ve kuru mama ile beslendiği tespit edilmiştir. Kontrolsüz diyetlerle beslenen köpeklerin, kontrollü beslenenlere kıyasla bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu gelişme ihtimalinin 2,8 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (Katina ve ark., 2016; Madari ve ark., 2017). Bulgularımız ve literatür verileri; çalışmaların daha kapsamlı, bu çeşitliliği yansıtacak şekilde ırk, boyut ya da ağırlık şeklinde araştırılması gerektiğini bir kez daha gözler önüne sermektedir (Madari ve ark., 2017).

CCD sendromu bulunan çalışmadaki 20 köpeğin cinsiyetleri ise; 8 erkek, 4 kısırlaştırılmış erkek, 2 dişi ve 6 kısırlaştırılmış dişidir. CCD skorlandırmasında köpeklerin total puanlarına bakıldığında kısırlaştırılmış dişilerin ve erkeklerin, diğerlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan farklı iki çalışmada; kısırlaştırılmış köpeklerde, kısırlaştırılmamış olanlara göre bilişsel fonksiyon bozukluğu gelişimi için daha yüksek bir risk göstermiştir (Azkona ve ark., 2009; Hart, 2001). Tam tersine, son zamanlarda yapılan iki çalışmada ise, kastrasyonun yaşlı köpeklerin bilişsel işlevi üzerinde hiçbir zararlı etkisi bulunmamıştır (Fast ve ark., 2013; Katina ve ark., 2016). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise yine bilişsel

fonksiyon bozukluğu ile cinsiyet ve üreme durumu ile ilgili bir istatistiksel bir korelasyon bulunamamıştır (Krug ve ark., 2019). Bunların yanında çevresel faktörlere bakıldığında, köpeklerin 8'inin sadece ev içinde, 4'ünün hem ev içinde hem de bahçede ve 8'inin ise sadece bahçe içerisinde yaşadığı belirtilmiştir. Barınma koşullarına göre CCD toplam skorları ve şiddeti arasında belirli bir fark gözlenmemiştir. Katina ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada da köpeklerin ev içinde veya ev dışında barınma durumları karşılaştırılmış fakat barınmanın bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Dışarıda barındırılan köpekler daha fazla dış uyarana maruz kalması nedeni ile CCD gelişme riski daha az olabileceği düşünülürken aynı zamanda daha fazla stresöre de maruz kaldıkları göz önüne alındığında bu konuda daha ayrıntılı çalışma yapılmasının faydalı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, nörolojik muayeneler her bir hasta için önerilen basamaklar (Tablo 12) takip edilerek yapılmıştır (Garasi, & Lowrie, 2013). Nörolojik muayeyi kapsayan; bilinç, duruş, yürüyüş, kas tonusu, pozisyonel reaksiyon, sensibilitate, palpasyonda ağrı, 12 çift kraniyel sinirin değerlendirildiği basamaklarda çalışmaya alınan köpeklerde herhangi belirgin şiddetli bir patoloji ve pozitifliğe rastlanmamıştır. Davranış seçeneğinde ise; stres, anksiyete, agresyon, korku ve kendi etrafında dönme, kendini yalama gibi kompulsif davranışlar değerlendirilmiştir. Köpeklerin genel davranış durumları hem hasta yakınına danışılarak hem de muayene sırasındaki stres göstergelerine ve diğer kompulsif hareketlerine göre değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, 19 köpekte stres, korku veya anksiyete ile ilişkili davranışların bulunduğu belirlenmiştir. Bunun dışında bilişsel fonksiyon bozukluğu görülen köpeklerde sık görülen bozukluklar olan, görme, işitme, koklama duyuları; normal, azalmış/bozulmuş veya tamamen kaybolmuş şeklinde ve baş sarkması, tremorlar, sallanma/düşme bulguları; var ya da yok şeklinde belirlenmiştir (Ozawa ve ark., 2019). Hasta yakınlarından köpeklerinin 8 yaşından önce ve sonraki fiziki-duyusal durumlarını değerlendirmeleri istenmiştir. Sonuçlara göre, 11 köpeğin koku duyusunda, 5 köpeğin işitme duyusunda eskisine göre azalma olduğu ve 3 köpeğin heyecanlandıklarında vücutlarında tremorlar olduğu belirtilmiştir. Tedavi sonunda tremorların sıklığının azaldığı belirtilmiştir. Diğer seçenekler normal olarak değerlendirilmiştir. Fiziksel

değişimler CCD ile ilişkilendirilmiş ve diğer temel DISHAA bulgularına göre erken yaşlarda progresyonlarının ilerlediği bildirilmiştir (Ozawa ve ark., 2019).

Ağrı bulgularının davranışsal ve psikolojik yönden varlığı Colorado State Üniversitesi Veteriner Medikal Merkezi tarafından tanımlanmış ‘köpeklerin kronik ağrı skalasına’ göre yapılmıştır (Robinson, & Shaver, 2008). Çalışmadaki köpeklerin, 8 yaş öncesine göre genel durumları yakınları tarafından değerlendirilmiştir. Üç köpek için 1 skoru ve kalan 17 köpek için 0 skoru değerlendirmesi yapılmıştır. Bu köpeklerin fiziksel, nörolojik muayenelerinde ve kan değerlerinde patolojik bir durum gözlenmemiştir. Bu 3 köpekle ilgili hasta yakınları özellikle çok sayıda insan veya yer değişikliğinde huzursuzluk durumu gözlemlediklerini bildirmiştir. Ağrının, davranışları etkilediği bilinmektedir. Hem akut hem de kronik ağrı aktivite düzeyinde değişimler, oyun oynamada isteksizlik, etkileşimde azalma, uyku süresinde değişimler ve agresyon gibi durumlara yol açabildiği bilinmektedir (Landsberg, & Malamed, 2017). Şiddetli ağrı bulgularında, hastalardaki patolojik durum giderilip ağrı yönetimi uygulanarak sonra tekrar CCD taraması yapılarak davranışları değerlendirilebilir.

Fiziksel muayene bulgularından; solunum sayısı, kalp frekansı, kalp oskültasyonunda aritmi veya üfürüm varlığı, vücut sıcaklığı, lenf yumrularının muayenesi değerlendirmeye alınmıştır. Klinik muayene sırasında tedavinin başlangıcında ve sonunda yapılan genel muayene bulgularında; lenfadenopati, kardiyak oskültasyonda aritmi veya üfürüm, akciğer oskültasyonunda herhangi patolojik bir ses saptanmamıştır. Solunum frekansı ve vücut sıcaklıkları, birinci grup ve ikinci grup için başlangıç ve tedavinin son gününde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır ve normal sınırlar içerisinde seyretmiştir. Kalp frekansları ise ikinci grupta tedavinin sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. İkinci gruptaki köpeklerin muayene sırasındaki kalp frekansındaki azalmanın nedeni olarak, çevresel modifikasyonla birlikte CCD parametreleri içerisinde yer alan stres ile ilişkili skorların azalmasıyla ilişkilendirilebilir.

5.2. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya seçilen 20 köpeğin, tedavinin başlangıcında (0.gün) ve tedavinin sonunda (30.gün) sağlık durumlarını belirlemek, CCD ayırıcı tanısını yapabilmek (Bellow ve ark., 2015), hastalığın prognozunu takip edebilmek ve oksidatif stresi yansıtabilecek parametrelerin ölçümü için hemotolojik, serum biyokimyasal değerleri,

kan serum kortizol ve APPs incelenmiştir. Hemogram değerlerini içeren; lökogram, eritrogram ve trombogram parametreleri incelendiğinde birinci grup ve ikinci grup verileri normal vital sınırlar içerisinde yer almıştır (Willems ve ark., 2017). MCT (%6,5) takviyeli diyetin CCD tedavisinde kullanıldığında hematolojik parametrelerde hastalarda normal sınırlar içerisinde kaldığı ve değişmediği gözlenmiştir (Pan ve ark., 2018). Çalışma içerisinde tedaviden önce ve sonra incelenen serum biyokimyasal değerlerine bakıldığında normal referans sınırları içerisinde oldukları belirlenmiştir. Tedavide kullanılan MCT destekli diyetin bir yan etkisinin olmadığı görülmüştür. %6,5'lik MCT diyeti sonrası bakılan serum biyokimyasal değerlerden glukoz, kolesterol, trigliserid ve BHBA değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası normal referans aralıklarında kaldıkları, BUN ve albumin değerinin ise düştüğü belirlenmiştir (Pan ve ark., 2018). Geriatrik CCD tanısı konulan köpeklerin, yaşlı CCD tanısı konulan köpeklere göre BUN ve GGT düzeylerinin daha yüksek olduğu (Gülersoy, İyigün, & Güzelbektaş, 2022), bir başka çalışmada da (Vikartovska ve ark., 2021) ALT ve ALP değerlerinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Kolesterol ve glukoz değerlerinin MCT kullanımına bağlı düşmesi (Ross, 2021) beklenirken çalışmadaki gruplarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmada BHBA seviyeleri başlangıç ve son gün arasında istatistiksel bir fark göstermemiştir. İnsanlarda, yüksek serum BHBA seviyeleri ile bilişsel performansta iyileşme arasındaki ilişki belirtilmiştir ancak veteriner tıbbında az sayıda yeni araştırma (Berk ve ark., 2021) epilepsi hastası olan köpeklerde kullanılan %9 MCT takviyesinin; serum BHBA konsantrasyonları daha yüksek olanların, bilişsel testlerde başarı sağladığını göstermiştir. BHBA oranının ve kolesterol değerinin; CCD hastalarında %6,5 MCT takviyeli diyet kullanımında hematolojik değerlerde bir değişiklik göstermediği fakat %9 MCT takviyeli diyet kullanımında anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (Pan ve ark., 2018). Aynı çalışmada, CCD olan köpekler serum BHBA konsantrasyonları diyet kullanımı sonrası değişmeden, bilişsel fonksiyon skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür (Pan ve ark., 2018).

Oksidatif dengenin değişmesiyle, oksidatif stresi indüklendiği; stres kaynaklı sinyallerin APPs üretimini teşvik ettiği ve stresli hayvanlarda periferik APPs seviyelerini arttırdığı bilinmektedir (Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004; Murata, 2006). Bu çalışmadaki köpeklerin başlangıç günü anksiyete kategorisinde skorları

belirlenmiştir ve yüksek bulunmuştur. CCD tanısı konmuş köpeklerde hastalığın patogeneğinde oksidatif hasarın büyük bir rol oynadığı bilinmektedir (Head, Rofina, & Zicker, 2008). Köpekler için en stresli dış uyaranlardan biri olan yolculuk süreci izlendiğinde, serum APPs (CRP, SAA ve Hp) ölçüm düzeylerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (Fazio ve ark., 2015). CRP köpeklerde birçok infeksiyöz hastalıkta (babesiosis, leptospirosis, leishmaniasis, parvoviral enteritis, infeksiyöz bağırsak hastalığı, lenfoma ve artrit gibi), kan serumunda <1 mg/l ile >100 mg/l arası artış göstermektedir (Eckersall, & Bell, 2010). Normal referans aralığı <3,9 mg/l, hafif yükselmiş 4-9,9 mg/l, orta derecede yükselmiş 10-39,9 mg/l, belirgin şekilde artmış >40 mg/l olarak bulunmuştur (Grobman, Outi, Rindt, & Reiner, 2017). İnsanlarda Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada CRP'deki orta yaştaki hastalarda görülen yükselmelerin artan Alzheimer hastalığı gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, CRP'nin yükselmesi, Alzheimer hastalığının olası bir proinflatuar endofenotipi düşündüren artan demans şiddetinin önceden tahmin edilmesinde faydalı bir araç olduğu bildirilmiştir (O'Braynt ve ark., 2010). Çalışmadaki birinci ve ikinci gruptaki köpeklerin CRP düzeyleri normal referans aralıklarında seyretmiştir ve tedavinin sonunda anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Bu bulgumuz son yapılan ve yaşlı köpeklerde CCD skorlarının azaltılmasında diyet düzenlemenin etkisini araştıran bir diğer çalışmanın bulgularına (serum CRP düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası 90. Günde anlamlı değişim göstermemiştir) benzerlik göstermiştir. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen bir diğer akut faz ve inflamatuvar biyobelirteç; serum amiloid A (SAA)'dır. SAA'nın dolaşımdaki konsantrasyonu, deneysel parvovirüs enfeksiyonu ve leishmaniosis'te olduğu gibi köpekte akut faz yanıtı sırasında arttığı bildirilmiştir (Eckersall, & Bell, 2010). Ayrıca gastrointestinal, neoplastik ve nörolojik problemi olan köpeklerde yapılan çalışmalarda serum SAA konsantrasyonları sağlıklı olanlara göre daha yüksek ölçülmüştür. İnflamatuvar yanıtı olmayan köpeklerdeki kan serum düzeyi 0-56.4 mg/l olarak ölçülmüştür (Christensen ve ark., 2013). Sunulan tez çalışmasında; SAA konsantrasyonları Grup I ve II'de normal değer aralıklarında kalmış ve tedavinin başlangıcı ve son günü arasında bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bu durum SAA'nın köpeklerde CRP gibi dramatik değişim gösteren mayör bir APPs olmaması ve CCD ilişkili inflamasyon ve/veya oksidatif stres düzeyinin SAA düzeyine etki

