

Köpek ve Kedilerde Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonlarına Genel Bakış: Geleneksel Derleme

An Overview to Complications of Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats: Traditional Review

^{id} Mehmet MADEN^a, ^{id} Merve Cansu KILIÇKAYA^a, ^{id} Süleyman Serhat İYİĞÜN^a

^aSelçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye

ÖZET Kronik böbrek hastalığı (KBH); böbreklerde önemli nefron kayıpları ile seyreden, geri dönüşümsüz (irreversibl) ve tipik olarak ilerleyici (progressive), yapısal ve/veya işlevsel bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Başta orta ve ileri yaşlı kedi ve köpekler olmak üzere, her yaşta evcil hayvanlarda görülen böbrek hastalıklarının en yaygın türüdür. KBH insidansı, köpek ve kedilerde sırasıyla %0,5-1,5 ve %1-3 arasında görülmektedir. Geriatrik kedilerde KBH prevalansının, geriatrik köpeklerden daha yüksek olduğu ve %35-81 gibi yüksek oranlarda seyrettiği bildirilmektedir. Tubulointerstisyel yangı ve fibrozis ile karakterize olan KBH; genetik, çevresel ve bireysel faktörlerin etkin olduğu karmaşık ve ilerleyici bir hastalık tablosu ile seyeder. Böbrek hasarına cevap olarak; hemodinamik adaptasyonlar, sistemik hipertansiyon, renin-angiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, proteinüri, hiperfosfatemi, hipoksi ve oksidatif stres gelişir. Başlangıç nedeni ne olursa olsun, yangı ve fibroze ilerleyen, yavaş seyirli böbrek hasarı oluşur. Hastalığın ilerlemesi ile ilişkili faktörlerin anlaşılması, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilen terapötik müdahale potansiyeli sağlar. Bu çerçevede böbrek fonksiyonu, homeostatik adaptasyonlar ve böbrek hasarının sonuçlarının değerlendirilmesi, komplikasyonların belirlenmesi ve yönetimi, KBH tedavisinin en önemli unsurlarını oluşturmaktadır. KBH olgularında böbrek fonksiyon kaybına paralel olarak; anemi, sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler ve gastrointestinal bozukluklar, asit-baz dengesi ve elektrolit bozuklukları, hormonal değişiklikler, lipid metabolizması bozuklukları ve üremik ensefalopati gibi komplikasyonlar gelişmektedir. KBH'li hastaların böbrek fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde bu komplikasyonların bilinmesi, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulamalarıyla iyi yönetilebilmesi önemlidir. Bu anlamda KBH yönetimi, bir komplikasyon yönetimi olarak değerlendirilmelidir. Bu derlemede, KBH olgularında gelişen anemi, sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler ve gastrointestinal bozukluklar, asit-baz dengesi, elektrolitler ve hormonlarla ilgili değişiklikler, lipid metabolizması bozuklukları ve nörolojik komplikasyonlar özetlenmiştir.

ABSTRACT Chronic kidney disease (CKD); It is defined as an irreversible and typically progressive structural and/or functional disorder with significant loss of nephrons in the kidneys. It is the most common type of kidney disease seen in pets of all ages, especially middle and older cats and dogs. The incidence of CKD is seen between 0.5-1.5% and 1-3% in dogs and cats, respectively. It has been reported that the prevalence of CKD in geriatric cats is higher than that of geriatric dogs, with a high rate of 35-81%. CKD characterized by tubulointerstitial inflammation and fibrosis; It progresses with a complex and progressive disease in which genetic, environmental and individual factors are effective. In response to kidney damage; hemodynamic adaptations, systemic hypertension, activation of the renin-angiotensin aldosterone system, proteinuria, hyperphosphatemia, hypoxia and oxidative stress develop. Regardless of the initial cause, slowly progressing kidney damage occurs that progresses to inflammation and fibrosis. Understanding the factors associated with disease progression provides the potential for therapeutic intervention that can slow disease progression. In this context, evaluation of kidney function, homeostatic adaptations and consequences of kidney damage, determination and management of complications constitute the most important elements of CKD treatment. Parallel to the loss of kidney function in CKD cases; some complications develop. It is important to be aware of these complications and to manage them well with supportive and symptomatic treatment practices in protecting the kidney functions and improving the quality of life of patients with CKD. In this sense, CKD management should be considered as a complication management. In this review, anemia, systemic hypertension, cardiovascular and gastrointestinal disorders, acid-base balance, changes in electrolytes and hormones, lipid metabolism disorders and neurological complications in CKD patients are summarized.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı; komplikasyon; köpek; kedi

Keywords: Chronic kidney disease; complication; dog; cat

Correspondence: Mehmet MADEN

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları ABD, Konya, Türkiye

E-mail: mmaden@selcuk.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 03 Jan 2022 **Accepted:** 11 Mar 2022 **Available online:** 25 Mar 2022

2146-8850 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Kronik böbrek hastalığı (KBH); 3 ay veya daha uzun sürede, tek bir böbrekteki küçük bir lezyondan, her iki böbreği etkileyen ciddi nefron kaybına kadar ilerleyebilen, böbreğin yapısal ve/veya işlevsel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Geri dönüşümsüz (irreversibl) ve tipik olarak ilerleyici (progressive) bir hastalıktır.¹ KBH, veteriner hekimlik pratiğinde, özellikle küçük hayvan hekimliğinde önemli kaygılardan biridir.² Daha çok orta ve ileri yaşlı kedi ve köpekler olmak üzere, her yaşta evcil hayvanlarda görülen böbrek hastalıklarının en yaygın türüdür.³ KBH teşhisi konulan bir hastanın tedavisi, yaşam boyu sürecek uzun bir yolun başlangıcıdır. Nispeten yavaş ilerleme gösteren KBH olgularında hastanın yaşam kalitesi iyidir ve aylarca/yıllarca hayatta kalabilir. KBH olgularında böbrek lezyonlarının geri dönüşümsüz olması ve hâlen etkin tedavisi olmasa da destekleyici ve semptomatik tedavi uygulamaları ile böbrek fonksiyonundaki azalmanın klinik ve biyokimyasal sonuçları düzeltilebilmekte ve ilerleyici KBH seyri yavaşlatılabilmektedir.¹

