

Kedi ve Köpeklerde Yaşla İlişkili Kognitif Disfonksiyon: Güncel Durum ve Gelişmeler

Age-Related Cognitive Dysfunction in Cats and Dogs: Current Status and Developments

Umut COŞKUN¹, Alper SUNGUR¹, Cansu BALIKÇI¹, Ayşe İdil KIZILKANAT¹, İlayda TENDAR¹, Pelin DİNÇ¹, Halil Emre CENGİZ¹, Songül ERDOĞAN¹, Hasan ERDOĞAN¹, Kerem URAL¹

Özet: Veteriner hekimliği alanındaki ilerlemeler ve evcil hayvanların aile üyeleri olarak giderek daha fazla kabul görmesiyle birlikte, köpeklerin ve kedilerin yaşam süreleri önemli ölçüde artmıştır. Bunun sonucunda, yaşa bağlı hastalıklar daha yaygın hale gelmiştir. Kognitif Disfonksiyon Sendromu (KDS), özellikle yaşlı ve geriatric hayvanları etkileyen, insanlardaki Alzheimer hastalığına benzer nörodejeneratif bir durumdur. Klinik belirtiler geniş bir çeşitlilik gösterirken genellikle azalmış aktivite, dikkat eksikliği, anksiyete, idrar kaçırma, amaçsız dolaşma, uyku-uyanıklık döngüsü bozuklukları, mekânsal dezoryantasyon, hafıza kaybı ve davranış değişikliklerini içermektedir. Etkilenen hayvanların beyinlerinde, beta-amiloid plakları sıklıkla, hem ekstraselüler yaşlı plaklar hem de kan damarlarının etrafında gözlemlenmektedir. Kaydedilen ilerlemelere rağmen, KDS' nin tanı ve tedavisi hala zorluklar içermektedir. Bu derlemede, KDS' ye ilişkin güncel gelişmeler sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, Kognitif disfonksiyon sendromu, Neurodejeneratif hastalıklar, Veteriner nöroloji.

Abstract: With the continuous progress in veterinary medicine and the increasing acknowledgment of pets as family members, the life expectancy of dogs and cats has notably risen. As a result, age-associated disorders have become more prevalent. Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) is a neurodegenerative condition primarily affecting senior and geriatric animals, resembling Alzheimer's disease in humans. The clinical manifestations vary widely and often include decreased activity, impaired attention, anxiety, urinary incontinence, aimless wandering, sleep-wake cycle disturbances, spatial disorientation, memory impairment, and behavioral changes. In affected animals, beta-amyloid plaques are frequently observed in the brain, both as extracellular senile plaques and around blood vessels. Despite advances in understanding, diagnosing and treating CDS remains challenging. In this review, current developments related to CDS are presented.

Keywords: Geriatrics, Cognitive Dysfunction Syndrome, Neurodegenerative Diseases, Veterinary Neurology.

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın /Türkiye



GİRİŞ

Kognitif Disfonksiyon Sendromu (KDS), yaşlı köpekler ve kedilerde görülen, kademeli ve ilerleyici bilişsel gerileme ile karakterize edilen bir nörodejeneratif hastalıktır. KDS, geri dönüşü olmayan bir beyin bozukluğunun sonucudur ve beyinde beta-amiloid plaklarının ve perivasküler infiltratların birikimi, frontal ve temporal lob hacminde azalma, ventriküler boyutta artış, meningeal kalsifikasyon, serbest radikallerde artış ve nöron sayısında azalma ile kendini göstermektedir (Rofina ve ark., 2006).

KDS, yaşa bağlı bilişsel yeteneklerdeki azalmayı tanımlar ve başka bir tıbbi duruma bağlanamayan belirli davranışsal değişikliklerle karakterize bir durumdur (Gunn-Moore ve ark., 2007; Landsberg & Araujo, 2005).

Etiyoloji ve Patofizyoloji

KDS'nin kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, oksidatif stres, serebrovasküler değişiklikler ve hipoksi gibi birçok faktörün hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Landsberg & Araujo, 2005). Yaşlanmaya bağlı olarak serebral kan akışı azalabilir ve vasküler yapılar değişikliğe uğrayabilir. Hipertansiyon, kalp hastalıkları, anemi ve hiperkoagülabilité gibi durumlar, beyin dokusunun oksijenlenmesini bozarak nöronal hipoksiye ve KDS gelişimine katkıda bulunabilir (Gunn-Moore ve ark., 2007). Kediler ve insanlardaki yaşa bağlı nörodejeneratif değişikliklerin karşılaştırılması, KDS

patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (Sordo & Gunn-Moore, 2021).

Yaşlanan beyinlerde serebral korteks ve bazal ganglionlarda atrofi, nöron kaybı, ventrikül genişlemesi, lipofuskin birikimi, amiloid- β ($A\beta$) plakları ve tau hiperfosforilasyonu gibi değişiklikler gözlemlenmiştir (Gunn-Moore ve ark., 2007).

Özellikle hipokampüste nöronal kayıpların ve $A\beta$ birikimlerinin yoğunlaşması, bilişsel işlevlerin bozulmasına yol açmaktadır (Chambers ve ark., 2015). İnsanlarda Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen $A\beta$ 1-42 ve $A\beta$ 1-40 oligomerleri, sinaptik işlevleri bozarak nörotoksik etki gösterir (Glabe, 2006). Kedilerde de $A\beta$ birikimi tespit edilmiştir, ancak insanlardaki kadar yoğun değildir ve demans ile doğrudan bağlantısı tam olarak anlaşılamamıştır (Cummings ve ark., 1996). Kedilerde $A\beta$ plaklarının düzensiz bir dağılım gösterdiği ve yalnızca hücre içi birikim şeklinde bulunduğu bildirilmiştir (Chambers ve ark., 2015).