edebilecek potansiyelde olmaması ile açıklanabilir. Diğer yandan bu bulgumuz insanlarda vasküler demans olgularında SAA yükseldiğini belirten çalışmaya (Xu ve ark., 2021) tezatlık oluşturmuş; araştırmalar arasındaki bu farklılığın, tür ve etiyolojik farklılıktan ileri gelebileceği düşünülmüştür. İnsanlarda Alzheimer hastalığı ve hafif bilişsel bozukluk gösteren hastalarda Hp seviyeleri araştırılmış; hastalardaki serum Hp düzeyleri sağlıklı olanlara göre önemli derecede yüksek bulunmuş, demans skalası ve günlük yaşam aktiviteleri skalası ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Zhu, Jiang, Chen, Zhou, & Cheng, 2018). Köpeklerde normal değer aralığı sağlıklı köpekler için 30-250 mg/dl olarak belirlenmiştir (Grobman ve ark., 2017). CCD'li köpeklerde serum Hp konsantrasyonlarının yükseldiği belirtilmiştir (Phochantachinda ve ark., 2021). Köpeklerde özellikle hiperadrenokortisizm ve kortikosteroid tedavisi sonrası kan serum konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Hp konsantrasyonu her iki grubun tedavi öncesi ve sonrasında farklılık göstermemiş ve normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Hp'nin glukozilasyonu, köpeklerde akut faz reaksiyonu sırasında meydana gelir, ancak saptama metodolojisi tanısal olarak kullanılmasına izin vermeyecek kadar zor olduğu belirtilmiştir (Eckersall, & Bell, 2010). Çalışmada Hp konsantrasyonlarının anlamlı olarak yükselmemesinin sebebinin bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Normal serum kortizol konsantrasyon aralığı köpekler için 1.0-6.0 µg/dl olarak bildirilmiştir. Acil hospitalizasyon ünitesinde farklı hastalıklara sahip köpeklerde stres belirteci olarak bakılan serum konsantrasyonlarında artış görülmüş ve özellikle 6.6 µg/dl ve üzerindeki seviyeler mortalite oranının yüksekliğiyle ilişkilendirilmiştir (Yuki ve ark., 2019). Klinik araştırmalar, yüksek kortizolün genel olarak daha zayıf bilişsel işlevle ve ayrıca daha zayıf epizodik bellek, yürütme işlevi, dil, uzamsal bellek, işlem hızı ve sosyal biliş ile ilişkili olduğunu bulmuştur; hayvanlarda ise, glukokortikoid uygulamaları sonucu bilişsel bozulma ve anormal davranışlarla sonuçlandığı bildirilmiştir. Bilişsel olarak sağlıklı deneklerde, daha yüksek kortizol seviyeleri, artan bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (Quanes, & Popp, 2019). Çalışmada, ikinci grubun kortizol değerleri tedavinin son gününde birinci grubun değerlerine göre anlamlı derecede azalmıştır. Bu durum; Grup II tedavisinde yer alan ve stres yönetiminin bir parçası olarak kullanılan çevresel modifikasyon yöntemlerinin başarısı olarak düşünülmüştür. Stres yönetimi yapılan

tedavilerde kontrol için parametre olarak serum kortizol önemli görülmüştür. Bunun yanında, kortizol seviyeleri birçok değişkenden etkilendiği ve yüksek derecede bireysel değişkenliğe sahip olduğu unutulmamalıdır. Stres kaynaklı kortizol seviyelerinde ise; dişilerde erkek bireylere göre ve yetişkinlerde yavrulara göre daha yüksek bulunmuştur (Coppola, Grandin, & Enns, 2005).

5.3. Yaşlı Köpek Davranış (DISHAA) Değerlendirme Süreci

Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olan tüm nörofizyopatolojik değişikliklerin klinik belirtileri DISHAA olarak bilinen; oryantasyon bozukluğu, sosyal etkileşimlerde değişiklikler, uyku-uyanıklık siklusundaki değişimler, öğrenilmiş davranışların değişmesi ve evi kirletme davranışı, aktivitedeki değişiklikler, ve anksiyetedir (Landsberg ve ark., 2012). Disoryantasyon kategorisindeki 5 farklı seçenek (D1:Dolaşırken nesnelerin arasında veya olduğu yerde sıkışma, nesnelerin etrafında dolaşma zorluğu yaşama, odadan ayrılırken kapının menteşe tarafına gitme, D2:Duvarlara, zemin yüzeye, boşluğa boş bakma/ izleme, D3:Daha önce bildiği/tandığı insanları veya hayvanları hatırlayamama/tanıyamama, D4:Ev veya çevresinde kaybolma/ yolunu bulamama, D5:Görsel veya işitsel uyaranlara karşı daha az tepki gösterme) bağımsız olarak değerlendirildikten sonra birinci grup ve ikinci grup arasında ve gruplar içerisinde tedavi başlangıcı ve sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır. Bu durum, disoryantasyon değişim skorlarının çalışmadaki tüm köpekler için, DISHAA kategorileri içerisinde en az değerleri almasından kaynaklanabilir. Gruplardaki köpeklerin orta derecede CCD tanısı konmuş olması oryantasyon bozukluğunun daha şiddetli hastalığın çok ilerlediği vakalarda yaygın bir bulgu olarak görülmesiyle de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Landsberg, & Malamed, 2017). %6,5 MCT destekli diyetin 30. gün sonunda oryantasyon bozukluğu skorlarında belirgin bir değişim gösterdiği belirtilmiştir, çalışmada da toplam disoryantasyon skoru ikinci grup için tedavinin sonunda anlamlı olarak azalmıştır (Pan ve ark., 2018). Disoryantasyon için çevresel düzenlemelere tedaviye ek olarak oryantasyon sorununu düzeltebilecek olan ev içerisindeki yer-yön bildiren işaretlemelerin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Martinez, 2019).

Sosyal ilişkiler ve etkileşim kategorisindeki her iki seçeneğin (I1, I2) gruplar içerisinde tedavilerin başlangıcı ve son günü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür. I2 seçeneğini tanımlayan ‘sahibinin yaklaşmasına, sevmesine, iletişim kurmasına izin vermeye olan ilgisi’ ikinci grupta birinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermiştir. Sosyal ilişkiler ve etkileşim kategorisinin toplam skorlarına bakıldığında her iki grubun da tedavinin son gününde anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Bunun yanında, II. Grubun toplam değerinin I. Gruba göre anlamlı derecede azaldığı göze çarpmıştır. Sosyal modifikasyonun bir parçası olan yürüyüşün insanlarla etkileşim kurma ihtiyacını karşıladığı ve iyi bir sosyal yaşamın sürekli zihinsel uyarım sağladığı bilinmektedir (Garvey, Stella, & Croney, 2016). Bununla birlikte günlük hayattaki aktivitelerin ikinci grubumuzda olduğu gibi rutin olarak düzenlenmesinin, köpek açısından tahmin edilebilir olduğu ve biyolojik ritmini ona göre ayarladığı için sosyal etkileşim bozukluklarını düzenlediği bilinmektedir (Landsberg, & Malamed, 2017). İkinci grupta uygulanan, daha önce yapılmayan yürüyüş süresi de insan-köpek etkileşimini süre olarak arttırarak daha çok kuvvetlendirdiği şeklinde yorumlanabilir. Sosyal ilişkilerdeki değişimlerin aynı zamanda hastalığın erken tanısı için önemli olduğu bildirilmiştir (Vikartovska ve ark., 2021). Bu yüzden hasta yakınlarının en kolay tanımlayabileceği ve etkilenebilecekleri semptomlardan biri olması nedeniyle yaşlı köpek yakınlarına takibi için önemli bir ipucu olduğu düşünülmüştür.

Uyku-uyanıklık siklusu kategorisindeki iki seçenek (S1, S2) tedavi sonunda iki grup içinde anlamlı olarak değişerek düşmüştür. Bunun yanında kategorinin toplam skorları da hem Grup I, hem de Grup II için azalırken, gruplar arası bir farklılık gözlenmemiştir. Pan ve ark. (2018) %6,5’luk MCT diyetin kullanıldığı CCD çalışmasında DISHAA kategorilerinin 5 tanesinde 30. günde anlamlı bir değişim kaydedilmesine rağmen uyku-uyanıklık siklusunda net bir değişim belirlenmemiştir. Uyku düzenini iyileştirmenin bir yolunun da rutin yürüyüşlerin yapıldığı fiziksel aktiviteler olduğu bilinmektedir (Benzal, & Rodriguez, 2016). Araştırmada özellikle değişimin öne çıktığı ve hasta yakınlarının değişimden etkilendikleri kategorilerden biri olmuştur. Tedaviye başlanmadan önce bu kategoride yer alan; geceleri uyanma, dolaşma ve sesler çıkarmanın yaşlı köpekler ile yakınları arasındaki bağı olumsuz yönde etkilediği ve çalışmaya katılan 4 hasta yakını bu sorun ile ilgili köpeklerini

başka bireylere vermeyi düşündüklerini belirtmiştir. Köpeklerden 6 tanesinin yakını ise komşuları ile bu konu hakkında sorun yaşadıklarını aktarmıştır. Bu değişimin kaydedilmesi CCD tanısı konmuş köpeklerde tedavinin sağladığı pozitif etkinin barınaklara terkedilme ve insan-köpek arasındaki bağı zayıflatacak etkenlerin önüne geçebileceği şeklinde yorumlanabilir. İkinci grup ile birinci grup arasında anlamlı bir fark oluşmaması, modifikasyon teknikleri içerisine uyku öncesi masaj, karanlık ve sessiz bir ortam sağlama gibi adımların eklenmemesi ile ilişkilendirilmiştir (Martinez, 2019). Bununla birlikte olumlu değişimin mama topu kullanılarak ve günde 3 öğün tüketilerek yapılan düzenlemede yiyecek arayışının katkısı olabileceği düşünülmüştür (Garvey, Stella, & Croney, 2016). Bu teknikler bilinmesine rağmen ölçülebilir ayarda uygulanabilir olmadığı için çalışmaya eklenmemiştir.

Evi kirletme ve öğrenme-hafıza kategorisinde; öğrenme ve hafıza ile ilgili olan köpeğin ‘dikkat dağınıklığı ve odaklanması’ ile ilgili seçeneğin (H3) skorları her iki grupta tedavi sonunda anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Bilişsel fonksiyon bozukluğu olan köpeklerin dikkatini arttırmak için etkili stratejiler arasında mama topu, yapboz oyuncakları kullanmak ve yeni ortamlarda yürümek yer almaktadır (Benzal, & Rodriguez, 2016). Skorlar ‘yeni görevler öğrenme ve isim hatırlama’ (H1) seçeneği için ilk grup için anlamlı olarak düşük belirlenirken, ikinci grupta skorlar azalmasına rağmen anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. ‘Evin içerisine tuvaletini yapması ve yapmak isteme sinyalinin azalması’ (H2) seçeneği her iki grupta da anlamlı olarak düşmemiştir. Bu seçenekte hasta yakınlarının hepsi tuvalet yapma sinyalinin azalması şeklinde skorlandırıldığını bildirmiştir. İkinci grupta uyku öncesi tuvalet imkanı sunma seçeneği olmasına rağmen, daha iyi sonuç alınabilmesi için gün içerisindeki düzenlemeler eklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Oyun ve egzersiz sonrası, yemek yedikten 15-20 dakika sonra, ev içerisine uygun bir yere yeni bir tuvalet alanı oluşturma, evdeki temizlik maddelerinin kullanımına dikkat edilmesi gibi bireysel olarak müdahalelerle hasta yakını ile işbirliği içerisinde ek düzenlemeler yapılabileceği sonucuna varılmıştır (Landsberg ve ark., 2012). Evi kirletme/ öğrenme-hafıza kategorisinin toplam skorlarında ise birinci ve ikinci grupta tedavinin son gününde anlamlı bir azalma görülürken, gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır. Bu davranış, aynı zamanda hasta yakını ile aralarındaki anlamlı

etkileşimi azalttığı ve yönetilemeyen bu durumun evi kirletme davranışı olduğu için rahatsız edici bir noktaya ulaşması yönünden önemlidir (Landsberg ve ark., 2012).

Aktivite kategorisindeki ilk iki seçeneğin (AC1, AC2), birinci ve ikinci grup için tedavinin sonunda anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Aktivite parametresinin toplam skoru her iki grup için tedavinin son gününde anlamlı olarak azalırken, ikinci grup toplam skoru birinci gruba göre anlamlı olarak düşmüştür. Bununla birlikte ‘Oyuncaklarla, aile üyeleriyle oynama, keşfetme davranışı’ (AC1) seçeneğinin ikinci grupta tedavi sonrası birinci gruba göre anlamlı derecede daha fazla azaldığı görülmüştür. Bu değerler incelendiğinde, ikinci gruba önerilen mama topunun kullanımı ve yürüyüşün önerilmesinin etkili olduğu görülmüştür. Modifikasyonun bir basamağı olan beslenme ile yapılacak düzenlemelerin, köpeğin fiziksel durumuna fayda sağlayabilecek fiziksel aktiviteyi arttırabileceği belirtilmiştir (Garvey, Stella, & Croney, 2016). Aynı zamanda mama topları ve benzeri yapboz oyuncakları ile beslemenin, doğal beslenme davranışlarını sergilemeye, yiyecek arama davranışına ve aktivite olarak daha fazla vakit ayırmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (Garvey, Stella, & Croney, 2016). Mama topu ve mama yapbozu gibi keşfetme oyunlarının CCD tedavisi için önerildiği bilinmektedir (Denenberg, & Landsberg, 2017). ‘Tekrarlayan davranışlar’ (AC3) seçeneğinde ise sadece ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu seçeneği cevaplayan tüm hasta yakınları sabit bir noktaya bakmak seçeneğini işaretlemiştir. Sadece bu grupta belirgin gerileme gözlenmesinin nedeni olarak mama topunun sağladığı keşfetme davranışıyla aktiviteye daha çok zaman ayırıp odaklanması yorumlanabilir. CCD skorlarındaki bu düşüşün bir nedeni olarak; proliferasyon, nöronal farklılaşma ve canlı kalma süresinin uyarılmasında önemli olan dış faktörlerin, damarlar aracılığı ile nöral progenitör hücrelere ulaşması için kan damarlarına yakın bulunmasının da önemli olabileceği ve egzersiz- aktivite ile bu iletimin arttırabileceği görüşüyle desteklenebilir (Aimone ve ark., 2014). Yaklaşık 15 bin köpekte yapılan bir çalışmada; aynı yaş, sağlık durumu, ırk tipine bakıldığında, çok aktif olanlara kıyasla aktif olmayan köpeklerde CCD görülme olasılığının 6.47 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (Yarborough, Fitzpatrick, & Schwartz, 2022). Başka bir çalışmada ise; fiziksel aktivite ile mevcut CCD semptomları şiddeti ve 6 aylık bir aralıktan sonra CCD semptomlarının kötüleşmesi arasında negatif bir ilişki bulunmuş fakat hastalığın bir nedeni olarak

ilşkilendirilmemiştir (Bray ve ark., 2022). Çalışma sonuçları ve diğer araştırmalar incelendiğinde, aktivitenin hem CCD tedavisi aşamasında olumlu etkilerinin hem de CCD korunma noktasında önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte aktivite süresi, çeşidi, sıklığı; hasta yakını hayat standartları ve köpeğin fiziksel, sosyal, stres durumuna göre bireysel düzenlenebileceği düşünülmüştür.