KBH'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, başlangıçta meydana gelen böbrek hasarının fonksiyonel nefron sayısını azalttığı düşünülmektedir. Akut böbrek yetersizliğinin ilerlemesi, doğuştan gelen bir defekt veya hipertansiyon gibi kronik bir hastalık sürecinin sonucu olabilir. Böbrek hasarını kompanse etmek amacıyla aktif durumdaki nefronlar glomeruler arterleri genişleterek, intraglomerular basıncı, renal plazma akışını ve glomerüler filtrasyon hızını [glomerular filtration rate (GFR)] artırır. Bu fenomene hiperfiltrasyon adı verilir. Hiperfiltrasyon, sağlıklı nefronlarda azotlu maddelerin atılımını artırırken, yükselen intraglomerüler kapiller basınç, aşamalı olarak kapiller damarların mekanik hasarına ve glomerüler kaynaklı protein kaybına yol açar. Aşırı miktarda filtre edilen protein proksimal tübüllerden emilir, hücresel lizozomal mekanizmalarla parçalanır ve kan dolaşımına geri gönderilir. Proteinlerin parçalanma sürecinde, yangısal sitokinlerin salınımını uyaran reaktif oksijen türleri serbest kalır. Bu yangısal süreçte epitel hücreleri zarar görür ve intraglomerüler kapiller basıncın artması skar oluşumuna ve sonuçta

glomerüler kapiller damarların tıkanmasına sebep olur. Glomerüler düzeyde başlayan kapiller hasar, tübüler epitel hücrelere yayılır ve KBH'nin karakteristiği olan tübüler interstisyel fibrozise yol açar. Sonuç olarak kompenzasyon süreci olarak başlayan homeostatik cevaplar, ilerleyici böbrek hasarına dönüşür ve KBH ile sonuçlanır.⁴

KBH olgularında eş zamanlı hastalık insidansının artması, immün fonksiyonlarının etkilenmesine ve hastalıklara karşı direncin azalmasına yorumlanmaktadır. KBH'li kedilerde bakteriyel üriner sistem enfeksiyonunun görülme sıklığı %15-30 ve idrar yolu enfeksiyonuna yakalanma oranı %22 olarak gösterilmektedir.⁵ İdrar yolu enfeksiyonu predispozisyonunun nedeninin tübüler yetmezliğe bağlı glikozüri olabileceği ifade edilmektedir.⁶ Köpeklerde periodontal hastalıklar, renal glomerüler ve intersitisyumdaki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir.⁷ Köpeklerde periodontal hastalık ile böbrek yetersizliğinin şiddeti doğru orantılı bulunmuştur. KBH'li köpeklerde (n=22) maksillar diş eti çekilmesi, oral mukozada ülser, doku nekrozu ve mandibular kesici dişlerde gevşeklik belirlenmiştir.⁸ Bir çalışmada, KBH'li köpek (n=45) ve kedilerde (n=20) lenfosit sayısının düşük olması (<1.500), özellikle T lenfosit düzeylerinin ve lenfositlerin mitojen cevabının önemli ölçüde azaldığı tespitleri, immün yetmezlik gelişimi ve vücut direncinin azaldığına dair önemli ipuçları vermektedir.^{9,10}

KBH insidansı, köpek ve kedilerde sırasıyla %0,5-1,5 ve 1-3 arasında gösterilmektedir.¹ Geriatrik kedilerde KBH prevalansının, geriatrik köpeklerden 2 kat veya daha yüksek olduğu, %35-81 gibi yüksek oranlarda seyrettiği bildirilmektedir.^{3,11} Bir çalışmada, 15 yaşın üzerindeki köpeklerde KBH teşhis oranı >%10 iken, aynı yaş grubu kedilerde KBH teşhis oranı >%30 bulunmuştur.¹ 1980-1990 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte yürütülen ve kedilerde böbrek hastalığı görülme sıklığı ile yaş ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, böbrek yetersizliği tanısı konulan kedilerin %37'sinin 10 yaşın altında, %31'inin 10-15 yaşları aralığında ve %32'sinin 15 yaş üzerinde olduğu tespit edilmiştir.¹² Kedilerde böbrek hastalığı prevalansının değerlendirildiği ve her yaş grubundan 1.000 kedinin

dâhil edildiği diğer bir çalışmada; 10 yaşın üzerinde böbrek hastalığı prevalansı 77/1.000, 15 yaş üzerinde 153/1.000 olarak belirlenmiştir.³ KBH sınıflandırmasında uluslararası bir kriter olan Uluslararası Renal İlgili Derneği [International Renal Interest Society (IRIS)] temelinde, II (%37), III (%33) ve IV. evre (%30) olarak sınıflandırılan KBH'li kedilerde (n=211) ortalama yaşam süreleri sırasıyla 3,15 yıl, 1,86 yıl ve 1,16 ay olarak belirlenmiştir.^{13,14}