Kolinerjik sistem, bilişsel süreçler ve uyanıklığın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Alzheimer hastalığında bu bölgelerde nöronal kayıplar gözlemlenir ve benzer değişiklikler yaşlı kedilerde de rapor edilmiştir (Bartus ve ark., 1982). Yaşlanma ile miyelin bütünlüğünün bozulması, aksonal dejenerasyon ve kolinerjik nöron kayıpları, bilişsel işlevlerde belirgin gerilemelere neden olmaktadır (Zhang ve ark., 2005).

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Evcil kedilerde, 11-14 yaş arasındaki kedilerin yaklaşık %28'inde KDS ile ilgili en az bir davranışsal sorun gelişirken, bu oran 15 yaşın üzerindeki kedilerde %50'ye çıkmaktadır (Gunn-Moore ve ark., 2007). 11-14 yaş arasındaki kedilerde en yaygın davranışsal değişiklik, aileyle olan etkileşimlerde değişiklik (özellikle artan ilgi arayışı) iken, 15 yaş ve üzerindeki kedilerde aktivite seviyelerinde değişiklikler ve aşırı vokalizasyon olarak bulunmuştur (Gunn-Moore ve ark., 2007). Alzheimer hastalığına veya serebrovasküler hastalığa bağlı demans yaşayan insanlarda vokalizasyon, fiziksel çevre, stres, anksiyete veya bakım veren kişilerin davranışları gibi sosyal faktörler dahil olmak üzere çeşitli uyarıcılar tarafından tetiklendiği bildirilmektedir (Matteau ve ark., 2003).

Aşırı vokalizasyon gösteren yaşlı 37 kedi üzerinde yapılan araştırmada sonuçların benzerlik gösterdiği ve sahiplerinin gözlemleri doğrultusunda kedilerin vokalizasyonunun ana nedeninin, kafa karışıklığı veya ilgi çekme olduğunu, bunu takiben yiyecek gibi bir kaynak arayışı ve ağrı olduğunu bildirilmiştir. (Černá ve ark., 2020). Gece artan vokalizasyon gösteren kediler, insanlarda demans ve köpeklerde KDS'de geç öğleden sonra ve akşam erken saatlerde artan anormal aktivitenin görüldüğü "gün batımı sendromu" ile benzerlik göstermektedir (Schake, 2019). "Gün batımı sendromu", Alzheimer hastalığı olan hastalarda gün ışığının süresi ve miktarındaki azalma nedeniyle sonbahar veya kış aylarında artan insidansla mevsimlerle ilişkilidir (Volicer ve ark., 2001).

Kedilerde bu davranışın mevsimsel bir varyasyon gösterip göstermediğini görmek ve diğer KDS belirtilerinin sıklığının akşam saatlerine doğru artıp artmadığını araştırmak için ek araştırmalar gerekmektedir. Ancak, kediler, köpekler ve insanlar arasındaki doğal sirkadiyen ritim farklılıkları, bu konunun daha fazla değerlendirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır (Reinberg ve ark., 2003). Özellikle birden fazla kedinin bulunduğu hanelerde, duygusal bağlanmış kedilerde başka bir kedinin kaybı gibi durumlar, kedilerin sosyal desteğe olan ihtiyacını artırabilir. Ayrıca, azalan hareket kabiliyeti ve/veya duyuusal yeteneklerin kaybı, kaynaklara etkili erişimi zorlaştırarak kedilerin sahiplerine daha fazla bağımlı hale gelmesine yol açabilir. Bu durumların (hareketsizlik, ağrı, duyuusal azalma ve KDS) tümü, ilgi arayışını başlatabilir veya katkıda bulunabilir (Sordo ve ark., 2020). Yaşlı kedilerin dışarı çıkma, avlanma veya ev dışındaki kedilerle etkileşim kurma motivasyonunun azaldığını ve sahiplerine arkadaşlık, uyarılma ve güvence için daha fazla bağımlı hale geldikleri görülmüştür (Sordo ve ark., 2020).

Klinik Belirtiler

Kedilerde ve köpeklerde KDS'nin başlıca belirtileri, daha önce DISHAAL kısaltmasıyla özetlenmiştir; D: mekansal veya zamansal yönelim kaybı, I: evcil hayvan ile sahipleri veya diğer evcil hayvanlar arasındaki etkileşimlerde değişiklikler, S: uyku-uyanıklık döngüsünde değişiklikler, H: evi kirletme, A: aktivite seviyelerinde değişiklikler, A: kaygı ve L: öğrenme ile hafıza sorunlarıdır (Landsberg ve ark., 2012). DISHAAL kısaltması,

KDS'li kedilerde gözlemlenen önemli davranışsal değişikliklerin çoğunu kapsarken, özellikle geceleri aşırı vokalizasyon yaşlı kedilerde sık görülen bir davranıştır. Kedilerde yapılan farklı araştırmalarda özellikle geriatrik kedilerde davranışsal bozukluklar arasında geceleri aşırı vokalizasyon ve evi kirletme davranışı belirlenmiştir (Landsberg ve ark., 2010; 2012). Farklı bir çalışmada da vokalizasyon artışının yanı sıra sahiplerine karşı daha şefkatli ve daha fazla ilgi talep ettiği bildirilmiştir (Sordo ve ark., 2020).