Anksiyete parametresinin toplam skoru, tedavinin son günü başlangıca göre birinci ve ikinci grupta anlamlı olarak azalmıştır. Anksiyete (AN1, AN2) seçeneklerinin her iki grubun tedavi sonrası 30.gün anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. ‘Yakınlarından ayrıldığında daha endişeli olması’ (AN1) seçeneğinde ikinci grubun, birinci gruba göre tedavi sonundaki oranlarının anlamlı derecede düştüğü ve farklılık olduğu gözlenmiştir. Köpeklerde ayrılık kaygısının tedavisinde bir parçası olan, köpeğin hayatında rutin oluşturulması ve zaman geçirmesi için yönlendirilmesi kısmının ikinci gruba uygulanan mama topu ile düzenli olarak günün aynı saatlerinde beslenme modifikasyonu ile fayda sağladığı yorumlanabilir (Sargisson, 2014). AN3’ü ifade eden ‘yeni bir çevreye karşı endişe ve korku’ seçeneği tedavinin sonunda sadece ikinci grupta anlamlı derecede azalma göstermiştir. İkinci grupta hasta yakınlarının köpeklerini yürüyüşe çıkarmasının bu anlamda pozitif etki doğurduğu düşünülmektedir. Yaşlı köpeklerin stres koşullarından daha çok etkilendiği ve değişikliklere daha az uyum sağlayabileceği bilinmektedir (Landsberg ve ark., 2012). Bu nedenle, köpek yakınları gereksiz stresli durumlardan kaçınmalı ve muhtemelen çevrelerindeki gereksiz stres uyaranlarını ortadan kaldırmalı ve köpeğe normal davranışlarını ifade etme fırsatı vermelidir (Manteca, 2011).

Pan ve arkadaşlarının (2018) %6,5’lik MCT takviyeli diyet ile yaptıkları 90 günlük süren tedavi takibi çalışmasında, köpeklerin CCD skorlarındaki anlamlı düşüşün sadece 30. günde olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada 30. günde çalışma grubundaki köpeklerin hepsinde uyku ve uyanıklık siklusu dışındaki tüm DISHAA parametrelerinin skorlarının anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir (Pan ve ark., 2018). Tedaviye başlarken farklı skorlarda orta şiddette CCD gösteren 20 köpeğin, tedavi sonunda I. Gruptaki 8 köpeğin CCD düzeyi hafif dereceye gerilerken, 1 köpeğin orta derecede ve II. Gruptaki 9 köpeğin CCD düzeyi hafif dereceye gerilerken, 2 köpeğin orta derece sınırlarında kaldıkları fakat skorlarının düştükleri gözlenmiştir. Çalışmada tedavinin son gününde CCD toplam skorlarının her iki grupta anlamlı derecede

azaldığı gözlenmiştir. DISHAA kategorilerinde, birinci grubun disoryantasyon kategorisi dışında; her iki grubun tüm parametrelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Toplam CCD skorlarının tedavinin başlangıcına göre birinci grupta %46, ikinci grupta %66,3 oranında azaldığı dikkat çekmiştir. Aynı zamanda toplam skora bakıldığında tedavinin sonunda II. Grubun puanlarının I. Gruba göre anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir. Üç yıl süren bir çalışma sonunda, Araujo ve arkadaşları (2005); antioksidanlar ve mitokondriyal kofaktörlerle zenginleştirilmiş bir diyetin çeşitli bilişsel fonksiyon ölçütleri ve beyin yaşlanması üzerindeki etkilerini incelemiştir. Zenginleştirilmiş diyetle beslenen yaşlı köpekler, hem kısa hem de uzun vadeli bilişsel faydalarının yanı sıra A β proteini birikimini azalttığı ve bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu ile ilişkili davranışların progresyonunu yavaşlattığı görülmüştür (Araujo ve ark., 2005). Başka bir çalışmada ise, kontrol diyet grubu ve %6,5'lik MCT diyet takviyesinin karşılaştırıldığı çalışmada kontrol grubunda 30. günde anksiyete, disoryantasyon, sosyal ilişkiler kategorilerinde 30. günde hiçbir anlamlı gerileme görülmezken; diyet grubu pozitif sonuçlar göstermiştir (Pan ve ark., 2018). Şiddet düzeylerine göre ayrılan yaşlı köpeklerin takip edildiği ve 6 ay sonra köpeklerin %42'si normal yaşlanmadan, hafif derecede bilişsel fonksiyon bozukluğuna ve %24'ü hafif dereceden orta derecede bilişsel bozukluk göstermeye başladığı, 12 ay sonra ise %71,4'ü normal yaşlanmadan hafif dereceye ve %50'si orta dereceden şiddetli derece bilişsel fonksiyon bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir (Madari ve ark., 2015). Hastalığın progresyonun hızlı olması çalışmadaki 30. gündeki azalma oranlarına bakıldığında; tedavi ve erken tanının önemini göstermektedir. Davranışsal ve çevresel zenginleştirmenin veya antioksidanlarla zenginleştirilmiş diyet takviyesinin yaşa bağlı bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini ve iki tedavinin birlikte sinerjistik etkisi olduğu bu yüzden yaşlı köpeklerde birlikte uygulanmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir (Milgram ve ark., 2005). Medikal ve beslenme tedavisi ile birlikte, hem fiziksel uyarım hem de zihinsel zenginleştirme sağlamak, davranışsal ve fiziksel sağlığı korumanın ve bilişsel bozukluğu yavaşlatmanın önemli bir parçası olduğu belirtilmiştir (Head, 2007; Head ve ark., 2009; Milgram ve ark., 2004). Davranışsal zenginleştirmenin köpeklerin hipokampusundaki nöron kaybına karşı koruyucu olduğu ve DISHA parametrelerini iyileştirdiği bilinmektedir (Dowling, & Head, 2012). Modifikasyonların; fiziksel egzersiz, sosyal etkileşimler ve bilişsel eğitimi içermesi gerektiği belirtilmiştir

(Romanucci, & Della, Salda, 2015). İkinci grubumuz için uyguladığımız 15 dakika rutin yürüyüşlerin, fiziksel egzersizi ve sosyal etkileşimi; aynı saatlerde mama topu ile beslemenin, sosyal etkileşim ve bilişsel eğitimi karşılamaının CCD skorlarındaki anlamlı azalmada önemli olduğu düşünülmüştür. Çalışmada diyet grubuna göre toplam CCD skorunun anlamlı düşüş göstermesi multifaktöriyel tedavilerin ve çevresel modifikasyonun önemini göstermektedir.

Ek olarak, çalışmadaki 19 hasta yakını tedaviye devam etmek istediklerini belirterek, 7 tanesi devam etmiştir. Kalan hasta yakınları ekonomik açıdan tedaviye devam edememiştir ancak çevresel modifikasyon tekniklerine devam ederek, yaşam alanlarında ek olarak bireysel düzenlemeler önerilmiştir. Bununla birlikte çalışmaya katılan 4 yaşlı köpek yaşadığı aileyi değiştirme travmasından kurtarılmıştır. CCD şiddet derecesi çok artmış, yaşam kalitesi çok azalmış ve progresyonu tedavilere rağmen istenilen düzeyde azaltılamayan geriatric hastalar için ötenazi hasta yakını izniyle bir seçenek olarak görülmektedir. Erken tanı ile hastalığın progresyonunun tedavi ve desteklerle daha olumlu gelişme gösterdiği bilinmektedir. Çalışmada yer alan köpekler bu konuya örnek olarak gösterilebilir. Erken tanı ve bilinçlendirme hem hastanın hayat kalitesini düzelterek, hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya hem de yıllardır birlikte yaşadığı aile bireyleriyle sosyal ilişkilerini düzeltmesi açısından önem taşımaktadır. Yaşlı hasta yakınlarının, genç bireylere göre daha aktif köpeklerle sahip olduğu görülmüştür (Lee ve ark., 2022). Çalışmada, MEMO grubunu seçmek isteyen hasta yakınlarının da çoğunlukla daha yaşlı bireyler olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak, gün boyunca köpeklerine daha çok vakit ayırabilecekleri bir düzenleri olması görülmüştür. Çalışma öncesinde hasta yakınlarına daha önce CCD hastalığı hakkında bilgileri sorulmuştur. Hasta yakınlarından 17 tanesi hastalığı hiç duymadıklarını belirtmiştir. Skorlandırma yapıldıktan sonra belirtilen davranışları farkettiler halde yaşlı olduğu için normal olduğunu veya çözümünün bulunmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Genel yapılan taramada ise dikkat çekici sayıda çok hasta yakınının hastalık anlatıldıktan sonra, köpeklerinin bu şekilde yaşamalarını istedikleri ve özellikle beslenme düzeninin değişmesindeki endişe nedeniyle tedavi önerisi istemedikleri görülmüştür. Hastalığın veteriner hekimler aracılığı ile refah açısından önemi de vurgulanarak mutlaka daha çok bilgilendirme yapılması gerektiği ön plana çıkmıştır.

Bu değerlendirmeler ışığında sunulan bu çalışmada;

- Nörodavranışsal bir hastalık olan CCD ile birlikte bir kez daha davranış biliminin öneminin ortaya çıktığı,
- Bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde %6,5 oranında MCT takviyeli diyet ile birlikte bu çalışma için uygulanan çevresel modifikasyon tekniklerinin hastalığın prognozunu sinerjik etki göstererek DISHAA davranış semptomlarını azalttığı,
- Çevresel modifikasyon tekniklerinin hastalardaki stres düzeyleri ve sosyal ilişkilerle ilgili parametrelere pozitif yönde etki ettiği,
- CCD hastalığının tanısının yapılabilmesi için 7 yaşından büyük köpeklerin rutin sağlık kontrollerine mutlaka CCD tarama skalaları konulması ve 6 ayda bir tekrarlanması gerektiği,
- Hastalığın progresyonunun tedavi ile birlikte önemli derecede yavaşlatılabileceği ve şiddetinin azalabileceği seçeneğinin hasta yakınlarına bildirilmesi gerektiği,
- Hastanın refahını pozitif yönde etkilediği için çevresel modifikasyonların mutlaka hastaların tedavi programlarına semptomlarına göre mutlaka bireysel değerlendirilerek uygulanması gerektiği,
- Hastalığın semptomlarının insan-köpek bağını olumsuz yönde etkileyebileceği görüldüğü için, mutlaka yaşlı köpeklerin davranış değişikliklerinin veteriner hekime bildirilip, CCD ile ilişkili olabileceği bilgilendirmesi yapılarak konuyla ilgili tedavi desteğinin açıklanması gerektiği,
- Anksiyetenin hastalığın önemli bir kısmını oluşturduğu ve stres yönetiminin mutlaka yapılması gerektiği,
- Veteriner hekimlerin ve hasta yakınlarının yaşlanma sırasında ortaya çıkabilecek farklı davranışların normal olmayabileceği, hastalıkla ilişkili olabileceğinin bilgilendirilmesinin artmasının gerektiği,
- Stres parametrelerinin göstergesi olarak davranış değişimlerinin incelenmesinin faydalı bulunduğu sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Adams, B., Chan, A., Callahan, H., & Milgram, N. W. (2000). The canine as a model of human cognitive aging: recent developments. *Progress in Neuro psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 24, 675– 692. DOI: 10.1016/s0278-5846(00)00101-9.
- Aimone, J. B., Li, Y., Lee, S. W., Clemenson, G .D., Deng, W., & Gage, F. H. (2014). Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiology Reviews*, 94, 991-1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014.
- Allen, S. J., Watson, J. J., Shoemark, D. K., Barua, N. U., & Patel, N. K. (2013). GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*, 138, 155–175. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004.
- Attems, J. (2005). Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathologica*, 110(4), 345–359. DOI: 10.1007/s00401-005-1074-9.
- Attems, J., Jellinger, K. A., & Lintner, F. (2005). Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica*, 110(3), 222–231. DOI: 10.1007/s00401-005-1064.
- Araujo, J. A., Baulk, J., & Rivera, C. (2017). The aged dog as natural model of Alzheimer's Disease progression. Springer, 69-86. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6_4.
- Araujo, J. A., Faubert, M. L., Brooks, M. L., Landsberg, G. M., & Lobprise, H. (2012). NOVIFITR (NoviSAMeR) Tablets improve executive function in aged dogs and cats: implications for treatment of cognitive dysfunction syndrome. *The International Journal of Applied Research Veterinary Medicine*, 10(1), 90.
- Araujo, J. A., Greig, N. H., Ingram, D. K., Sandin, J., de Rivera, C., & Milgram, N. W. (2011). Cholinesterase inhibitors improve both memory and complex learning in aged beagle dogs. *Journal of Alzheimer's Diseases*, 26(1), 143–155. DOI: 10.3233/JAD-2011-110005.
- Araujo, J. A., Landsberg, G. M., Milgram, N. W., & Miolo, A. (2008). Improvement of short term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E, and pyridoxine. *Canadian Veterinary Journal*, 49(4), 379–385.
- Araujo, J. A., Nobrega, J. N., Raymond, R., & Milgram, N. W. (2011). Aged dogs demonstrate both increased sensitivity to scopolamine impairment and decreased muscarinic receptor density. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 98(2), 203–209. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.01.005.
- Araujo, J. A., Studzinski, C. M., Head, E., Cotman, C. W., & Milgram, N. W. (2005). Assessment of nutritional interventions for modification of age-associated cognitive decline using a canine model of human aging. *Age*, 27(1), 27–37. DOI: 10.1007/s11357-005-4001.
- Avgerinos, K., Egan, J. M., Mattson, M. P., Kapogiannis, D. (2020). Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Research Reviews*, 58. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101001.
- Azkona, G., García-Belenguer, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M., & Palacio, J. (2009). Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50(2), 87–91. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x.