İrk ve KBH arasındaki ilişkiler incelendiğinde; Maine coon, Abyssinian, Siamese, Russian blue ve Burmese ırkı kediler ve Cocker Spaniel, Cavalier King Charles Spaniel ırkı köpeklerin KBH risk grubunda yer aldığı; Shar Pei, English Bull Terrier, Cocker Spaniel, West Highland White Terrier ve Boxer ırkı köpeklerde böbrek hastalıklarına genetik yatkınlık bulunduğu bildirilmektedir.^{3,15}

Böbrekler vücut homeostazisinden sorumludur; bu bağlamda mineral ve su dengesinin sağlanması, kan basıncını dengeleyen renin ve kan yapımını uyaran eritropoietin gibi hormonların salgılanması, D vitamini metabolizması ve kalsiyum-fosfor dengesinin sağlanması temel görevleridir.³ Tubulointerstisyel yangı ve fibrozis ile karakterize olan KBH; genetik, çevresel ve bireysel faktörlerin etkin olduğu karmaşık ve ilerleyici bir hastalık tablosu ile seyredir. Böbrek hasarına cevap olarak; hemodinamik adaptasyonlar, sistemik hipertansiyon, renin-anjyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, proteinüri, hiperfosfatem, hipoksi ve oksidatif stres gelişir. Başlangıç nedeni ne olursa olsun, yangı ve fibrozise ilerleyen, yavaş seyirli böbrek hasarı oluşur. Hastalığın ilerlemesi ile ilişkili faktörlerin anlaşılması, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilen terapötik müdahale potansiyeli sağlar.¹⁶

KBH'nin yönetiminde böbrek fonksiyonu, homeostatik adaptasyonlar, böbrek hasarının sonuçları, komplikasyonların belirlenmesi ve yönetimi tedavinin önemli unsurlarıdır. Bu anlamda KBH yönetimi bir komplikasyon yönetimi olarak görülmelidir.

Bu derlemede; KBH olgularında gelişen anemi, sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler ve gastrointestinal bozukluklar, asit-baz dengesi,

elektrolitler ve hormonlarla ilgili değişiklikler, lipid metabolizması bozuklukları ve nörolojik komplikasyonlar anlatılmıştır.

ANEMİ

Anemi, KBH'nin yaygın bir komplikasyonudur ve normositik, normokromik, non-rejeneratif özellik göstermektedir.⁵ Etiyolojisinde, böbreklerden salgılanan ve eritrosit üretiminde rol oynayan eritropoietin hormonu üretiminin azalması, kemik iliğinin baskılanması, kırmızı kan hücrelerinin yaşam sürelerinin kısalması ve gastrointestinal kan kayıpları yer almaktadır.¹⁷ KBH olgularında 17 köpeğin 12'sinde (%70,6) normositik, normokromik, non-rejeneratif anemi teşhis edilmiş ve aneminin temel sebebinin böbrek kapillar endotel hücrelerinden salınan eritropoietin hormonu miktarının azalması olduğu bildirilmiştir.¹⁸ 1992-1995 yıllarını kapsayan bir araştırmada, KBH'li kedilerin (n=80) %30-35'inde, geriatrik kedilerin %30-65'inde anemi belirlendiği rapor edilmektedir.^{19,20} KBH'li kedilerde düşük serum demir konsantrasyonu ve demir bağlama kapasitesinin, kronik gastrointestinal kanama (üremiye bağlı trombositopati), bağırsak absorpsiyonunun azalması veya yetersiz besin alımı, demir depolama havuzlarında hepcidin kaynaklı sekestrasyon olduğu, demir bağlama kapasitesinin düşmesinin renal protein kayıpları ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir.²¹

SİSTEMİK HİPERTANSİYON

Sistemik arteriyel hipertansiyon, kan basıncında sürekli yükselme olarak tanımlanır. Kedi ve köpeklerdeki anksiyete kaynaklı (white coat) hipertansiyon hariç olmak üzere, klinik durumlar veya tedaviler ile bağlantılıdır ve sekonder hipertansiyon olarak tanımlanır.²² KBH olgularında gelişen hipertansiyonun patofizyolojisinde; fonksiyonel nefron miktarının azalması, sodyum retensiyonu, sempatik sinir sisteminin aşırı uyarımı, ekstraselüler volüm artışı, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve renin-anjyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu yer almaktadır.²³ RAAS aktivasyonuna bağlı olarak, hasarlı glomerüllerde ve peritübüler kapillerlerde kan akışı azalır, aşırı renin salgılanır ve anjyotensin II

seviyesinin artışı ile kan damarlarında vazokonstriksiyon şekillenir. RAAS aktivasyonu, adrenal korteksten aldosteron hormonunun aşırı sekresyonuna neden olur. Aldosteron, sodyum ve suyun böbrek tübüllerinden geri emilimini artırarak, kan basıncının yükselmesine neden olur ve hipertansiyonu şiddetlendirir.^{22,24} Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon ve proteinüriyi indükleyerek böbrek fonksiyonunu olumsuz etkiler ve oküler, nörolojik ve kardiyak hasarlara neden olabilir.²⁵