Kedilerinin vokalizasyonundaki artışın olası nedenleri sahiplerine sorulduğunda, %41'i yönelim bozukluğu, %41'i ilgi çekme isteği ve %16'sı ise yiyecek arama bildirilmiştir (Černá ve ark., 2020). Bu çalışmalar, DISHAAL kısaltmasında açıklanan davranışların çoğunun artan vokalizasyona neden olabileceğini ve bunun, kedilerde geceleri ağlamayı açıklayabilecek faktörlerden biri olabileceğini göstermektedir. KDS'li kedilerde görülen

Alternatif olarak, artan kaygı daha fazla dikkat çekme davranışına yol açabilir. Köpekler evin içinde sahibini takip edebilir, daha fazla ayrılık sıkıntısı gösterebilir ve sadece sahibinin varlığını izleyebilecekleri alanlarda yatabilir veya dinlenebilir. Kediler de dikkat çekme davranışları gösterebilir. Bunlar arasında sahibini takip etme, sahibinin kucağına oturma isteği ve hatta idrarla işaretleme yer alabilir. Evcil hayvanlar hem evde hem de dışarıda daha aşırı dikkatli davranışlar gösterebilir. Bu, çevreyi sürekli taramayı, küçük tetikleyicilerle kolayca uyarılmayı, uyku bozukluğunu ve yüksek uyanıklığı içerebilir (Ohl ve ark., 2008).

değişiklikler, başlangıçta DISHAAL kısaltmasıyla geliştirilen KDS'li köpeklerden farklıdır (Landsberg ve ark., 2012). Bu sebeple araştırmacılar, kediler için farklı bir kısaltmanın gerektiğini düşünmektedir. Bu bağlamda, VISHDAAL adlı yeni bir kısaltma önerilmektedir. VISHDAAL, KDS'li kedilerde görülen davranışları tanımlar: aşırı vokalizasyon, etkileşimlerde değişiklikler (örn. artan şefkat), uyku-uyanıklık döngüsünde değişiklikler, evi kirletme; yönelim bozukluğu, aktivite seviyelerinde değişiklikler, kaygı, öğrenme ve hafıza. Bu yeni kısaltma, kedilere özgü davranışları daha iyi tanımlar ve yukarıda belirtilen çalışmalar tarafından desteklenen yaygınlık sırasına göre listelenmiştir.

KDS' li köpeklerde bildirilen anksiyete (Tablo 1) büyük ölçüde serotonin ve noradrenalin tarafından modüle edilmektedir. Endişeli olan köpekler ve kediler sahiplerine içine kapanık görünebilir ve bu da etkileşimlerde değişikliklere yol açabilir.

Tablo 1. Anksiyetenin davranışsal ve fizyolojik yönleri

Davranış değişiklikleri	Fizyolojik değişiklikler
Hipervigilans	Büyümüş göz bebekleri
Yüksek uyarılma	Taşikardi/taşipne
Dikkat çekme davranışı	Aşırı tükürük salgısı
Durum/sahiplerin izlenmesi	Hızlı soluk alıp verme
Aktivite değişiklikleri (artış veya azalış)	İshale yol açan gastrointestinal motilite değişiklikleri
Yer değiştirme davranışları	Kas tremorlar
Davranışsal inhibisyon (geri çekilme)	Hipertansiyon
Uyku-uyanıklık değişiklikleri	Artan hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen aktivitesi

Kronik kaygı, etkili öğrenme ve hafıza güçlendirme için gerekli olan çeşitli nörotransmitterlerin üretiminin azalmasına yol açabilir. Bunlar arasında serotonin, dopamin ve beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) bulunur. Serotonin ve BDNF özellikle öğrenme için önemlidir ancak aynı zamanda nöroenez ve sinaptik plastisiteyi teşvik etmek için de önemlidir (Gould, 1999). Dopamin, hipokampüste hafıza güçlendirme için önemlidir. Bu nedenle, kronik kaygılı evcil hayvanlar kaygı durumlarında hafızada veya daha önce öğrenilmiş davranışlarda eksiklikler gösterebilir ve yeni öğrenme edinmede zorluk çekebilirler (Landsberg & Araujo, 2005).

Korku

Korku, belirli uyaranlara karşı gelişen temel bir hayatta kalma mekanizması olup, algılanan tehdiye karşı doğuştan gelen bir duygusal tepkidir (Overall, 2020). Yaşlanma süreci, hayvanların farklı tetikleyicilerle başa çıkma yeteneğini azaltarak

korku tepkilerinde değişikliklere yol açabilir (Landsberg & Denenberg 2009). Korkuyla ilişkili davranışlar çoğunlukla amigdalada başlar ve otonom sinir sistemi aracılığıyla düzenlenir. Korku tepkisi, uyarana ve yoğunluğuna bağlı olarak savunmacı hareket (kaçış veya saldırı) ve savunmacı hareketsizlik (donma, pasiflik) olarak ikiye ayrılabilir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) ve periferik bölgelerde öncelikle noradrenalin ile düzenlenen bu tepkide, gama amino bütirik asit (GABA) da amigdaladaki korku davranışlarını etkileyen önemli bir nörotransmitterdir.

Yaşlı köpekler ve kediler, sahiplerinin günlük rutinine adapte olur ancak kediler doğaları gereği alacakaranlık saatlerinde aktif olma eğilimindedir. Yaşlanan evcil hayvanlar gece saatlerinde artan aktivite gösterebilir ve bu durum, KDS başta olmak üzere böbrek, gastrointestinal ve eklem hastalıkları gibi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilebilir (Landsberg & Denenberg 2009). Gece uyanmaları

artrit, gastrointestinal hastalıklar, endokrin bozukluklar (diabetes mellitus, hipertiroidizm, hipertansiyon) gibi rahatsızlıklarla da bağlantılı olabilir (Landsberg ve ark., 2013).