- Back-Netto, M., Oliveira Junior, A. N., Goldim, M., Mathias, K., Fileti, M. E., Rosa, N....., Petronilho, F. (2018). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain, Behavior and Immunity*, 73, 661-669. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.07.016.
- Bagley, R. S. (2009). Neurophysiology. *Textbook of veterinary internal medicine*. 7 edn. Saunders Elsevier. ISBN 13: 978-1-4160-6593-7.
- Bain, M. J., Hart, B. L., Cliff, K.D., & Ruehl, W. W. (2001). Predicting behavioral changes associated with age- related cognitive impairment in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 218(11), 1792–1795. DOI: 10.2460/javma.2001.218.1792.
- Bartges, J., Boynton, B., Vogt, A. H., Krauter, E., Lambrecht, K., & Thompson, S. (2012). AAHA canine life stage guidelines. *Journal of American Animal Hospital Association*, 48, 1–11. DOI 10.5326/JAAHA-MS-4009.
- Bastiaanssen, T. F. S., Cowan, C. S. M., Claesson, M. J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Making sense of...the microbiome in psychiatry. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22, 37–52. DOI: 10.1093/ijnp/pyy067.
- Beata, C., Beaumont-Graff, E., Diaz, C., Marion, M., Massal, N., Marlios, N...Lefranc, C. (2007). Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, 2, 175-183. DOI: 10.1016/j.jveb.2007.08.001.
- Beata, C., Beaumont-Graff, E., Coll, V., Cordel, J., Marion, M., Massal, N..., Tauzin, J. (2007). Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *Journal of Veterinary Behavior*, 2, 40–46. DOI:10.1016/j.jveb.2007.02.002.
- Bellows, J., Colitz, C. M. H., Daristotle, L., Ingram, D. K., Lepine, A., Marks, S. L., Sanderson, S. L... Zhang, J. (2015). Defining healthy aging in older dogs and differentiating healthy aging from disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246, 77-89. DOI: 10.2460/javma.246.1.77.
- Benzal, A. S., & Rodriguez, A. G. (2016). Recent developments in canine cognitive dysfunction syndrome. *Pet Behaviour Science Open Access Journal*, 47-59. DOI: 10.21071/pbs.v0i1.3996.
- Berk, B. A., Packer, R. M. A., Law, T. H., Wessmann, A., Bathen-Nöthen, A., Jokinen, T. S,..., Volk, H. A. (2021). Medium-chain triglycerides dietary supplement improves cognitive abilities in canine epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*, 114. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107608.
- Blennow, K., Biscetti, L., Eusebi, P., & Parnetti, L. (2016). Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases—from pathophysiology to clinical practice. *Movement Disorders*, 31(6), 836–847. DOI: 10.1002/mds.26656.
- Block, M. L., & Calderon-Garciduenas, L. (2009). Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in Neurosciences*, 32, 506–516. DOI: 10.1016/j.tins.2009.05.009.
- Borghys, H., Jacobs, T., Van Broeck, B., Dillen, L., Dhuyvetter, D., Gijzen, H..., Mercken, M. (2014). Comparison of two different methods for measurement of amyloid- β peptides in cerebrospinal fluid after BACE1 inhibition in a dog model. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(1), 39–48. DOI: 10.3233/JAD-130599.
- Bosch, M. N., Pugliese, M., Gimeno-Bayon, J., Rodriguez, M. J., & Mahy, N. (2012) Dogs with cognitive dysfunction syndrome: a natural model of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(3), 298–314. DOI: 10.2174/156720512800107546.

- Bosch, M. N., Bayon, J. G., Rodriguez, M. J., Pugliese, M., & Mahy, N. (2013). Rapid improvement of canine cognitive dysfunction with immunotherapy designed for Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 10(5), 482–493. DOI: 10.2174/15672050113109990129.
- Braidy, N., Poljak, A., Jayasena, T., Mansour, H., Inestrosa, N. C., & Sachdev, P. S. (2015). Accelerating Alzheimer's research through "natural" animal models. *Current Opinion Psychiatry Journal*, 28, 155–164. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000137.
- Bray, E. E., Raichlen, D. A., Forsyth, K. K., Promislow, D. E. L., Alexander, G. E., Maclean, E.,..., Dog Aging Project Consortium. (2022). Associations between physical activity and cognitive dysfunction in older companion dogs: results from the Dog Aging Project. *GeroScience*, 45, 645–661. DOI: 10.1007/s11357-022-00655-8.
- Calderon-Garciduenas, L., Mora-Tiscareno, A., Ontiveros, E., Gomez-Garza, G., Barragan-Mejia, G., Broadway, J.,..., Engle, R. W. (2008). Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: A pilot study with children and dogs. *Brain and Cognition*, 68, 117–127. DOI: 10.1016/j.bandc.2008.04.008.
- Campbell, S., Trettien, A., & Kozan, B. (2001). A noncomparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. *Veterinary Therapeutics*, 2(1), 24–39.
- Chakrabarti, S., Munshi, S., Banerjee, K., Thakurta, I. G., Sinha, M., & Bagh, M. B. (2011). Mitochondrial dysfunction during brain aging: role of oxidative stress and modulation by antioxidant supplementation. *Aging and Disease*, 2, 242–256.
- Chambers, J. K., Mutsuga, M., Uchida, K., & Nakayama, H. (2011). Characterization of AbpN3 deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. *Amyloid*, 18, 63–71. DOI: 10.3109/13506129.2011.570385.
- Chambers, J. K., Uchida, K., & Nakayama, H. (2012). White matter myelin loss in the brains of aged dogs. *Experimental Gerontology*, 47(3), 263–269. DOI: 10.1016/j.exger.2011.12.003.
- Chapagain, D., Range, F., Heber, L., & Viranyi, Z. (2018). Cognitive aging in dogs. *Gerontology Behavioural Science Section*, 64, 165–171. DOI: 10.1159/000481621.
- Chiam, J. T. W., Dobson, R. J. B., Kiddle, S.J., & Sattlecker, M. (2015). Are blood-based protein biomarkers for Alzheimer's disease also involved in other brain disorders? A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 303–314. DOI: 10.3233/JAD-140816.
- Chritensen, M. B., Langhorn, R., Goddard, A., Andreasen, E. B., Moldal, E., Tvarijonaviciute..., Kjelgaard-Hansen, M. (2013). Canine serum amyloid A (SAA) measured by automated latex agglutination turbidimetry is useful for routine sensitive and specific detection of systemic inflammation in a general clinical setting. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 75(4), 459–466.
- Chun, J. L., Bang, H. T., Ji, S. Y., Jeong, J. Y., Kim, M., Kim, B., Lee, S. D.,..., Kim, K. H. (2019). A simple method to evaluate body condition score to maintain the optimal body weight in dogs. *Journal of Animal Science and Technology*, 61(6), 366–370. DOI: 10.5187/jast.2019.61.6.366.
- Coates, D. J. R., & O'Brien, P. (2009). Brain Disease. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Saunders Elseiver, 639–857.
- Colle, M. A., Hauw, J. J., Crespeau, F., Uchiara, T., Akiyama, H., Pageat, P.,..., Duykaerts, C. (2000). Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with

behavior. *Neurobiology of Aging*, 21(5), 695–704. DOI: 10.1016/s0197-4580(00)00113-5.

- Coppola, C. L., Grandin, T., & Enns, R. M. (2005). Human interaction and cortisol: can human contact reduce stress for shelter dogs? *Physiology & Behavior*, 87, 537-541. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.12.001.
- Cory, J. (2013). Identification and management of cognitive decline in companion animals and the comparisons with Alzheimer disease: A review. *Journal of Veterinary Behavior*, 8, 291–301. DOI: 10.1016/j.jveb.2012.08.001.
- Costa, J. P., Vitorino, R., Silva, G. M., Vogel, C., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2016). A synopsis on aging: theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Research Reviews*, 29: 90–112. DOI: 10.1016/j.arr.2016.06.005.
- Cotman, C. W., Head, E., Muggenburg, B. A., Zicker, S., & Milgram, N. W. (2002). Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 809–818. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00073-8.
- Cummings, B. J., Su, J. H., Cotman, C. W., White, R., & Russell, M. J. (1993). Beta-amyloid accumulation in aged canine brain: a model of early plaque formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 14, 547–560. DOI: 10.1016/0197-4580(93)90038-d.
- Cummings, B. J., & Cotman, C. W. (1995). Image analysis of beta-amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. *The Lancet*, 346, 1524–1528. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92053-6.
- Cummings, B. J., Head, E., Afagh, A. J., Milgram, N. W., & Cotman, C. W. (1996). Beta-amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. *Neurobiology of Learning and Memory*, 66(1), 11–23. DOI: 10.1006/nlme.1996.0039.
- Davis, P. R., & Head, E. (2014). Prevention approaches in a preclinical canine model of Alzheimer's disease: benefits and challenges. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 47. DOI: 10.3389/fphar.2014.00047.
- Davis, P. R., Giannini, G., Rudolph, K., Calloway, N. Royer, C. M., Beckett, T. L., ..., Head, E. (2016). A β vaccination in combination with behavioral enrichment in aged beagles: effects on cognition, A β and microhemorrhages. *Neurobiology of Aging*, 49, 86-99. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.007.
- De-Paula, V., Forlenza, A. S., & Forlenza, O. V. (2018). Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, 136, 29–34. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.07.007.
- Deane, R., & Zlokovic, B. V. (2007). Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 191–197. DOI: 10.2174/156720507780362245.
- Denenberg, S., & Landsberg, G. (2017). Current pharmacological and non-pharmacological approaches for therapy of feline and canine dementia. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*. Springer Elseiver, Switzerland, 129-141. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6_8.
- Denenberg, S., Liebel, F. X., & Rose, J. (2017). Behavioural and medical differentials of cognitive decline and dementia in dogs and cats. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*. Springer, Switzerland, 13-58. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6_2.
- Dewey, C. W., Brunke, M. W., & Sakovitch, K. (2022). Transcranial photobiomodulation (laser) therapy for cognitive impairment: A review of molecular mechanisms and

potential application to canine cognitive dysfunction (CCD). *Open Veterinary Journal*, 12, 256-263. DOI: 10.5455/OVJ.2022.v12.i2.14.

- Dewey, C. W., & Rishniw, M. (2021). Periodontal disease is associated with cognitive dysfunction in aging dogs: A blinded prospective comparison of visual periodontal and cognitive questionnaire scores. *Open Veterinary Journal*, 11, 210-216. DOI: 10.5455/OVJ.2021.v11.i2.4.
- Dewey, C. W., Rishniw, M., Johnson, P. J., Davies, E.S., Sackman, J. J., & O'Donnell, M. (2019). Presumptive spontaneous brain microhemorrhages in geriatric dogs: a comparative retrospective MRI study of dogs with and without evidence of canine cognitive dysfunction. *PeerJ*, DOI: 10.7287/peerj.preprints.27868v1.
- Dewey, C. W., Rishniw, M., Platt, S., Robinson, K., Sackman, J., & O'Donnell, B.S. (2020). Canine cognitive dysfunction (CCD) patients have reduced total hippocampal volume compared with aging control dogs: a comparative MRI study. *Plos One*, DOI: 10.1101/2020.01.27.920918.
- Dröge, W. (2002) . Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47–95. DOI: 10.1152/physrev.00018.2001.
- Dodart, J. C., Mathis, C., Bales, K. R., & Paul, S. M. (2002). Does my mouse have Alzheimer's disease? *Genes, Brain and Behavior*, 1, 142–155. DOI: 10.1034/j.1601-183x.2002.10302.x.
- Doi, T., Verghese, J., Shimada, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R..., Suzuki, T. (2015). Motoric cognitive risk syndrome: prevalence and risk factors in japanese seniors. *Journal of American Medical Directors Association*, 16, 21-25. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.09.003.
- Dowling, A.L., & Head, E. (2012). Antioxidants in the canine model of human aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1822(5), 685–689. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.09.020.
- Du, A. T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Jagust, W. J., Kramer, J. H., Reed, B. R..., Weiner, M. W. (2006). Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of Aging*, 27(5), 733–740. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.021.
- Early, B., & O'riordan, E. G. (2006). Effects on transporting bulls at different space allowance on physiological, haematological and immunological responses to 12-h journey by road. *Irish Journal of Agricultural and Food Research*, 45, 39–50.
- Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 185, 23-27. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.04.009.
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., Hedhammar, A., & Olson, P. (2005) Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: II. Breed-specific age and survival patterns and relative risk for causes of death. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 46(3), 121–136. DOI: 10.1186/1751-0147-46-105.
- Eleonora, A., Carlo, C., Angelo, G., & Chiara, M. (2016). Behavioural signs and neurological disorders in dogs and cats. *Mathews Journal of Veterinary Science*, 1(1), 001.
- Epstein M, Kuehn N. F, Landsberg G., Lascelles, B. D., Marks, S. L..., Tuzio, H. (2005). AAHA senior care guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41, 81–91. DOI: 10.5326/0410081.
- Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2009). *Textbook of veterinary internal medicine*. 7 edn. Saunders Elsevier. ISBN 13: 978-1-4160-6593-7.