Köpek ve kedilerde KBH olgularında, sistemik arteriyel hipertansiyonun görülme oranı %65-75 olarak bildirilmektedir.²⁴ Bir çalışmada, azotemili kedilerin %74'ünde hipertansiyon belirlenmiş ve bunların %19-65'inin KBH kaynaklı hipertansiyon olduğu bildirilmiştir.²⁶ Kronik böbrek hastalıklı kedilerin (n=28) sistolik ve diyastolik kan basınçlarının sırasıyla ortalama 146,6±25,4 mmHg ve 96,6±15,2 mmHg olarak ölçüldüğü bir çalışmada, KBH'li kedilerin %61'inde (17/28) sistolik ve/veya diyastolik kan basınçları yüksek bulunmuştur.²⁷ KBH'li köpeklerin %50'si ve kedilerin %67-73'ünde vasküler direncin bir göstergesi olarak kullanılan "resistive index" ve "pulsative index" in arttığı belirlenmiştir.²⁸ IRIS sınıflandırmasına göre III ve IV. evrelerde bulunan KBH'li kedilerin %32'sinde şiddetli hipertansiyon gözlemlendiği ve serum kreatinin seviyesinin 3,7 mg/dL'den yüksek olduğu, KBH'li kedilerde şiddetli hipertansiyon gelişme eğiliminin arttığı ifade edilmektedir.²⁹

Sistemik hipertansiyondan kaynaklanan kronik kan basıncı yüksekliği dokularda hasarlara neden olur ve "hedef organ hasarı" olarak adlandırılır. Başlıca hedef organlar böbrekler, göz, santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemdir. Böbreklerde renal fonksiyonun azalması, mortalite ve/veya proteinüri ile seyrederek. Göz hasarları, hipertansif retinopati ve/veya koroidopati olarak tanımlanır. Retinal dekolman en sık karşılaşılan klinik bulgusudur ve akut körlük ile sonuçlanabilir. Nörolojik belirtiler ve SSS bozuklukları ile seyreden hipertansif ensefalopatide; letarji, nöbetler, mental ve davranış değişiklikleri, yönelim bozukluğu, vestibüler belirtiler, nistagmus ve inme ile ilişkili işemiye bağlı fokal nörolojik defektler gözlenir.

Hipertansiyon olgularında sistolik üfürüm, gallop ve sol ventriküler hipertrofi gibi kardiyak değişiklikler ortaya çıkar. Nadiren kalp yetersizliği ve ciddi komplikasyonlar görülebilir.³⁰

Sistemik hipertansiyon ile ilişkili retinal vasküler tortuosite (retinal damarlarda kıvrımlanma), hemoraji, hifema (gözün ön kamarasında kanama) ve körlük gibi komplikasyonlar meydana gelmektedir.³ Hipertansif retinopati/koroidopati kedilerin %65-100'ünün böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte sistemik kan basıncı artışı (>170 mmHg) bildirilmiştir.²⁵ KBH bulunan hipertansif (n=12) kedilerde retinal dekolman, intraoküler kanama, glokom, buloz retinopati ve hifema gibi göz lezyonları gözlenmiştir.³¹ KBH'li 14 yaşlı kedide, hipertansif retinopatiye ilgili körlük, sağ gözde retinal dekolmanı ve kanama, sol gözde hifema tespit edildiği bildirilmiştir.³

Böbrek kütlesi azalmış hipertansif ensefalopati belirlenen 2 kedide, hipertansif vasküler lezyonlar, 1 kedide hiyalin arteriyoskleroz, diğerinde hiperplastik arteriyoskleroz bulunduğu ve bu kedilerde nadiren parankimal mikro kanamalar ve nekroz odakları görüldüğü rapor edilmiştir.³²

Sistemik hipertansiyona eşlik eden hipertansif ensefalopatili (n=12) kedilerin değerlendirildiği bir çalışmada; nörolojik lezyonların prosensefalon ve/veya arka fossa bölgelerinde lokalize olduğu ve tüm kedilerde sistemik hipertansiyon (160-300 mmHg) belirlendiği; bazı kedilerde (n=8) pupillar ışık refleksi ve herhangi bir tehdite cevap olmaması, anizokori veya körlükten bir veya birkaçının bulunduğu; bazılarında (n=6) sersemlikten komaya kadar değişen zihinsel değişimler, nöbetler (n=5) ve daire çizme hareketinin (n=3) gözlemlendiği bildirilmiştir. Histolojik olarak, tüm vakalarda serebral beyaz maddede (cerebral white matter) bilateral simetrik ödem görülmüştür.³³

Hipertansif ensefalopatinin, klinik-patolojik ve manyetik rezonans görüntüleme muayenelerinin değerlendirildiği ve ikişer kedi ve köpeğin dâhil edildiği bir çalışmada, anormal zihinsel aktivite, yere yatma ve akut körlük bulunan olguların tümünde sistemik hipertansiyon (180-260 mmHg) belirlendiği ve tüm olgularda serebrumun beyaz maddesinde

lezyonlar gözlemlendiği bildirilmiştir. Sistemik hipertansiyonun (n=3) protein kayıplı enteropati ve KBH ile ilişkilendirildiği çalışmada, sistemik hipertansiyon kökenli retinal dekolman (n=3) tespit edilmiştir.³⁴

KARDİYOYASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

KBH'de hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidizm kaynaklı olarak damar düz kaslarında osteoplastik değişiklikler, kalp damarları ve kapakçıklarda kalsifikasyon, hipertansiyona bağlı kan basıncının aşırı artışı, kronik yangı, insülin direnci, hiperhomosisteinemi, lipid metabolizması bozuklukları ve aşırı toksin birikimi sebebiyle kardiyovasküler hastalıklar gelişmektedir.³⁵