Korku ve kaygıya bağlı aşırı vokalizasyon özellikle gece saatlerinde belirgin hale gelir ve dış uyaranlar, yalnızlık, açlık veya ağrı gibi faktörlerle tetiklenebilir (Denenberg & Landsberg, 2016). Yaşlı evcil hayvanlar, bilişsel gerileme nedeniyle uygunsuz dışkılama ve idrar yapma davranışı sergileyebilir. Ağrı, idrar ve dışkılama alışkanlıklarını etkileyerek tuvalet ihtiyacının ertelenmesine veya kaçınma davranışına yol açabilir. Duyusal gerileme (görme, işitme) de evcil hayvanın belirlenmiş tuvalet alanına ulaşamamasına neden olabilir.

Evcil hayvanlarda uygunsuz dışkılama davranışı iki temel gruba ayrılır:

1. Ortam ve öğrenilmiş davranışlara bağlı uygunsuz boşaltım – Yeni çevre veya kum kabı değişikliklerine duyarsızlık ya da hoşnutsuzluk sonucu gelişir.
2. Kaygı temelli işaretleme davranışı – Hayvanın stresli veya tehdit altında hissettiği durumlarda, çevresini belirleyerek güven duygusunu artırma çabasıdır (Pryor ve ark. 2001).

KDS'li evcil hayvanlarda dışkılama düzensiz bir patern gösterir ve çoğunlukla fizyolojik ihtiyaca bağlı olarak meydana gelir (Landsberg & Araujo 2005).

Saldırganlık

Yaşlı evcil hayvanlarda saldırganlık, sahipleri, aile üyeleri, diğer evcil hayvanlar ve çevreyle olan ilişkilerde değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Çoğu durumda bu davranış, korku ve kaygıya bağlı gelişir. Hayvanlar genellikle çatışmadan kaçınmayı tercih etse de, duyuşsal azalma, hareketlilik kaybı, metabolik değişiklikler ve organ işlev bozuklukları nedeniyle kaçınma stratejileri sınırlanabilir ve saldırganlık eşiği düşebilir.

Saldırganlığın altında yatan nedenleri belirlemek için fiziksel muayene, laboratuvar testleri ve gerektiğinde görüntüleme yöntemleri (örn. MRI) uygulanmalıdır. Öğrenme süreçleri de saldırganlığın pekiştirilmesine yol açabilir; örneğin, evcil hayvan saldırgan davranış sergileyerek çocukların kendisine yaklaşmasını engelleyebilir ve bu durum zamanla kalıcı hale gelebilir.

Tekrarlayan Davranışlar

Yaşlı evcil hayvanlarda volta atma, aşırı kendini yalama (genellikle bacak veya yan bölge) ve ritmik ses çıkarma gibi tekrarlayan davranışlar görülebilir. Bu davranışlar ritüelistik olup zamanla artış gösterebilir ve aktivite seviyelerinde azalmaya, sahipleriyle ve çevreyle olan etkileşimlerin değişmesine yol açabilir. Ayrıca, sahibi bu davranışları engellemeye çalıştığında, hayvan kaçınma davranışı sergileyebilir ya da saldırganlık gösterebilir.

Ağrı, neoplazi, organ disfonksiyonu, metabolik hastalıklar ve hormonal anormallikler tekrarlayan

davranışların gelişiminde rol oynayabilir. Kaygı ve korku, başlangıçta yer değiştirme davranışı olarak ortaya çıkan bu durumları, zamanla stereotipik veya kompulsif davranışlara dönüştürebilir (Luescher, 2003). Bu tür davranışların altında yatan nedenlerin belirlenmesi için veteriner hekimler tarafından kapsamlı bir değerlendirme yapılması gereklidir.

Bazı evcil hayvan sahipleri, yaşlı hayvanların eğitilmesinin zor olduğuna veya eklem hastalıkları ve ağrı nedeniyle dinlenmeye bırakılmaları gerektiğine inanabilir. Ancak, uyarılma eksikliği ve can sıkıntısı, tekrarlayan davranışların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle, yaşlı hayvanların fiziksel ve zihinsel sağlığını desteklemek amacıyla besleme oyuncakları, çiğneme oyuncakları, eğitim ve uygun egzersiz programları önerilebilir. Veteriner hekimler, hayvanın fiziksel kısıtlamalarını göz önünde bulundurarak, sahiplerini uygun aktiviteler konusunda bilgilendirmelidir. Bu tür düzenlemeler hem davranışsal sorunları azaltmada hem de yaşlı hayvanların yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol oynayabilir.

Ayırıcı Tanı

DISHAA ve diğer bilişsel işlev bozukluklarının ayırıcı tanısında, yaşlı evcil hayvanlarda gözlenen belirtilere neden olabilecek tüm hastalık süreçleri dikkate alınmalıdır. Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları, doğrudan zihinsel işlevleri, duyarlılığı ve etkileşimleri etkileyebilirken, MSS dışındaki hastalıklar dolaylı yoldan oksijen perfüzyonunun azalması, toksin birikimi veya glikoz yetersizliği gibi mekanizmalarla beyin fonksiyonlarını

bozabilir. Bunun yanı sıra, kronik veya sistemik hastalıklar, kaygı artışı, geri çekilme, saldırganlık ve tuvalet alışkanlıklarında bozulma gibi KDS benzeri semptomlara yol açabilir.

Duyusal sistem hastalıkları, yönelim bozukluğu, kaçınma, saldırganlık ve öğrenme yeteneğinde azalmaya neden olabilir. Ağrı ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, hayvanın oyun ve egzersize olan ilgisini azaltarak kaçınma ve saldırganlık gibi davranış değişikliklerine yol açabilir. Kardiyovasküler hastalıklar, yorgunluk, yön kaybı, iştah değişiklikleri ve sinirlilikle ilişkili olabilir. Endokrin hastalıklar, bilişsel işlev bozukluğu belirtilerinin tamamını taklit edebilir.