- Ezekiel, F., Chao, L., Kornak, J., Du, A. T., Cardenas, V., Truran, D...., Weiner, M. (2004). Comparisons between global and focal brain atrophy rates in normal aging and Alzheimer disease: boundary shift integral versus tracing of the entorhinal cortex and hippocampus. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 18(4), 196.
- Fahnestock, M., Marchese, M., Head, E., Pop, V., Michalski, B., Milgram, W. N...., Cotman, C. W. (2012). BDNF increases with behavioral enrichment and an antioxidant diet in the aged dog. *Neurobiology of Aging*, 33, 546-554. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.019.
- Fast, R., Schütt, T., Toft, N., Møller, A., & Berendt, M. (2013). An observational study with long-term follow- Up of canine cognitive dysfunction: clinical characteristics, survival, and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 822–829. DOI :10.1111/jvim.12109.
- Fazio, F., Casella, S., Giannetto, C., Giudice., & Piccione, G. (2015). Characterization of acute phase proteins and oxidative stress response to road transportation in the dog. *J-Stage Experimental Animals*, 64(1), 19-24. DOI: 10.1538/expanim.14-0032.
- Fick, L. J., Fick, G. H., Li, Z., Cao, E., Bao, B., Heffelfinger..., Riabowol, K. (2012). Telomere length correlates with life span of dog breeds. *Cell Reports*, 2(6), 1530-1536. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.11.021.
- Fortney, W. D. (2012). Implementing a successful senior/geriatric health care program for veterinarians, veterinary technicians, and office managers. *Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice*, 42(4), 823–834. DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.04.011.
- Freeman, L. (2013). Optimal Nutrition for Senior Pets. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 1-3.
- Fukumoto, H., Asami-Odaka, A., Suzuki, N., & Iwatsubo, T. (1996). Association of A beta 40-positive senile plaques with microglial cells in the brains of patients with Alzheimer's disease and in nondemented aged individuals. *Neurodegeneration*, 5(1), 13–7. DOI: 10.1006/neur.1996.0002.
- Galis, F., Van Der Sluijs, I., Van Dooren, T. J. M., Metz, J. A. J., & Nussbaumer, M. (2007). Do large dogs die young? *JEZ-B Molecular and Developmental Evolution*, 308B(2), 119–126. DOI: 10.1002/jez.b.21116.
- Galley, H. F. (2011). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, 107(1), 57-64. DOI: 10.1093/bja/aer093.
- Galley, H. F., 2010. Bench-to-bedside review: targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Critical Care*, 14(4), 230. DOI: 10.1186/cc9098.
- Garasi, L., & Lowrie, M. (2013). The neurological examination. *British Small Animal Association*, 1-24.
- Garvey, M., Stella, J., & Croney, C. (2016). Implementing environmental enrichment for dogs. *Purdue Extension Expert Reviewed*, 13, 1-3.
- Greer, K. A., Canterberry, S. C., & Murphy, K. E. (2007). Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog. *Research in Veterinary Science*, 82(2), 208–214. DOI: 10.1016/j.rvsc.2006.06.005.
- Gold, B. T., Johnson, N. F., Powell, D. K., & Smith, C. D. (2012). White matter integrity and vulnerability to Alzheimer's disease: preliminary findings and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1822(3), 416–422. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.07.009.

- Golini, L., Colangeli, R., Tranquillo, V., & Mariscoli, M. (2009). Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in a sample of aging dogs. *Journal of Veterinary Behavior Clinical Applications and Research*, 4, 25–30. DOI: 10.1016/j.jveb.2008.09.033.
- Gómez-Pinedo, U., Villar-Quiles, R. N., Galán, L., Matías-Guiu, J. A., Benito- Martín, M. S., Guerrero-Sola, A..., Matias-Guiu, J. (2016). Immununochemical markers of the amyloid cascade in the hippocampus in motor neuron diseases. *Frontiers in Neurology*, 7, 195. DOI: 10.3389/fneur.2016.00195.
- Gonzalez- Martinez, A., Rosado, B., Pesini, P., Saurez, M. L., Santamarina, G., Garcia-Belenguer, S....Sarasa, M. (2011). Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 46, 590-596. DOI: 10.1016/j.exger.2011.02.013.
- Gonzalez-Soriano, J., Garcia, P. M., Contreras-Rodriguez, J., Martinez-Sainz, P., & Rodriguez-Veiga, E. (2001). Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 183(3), 283–291. DOI: 10.1016/S0940-9602(01)80236-3.
- Gould, E. (1999). Serotonin and Hippocampal Neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 21 (2), 46-51. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00045-7.
- Grobman, M., Outi, H., Rindt, H., & Reiner, C. (2017). Serum thymidine kinase 1, canine-c-reactive protein, haptoglobin, and vitamin d concentrations in dogs with immune-mediated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and polyarthropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31, 1430-1440. DOI: 10.1111/jvim.14787.
- Gunn-Moore, D., Moffat, K., Christie, L. A., & Head, E. (2007). Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *Journal of Small Animal Practice*, 48(10), 546–553. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2007.00386.x.
- Gülersoy, E., İyigün, S. S., & Güzelbektaş, H. (2022). Assessment of hematochemical parameters and canine cognitive dysfunction rating scale in healthy senior and geriatric dogs. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University*, 19(2), 83-93. DOI: 10.32707/ercivet.1142535.
- Haass, C., & Selkoe, D. J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(2), 101–112.
- Habiger, T. F., Flo, E., Achterberg, W. P., & Husebo, B. S. (2016). The interactive relationship between pain, psychosis, and agitation in people with dementia: results from a cluster-randomised clinical trial. *Behavioural Neurology*, 16. DOI: 10.1155/2016/7036415.
- Hadley, K. B., Bauer, J., & Milgram, N. W. (2017). The oil-rich alga *Schizochytrium* sp. as a dietary source of docosahexaenoic acid improves shape discrimination learning associated with visual processing in a canine model of senescence. *Prostaglandins, Leukotrienes Essential Fatty Acids*, 118, 10–18. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.01.011.
- Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: diagnosis and treatment. *Journal of Alzheimers Disease*, 57, 645–665. DOI: 10.3233/JAD-160907.
- Harman, D. (1981). The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 78(11), 7124–7128. DOI: 10.1073/pnas.78.11.7124.
- Harman, D. (1991). The aging process: major risk factor for disease and death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 88, 5360–5363. DOI: 10.1073/pnas.88.12.5360.

- Hart, B. L. (2001). Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(1), 51–56. DOI: 10.2460/javma.2001.219.51.
- Head, E. (2007). Combining an antioxidant-fortified diet with behavioral enrichment leads to cognitive improvement and reduced brain pathology in aging canines. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1114, 398–406. DOI: 10.1196/annals.1396.004.
- Head, E. (2013). A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832(9), 1384–1389. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.03.016.
- Head, E., Callahan, H., Muggenburg, B. A., Cotman, C. W., & Milgram, N. W. (1998). Visual-discrimination learning ability and β -amyloid accumulation in the dog. *Neurobiology of Aging*, 19(5), 415–425. DOI: 10.1016/s0197-4580(98)00084-0.
- Head, E., Liu, J., Hagen, T. M., Muuggenburg, B. A., Milgram, N. W., Ames, B. N..., Cotman, C. W. (2002). Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *Journal of Neurochemistry*, 82, 375–81. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00969.x.
- Head, E., McCleary, R., Hahn, F. F., Milgram, N. W., & Cotman, C. W. (2000). Region-specific age at onset of β -amyloid in dogs. *Neurobiology of Aging*, 21(1), 89–96. DOI: 10.1016/s0197-4580(00)00093-2.
- Head, E., Nukala, V. N., Fenoglio, K. A., Muggenburg, B. A., Cotman, C. W., & Sullivan, P.G. (2009). Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a canine model of human aging. *Experimental Neurology*, 220(1), 171–176. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.014.
- Head, E., Pop, V., Sarsoza, F., Kaye, R., Beckett, T. L., Studzinski, C. M.... Murphy, M. P. (2010). Amyloid- β peptide and oligomers in the brain and cerebrospinal fluid of aged canines. *Journal of Alzheimer's Diseases*, 20(2), 637–646. DOI: 10.3233/JAD-2010-1397.
- Head, E., Rofina, J., & Zicker, S. (2008). Oxidative stress, aging, and central nervous system disease in the canine model of human brain aging. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 38, 167–178. DOI: 10.1016/j.cvsm.2007.10.002.
- Heath, S. E., Barabas, S., & Craze, P. G. (2007). Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction-A clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science*, 105, 284–296. DOI: 10.1016/j.applanim.2006.11.008.
- Henderson, S. T. (2004). High carbohydrate diets and Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 62(5), 689–700. DOI: 10.1016/j.mehy.2003.11.028.
- Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseon, F., Feinstein, D. L...., Krummer, M. P. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E., & Robertson, S. A. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Hospital Association*, 43(5), 235–48. DOI: 10.5326/0430235.
- Herzig, M. C., Nostrand, W. E., & Jucker, M. (2006). Mechanism of cerebral β -amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathology*, 16(1), 40–54. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2006.tb00560.x.
- Hwang, I. K., Yoo, K. Y., Li, H., Choi, J. H., Kwon, Y. G., Ahn, Y..., Won, M. H. (2007). Differences in doublecortin immunoreactivity and protein levels in the hippocampal

dentate gyrus between adult and aged dogs. *Neurochemical Research*, 32(9), 1604–1609. DOI: 10.1007/s11064-007-9366-1.

- Insua, D., Corredoir, A., Gonzalez-Martinez, A., Soares, M. L., Santamarina, G., Sarasa, M....Pesini, P. (2012). Expression of p75^{ntr}, a marker for basal forebrain cholinergic neurons, in young and aged dogs with or without cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28, 291-296. DOI: 10.3233/JAD-2011-110905.
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(7); 1490–1505. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.01.001.
- Johanson, C. E., Duncan, J. A., Klinge, P. M., Brinker, T., Stopa, E. G., & Silverberg, G. D. (2008). Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Research*, 14(5), 10. DOI: 10.1186/1743-8454-5-10.
- Johnstone, E. M., Chaney, M. O., Norris, F. H., Pascual, R., & Little, S. P. (1991). Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. *Molecular Brain Research*, 10(4), 299–305. DOI: 10.1016/0169-328x(91)90088-f.
- Kaptan, Z., & Üzü, G. (2016). Erişkin hipokampal nörogenezin öğrenme ve hafıza fonksiyonlarındaki rolü. *Turk Journal Neurology*, 22, 149-155. DOI: 10.4274/tnd.68889.
- Katina, S., Farbakova, J., Madari, A., Novak, M., & Zilka, N. (2016). Risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Slovakia. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58, 17.
- Kelly, S. C., He, B., Perez, S. E., Ginsberg, S. D., Mufson, E. J., & Counts, S. E. (2017). Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 5, 8. DOI: 10.1186/s40478-017-0411-2.
- Kiatipattanasakul, W., Nakamura, S., Hossain, M. M., Nakayama, H., Uchino, T., Shumiya, S..., Doi, K. (1996). *Apoptosis in the aged dog brain*, Acta. Neuropathologica, 92(3), 242–248. DOI: 10.1007/s004010050514.
- Kimotsuki, T., Nagaoka, T., Yasuda, M., Tamahara, S., Matsuki, N., & Ono, K. (2005). Changes of magnetic resonance imaging on the brain in beagle dogs with aging. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67(10):961–967. DOI: 10.1292/jvms.67.961.
- Kobatake, Y., Sakai, H., Tsukui, T., Yamato, O., Kohyama, M., Sasaki, J..., Kamishina, H. (2016). Localization of a mutant SOD1 protein in E40K-heterozygous dogs: implications for non-cell-autonomous pathogenesis of degenerative myelopathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 15(372), 369–378. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.034.
- Kogan, L. R., Schoenfeld-Tacher, R., & Simon, A. A. (2012). Behavioral effects of auditory stimulation on kennel dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, 7(5), 268-275. DOI: 10.1016/j.jveb.2011.11.002.
- Kong, Y., Trabucco, S. E., & Zhang, H. (2014). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and the mitochondria theory of aging. *Interdisciplinary Topics Gerontology and Geriatrics*, 39, 86–107. DOI: 10.1159/000358901.
- Kovacech, B., Zilkova, M., Hanes, J., & Skrabana, R. (2017). Proteomic approaches for diagnostics of canine and feline dementia. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*. Springer. 113-127. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6_7.
- Krug, F. D. M., Tillmann, M. T., Bravo, M., Pinero, C., Capella, S. O., Costa, A. L...Nobre, M.O. (2019). Evaluation of cognitive dysfunction syndrome in dogs using an

observational questionnaire. *Semina: Ciencias Agrarias*, 40(5), 2235-2246. DOI: 10.5433/1679-0359.2019v40n5Supl1p2235.

- Laflamme, D. P. (2012). Nutritional care for aging cats and dogs. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42, 769-791. DOI: 10.1016/J.CVSM.2004.12.011.
- Landsberg, G., & Araujo, J. A. (2005). Behavior problems in geriatric pets. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(3), 675-698. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.12.008.
- Landsberg, G., & Denenberg, S. (2009). Behaviour problems in the senior pet. *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine*, BSAVA, Gloucester, 127-135. DOI: 10.22233/9781905319879.12.
- Landsberg, G., DePorter, T., & Araujo, J. A. (2011). Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(3), 565-590. DOI: 10.1016/j.cvsm.2011.03.017.
- Landsberg, G., Hunthausen W., & Ackerman, L. (2000). The effects of aging on the behaviour of senior pets, *Handbook of Behaviour Problems of the Dog and Cat*. Saunders. Edinburgh.
- Landsberg, G., Hunthausen, W., & Ackerman, L. (2013). Appendix drug dosages. in behaviour problems of the dog and cat. China Saunders Elsevier, 415-422.
- Landsberg, G., Madari, A., & Zilka, N. (2017). Canine and feline dementia molecular basis, diagnostics and therapy. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*, Springer, Switzerland. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6.
- Landsberg, G., & Malamed, R. (2017). Clinical picture of canine and feline cognitive impairment. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*, Springer, Switzerland. 1-6. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6.
- Landsberg, G., Nichol, J., & Araujo, J. A. (2012). Cognitive dysfunction syndrome a disease of canine and feline brain aging. *Veterinary clinics of North Small Animal Practice*, 42(4): 749-768. DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.04.003.
- Larsen, J. A., & Farcas, A. (2014). Nutrition of aging dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44(4), 741-759. DOI: 10.1016/j.cvsm.2014.03.003.
- Larson, B. T., Lawler, D. F., Spitznagel, E. L., & Kealy, R. D. (2003). Improved glucose tolerance with lifetime diet restriction favorably affects disease and survival in dogs. *Journal of Nutrition*, 133(9), 2887-2892. DOI: 10.1093/jn/133.9.2887.
- Le Brech, S., Amat, M, Temple, D., & Manteca, X. (2021). Two feasible methods to detect cognitive impairment in aged dogs. European Veterinary Congress Behavioural Medicine and Animal Welfare 2021. Purina Institute.
- Lee, H., Collins, D., Creevy, K. E., Promislow, D. E. L., & Dog Aging Project Consortium. (2022). Age and physical activity levels in companion dogs: Results from the Dog Aging Project. *The journals of gerontology: Series A biological sciences and medical sciences*, 77 (10), 1986-1993. DOI: 10.1093/gerona/glac099.
- Leeuw, F. E., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2004). White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 62 (2), 310-312. DOI: 10.1212/01.wnl.0000103289.03648.ad.
- Lesné, S., Koh, M. T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C. G., Yang, A..., Ashe, K. H. (2006). A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 440(7082), 352-357. DOI: 10.1038/nature04533.