KBH sekonder olarak, Tip 4 kardiyorenal sendrom (kronik renokardiyak sendrom) olarak adlandırılan kardiyak disfonksiyona neden olabilmekte, sistolik fonksiyonun azalması ve anemi ile ilişkili yüksek kardiyak output ve sol ventriküler hipertrofi gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.³⁶ Kardiyovasküler komplikasyonlar, böbrek hastalıklarının son döneminde mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. KBH'li hastalarda kardiyovasküler hastalık riski, normal popülasyona oranla 20 kat daha fazladır. Kardiyovasküler hastalıklar, hemodinamik aşırı yük ve üremiye bağlı olarak çeşitli metabolik ve endokrin bozukluklara sebep olur. Bunların başlıcaları; sol ventriküler hipertrofi, kardiyomiopati ve vasküler bozukluklar, vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz (orta ve büyük boy arterlerde sertleşme) ve arteriyosklerozdan (küçük arterlerde/arteriyollerde sertleşme) oluşmaktadır.³⁷

GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR

KBH'de üremiye bağlı olarak iştahsızlık, ağırlık kaybı ve kusma gibi gastrointestinal belirtiler gözlenir. Üremik toksinler, hipergastrinemi, gastrik asiditenin artışı, gastrik mukoza ödemi, ülserasyon ve nekroz ile karakterize olan bu olgu "üremik gastritis" olarak tanımlanır.^{38,39}

Gastrointestinal belirtiler, üreminin en belirgin klinik bulguları arasında yer alır. Anoreksi ve kilo kaybı, diğer gastrointestinal sistem bulgularından

önce gözlenen nonspesifik bulgulardır. Deneysel fare modellerinde yapılan çalışmalar, üremik hastaların plazmasında iştahı baskılayan bir "anorektik faktör" olduğuna işaret etmektedir. Yüksek serum leptin konsantrasyonları, serum üre seviyesinin artışına bağlı bulantı ve tat alma duyusundaki değişiklikler anoreksiye katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Kusma, tanımlanamayan üremik toksinlerin kemoresetör trigger zone üzerindeki etkileri ve üremik gastroenteritis sebebiyle ortaya çıkan, değişken bir klinik bulgudur. Kusma, azoteminin şiddeti ile doğru orantılıdır.⁴⁰

Kedi ve köpeklerde gastrointestinal komplikasyonlar, KBH'nin III ve IV. evrelerinde daha yaygındır. KBH olgularında anoreksi, kilo kaybı, halitozis, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, ishal, hemorajik kolit ve üremik nöbetler dâhil birçok klinik belirti gözlenebilmektedir.¹ Nonazotemik ve KBH'li kedilerde serum gastrin seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada (n=37), KBH'li kedilerin gastrin seviyeleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Plazma gastrinin önemli bir miktarı (1/3'ünden fazlası), renal kortikal inaktivasyon ile böbreklerden ekskrete edilir. Bu sebeple hipergastrineminin böbrek hastalıklarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir.³⁹ Üremik köpeklerin (n=28) gastroskopisinde; gastrik ödem (%61), glandüler atrofi (%50), fibrozis, vaskülopati (%54), mineralizasyon (%46), ülserasyon ve nekroz gözlenmiştir.³⁸ Gastrik mineralizasyonun serum kalsiyum ve fosfor dengesizliğinin, lokal mide asiditesinin artışı ve işemi kaynaklı olduğu bildirilmiştir.³⁹

ASİT-BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARI

Metabolik asidozis, ilerlemiş KBH'nin (IRIS evre II ve III) yaygın belirtilerinden biridir. Böbrekler, filtre edilen bikarbonatın tübüler geri emilimi, hidrojen iyonlarının tamponlanarak (fosfat, amonyum) sekresyonu ile asit-baz dengesinin düzenlenmesinde görevlidir. KBH olgularında bikarbonat geri emiliminin azalması, renal amonyogenezin bozulması ve tübüler proton sekresyonunun azalması metabolik asidozis ile sonuçlanmaktadır. KBH'li hastalarda fosfor, ürik asit, hippürik asit ve laktik asit gibi organik asitlerin retensiyonu anyonik gap artışına

sebebe olur. Bununla birlikte KBH'li hastalarda hiperkloremik asidozis (normal anyon gap), yüksek anyon gap veya karışık hiperkloremik-yüksek anyon gap asidozis gelişebilir.⁴⁰ Metabolik asidozisin IRIS II ve III. evre KBH'li kedilerin %10'undan daha azında, üremi belirtileri bulunan kedilerin yaklaşık olarak %50'sinde meydana geldiği, köpeklerde ise metabolik asidozis prevalansının belirlenmesi için yeterli veri olmadığı bildirilmektedir.^{3,41} Spontan KBH'li kedilerde [KBH'li, n=9; KBH ve metabolik asidozis bulunan, (n=12; sağlıklı, n=6)], metabolik asidozisin kalsiyum-fosfor homeostazisi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, KBH'li kedilerde metabolik asidozis prevalansı %44 bulunmuştur. Metabolik asidozisin bulunduğu KBH olgularında, plazma parathormon ve fosfor düzeylerinde önemli artış, 1,25-dihydroxycholecalciferol düzeyinde önemli düşme ve renal sekonder hiperparatiroidizm (RSH) gözlenmiştir.⁴² Farklı aşamalarda KBH'li köpeklerin %60'ında metabolik asidozis saptanmıştır.^{43,44} Metabolik asidozisin köpeklerde anoreksi, kusma, letarji, kaslarda zayıflık, kilo kaybı ve malnütrisyonuna neden olduğu, idrarla kalsiyum kaybı ile ilişkili olarak kalsiyum bozukluklarına, kemik kalsiyum geri emiliminde artış ve kalsitriol sentezinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.⁴⁴