Sindirim sistemi hastalıkları, iştah azalması, sinirlilik ve uygunsuz dışkılama davranışlarına neden olabilir. Üriner sistem bozuklukları ise evi kirletme, idrar kaçırma ve huzursuzluk gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu nedenle, ayırıcı tanıda kapsamlı bir klinik değerlendirme, fiziksel muayene ve gerekli laboratuvar testleri büyük önem taşımaktadır.

Duyusal Gerileme

Yaşa bağlı değişiklikler, evcil hayvanların işitme ve görme duyularını olumsuz etkileyebilir. Merceğin yaşlanması nükleer skleroza yol açarak görmeyi hafifçe bozabilirken, katarakt gibi patolojik durumlar kısmi veya tam körlüğe neden olabilir. Köpekler ve kediler öncelikli olarak koku alma duyusuna güvendiklerinden, görme ve işitme kaybı iletişimde değişikliklere neden olsa da, bu durum doğrudan saldırganlık veya kaygı artışı ile sonuçlanmaz (Farmer-Dougan ve ark., 2014).

Ancak azalmış koku alma duyusu, diğer duyuşal kayıplara kıyasla hayvan için başa çıkılması daha zor bir durumdur. Duyusal kaybı olan evcil hayvanlar, bulundukları ortamı doğru şekilde değerlendiremeyebilir ve değışikliklere uyum sağlama yetenekleri azalabilir (Landsberg & Denenberg, 2009).

Ağrı

Ağrıya yol açan hemen her hastalık, evcil hayvanların davranışlarını etkileyebilir. Hem akut hem de kronik ağrı, sinirlilik artışı, içe kapanma, aktivite seviyesinde değışiklik, oyuna karşı isteksizlik ve saldırganlık gibi sonuçlara yol açabilir (Camps ve ark., 2012). Ağrı ayrıca, kaçınma davranışının azalmasına neden olarak anksiyete ve korkunun artmasına sebep olabilir. Köpekler, ağrıya bağlı semptomları daha belirgin şekilde gösterirken (örneğin topallama, kıvrılma, bir bölgeyi yalama veya ses çıkarma), kediler genellikle kaçınma davranışı sergileyerek ağrıyı gizler. Örneğin, dejeneratif eklem hastalığı olan kediler topallık göstermeyebilir; ancak, sahiplerinin üzerine atlamaktan, oynamaktan veya avlanmaktan kaçınabilir (Landsberg & Denenberg 2009).

Artritli köpekler ve kediler, sahipleriyle etkileşim kurmaktan kaçınabilir ve yürüyüşe çıkmayı reddedebilir. Ayrıca, ağrılı bölgeyi sürekli yalamak gibi tekrarlayan davranışlar geliştirebilirler (Frank, 2014). Bu tür davranışlar, lokal endorfin, enkefalin ve opioid salınımıyla pekişerek zamanla kalıcı hale gelebilir. Diş ve gastrointestinal ağrı, iştahsızlığa, sosyal etkileşimden kaçınmaya ve baş bölgesine

dokunulduğunda saldırganlık sergilemeye neden olabilir. Kronik ağrısı olan evcil hayvanlar, zamanla alışkanlıklarını ve tepkilerini değıştirerek uyum sağlamaya çalışır. Kas-iskelet sistemi hastalıkları (örneğin kas distrofisi, miyozit, bağışıklık aracılı hastalıklar), ağrıya ek olarak hareketlilik kaybına, sinirlilik artışına ve uygunsuz dışkılama davranışlarına neden olabilir (Frank, 2014).

Kalp-Damar Hastalıkları

Dolaşım bozukluğu ve hipotansiyon, beyinde hipoksiye yol açarak farkındalığın azalmasına, sosyal etkileşimlerin bozulmasına ve uyaranlara verilen tepkilerin değışmesine neden olabilir. Kardiyomiyopatili kedi ve köpeklerde iştahsızlık, egzersiz intoleransı, yorgunluk ve sinirlilik sık görülür. Bu hayvanlar zaman zaman içe kapanık olabilir, yön kaybı yaşayabilir ve uyku-uyanıklık döngülerinde değışiklikler gelişebilir (Landsberg, 2005). Konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi ilerleyici hastalıklar, solunum zorlukları ve egzersiz kapasitesinin azalmasıyla ilişkili olarak kaygı ve bilişsel işlev bozukluğu benzeri belirtilere yol açabilir.

Endokrin Hastalıklar

Diyabet, başlangıçta iştah artışına neden olurken ilerleyen evrelerde iştahsızlık gelişebilir. Hiperglisemiye bağlı polidipsi ve poliüri, uygunsuz dışkılama ve eve idrar yapma davranışlarını tetikleyebilir (Neilson, 2004, Manteca, 2011). Diyabetin ileri aşamaları hiperkalemi, yönelim bozukluğu ve kafa karışıklığı gibi nörolojik belirtilerle seyredebilir. Hiperadrenokortisizm,

vücuttaki kronik yüksek kortizol seviyeleri nedeniyle anksiyete benzeri belirtilere yol açarak sinirlilik ve agresyonu artırabilir (Bowen & Heath, 2005). Hipotiroidizm, metabolizmayı yavaşlatarak uyuşukluk, iştah değişiklikleri ve sosyal etkileşimlerde azalmaya neden olabilir. Buna karşılık, hipertiroidizm, metabolizmayı hızlandırarak aşırı aktivite, sinirlilik, saldırganlık ve gece uyanmaları gibi belirtilerle karakterizedir (Neilson, 2004). İnsülinoma, hipoglisemiye yol açarak uyuşukluk, sosyal etkileşimden kaçınma ve korku tepkilerinde artış gibi davranış değişikliklerine neden olabilir (Meleo & Peterson 2014).