- Liu, H. L., Zhao, G., Cai, K., & Zhao, H. H. (2011). Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. *Behavioural Brain Research*, 218(2), 308–314. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.12.030.
- Luescher, A. U. (2003). Diagnosis and management of compulsive disorders in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(2), 253–267. DOI: 10.1053/j.ctsap.2004.10.005.
- London, E. D., Ohata, M., Takei, H., French, A. W., & Rapoport, S. I. (1983) Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. *Neurobiology of Aging*, 4(2), 121–126. DOI: 10.1016/0197-4580(83)90035-0.
- Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weissova, T..., Zilka, N. (2015). Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Applied Animal Behavior Science*, 171, 138–145. DOI: 10.1016/j.applanim.2015.08.034.
- Madari, A., Farbakova, J., & Zilka, N. (2017). Preventive and risk factors of canine dementia. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*. Springer, 145-154. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6.
- Madari, A., Novak, P., & Zilka, N. (2017). Phenotypic variability and clinical staging of canine dementia. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*. Springer, 59-68. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6_3.
- Malek- Ahmadi, M., Davis K., Belden, C., Laizure, B., Jacobsan, S., Yaari, R..., Sabbagh, M. N. (2012). Validation and diagnostic accuracy of the Alzheimer's questionnaire. *Age and Ageing*, 41, 369-399. DOI: 10.1093/ageing/afs008.
- Manteca, X. (2011). Nutrition and behavior in senior dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26, 33–36. DOI: 10.1053/j.tcam.2011.01.003.
- Mariotti, V. M, Landucci, M., Lippi, I..., Heath, S. (2009). Epidemiological study of behavioural disorders in elderly dogs. *Proceedings seventh international meeting of veterinary behaviour medicine*, ESVCE, 241–243.
- Martin, A., Cherubini, A., Andres-Lacueva, C., Paniagua, M., & Joseph, J. (2002). Effects of fruits and vegetables on levels of vitamins E and C in the brain and their association with cognitive performance. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 6(6), 392–404.
- Martinez, A. G. (2019). Behavioural modification in ageing dogs. Southern European Veterinary Conference, 1-3.
- May, K. A., & Laflamme, D. P. (2019). Nutrition and the aging brain of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 255, 1245-1254. DOI: 10.2460/javma.255.11.1245.
- McGowan, R. T. S. (2016). Oiling the brain or cultivating the gut: impact of diet on anxious behaviors in dogs, in Proceedings. Nestlé Purina Companion Animal Nutrition Summit, 91–97.
- Metzger, F. L. (2005). Senior and geriatric care programs for veterinarians. *Veterinary Clinics Small Anim Practice*. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35, 743–753. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.12.005.
- Meyer, S., Meyer, O., & Kressig, R. W. (2010). Drug-induced delirium. *Therapeutische Umschau*, 67(2), 79-83. DOI: 10.1024/0040-5930/a000015.

- Mihevc, S. P., & Majdic, G. (2019). Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease? *Journal Frontiers in Neuroscience*, 13, 604. DOI: 10.3389/fnins.2019.00604.
- Mihevc, S. P., Pipan, M. Z., Strbenc, M., Rogelj, B., & Majdic, G. (2020). Nitrosative stress in frontal cortex from dogs with canine cognitive dysfunction. *Journal Frontiers in Veterinary Science*, 7. DOI: 10.3389/fvets.2020.573155.
- Migliore, L., & Coppede, F. (2009). Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research*, 674, 73–84. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.013.
- Milgram, N. W., Head, E., Weiner, E., & Thomas, E. (1994). Cognitive functions and aging in the dog: acquisition of nonspatial visual tasks. *Behavioral Neuroscience*, 108 (1), 57-68. DOI: 10.1037//0735-7044.108.1.57.
- Milgram, N. W. (2003). Cognitive experience and its effect on age-dependent cognitive decline in beagle dogs. *Neurochemical Research*, 28(11), 1677–1682. DOI: 10.1023/a:1026009005108.
- Milgram, N. W., Head, E., Zicker, S. C., Ikeda-Douglas, C., Murphey, H., Muggenberg, B. A...., Cotman, C. W. (2004). Long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces age-dependent impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Experimental Gerontology*, 39(5), 753–765. DOI: 10.1016/j.exger.2004.01.007.
- Milgram, N. W., Head, E., Zicker, S.C., Ikeda-Douglas, C. J., Murphey, H., Muggenberg, B...., Cotman, C. W. (2005). Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 77-90. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.014.
- Milgram, N. W., Landsberg, G., Merrick, D., & Underwood, M. Y. (2015). A novel mechanism for cognitive enhancement in aged dogs with the use of a calcium-buffering protein. *Journal of Veterinary Behavior*, 10(3), 217–222. DOI: 10.1016/j.jveb.2015.02.003.
- Mondino, A., Gutierrez, M., Gonzalez, C., Mateos, D., Torterolo, P., Olby, N...., Delucchi, L. (2022). Electroencephalographic Signatures of dogs with presumptive of Canine Cognitive Dysfunction. *Research in Veterinary Science*, 150, 36-43. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.06.024.
- Mongillo, P., Araujo, J. A., Pitteri, E., Carnier, P., Adamelli, S., Regolin, L...., Marinelli, L. (2013). Spatial reversal learning is impaired by age in pet dogs. *Age*, 35(6), 2273-2282. DOI: 10.1007/s11357-013-9524-0.
- Montero-Odasso, M., Oteng-Amoako, A., Speechley, M., Gopaul, K., Beauchet, O., Annweiler, C...., Muir- Hunter, S. W. (2014). The motor signature of mild cognitive impairment: results from the gait and brain study. *The Journal of Gerontology*, 69(11), 1415–1421. DOI: 10.1093/gerona/glu155.
- Mood, M. A., Rafie, S. M., Masouleh, M. N., & Aldavood, S. J. (2018). Prevalence and risk factors of “cognitive dysfunction syndrome” in geriatric dogs in Tehran. *Journal of Veterinary Behavior*, 26, 61-63. DOI: 10.1016/j.jveb.2018.05.005.
- Moore, A. R., & O'Keeffe, S. T. (1999). Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs & Aging*, 15(1), 15-28. DOI: 10.2165/00002512-199915010-00002.
- Moses, L. (2020). Geriatric behaviour changes: is it pain or dementia? International Society of Feline Medicine Congress, 1-4.

- Mrak, R. E., & Griffin, W. S. (2001). Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 22(6), 903–8. DOI: 10.1016/s0197-4580(01)00287-1.
- Munch, G., Gasic-Milenkovic, J., Dukic-Stefanovic, S., Kuhla, B., Heinrich, K., Riederer..., Sajithlal, G. (2003). Microglial activation induces cell death, inhibits neurite outgrowth and causes neurite retraction of differentiated neuroblastoma cells. *Experimental Brain Research*, 150(1), 1–8. DOI: 10.1007/s00221-003-1389-5.
- Murata, H. (2006). Stress and acute phase protein response: An inconspicuous but essential linkage. *The Veterinary Journal*, 173(3), 473-474. DOI: 10.1016/j.tvjl.2006.05.008.
- Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 168(1), 28–40. DOI: 10.1016/S1090-0233(03)00119-9.
- Nakamae, S., Kobatake, Y., Suzuki, R., Tsukui, T., Kato, S., Yamato, O...., Kamishina, H. (2015). Accumulation and aggregate formation of mutant superoxide dismutase 1 in canine degenerative myelopathy. *Journal of Neuroscience*, 10(303), 229–240. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.066.
- Neff, M. W., & Rine, J. (2006). A fetching model organism. *Cell*, 124(2), 229–231. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.008.
- Neilson, J. C., Hart, B. L., Cliff, K. D., & Ruehl, W.W. (2001). Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 218(11), 1787–1791. DOI: 10.2460/javma.2001.218.1787.
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). *Small animal internal medicine*. Elseiver, 6th edition.
- Nichol, J., & Head, E. (2017) Brain aging in the dog. *Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*. Springer, 93-100. DOI: 10.1007/978-3-319-53219-6_5.
- Netto, M. B., Junior, A. N. O, Goldim, M., Mathias, K., Fileti, M. E., Rosa, N....., Petronilho, F. (2018). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. *Brain, Behavior and Immunity*, 73, 661-669. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.07.016.
- O'Bryant, S. E., Waring, S. C., Hobson, V., Hall, J. R., Moore, C. B., Bottiglieri, T...., Diaz-Arrasita, R. (2010). Decreased C-reactive protein levels in Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(1), 49-53. DOI: 10.1177/0891988709351832.
- Opil, W. O., Joshi, G., Head, E., Milgram, N. W., Muggenburg, B.. A, Klein, J. B...., Butterfield, D. A. (2008). Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 29(1), 51–70. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.012.
- Orlando, J. M. (2018). Behavioral nutraceuticals and diets. *Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice*, 48(3), 473–495. DOI: 10.1016/j.cvsm.2017.12.012. Epub 2018 Feb 9.
- Osella, M. C., Re, G., Odore, R., Girardi, C., Badino, P., Barbero, R...., Bergamasco, L. (2007). Canine cognitive dysfunction syndrome: prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Applied Animal Behavior Science*, 105(4), 297–310. DOI: 10.1016/j.applanim.2006.11.007.

- Overall, K. L. (2005). Mental Illness in animals. *Well-being animals*. ISU Press, Ames IA, 127-143.
- Ozawa, M., Chambers, J. K., Uchida, K., & Nakayama, H. (2016). The relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78(6), 997–1006. DOI: 10.1292/jvms.15-0624.
- Ozawa, M., Inoue, M., Uchida, K., Chambers, J. K., Takeuch, Y., & Nakayama, H. (2019). Physical signs of canine cognitive dysfunction. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81(12), 113-8657. DOI: 10.1292/jvms.19-0458.
- Packer, R. M. A, McGreevy, P. D., Salvin, H. E., Valenzuela, M. J., Chaplin, C. M., & Volk, H. A. (2018). Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *Plos One*, 13(2), 1-20. DOI: 10.1371/journal.pone.0192182.
- Page, K. A., Williamson, A., Yu, N., McNay, E. C., Dzuria, J., McCrimmon, R. J..., Sherwin, R.S. (2009). Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia. *Diabetes*, 58, 1237–1244. DOI: 10.2337/db08-1557.
- Pan, Y. (2011). Enhancing brain functions in senior dogs: a new nutritional approach. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(1), 10–16. DOI: 10.1053/j.tcam.2011.01.002.
- Pan, Y., Araujo, J. A., Burrows, J., Rivera, C., Gore, A., Bhatnagar, S..., Milgram, N. W. (2013). Cognitive enhancement in middle-aged and old cats with dietary supplementation with a nutrient blend containing fish oil, B vitamins, antioxidants and arginine. *British Journal of Nutrition*, 110(1), 40–49. DOI: 10.1017/S0007114512004771.
- Pan, Y., Landsberg, G., Mougeot, Kelly, S., Xu, H., Bhatnagar, S..., Milgram, N. W. (2018). Efficacy of a therapeutic diet on dogs with signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS): a prospective double blinded placebo controlled clinical study. *Frontiers in Nutrition*, 12(5), 127. DOI: 10.3389/fnut.2018.00127.
- Pan, Y., Larson, B., Araujo, J. A., Lau, W., Rivera, C., Santana, R..., Milgram, N. W. (2010). Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *British Journal of Nutrition*, 103(12), 1746–1754. DOI: 10.1017/S0007114510000097.
- Panek, W. K., Murdoch, D. M., Gruen, M.E., Mowat, F. M, Marek, R. D., & Olby, N. J. (2020). Plasma amyloid beta concentrations in aged and cognitively impaired pet dogs. *Molecular Neurobiology*, 58, 483-489. DOI: 10.1007/s12035-020-02140-9.
- Papaioannou, N., Tooten, P. C., van Ederen, A. M., Bohl, J. R., Tsangaris, T..., Gruys, E. (2001). Immunohistochemical investigation of the brain of aged dogs. I. Detection of neurofibrillary tangles and of 4-hydroxynonenal protein, an oxidative damage product, in senile plaques. *Amyloid*, 8(1), 11–21. DOI: 10.3109/13506120108993810.
- Phochantachinda, S., Chantong, B., Reamtong, O., & Chatchaisak, D. (2021). Change in the plasma proteome associated with canine cognitive dysfunction syndrome (CCDS) in Thailand. *BMC Veterinary Research*, 17, 60. <https://orcid.org/0000-0001-7236-790X>.
- Pekcec, A., Baumgärtner, W., Bankstahl, J. P., Stein, V. M., & Potschka, H. (2008). Effect of aging on neurogenesis in the canine brain. *Aging Cell*, 7(3), 368–374. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00392.x.
- Piotti, P., Szabo, D., Bogнар, Z., Egerer, A., Hulsbosch, P., Carson, R. S..., Kubinyi, E. (2018). Effect of age discrimination learning, reversal learning, and cognitive bias in family dogs. *Learning & Behavior*, 46, 537-553. DOI: 10.3758/s13420-018-0357-7.