ELEKTROLİT VE HORMON METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

KBH olgularında dolaşımdaki potasyum, iyonize kalsiyum, inorganik fosfor, paratiroid hormonu (PTH), kalsidiol (25 (OH)-vitamin D), kalsitriol (1,25 (OH) 2-vitamin D) ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) arasındaki bir dizi karmaşık patofizyolojik mekanizma sonucunda, önemli mineral madde dengesizlikleri meydana gelmektedir.⁴⁵

HİPOKALEMİ

Hipokalemi; KBH'li kedilerde çok yaygın olarak görülür, köpeklerde daha nadirdir. Hipokalemi II ve III. evre KBH'li kedilerin %20-30'unda belirlenirken, IV. evrede GFR'deki belirgin düşüş hiperkalemi ile sonuçlanabilmektedir.^{3,41}

Hipokaleminin başlıca nedenleri; hiporeksi veya anoreksi, böbrek kaynaklı kayıplar (poliüri), kronik

metabolik asidozis ve diyetle sodyum kısıtlamasına bağlı olarak RAAS aktivasyonudur. Klinik belirtileri polimiyopati ve sternal pozisyonda başın kaldırılamamasıdır.³

HİPERFOSFATEMİ

Fosfor, vücut hemostazisinde anahtar bir role sahiptir. Fizyolojik olarak, kan fosfor düzeyleri böbrekler tarafından ayarlanır ve kemiklerde depo edilir. KBH olgularında böbrek hasarı ilerledikçe ve GFR azaldıkça, böbreklerden ekskrete edilen fosfor miktarı azalır ve plazma fosforunun yeterli düzeyde atılamaması sonucu hiperfosfatemi şekillenir.^{46,47}

KBH bulunan köpeklerin %68,5'inde (n=54) hiperfosfatemi gözlenmiştir. Hiperfosfateminin prevalansı IRIS I. evrede %18 iken, IRIS IV. evrede %100 olarak gösterilmiştir.⁴⁷ Kedilerde yapılan retrospektif bir çalışmada, KBH olgularında hayatta kalma süresi ile ilişkili tek klinik-patolojik değişken serum fosfor konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Fosfor düzeyindeki her bir birimlik artışın, ölüm oranında %11,8'lik bir artışa sebep olduğu tespit edilmiştir.⁴⁸

HİPERKALSEMİ

Kalsiyum bozuklukları köpek ve kedilerde KBH ile ilişkilendirilmiştir. Hiperkalsemi, KBH'li köpeklerde %9-22 ve KBH'li kedilerde %12-21 oranında görülebilmektedir.⁴⁹

KALSİTRİOL EKSİKLİĞİ

Kalsitriol (1,25 (OH) 2-vitamin D, aktif vitamin D formu) eksikliği, hiperfosfateminin aracılık ettiği hidroksilasyon inhibisyonu ve renal hasar dâhil çeşitli mekanizmalar nedeniyle KBH olgularında gözlenmektedir. Köpek ve kedilerde IRIS III ve IV. evre KBH olgularında tespit edilmiştir.⁵⁰

RENAL SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM (RSH)

Biyolojik olarak aktif D vitamini metaboliti olan kalsitriol, relatif ve absolute yetersizlik düzeylerinde RSH gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır.⁴⁵ RSH'nin KBH'li köpek ve kedilerde yaygın olarak görüldüğüne ve KBH'li kedilerin %84'ünü etkilediğine, şiddeti ve prevalansının böbreklerdeki

fonksiyon bozukluğu derecesiyle ilişkili olarak arttığına dikkat çekilmektedir.⁵¹ Fosfor tutulumunun artması PTH salınımını uyarır. Kan serumu fosfor düzeyinin artışı, böbreklerde 1 α -hydroxylase aktivitesini düşürür ve 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalsitriol) ve iyonize kalsiyumun azalmasına yol açar. İyonize kalsiyum konsantrasyonunun azalması ve kalsitriol, PTH sekresyonunu uyarır. Konu kapsamındaki vaka raporlarında, KBH teşhis edilen 5 yaşlı bir kedi ve 4 aylık bir köpek yavrusunda radius, ulna, femur, kafatası, mandibula ve maksillada osteodistrofi belirlenmiştir.^{52,53}

KBH'li köpeklerde (n=54) hiperparatiroidizm prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada; hiperparatiroidizm görülme oranı %75,9 (n=41) olarak bulunmuştur ve IRIS I. evre KBH'de %36,4 olan RSH prevalansının IV. evre KBH olgularında %100'e yükseldiği tespit edilmiştir.⁴⁷ Bu çalışma verileri, RSH'nin ileri KBH olgularının şiddeti ile orantılı olarak gelişme gösterdiğini doğrulamaktadır.

LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

İnsanlarda ve köpeklerde KBH olgularında hiperkolesterolemi bildirilmektedir. Son dönem KBH'li kedilerde (n=80) üremi ile birlikte hiperkolesterolemi, köpeklerde (n=29) hiperkolesterolemi (>%55), yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein fraksiyonlarında artışlar belirlenmiştir.¹⁹ Hiperkolesteroleminin nedeni, proteinüri nedeniyle kanın onkotik basıncının azalması ve kompenzatorik lipoprotein sentezi artışı olarak açıklanmaktadır.⁵⁴

KBH'li kedi (n=27) ve köpeklerde (n=22) karşılaştırmalı olarak interstisyel lipid birikiminin değerlendirildiği bir çalışmada, kedilerde yaygın interstisyel lipid birikimi belirlendiği (%8,9, 24/27), köpeklerde gözlenmediği rapor edilmiştir.⁵⁵

NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

KBH'de gelişen nörolojik komplikasyonlar azotemi/üremi ile ilişkilendirilmektedir. KBH'li 4 kedide yapılan bir vaka serisinde, alanin aminotransferaz ve aspartat transaminaz seviyeleri normal olmasına rağmen hiperamonyemi belirlendiği ve

kedilerin 2'sinde üremik ensefalopati gözlemlendiği bildirilmiştir.⁵⁶

Üremik ensefalopati, nadir görülen ciddi bir KBH komplikasyonudur. Böbrek yetersizliği ile ilişkili toksik metabolik ensefalopati, üremik toksinlerin (özellikle amonyak) beyinde birikmesi, polisinaptik yollar ve inhibitör/eksitator amino asit dengesini etkilemesi ile ilişkilidir. Üremik ensefalopati evcil hayvanlarda iyi karakterize olmamasına rağmen insanlarda depresyon veya diffüz nöronal disfonksiyon dâhil spesifik olmayan nörolojik belirtilere neden olmaktadır.⁵⁷ Klinik belirtiler arasında; bozulmuş mental aktivite, konvülsiyon, generalize zayıflık ve düzensiz solunum vardır. Üremik ensefalopatinin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, serebral oksijen tüketiminde azalma ve hipoksi, beyin kalsiyum seviyelerinin artışı, metilguanidin, guanidino süksinik asit, fenolik asit gibi üremik toksinler ve serum PTH düzeylerinin artmasının başlıca nedenler olduğu değerlendirilmektedir.⁵⁸

GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

KBH; önemli nefron kaybı ile karakterize olan geri dönüşümsüz, ilerleyici, yapısal ve/veya işlevsel bir bozukluktur. KBH teşhisi, yaşam boyu sürececek uzun bir yolun başlangıcıdır.¹ KBH olgularında böbrek fonksiyon kaybına paralel olarak; anemi, sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler ve gastrointestinal bozukluklar, asit-baz dengesi ve elektrolit bozuklukları, hormonal değişiklikler, lipid metabolizması bozuklukları ve üremik ensefalopati gibi komplikasyonlar gelişmektedir. KBH'li hastaların böbrek fonksiyonlarının korunması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde bu komplikasyonların bilinmesi, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulamalarıyla iyi yönetilebilmesi önemlidir. Bu bağlamda KBH tedavisi, standart bir tedavi uygulamasından daha fazlasıdır ve bir komplikasyon yönetimi olarak tanımlanmaktadır. Veteriner hekimlik pratiğinde, kedi ve köpeklerin KBH olgularında gelişen komplikasyonların erken tanımlanması ve iyi yönetimi, tedavi uygulamalarının başarısı, prognoz ve hayvan refahının geliştirilmesine önemli katkı sağlayabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Maden; **Tasarım:** Mehmet Maden, Merve Cansu Kılıçkaya, Süleyman Serhat İyigün; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Maden; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Maden, Merve Cansu Kılıçkaya, Süleyman Serhat İyigün; **Analiz ve/veya Yorum:** Mehmet Maden; **Kaynak Taraması:** Mehmet Maden, Merve Cansu Kılıçkaya, Süleyman Serhat İyigün; **Makalenin Yazımı:** Mehmet Maden, Merve Cansu Kılıçkaya, Süleyman Serhat İyigün; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Maden; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mehmet Maden, Merve Cansu Kılıçkaya, Süleyman Serhat İyigün.

KAYNAKLAR

- Polzin DJ. Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):15-30. [Crossref] [PubMed]
- Grauer GF. Acute renal failure and chronic kidney disease. In: *Small Animal Internal Medicine.* 4th ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Elsevier; 2009. p.645-59.
- Bartges JW. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012;42(4):669-92, vi. [Crossref] [PubMed]
- Schaer M, Gaschen F, eds. Altuğ N, çeviri editörü. Köpek ve Kedilerin Klinik Hekimliği. 3. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basım ve Matbaacılık; 2016. p.460.
- Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219-39. [Crossref] [PubMed]
- Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2007;9(2):124-32. [Crossref] [PubMed]
- DeBowes LJ, Mosier D, Logan E, Harvey CE, Lowry S, Richardson DC. Association of periodontal disease and histologic lesions in multiple organs from 45 dogs. *J Vet Dent.* 1996;13(2):57-60. [Crossref] [PubMed]
- Nabi SU, Wani AR, Shah OS, Dey S. Association of periodontitis and chronic kidney disease in dogs. *VeterinaryWorld.* 2014;7(6):403-7. [Crossref]
- Kralova S, Leva L, Toman M. Changes in lymphocyte function and subsets in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Can J Vet Res.* 2010;74(2):124-9. [PubMed] [PMC]
- Kralova-Kovarikova S, Leva L, Knotek Z, Toman M. Changes in lymphocyte function and subset counts in cats with spontaneous chronic kidney disease. *Veterinari Medicina.* 2016;61(10):553-9. [Crossref]
- Polzin DJ, Osborne CA. Update-conservative medical management of chronic renal failure. In: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy IX.* 9th ed. WB Saunders; Philadelphia, PA; 1986. p.1167-73.
- Lulich JP, Osborne CA, O'Brien TD, Polzin DJ. Feline renal failure: questions, answers, questions. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA).* 1992;14(2):127-53.
- Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1111-7. [Crossref] [PubMed]
- Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med.* 2006;20(3):528-35. [Crossref] [PubMed]
- O'Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med.* 2013;27(4):814-21. [Crossref] [PubMed]
- Jepson RE. Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):1015-48. [Crossref] [PubMed]
- Maddougall IC. Anaemia of chronic kidney disease. *Medicine.* 2007;35(8):457-60. [Crossref]
- King LG, Giger U, Diserens D, Nagode LA. Anemia of chronic renal failure in dogs. *J Vet Intern Med.* 1992;6(5):264-70. [Crossref] [PubMed]
- Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract.* 1998;39(2):78-85. [Crossref] [PubMed]
- Chalhoub S, Langston C, Eatroff A. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. *J Feline Med Surg.* 2011;13(9):629-40. [Crossref] [PubMed]
- Javard R, Grimes C, Bau-Gaudreault L, Dunn M. Acute-phase proteins and iron status in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31(2):457-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Coleman AE, Brown SA. Hypertension and the kidney. In: Elliott J, Grauer GF, Westropp JL, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.* 3rd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2017. p.216-23. [Crossref]
- Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(1):120-31. [Crossref] [PubMed]
- Syme H. Hypertension in small animal kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):63-89. [Crossref] [PubMed]
- Reynolds BS, Lefebvre HP. Feline CKD: Pathophysiology and risk factors--what do we know? *J Feline Med Surg.* 2013;15 Suppl 1:3-14. [Crossref] [PubMed]
- Syme HM, Barber PJ, Markwell PJ, Elliott J. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220(12):1799-804. [Crossref] [PubMed]
- Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 1990;4(2):58-62. [Crossref] [PubMed]