Gastrointestinal Hastalıklar

Mide bulantısı ve gastrointestinal rahatsızlıklar, dudak yalama, aşırı gerilme ve iştahsızlık gibi anksiyete benzeri belirtilerle kendini gösterebilir. İltihaplı bağırsak hastalığı, enfeksiyonlar ve pankreatit, bağırsak hareketliliğini artırarak ishal ve uygunsuz dışkılama davranışlarına yol açabilir (Landsberg ve ark., 2013). Kabızlık, ağrı ve sinirliliği artırarak evin kirlenmesine neden olabilir. Karaciğer hastalıkları ise sindirim bozuklukları ve toksemiye bağlı nörolojik belirtiler (örneğin hepatik ensefalopati) ile saldırganlık, kafa karışıklığı ve tekrarlayan davranışlara yol açabilir (Tisdall ve ark., 2000). Pankreatit ve ekzokrin pankreas yetmezliği, ağrı ve sindirim sorunlarına bağlı olarak kaçınma davranışları, sinirlilik ve yiyecek dışı nesneleri yeme eğilimini artırabilir (Becuwe-Bonnet ve ark., 2012).

Üriner Sistem Hastalıkları

Böbrek yetmezliği, yaşlı kedi ve köpeklerde yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Poliüri ve polidipsi, hastalığın erken belirtileri arasında yer alır ve bu durum, yaşlı evcil hayvanlarda uygunsuz dışkılama ve idrar yapma davranışlarına yol açabilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde üremiye bağlı bulantı, ağrı ve uyuşukluk gelişebilir. Bu hayvanlar anksiyete, sinirlilik, yön kaybı ve iştah azalması gibi belirtiler sergileyebilir. Ayrıca, iletişim değişiklikleri, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma ve kaçınma davranışları, ileri böbrek hastalığının yaygın semptomları arasındadır (Landsberg ve Denenberg, 2009).

İdrar yolu enfeksiyonları, idiyopatik sistit ve kedi alt üriner sistem hastalıkları, gece uyanma, etkileşim değişiklikleri ve evin kirlenmesi gibi belirtilere neden olabilir. Üriner taşlar (böbrek ve mesane taşları) ise ağrıya bağlı olarak sinirlilik ve saldırganlık gelişimine yol açabilir (Neilson, 2004; Landsberg ve ark. 2013).

İdrar kaçırma, özellikle yaşlı dişi köpeklerde yaygın bir sorundur ve uygunsuz idrar yapma, sinirlilik artışı ve hijyen sorunlarına neden olabilir. Bu durumun yarattığı anksiyete, doğrudan hastalığın bir sonucu olabileceği gibi, sahibinin verdiği olumsuz tepkiler nedeniyle de artabilir. Böbrek ve mesane tümörleri, ağrı, aktivite azalması, gece uyanma, volta atma, aşırı vokalizasyon ve uygunsuz dışkılama gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde konfüzyon ve yönelim bozukluğu da gelişebilir.

Tanı

Spesifik olmayan klinik belirtiler karşısında sistematik bir tanısal yaklaşım büyük önem taşımaktadır. KDS, davranışsal, metabolik, nörolojik ve ağrıya bağlı klinik belirtilerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Bu nedenle, ileri laboratuvar veya görüntüleme testlerine geçmeden önce detaylı öykü alma, fiziksel ve nörolojik muayeneler titizlikle gerçekleştirilmelidir. KDS şüphesi taşıyan hastalarda tanıya ulaşmada adım adım sistematik bir yaklaşım benimsenmelidir. Evcil hayvan sahipleri, genellikle belirtileri ileri evrelere ulaşana kadar fark etmeyebilir, bu da tedavi sürecinde etkili müdahaleleri kısıtlayabilir. Bu nedenle, veteriner hekimlerin KDS konusunda proaktif olması, evcil hayvan sahiplerini bilinçlendirmesi ve klinik belirtileri erken dönemde taraması kritik önem taşımaktadır.

Klinisyenler, mevcut tarama araçlarından birini kullanarak, 7 yaş ve üzeri tüm hastalarda yılda en az bir veya iki kez bilişsel gerileme taraması yapmalıdır. Eğer klinisyenler, sadece evcil hayvan sahiplerinin bilişsel bozukluk belirtilerini bildirmesini beklerse, hastalığın ilerlemesini durdurmak için çok geç kalınabilir. 8 yaşından büyük köpeklerde, yeni belirtiler ortaya çıkabilir ve mevcut belirtiler 6 ila 12 ay içinde ilerleyebilir (Madari ve ark., 2015). Bir çalışmada, doğrulanmış DISHAA anketi kullanılarak yapılan değerlendirmede, belirti göstermeyen köpeklerin %42'sinde altı ay içinde hafif bilişsel bozukluk gelişirken, hafif belirtileri olan köpeklerin %24'ü orta seviyeye ilerlemiştir (Madari ve ark., 2015).

Yaşlı evcil hayvanlar görme ve işitme kaybı, böbrek hastalığı ve ağrı gibi tıbbi sorunlarla karşılaşabilir (Landsberg & Denenberg 2009). Bu durumlar, hayvanın farklı çevresel ve sosyal uyaranlarla başa çıkma yeteneğini azaltarak korku, endişe ve saldırganlık gibi davranış değişikliklerine yol açabilir. Adaptasyon sürecinde evcil hayvanlar kaçınma, saklanma ve uyku düzeninde değişiklikler gibi yeni başa çıkma stratejileri geliştirebilir.