- Pipan, M. Z., Mihevc, S. P., Strbenc, M., Kosak, U., Ilıc, I. G., Trontelj, J..., Majdic, G. (2021). Treatment of canine cognitive dysfunction with novel butyrylcholinesterase inhibitor. *Nature*, 11, 18098. DOI: 10.1038/s41598-021-97404-2.
- Pradhan, H., Mehta, H.K., Roy, K., Tiwari, A., Sharma, S., & Virendra, A. (2020). Electroencephalogram (EEG) and its interpretation in dogs. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8(4): 1627-1631.
- Pugliese, M., Geloso, M. C., Carrasco, J. L., Mascort, J., Michetti, F., & Mahy, N. (2006). Canine cognitive deficit correlates with diffuse plaque maturation and S100 β (–) astrogliosis but not with insulin cerebrospinal fluid level. *Acta Neuropathology*, 111(6), 519–528. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.12.090.
- Qian, Z. M., & Ke, Y. (2014). Huperzine A: is it an effective disease-modifying drug for Alzheimer's disease? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 216. DOI:10.3389/fnagi.2014.00216.
- Quanes, S., & Popp, J. (2019). High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 43. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00043.
- Rapoport, S. I., London, E. D., & Takei, H. (1982). Brain metabolism and blood flow during development and aging of the Fischer- 344 rat. *Experimental Brain Research*, 5, 86–101. DOI: 10.1007/978-3-642-68507-1_12.
- Rasmussen, L. S., O'Brien, J. T., Silverstein, J. H., Johnson, T. W., Siersma, V. D., Canet, J..., Moller, T. (2005). Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49, 1225–1231. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2005.00791.x.
- Reme, C. A., Dramard, V., Kern, L., Hofmans, J., Halsberghe, C., & Mombiela, D. V. (2008). Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Research in Applied Veterinary Medicine*, 9(2), 69–82.
- Reynolds, A., Laurie, C., Lee Mosley, R., & Gendelman, H. E. (2007). Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *International Review of Neurobiology*, 82, 297-325. DOI: 10.1016/S0074-7742(07)82016-2.
- Robertson, S., & Stegall, P. (2015). Assessing for Chronic Pain in Dogs and Cats. World Small Animal Veterinary Association, 1-3.
- Robinson, N. G., & Shaver, S. L. (2008). Canine chronic pain scale. *Pfizer Animal Health*. Colorado State University Veterinary Medical Center. 1.
- Rodrigues, L. L., Mesquita, L. P., Costa, R. C., Gomes, R. G., Bührer, D. A...Maiorka, P.C. (2018). Multiple infarcts and hemorrhages in the central nervous system of a dog with cerebral amyloid angiopathy: a case report. *BMC Veterinary Research*, 14, 370. DOI: 10.1186/s12917-018-1700-0.
- Rodríguez-Suárez, E., Siwy, J., Zürgb, P., & Mischak, H. (2014.) Urine as a source for clinical proteome analysis: from discovery to clinical application. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1844(5), 884–898. DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.06.016.
- Roerig, A., Carlson, R., Tipold, A., & Stein, V.M. (2013). Cerebrospinal fluid tau protein as a biomarker for severity of spinal cord injury in dogs with intervertebral disc herniation. *The Veterinary Journal*, 197(2), 253–258. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.02.005.

- Rofina, J. E., Singh, K., Skoumalova-Vesela, A., Ederen, A. M., Asten, A. J., & Gruys, E. (2004). Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. *Amyloid*, 11(2), 90–100. DOI: 10.1080/13506120412331285779.
- Rofina, J. E., Van Ederen, A. M., Toussaint, M. J. M., Secreve, M., Van Der Spek, A., Meer, I...., Gruys E. (2006). Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1069(1), 216–226. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.11.021.
- Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S..., Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 158–165. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x.
- Romanucci, M., & Della Salda, L. (2015). Oxidative stress and protein quality control systems in the aged canine brain as a model for human neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cell Longevity*, 1-9. DOI: 10.1155/2015/940131.
- Rosado, B., Gonzalez-Martinez, A., Pesini, P., Garcia-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A..., Sarasa, M. (2012). Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs. 1. Locomotor and exploratory behaviour. *The Veterinary Journal*, 194(2), 189–195. DOI: 10.1016/j.tvjl.2012.03.025.
- Ross, S. M. (2021). Coconut Oil Effects of Medium-Chain Triglycerides for Prevention and Treatment of Alzheimer Disease. *Herbals and Nutritional Supplements*, 35(1), 49-50. DOI: 10.1097/HNP.0000000000000425.
- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. J. (2010). Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: a cross-sectional survey of older companion dogs. *The Veterinary Journal*, 184(3), 277–281. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.11.007.
- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M.J. (2011). The caninecognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The Veterinary Journal*, 188 (3), 331–336. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.05.014.
- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. J. (2011). Growing old gracefully – behavioral changes associated with “successful aging” in the dog, *Canis familiaris*. *Journal of Veterinary Behavior*, 6, 313–320. DOI: 10.1016/j.jveb.2011.04.004.
- Salim, S. (2017). Oxidative stress and the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 201–205. DOI: 10.1124/jpet.116.237503.
- Sarasa, L., Allué, J. A., Pesini, P., González-Martínez, Á., & Sarasa, M. (2013). Identification of β -amyloid species in canine cerebrospinal fluid by mass spectrometry. *Neurobiology of Aging*, 34(9), 2125–2132. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.009.
- Sargisson, R. J. (2014). Canine separation anxiety: strategies for treatment and management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5, 143-151. DOI: 10.2147/VMRR.S60424.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M.X., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59(6), 912–921. DOI: 10.1002/ana.20854.

- Schmidt, F., Boltze, J., Jäger, C., Hofmann, S., Willems, N., Seeger, J..., Stolzing, A. (2015). Detection and Quantification of b-Amyloid, Pyroglutamyl Ab, and Tau in Aged Canines. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 74(9), 912–923. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000230.
- Schütt, T., Toft, N., & Berendt, M. (2015). Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1569–1577. DOI: 10.1111/jvim.13633.
- Schütt, T., Helboe, L., Pedersen, L. Ø., Waldemar, G., Berendt, M., & Pedersen, J. T. (2016). Dogs with cognitive dysfunction as a spontaneous model for early Alzheimer's disease: a translational study of neuropathological and inflammatory markers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(2), 433–449. DOI: 10.3233/JAD-151085.
- Selkoe, D. J. (1994). Normal and abnormal biology of the beta-amyloid precursor protein. *Annual Review of Neuroscience*, 17(1), 489–517. DOI: 10.1146/annurev.ne.17.030194.002421.
- Selkoe, D. J. (2008). Soluble oligomers of the amyloid β -protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behavioural Brain Research*, 192(1), 106–113. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.02.016.
- Sherman, B. L., & Mills, D. S. (2008). Canine anxieties and phobias: An update on separation anxiety and noise aversions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38 (5), 1081-1106. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.04.012.
- Shi, M., Sui, Y. T., Peskind, E. R., Li, G., Hwang, H., Devic, I..., Zhang, J. (2011). Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(2), 299–305. DOI: 10.3233/JAD-2011-110731.
- Shinohara, M., & Yamada, M. (2012). Drug-induced cognitive impairment. *Brain and Nerve*, 68(4), 421-428. DOI: 10.11477/mf.1416200415.
- Šimić, G., Kostović, I., Winblad, B., & Bogdanović, N. (1997). Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *The Journal of Comparative Neurology*, 379(4), 482–494. DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(19970324)379:4<482::aid-cne2>3.0.co;2-z.
- Siwak, C. T., Gruet, P., Woehrle, F., Muggenburg, B. A., Murphey, H. L., & Milgram, N. W. (2000). Comparison of the effects of adrafinil, propentofylline, and nicergoline on behavior in aged dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61(11), 1410–1414. DOI: 10.2460/ajvr.2000.61.1410.
- Siwak-Tapp, C. T., Head, E., Muggenburg, B. A., Milgram, N. W., & Cotman, C. W. (2007). Neurogenesis decreases with age in the canine hippocampus and correlates with cognitive function. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88(2), 249–259. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.05.001.
- Siwak-Tapp, C. T., Head, E., Muggenburg, B. A., Milgram, N. W., & Cotman, C. W. (2008). Region specific neuron loss in the aged canine hippocampus is reduced by enrichment. *Neurobiology of Aging*, 29(1), 39–50. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.018.
- Skoumalova, A., Rofina, J., Schwippelova, Z., Gruys, E., & Wilhelm, J. (2003). The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Experimental Gerontology*, 38(6), 711–9. DOI: 10.1016/s0531-5565(03)00071-8.
- Smolek, T., Madari, A., Farbakova, J., Kandrac, O., Jadhav, S., Cente, M..., Zilka, N. (2016). Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation are associated with canine cognitive impairment. *The Journal of Comparative Neurology*, 524(4), 874–895. DOI: 10.1002/cne.23877.

- Snigdha, S., Astarita, G., Piomelli, D., & Cotman, C. W. (2012). Effect of diet and behavioral enrichment on free fatty acids in the aged canine brain. *Neuroscience*, 202, 326–333. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.12.002.
- Snigdha, S., de Rivera, C., Milgram, N. W., & Cotman, C. (2014). Exercise enhances memory consolidation in the aging brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3(6), 3. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00003.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M..., Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia Journal*, 7(3):280–292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- Studzinski, C. M., Christie, L. A., Araujo, J. A., Burnham, W. M., Head, E., Cotman, C. W..., Milgram, N. W. (2006). Visuospatial function in the beagle dog: an early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86(2), 197–204. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.02.005.
- Su, M. Y., Head, E., Brooks, W. M., Wang, Z., Muggenberg, B. A., Adam, G. E., Sutherland, R. J..., Nalcioğlu, O. (1998). Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiology of Aging*, 19(5), 479–485.
- Sullivan, P. G., & Brown, M. R. (2005). Mitochondrial aging and dysfunction in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*, 29(3), 407–410. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.12.007.
- Swanson, K. S., Vester, B. M., Apanavicius, C. J., Kirby, N. A., & Schook, L. B. (2009). Implications of age and diet on canine cerebral cortex transcription. *Neurobiology of Aging*, 30(8), 1314–1326. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.017.
- Svicero, D. J., Heckler, M. C. T., & Amorim, R. M. (2017). Prevalence of behavioral changes in senile dogs. *Clinic and Surgery*, 47(2), 1-6. DOI: 0.1590/0103-8478cr20151645.
- Tapp, P. D., Siwak, C. T., Estrada, J., Head, E., Muggenberg, B. A., Cotman, C. W..., Milgram, N. W. (2003). Size and reversal learning in the beagle dog as a measure of executive function and inhibitory control in aging. *Learning & Memory*, 10(1), 64–73. DOI: 10.1101/lm.54403.
- Tapp, P. D., Siwak, C. T., Gao, F. Q., Chiou, J. Y., Black, S. E., Head, E..., Su, M. Y. (2004). Frontal lobe volume, function, and β -amyloid pathology in a canine model of aging. *Journal of Neuroscience*, 24(38), 8205–8213. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1339-04.2004.
- Tarasoff-Conway, J. M., Carare, R. O., Osorio, R. S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E..., Leon, M. J. (2015). Clearance systems in the brain [mdash] implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 11(8), 457–470. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.119.
- Tarou, L. R., & Bashaw, M. J. (2007). Maximizing the effectiveness of environmental enrichment: Suggestions from the experimental analysis of behavior. *Applied Animal Behaviour Science*, 102, 189-204. DOI: 10.1016/j.applanim.2006.05.026.
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791–1800. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1791.

- Thomas, L. R., Booth, H.A., Beane, K. E., Bottoms, K. A., & Dridi, S. (2018). Mechanistic understanding of antioxidants impact on cognitive dysfunction in geriatric canines. *Advances In Food Technology and Nutritional Sciences Open Journal*, 2377-8350. DOI: 10.17140/AFTNSOJ-4-e014.
- Turner, R. S, Stubbs, T., Davies, D. A., & Albeni, B. C. (2020). Potential new approaches for diagnosis of Alzheimer's disease and related dementias. *Frontiers in Neurology*, 11, 496. DOI: 10.3389/fneur.2020.00496.
- Tynes, V. V. (2019). Nutritional support for the aging brain. *Innovative Veterinary Care Virtual Expo*, 1-20.
- Uchida, K., Miyauchi, Y., Nakayama, H., & Goto, N. (1990). Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. *Nippon Juigaku Zasshi*, 52(3), 605–611. DOI: 10.1292/jvms1939.52.605.
- Uchida, K., Kuroki, K., Yoshino, T., Yamaguchi, R., & Tateyama, S. (1997). Immunohistochemical study of constituents other than β -protein in canine senile plaques and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica*, 93(3), 277–284. DOI: 10.1007/s004010050615.
- Urfer, S. R., Greer, K., & Wolf, N. S. (2011). Age-related cataract in dogs: a biomarker for life span and its relation to body size. *Age*, 33(3), 451–460. DOI: 10.1007/s11357-010-9158-4.
- Valenzuela, M. J., Dean, S. K., Sachdev, P., Tuch, B. E., & Sidhu, K. S. (2008). Neural precursors from canine skin: a new direction for testing autologous cell replacement in the brain. *Stem Cells and Development*, 17(6), 1087–1094. DOI: 10.1089/scd.2008.0008.
- Vauzour, D., Camprubi-Robles, M., Miguel-Kergoat, S., Andres-Lacueva, C., Banati, D., Barberger-Gateau, P., ..., Ramirez, M. (2017). Nutrition for the ageing brain: towards evidence for an optimal diet. *Ageing Research Reviews*, 35, 222–240. DOI: 10.1016/j.arr.2016.09.010.
- Veron, A. D., Mengoli, M., Bienboire-Frasini, D....(2014). Are nasal stem cells a promising approach in geriatric veterinary medicine. In *Proceedings of international congress on semiochemistry and management of animal populations*, 63.
- Vikartovska, Z., Farbakova, J., Smolek, T., Hanes, J., Zilka, N., Hornakova, L....Cizkova, D. (2021). Novel diagnostic tools for identifying cognitive impairment in dogs: behavior, biomarkers, and pathology. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. DOI: 10.3389/fvets.2020.551895.
- Walsh, D. M., Klyubin, I., Fadeeva, J. V., Rowan, M. J., & Selkoe, D. J. (2002). Amyloid- β oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition. *Biochemical Society Transactions*, 30(4), 552–557. DOI: 10.1042/bst0300552.
- Wang, X., & Michaelis, E. K. (2010). Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers of Aging Neuroscience*, 2, 1–13. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00012.
- West, M. J., Kawas, C. H., Martin, L. J., & Troncoso, J. C. (2000). The CA1 region of the human hippocampus is a hot spot in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), 255–259. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06652.x.
- Westphal, J., & Keuster, D. T. (2019). Cognitive dysfunction & QoL assesment guideline for veterinary practitioners. *European Veterinary Congress of Behavioral Medicine*, 1-15.