28. Novellas R, Ruiz de Gopegui R, Espada Y. Assessment of renal vascular resistance and blood pressure in dogs and cats with renal disease. *Vet Rec.* 2010;166(20):618-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Hori Y, Heishima Y, Yamashita Y, Isayama N, Kanno N, Nakamura K, et al. Relationship between indirect blood pressure and various stages of chronic kidney disease in cats. *J Vet Med Sci.* 2018;80(3):447-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Brown S. Systemic arterial hypertension. Chronic kidney disease. In: Bartges J, Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. USA: Blackwell Publishing Ltd; 2011. p.675-83. [[Crossref](#)]
31. Sansom J, Barnett KC, Dunn KA, Smith KC, Dennis R. Ocular disease associated with hypertension in 16 cats. *Journal of Small Animal Practice.* 1994;35(12):604-11. [[Crossref](#)]
32. Brown CA, Munday JS, Mathur S, Brown SA. Hypertensive encephalopathy in cats with reduced renal function. *Vet Pathol.* 2005;42(5):642-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Church ME, Turek BJ, Durham AC. Neuropathology of spontaneous hypertensive encephalopathy in cats. *Vet Pathol.* 2019;56(5):778-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. O'Neill J, Kent M, Glass EN, Platt SR. Clinicopathologic and MRI characteristics of presumptive hypertensive encephalopathy in two cats and two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2013;49(6):412-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Orvalho JS, Cowgill LD. Cardiorenal syndrome: diagnosis and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(5):1083-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003;16(2):85-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Peters RM, Goldstein RE, Erb HN, Njaa BL. Histopathologic features of canine uremic gastropathy: a retrospective study. *J Vet Intern Med.* 2005;19(3):315-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. McLeland SM, Lunn KF, Duncan CG, Refsal KR, Quimby JM. Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28(3):827-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Polzin DJ. Chronic kidney disease. In: Bartges J, Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. USA: Blackwell Publishing Ltd; 2011. p.431-71. [[Crossref](#)]
41. Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013;23(2):205-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Pusoonthornthum R, Vimuktanandana O, Pusoonthornthum P, Rungsipipat A, Krishnamra N. Calcium-phosphorus homeostasis in cats with spontaneous chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Comparative Clinical Pathology.* 2012;21(5):985-91. [[Crossref](#)]
43. Lazaretti P, Kogika MM, Hagiwara MK, Lustoza MD, Mirandola RMS. Serum concentration of intact parathormone in dogs with chronic renal failure. *Arq Bras Med Vet Zoot.* 2006;58(4):489-94. [[Crossref](#)]
44. Kogika MM, Lustoza MD, Notomi MK, Wirthl VA, Mirandola RM, Hagiwara MK. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. *Vet Clin Pathol.* 2006;35(4):441-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013;23(2):134-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1171-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):73-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G; BENERIC (benazepril in renal insufficiency in cats) Study Group. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2007 Sep;21(5):906-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2205-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract.* 1998;39(3):108-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Gnudi G, Bertoni G, Luppi A, Cantoni AM. Unusual hyperparathyroidism in a cat. *Vet Radiol Ultrasound.* 2001;42(3):250-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Rusenov A. A clinical case of secondary renal hyperparathyroidism in a four-month-old Pug puppy. *Revue Med Vet.* 2010;161:570-3. [[Link](#)]
54. Behling-Kelly E. Serum lipoprotein changes in dogs with renal disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28(6):1692-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Martino-Costa AL, Malhão F, Lopes C, Dias-Pereira P. Renal interstitial lipid accumulation in cats with chronic kidney disease. *J Comp Pathol.* 2017;157(2-3):75-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Adagra C, Foster DJ. Hyperammonaemia in four cats with renal azotaemia. *J Feline Med Surg.* 2015;17(2):168-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Machado M, Wilson TM, Sousa DER, Gonçalves AAB, Martins CS, Castro MB. Uraemic encephalopathy in a persian cat with chronic kidney disease. *J Comp Pathol.* 2020;180:100-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Pellegrino FC. Renal-associated encephalopathy: bibliographic review. *Anales de Veterinaria de Murcia.* Murcia: Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia; 2009. p.47-57. [[Crossref](#)]