Sağaltım

KDS tedavisinde temel amaç, hastalığın ilerlemesini önlemek, gerilemeyi yavaşlatmak ve klinik belirtileri iyileştirmektir. Bu hedeflere ulaşmada erken tanı ve müdahale büyük önem taşır. Bilişsel tedaviler, beyin sağlığını koruyarak bilişsel gerilemeyi önlemek veya yavaşlatmak için en etkili yöntemlerden biri olup, erken evrede uygulanmaları önerilmektedir.

İnsanlarda KDS'ye yönelik mevcut tedaviler, yalnızca semptomları yönetmeye yöneliktir ve hastalığın ilerlemesini durduracak ya da geri çevirecek bir ilaç henüz bulunmamaktadır (Zadik ve ark., 2020). Bu nedenle, farmakolojik araştırmalar genellikle hastalığın erken evrelerini hedefleyerek ilerlemesini yavaşlatma üzerine yoğunlaşmaktadır (Kumar ve ark., 2014).

Kedilerin sağaltımında çevresel zenginleştirme (gıda, su, kum kabı, uyku/dinlenme alanı gibi alanlara kolay erişim, sakinleştirici feromonlar), gıda takviyeleri, spesifik gıdalar (antioksidant, orta zincirli trigliserit içeren), potansiyel ilaçlar (selejinin ya da propentofilin) yer almaktadır (Sordo & Gunn-Moore, 2021).

Laboratuvar modelleri ve klinik çalışmalar, beslenmenin köpeklerde KDS belirtilerini iyileştirme ve ilerlemesini yavaşlatma konusunda etkili olduğunu göstermiştir. Yüksek kaliteli ticari diyetlerle beslenen köpeklerin, düşük kaliteli ticari gıdalar veya ev yemekleri ile beslenenlere kıyasla KDS geliştirme olasılığının 2.8 kat daha düşük olduğu bulunmuştur (Katina ve ark., 2016). Örneğin, Hills Prescription Diet b/d Canine, yağ asitleri, antioksidanlar (C ve E vitaminleri, beta-karoten, selenyum, flavonoidler, karotenoidler) ve mitokondriyal kofaktörler (DL-alfa-lipoik asit ve L-karnitin) içeren takviyelerle desteklenmiş bir diyetdir. Beagle köpeklerle yapılan bir çalışmada, bilişsel becerilerin iyileştiği ve davranışsal gerilemenin azaldığı gösterilmiştir (Milgram ve ark., 2005). Purina ProPlan Neurocare isimli diyetin de DISHAA anketi ile değerlendirilen KDS belirtilerinde anlamlı iyileşmelere yol açtığı belirlenmiştir (Pan ve ark., 2018).

Beyin sağlığını destekleyen diğer besinler arasında fosfatidilserin, Ginkgo biloba, omega-3 yağ asitleri,

SAMe (S-adenosil-L-metiyonin), B6-B12 vitaminleri, MCT (orta zincirli trigliseritler) ve ketojenik diyetler yer almaktadır. MCT içeren diyetlerin, beyin glikoz metabolizmasını destekleyerek bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği ve hafıza kaybını azalttığı belirlenmiştir (Reger ve ark., 2004). Ketojenik diyetlerin, nöronlarda enerji üretimini artırarak nöroinflamasyonu azalttığı ve bilişsel işlevleri desteklediği düşünülmektedir (van Berkel ve ark., 2018).