- Westropp, J. L., & Buffington, C. A. T. (2004). Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 1043-1055. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.03.002.
- Willems, A., Paepe, D., Marynissen, S., Smets, P., Maele, I. V., Picavet, P.,..., Daminet, S. (2017). Results of Screening of Apparently Healthy Senior and Geriatric Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 81-92. DOI: 10.1111/jvim.14587.
- Wisniewski, H. M., Wegiel, J., Morys, J., Bancher, C., Soltysiak, Z.... (1990). Aged dogs: an animal model to study beta-protein amyloidogenesis. *Alzheimer's disease: Epidemiology, neuropathology, neurochemistry, and clinics*. Springer, New York, 151-167.
- Wolfe, C. M., Fitz, N. F., Nam, K. N., Lefterov, I., & Koldamova, R. (2018). The role of apoe and trem2 in alzheimer's disease-current understanding and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 81. DOI: 10.3390/ijms20010081.
- Xu, M., He, X., Huang, P. (2021). The Relationship between Serum Amyloid A Level and Cognitive Dysfunction in Patients with Vascular Dementia: Preliminary Findings. *BioMed Research International*, 6. DOI: 10.1155/2021/6676144.
- Yalcin, E., Kasap, S., & Demir, G. (2010). Prevalance of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(13), 1828-1832. DOI: 10.3923/javaa.2010.1828.1832.
- Yang, G., Wang, Y., Tian, J., & Liu, J. P. (2013). Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS one*, 8(9), 74916. DOI: 10.1371/journal.pone.0074916.
- Yarborough, S., Fitzpatrick, A., Schwartz, S. M., & Dog Aging Project Consortium. (2022). Evaluation of cognitive function in the Dog Aging Project: associations with baseline canine characteristics. *Nature*, 12, 13316. DOI: 10.1038/s41598-022-15837-9.
- Youssef, S. A., Capucchio, M. T., Rofina, J. E., Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H..., Head, E. (2016). Pathology of the aging brain in domestic and laboratory animals, and animal models of human neurodegenerative diseases. *Veterinary Pathology*, 53(2), 327-348. DOI: 10.1177/0300985815623997.
- Yoshino, T., Uchida, K., Tateyama, S., Yamaguchi, R., Nakayama, H., & Goto, N. (1996). A retrospective study of canine senile plaques and cerebral amyloid angiopathy. *Veterinary Pathology Online*, 33(2), 230-234. DOI: 10.1177/030098589603300214.
- Yu, C.-H., Song, G.-S., Yhee, J.-Y., Kim, J.-H., Im, K.-S., Nho, W.G..., Sur, J. H. (2011). Histopathological and immunohistochemical comparison of the brain of human patients with Alzheimer's disease and the brain of aged dogs with cognitive dysfunction. *Journal of Comparative Pathology*, 145(1), 45-58. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010. 11.004.
- Yuki, M., Aoyama, R., Hirano, T., Tawada, R., Ogawa, M., Naitoh, E..., Nagata, N.(2019). Investigation of serum cortisol concentration as a potential prognostic marker in hospitalized dogs: a prospective observational study in a primary care animal hospital. *BMC Veterinary Research*, 15, 170. DOI: 10.1186/s12917-019-1919-4.
- Zboril, S., Schmidt, A. P., Oses, J. P., Wiener, C. D., Portela, L. V., Souza, D. O..., Cortopassi, S. R. G. (2020). S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of postoperative cognitive dysfunction in aged dogs: a case-control study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(6), 740-747. DOI: 10.1016/j.vaa.2020.06.002.
- Zhao, C., Deng, W., & Gage, F. H. (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 132(4), 645-660. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.033.

Zhu, C. J., Jiang, G. X., Chen, J. M., Zhou, Z. M., & Cheng, Q. (2018). Serum haptoglobin in Chinese patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A case-control study. *Brain Research Bulletin*, 137, 301-305. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.005.



7. SİMGE ve KISALTMALAR

µL	Mikrolitre
4HNE	4-hidroksinoneal
8OHdG	8 oksohidroksiguanozin
Aβ	Amiloid Beta
AAFCO	Amerika gıda kontrol yetkilileri derneği
APP	Amiloid beta prekürsör proteini
ALB	Albumin
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
APPs	Akut faz proteinleri
ATP	Adenozin 3-trifosfat
BChEi	Butirilkolinesteraz inhibitörü
BCS	Vücut kondisyon skorlandırma sistemi
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BHBA	Beta hidroksibütirik asit
BUN	Kan Üre Nitrojen
BUÜ	Bursa Uludağ Üniversitesi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
bp	Baz çifti
BPB	Beyin koruyucu karışım
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CA	Canlı Ağırlık
CAA	Serebral Amiloid Anjiyopati
CADES	Köpeklerin Demans Skalası
CCAS	Köpeklerin Bilişsel Fonksiyon Değerlendirme Skalası
CCD	Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu
CCDR	Köpeklerin Bilişsel Disfonksiyon Değerlendirmesi
CHOL	Kolesterol
CRE	Kreatinin

CRP	C-reaktif protein
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DISHAA	Disoryantasyon, sosyal etkileşim değişiklikleri, uyku- uyanıklık siklusundaki değişiklikler, evi-kirletme, hafıza ve öğrenme, aktivite değişiklikleri, anksiyete
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DNMP	Pozisyon görevi ile gecikmeli eşleşme testi
DPA	Dokozapentaenoik asit
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiyografi
EPA	Eikozapentaenoik asit
GABA	γ -Aminobutirik asit
GGT	Gama glutamil transferaz
GLOB	Globulin
GLU	Glukoz
HCT	Hematokrit
HGB	Hemoglobin
HPA	Hipotalamik-hipofiz-adrenal
Hpt	Haptoglobin
IL	İnterlökkin
ISF	Beyin interstisyel sıvısı
IU	İnternasyonal unite
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
LFP	Lipofuksin benzeri pigmentler
MAOB	Monoamin oksidaz B
MCFA	Orta Zincirli yağ asitleri
MCH	Ortalama hücre hemoglobin
MCHC	Ortalama hemoglobin konsantrasyonu
MCI	Hafif derecede bilişsel bozukluk
MCT	Orta Zincirli Trigliserit

MCV	Ortalama hücre volümü
MEMO	Çoklu Çevresel modifikasyon teknikleri
mg	Miligram
mL	Mililitre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NFTs	Nörofibriler düğümler
NMDA	N-metil D-aspartat
NSE	Nörona spesifik enolaz
Ort±Std	Ortalama±Standart Sapma
p	P değeri (İstatiksel olarak anlamlılık değeri)
PCT	Plateletcrit
PDW	Platelet dağılım genişliği
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pg	Pikogram
PHOS	Fosfor
PLT	Platelet
PUFA	Çoklu doymamış yağ asidi
RBC	Total eritrosit sayısı
RDW	Retikülosit
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SAA	Serum Amiloid A
SAMe	S-adenosilmetiyonin
SOD	Süperoksit dismutaz
SSRI	Selektif serotonin geri alım inhibitörü
TBIL	Total Biluribin
TCA	Trisiklik antidepresan
TP	Total Protein
WBC	Total Lökosit sayısı
WSAVA	Dünya Küçük Hayvan Veterinerler Birliği

8. EKLER

Ek 1

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/112

06.10.2020

Konu: Araştırma Projeniz

Sayın Prof. Dr. Ebru YALÇIN

Yürütücüsü olduğunuz “*Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde orta zincirli trigliserid molekülleri içeren diyetle çevresel modifikasyon tekniklerinin etkisinin araştırılması*” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 06.10.2020 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde orta zincirli trigliserid molekülleri içeren diyetle çevresel modifikasyon tekniklerinin etkisinin araştırılması
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Ebru YALÇIN BUÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doktora Öğrencisi Hilal KURUM
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Hilal KURUM'un Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.10.2020 – 01.12.2021
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	20 Adet Erkek – Dişi Köpek

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	22.09.2020

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020 - 10 / 04	Tarih : 06.10.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacıda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıcı ve bitiş tarihinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi	

ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza	Düşünceler
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H		
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H		
Dr. Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H		
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H		
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H		
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	☐ E ☒ H		
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	☐ E ☒ H		
Asiye İşı SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	☐ E ☒ H		
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	☐ E ☒ H		
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	☐ E ☒ H		

Tablolar

Tablo 1. Köpeklerde beyin bölgelerine göre biriken patolojilere bağlı olarak görülen bilişsel bozukluklar.

Tablo 2. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkabilecek davranışlar ile ilişkili nörolojik muayenede ayırıcı tanı yapılırken dikkate alınması gereken patolojiler.

Tablo 3. Ağrı belirtileri.

Tablo 4. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromunda görülen davranış değişiklikleri ile ilgili medikal ayırıcı tanı listesi.

Tablo 5. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde kullanılabilen medikal ilaçlar.

Tablo 6. AAFCO' ya göre köpekler için diyetlerinde bulunması gereken besin gereksinim değerleri.

Tablo 7. DISHAA kriterlerine uygun düzenlenmiş MEMO yöntemleri.

Tablo 8. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan tamamlayıcı ilaçlar.

Tablo 9. Köpeklerin bilişsel fonksiyon bozukluğu sendromu değerlendirme skalası ve skorlandırma sistemi.

Tablo 10. AAFCO kriterlerine uygun olarak hazırlanmış lisanslı *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* kuru maması besin değerleri.

Tablo 11. Yaşlı bir köpeğin günlük alması gereken besin değerlerine göre kg başına *Neurocare* mamasından tüketmeleri gereken günlük miktarların gösterilmesi.

Tablo 12. Nörolojik muayene aşamaları.

Tablo 13. Çalışmaya alınan n=20 köpeğin yaş ve vücut ağırlıklarının ortalamaları.

Tablo 14. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0. gün ve 30. gün kalp frekansı, solunum frekansı ve vücut sıcaklıkları ortalama $\pm$ standart hata, p değerleri.

Tablo 15. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün lökogram değerlerinin ($\times 10^3/\mu\text{L}$ ve %) ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri.

Tablo 16. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Lökogram değerlerinin ($\times 10^3/\mu\text{L}$ ve %) ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 17. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün eritrogram değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri.

Tablo 18. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30.gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Eritrogram değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 19. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün trombogram değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri.

Tablo 20. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Trombogram değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 21. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün serum biyokimyasal değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri.

Tablo 22. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Serum biyokimyasal değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 23. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün serum akut faz proteinleri ve kortizol değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri.

Tablo 24. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. Serum akut faz proteinleri ve kortizol değerleri; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 25. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün disoryantasyon (D) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 26. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün sosyal ilişkiler ve etkileşimdeki değişiklikler (I) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 27. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün uyku-uyanıklık siklusundaki değişiklikler (S) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 28. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün evi kirletme ve öğrenme-hafızadaki değişiklikler (H) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 29. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün aktivitedeki değişiklikler (A) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 30. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün anksiyetede değişiklikler (A) kategorisinin skor değerlerinin ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Tablo 31. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); başlangıç 0.gün ve 30.gün DISHAA skor değerlerinin toplamalarının ortalama $\pm$ standart hata ve p değerleri.

Tablo 32. Grup 1 (n=10) ve grup 2 (n=10); 30. gün başlangıç günü fark değerlendirmesi. DISHAA skor değerlerinin toplamalarının; ortalama $\pm$ standart hata, median ve p değerleri.

Şekiller

Şekil 1. Köpeklerde beyinde biriken A β patolojisinin bilişsel fonksiyon bozukluğu hastalığının progresyonu ile birlikte beyin bölgelerine göre yayılması ve oranları.

Şekil 2. Köpeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğu için multifaktöriyel tedavi şeması.

Şekil 3. *ProPlan Veterinary Diets Neurocare* kuru maması ve hastaların rutinde kullandıkları mama (*current food*-beyaz taralı alan) düzeninden reçeteli mamaya (kahverengi mama) verilen günlerde hangi oranda geçtiklerini belirten görsel.

Şekil 4. WSAVA tarafından hazırlanan 9 puanlık vücut kondisyon skorlandırma sistemi (BCS).

Şekil 5. Köpeklerin kronik ağrı skalası.

Şekil 6. DISHAA parametrelerinin kategorik olarak grup 1 ve grup 2 içerisinde; başlangıç ve 30. günler arasındaki değişim grafiği.

Şekil 7. DISHAA parametrelerinin toplam skor değerlerinin grup 1 ve grup 2 içerisinde; başlangıç ve 30. günler arasındaki değişim grafiği.

9. TEŞEKKÜR

Doktora programım boyunca, akademik ve sosyal hayata dair birikimlerini benimle paylaşan, eğitim ve öğretim hayatımın her adımında desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Ebru Yalçın'a, tez komite üyelerim Prof. Dr. Zeki Yılmaz ve Prof. Dr. Nihal Yaşar Gül Satar hocalarıma, tez çalışmam ile ilgili bana yön veren Diplomat Dr. Gary Landsberg'e, tez çalışmama katılmak isteyen tüm köpeklere ve ailelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Doğduğum günden bugüne, hayatımın her evresinde beni yalnız bırakmayan, mesleki gelişimime ve hayatıma yön veren, bu uzun yolda beni maddi ve manevi destekleyen, emeklerinin hakkını ödeyemeyeceğim sevgili ve çok değerli annem Serap Kurum, babam Server Kurum ve kardeşim Baturay Kurum'a minnettarım.

Yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, bana her zaman güç veren ve yanımda olan, hem hayat, hem doktora yoldaşım çok kıymetli Doktor Veteriner Hekim Metin Şen'e sonsuz teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

2008 yılında Eskişehir 19 Mayıs Anadolu Lisesini kazanmıştır. 2012 yılında yerleştiği Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2017 yılı haziran ayında dönem dördüncüsü olarak mezun olmuştur. Stajlarını Erasmus programı ile İtalya Pisa Üniversitesi Hayvan Hastanesi ve Petcode Hayvan Hastanesinde başarıyla tamamlamıştır. 2017 yılı temmuz ayında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında doktora programına başlamıştır.

Doktora eğitimi süresince ulusal ve uluslararası kongrelere katılımcı olmuş, sözlü (EVCBMAW, KLIVET) ve poster sunumlarla (SEVC, EVCBMAW, IVBM) yer almıştır. Eindhoven Hollanda’da düzenlenen EVCBMAW kongresinde sözlü sunumunu yaptığı, Prof. Dr. Ebru Yalçın ile birlikte çalıştıkları ‘Effects of multimodal environmental modification in crystal-related feline lower urinary tract disease’ başlıklı çalışmaları Fear Free Research Award ödülüne layık görülmüştür. Ulusal ve uluslararası seminerlerde, Türkiye’de ilk kez gerçekleştirilen Uluslararası Veteriner Klinik Yönetimi ve İşletmeciliği Kongresinde düzenleme kurulunda görev almıştır. BUÜ-BAP projesi kapsamında doktora tez çalışmasını başarıyla tamamlamıştır.

14 yıl boyunca devam ettiği Karate-Do spor dalında shotokan stilinde siyah kuşak 1. dan sahibi olup, lisanslı sporcu olarak ulusal derecelere sahip olmuştur.