KDS'nin yönetimi, erken tanı, bilişsel terapiler, uygun beslenme ve destekleyici farmakolojik yaklaşımların kombinasyonu ile sağlanmalıdır. Özellikle kedilerin doğal AH modeli olarak değerlendirilmesi, Tek Sağlık yaklaşımı çerçevesinde veteriner ve insan tıbbında ortak çözümler geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Mevcut tedavi seçenekleri genellikle semptomları hafifletmeye yöneliktir; ancak, gelecekteki araştırmaların hastalığın ilerlemesini durdurmaya veya geri çevirmeye odaklanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Bartus, R. T., Dean, R. L., III, Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217(4558), 408–414.
- Bécuwe-Bonnet, V., Bélanger, M. C., Frank, D., Parent, J., & Hélie, P. (2012). Gastrointestinal disorders in dogs with excessive licking of surfaces. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 7(4), 195–204.
- Bowen, J., & Heath, S. (2005). Behaviour problems in small animals: Practical advice for the veterinary team. Elsevier Saunders.
- Camps, T., Amat, M., Mariotti, V. M., Le Brech, S., & Manteca, X. (2012). Pain-related aggression in dogs: 12 clinical cases. *Journal of Veterinary Behavior*, 7(2), 99–102.
- Černá, P., Gardiner, H., Sordo, L., Törnqvist-Johnsen, C., & Gunn-Moore, D. A. (2020). Potential causes of increased vocalisation in elderly cats with cognitive dysfunction syndrome as assessed by their owners. *Animals*, 10(6), 1092.
- Schake, C. (n.d.). Sundowner syndrome in dogs. Positively. Retrieved December 28, 2019, from <https://positively.com/contributors/sundowner-syndrome-in-dogs/>
- Chambers, J. K., Tokuda, T., Uchida, K., Ishii, R., Tatebe, H., Takahashi, E., Tomiyama, T., Une, Y., & Nakayama, H. (2015). The domestic cat as a natural animal model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 3, 78.
- Cummings, B. J., Satou, T., Head, E., Milgram, N. W., Cole, G. M., Savage, M. J., Podlisny, M. B., Selkoe, D. J., Siman, R., Greenberg, B. D., & Cotman, C. W. (1996). Diffuse plaques contain C-terminal A β 42 and not A β 40: Evidence from cats and dogs. *Neurobiology of Aging*, 17(4), 653–659.
- Denenberg, S., & Landsberg, G. M. (2016). Excessive vocalization and waking at nights. In L. P. Tilley & F. W. K. Smith (Eds.), *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline* (6th ed., pp. 470–471). Wiley & Sons.
- Farmer-Dougan, V., Quick, A., Harper, K., Schmidt, K., & Campbell, D. (2014). Behavior of hearing or vision impaired and normal hearing and vision dogs (*Canis lupus familiaris*): Not the same, but not that different. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 9, 316–323.
- Frank, D. (2014). Recognizing behavioral signs of pain and disease: A guide for practitioners. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44(3), 507–524.
- Glabe, C. G. (2006). Common mechanisms of amyloid oligomer pathogenesis in degenerative disease. *Neurobiology of Aging*, 27(4), 570–575.
- Gould, E. (1999). Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 46S–51S.
- Gunn-Moore, D., Moffat, K., Christie, L. A., & Head, E. (2007). Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *The Journal of Small Animal Practice*, 48(10), 546–553.
- 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.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. (2014). Robbins ve Cotran hastalığın patolojik temeli, profesyonel baskı e-kitabı. Elsevier Sağlık Bilimleri.
- Landsberg, G. (2005). Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(3), 471–479.
- Landsberg, G. M., & Denenberg, S. (2009). Chapter 12. In D. Horwitz & D. Mills (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline behavioural medicine* (pp. 127–135). British Small Animal Veterinary Association.
- Landsberg, G. M., Denenberg, S., & Araujo, J. A. (2010). Cognitive dysfunction in cats: A syndrome we used to dismiss as 'old age'. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(11), 837–848.
- Landsberg, G. M., Hunthausen, W., & Ackerman, L. A. (2013). The effect of aging on behavior in senior pets. In *Behavior problems of the dog and cat* (3rd ed., pp. 211–235). Saunders.
- Landsberg, G. M., Nichol, J., & Araujo, J. A. (2012). Cognitive dysfunction syndrome: A disease of canine and feline brain aging. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(4), 749–vii.
- Landsberg, G., & Araujo, J. A. (2005). Behavior problems in geriatric pets. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(3), 675–698.
- Luescher, A. U. (2003). Diagnosis and management of compulsive disorders in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(2), 253–vi.
- Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weisssova, T., Novak, M., & Zilka, N. (2015). Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Applied Animal Behaviour Science*, 171, 138–145.
- Manteca, X. (2011). Nutrition and behavior in senior dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(1), 33–36.
- Matteau, E., Landreville, P., Laplante, L., & Laplante, C. (2003). Disruptive vocalizations: A means to communicate in dementia? *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 18(3), 147–153.
- Meleo, K. A., & Peterson, M. E. (2014). Treatment of insulinoma in the dog, cat, and ferret. In Bonagura, J. D., & Twedt, D. C. (Eds.), *Current veterinary therapy XV* (Web Chapter 23, pp. e130–e134). Saunders Elsevier.

- Milgram, N. W., Head, E., Zicker, S. C., Ikeda-Douglas, C. J., Murphey, H., Muggenburg, B., Siwak, C., Tapp, D., & 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.
- Neilson, J. C. (2004). Feline house soiling: Elimination and marking behaviors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19(4), 216–224.
- Ohl, F., Arndt, S. S., & van der Staay, F. J. (2008). Pathological anxiety in animals. *The Veterinary Journal*, 175(1), 18–26.
- Overall, K. L. (2020). Mental illness in animals: Diagnostic considerations using selected mental disorders. In *Mental health and well-being in animals* (pp. 167–181). CABI.
- Pan, Y., Landsberg, G., Mougeot, I., Kelly, S., Xu, H., Bhatnagar, S., Gardner, C. L., & Milgram, N. W. (2018). Efficacy of a therapeutic diet on dogs with signs of cognitive dysfunction syndrome (KDS): A prospective double-blinded placebo-controlled clinical study. *Frontiers in Nutrition*, 5, 127.
- Pryor, P. A., Hart, B. L., Bain, M. J., & Cliff, K. D. (2001). Causes of urine marking in cats and effects of environmental management on frequency of marking. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(12), 1709–1713.
- Reinberg, A., & Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(4), 327–342.
- Rofina, J. E., van Ederen, A. M., Toussaint, M. J. M., Secrève, M., van der Spek, A., van der Meer, I., Van Eerdenburg, F. J. C. M., & Gruys, E. (2006). Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1069(1), 216–226.
- Sordo, L., & Gunn-Moore, D. A. (2021). Cognitive dysfunction in cats: Update on neuropathological and behavioural changes plus clinical management. *The Veterinary Record*, 188(1), e3.
- Sordo, L., Breheny, C., Halls, V., Cotter, A., Tørnqvist-Johnsen, C., Caney, S. M. A., & Gunn-Moore, D. A. (2020). Prevalence of disease and age-related behavioural changes in cats: Past and present. *Veterinary Sciences*, 7(3), 85.
- Tisdall, P. L., Hunt, G. B., Youmans, K. R., & Malik, R. (2000). Neurological dysfunction in dogs following attenuation of congenital extrahepatic portosystemic shunts. *The Journal of Small Animal Practice*, 41(12), 539–546.
- van Berkel, A. A., IJff, D. M., & Verkuy, J. M. (2018). Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 87, 69–77.
- Volicer, L., Harper, D. G., Manning, B. C., Goldstein, R., & Satlin, A. (2001). Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158(5), 704–711.
- Zhang, J. H., Sampogna, S., Morales, F. R., & Chase, M. H. (2005). Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: A combined light and electron microscopic study. *Brain Research*, 1052(1), 47–55.