

**KEDİLERİN ALT ÜRİNER SİSTEM
HASTALIĞINDA BÖBREK HASARI VE AKUT
FAZ PROTEİNLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sercan Hüseyin BAYENDUR

Doktora Tezi
Danışman: Prof. Dr. Abuzer ACAR

Tez No:2024-011

Afyonkarahisar

**SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**KEDİLERİN ALT ÜRİNER SİSTEM HASTALIĞINDA BÖBREK
HASARI VE AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Sercan Hüseyin BAYENDUR**

**Danışman
Prof. Dr. Abuzer ACAR**

**Tez No: 2024-011
AFYONKARAHİSAR**

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: "23.SAĞ.BİL.02"

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Sercan Hüseyin BAYENDUR
	Numarası	203332001
	Anabilim Dalı	Veteriner İç Hastalıkları
	Programı	Doktora
	Program Düzeyi	<input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Kedilerin Alt Üriner Sistem Hastasığında Böbrek Hasarı ve Akut Faz Proteinlerinin Değerlendirilmesi	
Tez Savunma Sınav Tarihi	23/08/2024	
Tez Savunma Sınav Saati	10.00	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

..... / / tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

23/08/2024

Sercan Hüseyin BAYENDUR

ÖZET

KEDİLERİN ALT ÜRİNER SİSTEM HASTALIĞINDA BÖBREK HASARI VE AKUT FAZ PROTEİNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, kedilerde obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığında böbrek hasarının seviyesinin belirlenmesi ve hastalığın formları arasındaki sistemik inflamasyonun şiddetindeki farkın değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmanın hayvan materyalini farklı ırklardan, 1-6 yaş aralığındaki 40 erkek kedi oluşturdu. Çalışma kapsamında iki çalışma ve bir kontrol grubu oluşturuldu. Obstrüktif alt üriner sistem hastalığı tanısı konan kediler obstrüktif grubu (Grup I, n=16), non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığı tanısı konan kediler non-obstrüktif grubu (Grup II, n=15) ve herhangi bir hastalık bulgusu taşımayan kediler sağlıklı kontrol grubunu (Grup III, n=9) oluşturdu. Hematolojik bulgularda Grup I'de WBC ve GRA değerlerinde anlamlı artışlar belirlendi ($p<0,005$). Biyokimyasal incelemeler kapsamında Grup I'de BUN ve kreatinin konsantrasyonlarında anlamlı artışlar belirlendi ($p<0,005$). Böbrek hasarının belirteçlerinden RBP, NAG, IL-18 ve KIM-1'in idrar konsantrasyonlarında Grup I'de anlamlı artışlar belirlenirken ($p<0,005$), Grup II'de RBP ve KIM-1'in idrar konsantrasyonlarında anlamlı artış belirlendi ($p<0,005$). NGAL'in idrar konsantrasyonlarında ise gruplar arasında farklılık belirlenmedi ($p>0,005$). Pozitif akut faz proteinlerinden A-AGP, SAA ve CRP'nin serum konsantrasyonlarında her iki çalışma grubunda anlamlı artışlar belirlenirken ($p<0,005$), negatif akut faz proteini olan serum albümin konsantrasyonunda her iki grupta anlamlı düşüş belirlendi ($p<0,005$). Pozitif akut faz proteinlerinden A-AGP ve SAA'nın idrar konsantrasyonlarında bütün gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,005$), CRP'nin idrar konsantrasyonunda yalnızca Grup I'de anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,005$). Sonuç olarak alt üriner sistem hastalığının obstrüktif formunda hem glomerüler hem de tübüler seviyede böbrek hasarı varlığını gösteren sonuçlar ortaya konurken, non-obstrüktif formda ise tübüler böbrek hasarı meydana geldiğini öngören sonuçlar ortaya kondu. Sistemik inflamasyonun şiddeti açısından ise hastalığın formları arasında belirgin bir fark olmadığı ortaya kondu. Kedilerin alt üriner sistem hastalığında sistemik inflamasyonun şiddetinden bağımsız şekilde glomerüler ve tübüler böbrek hasarı meydana geldiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut faz proteinleri, Alt üriner sistem, Böbrek hasarı, Obstrüktif üropati

SUMMARY

THE EVALUATION OF KIDNEY INJURY AND ACUTE PHASE PROTEINS IN FELINE LOWER URINARY TRACT DISEASE

This study aimed to determine the level of renal damage in obstructive and non-obstructive lower urinary tract disease in cats and to evaluate the difference in the severity of systemic inflammation between the forms of the disease. The animal material of the study consisted of 40 male cats of different breeds, aged 1-6 years. Two studies and one control group were formed within the scope of the study. Cats diagnosed with obstructive lower urinary tract disease constituted the obstructive group (Group I, n=16), cats diagnosed with non-obstructive lower urinary tract disease constituted the non-obstructive group (Group II, n=15), and cats without any signs of disease constituted the healthy control group (Group III, n=9). Hematologic findings showed significant increases in WBC and GRA values in Group I ($p<0.005$). In biochemical examinations, significant increases in BUN and creatinine concentrations were determined in Group I ($p<0.005$). Significant increases in urine concentrations of RBP, NAG, IL-18, and KIM-1, which are markers of renal damage, were determined in Group I ($p<0.005$). In contrast, significant increases in urine concentrations of RBP and KIM-1 were determined in Group II ($p<0.005$). There was no difference between the groups in the urine concentrations of NGAL ($p>0.005$). Serum concentrations of positive acute phase proteins A-AGP, SAA, and CRP were significantly increased in both study groups ($p<0.005$), while serum albumin, a negative acute phase protein, was significantly decreased in both groups ($p<0.005$). While there was a significant difference in the urinary concentrations of positive acute phase proteins A-AGP and SAA between all groups ($p<0.005$), there was a significant difference in the urinary concentrations of CRP only in Group I ($p<0.005$). In conclusion, results suggest the presence of renal damage at both glomerular and tubular levels in the obstructive form of lower urinary tract disease, while results suggest tubular renal damage in the non-obstructive form. There was no significant difference in the severity of systemic inflammation between the forms of the disease. It was concluded that glomerular and tubular kidney damage occurs independently of the severity of systemic inflammation in feline lower urinary tract disease.

Keywords: Acute phase proteins, Kidney injury, Lower urinary tract, Obstructive uropathy

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca fikirlerime her zaman önem veren, bana yol gösteren, hayat tecrübelerini ve mesleki deneyimlerini benimle paylaşan danışmanım Prof. Dr. Abuzer ACAR'a

Bilgi ve destekleriyle yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Fatih M. BİRDANE, Prof. Dr. C. Çağrı CINGI, Dr. Öğr. Üyesi Durmuş Fatih BAŞER ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat TUNÇ'a,

Hem doktora eğitimimin hem de hayatımın birçok aşamasında koşulsuz destekleri için değerli ağabeylerim Ahmet Cihat TUNÇ ve Emre KAYA'ya,

Tez çalışmamın örneklerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Cemal TAÇKIN, Fatma AVCİ TAÇKIN, Barış ŞEN ve Murat EFE'ye

Tez çalışmamın tamamlanabilmesinde beni sürekli destekleyen ve her zaman yanımda olan değerli dostlarım Rabia İrem ALAYBEYOĞLU ÖZKAYA, Emin Doğukan ÖZTÜRK, Veyis Mert ŞENTÜRK, Aybüke Gül TEL ve Zeynep BİDECİ'ye

Hayatımın her anında bana olan inanç ve desteklerini her zaman hissettiren, her şeyimi borçlu olduğum sevgili annem Emine BAYENDUR, babam Alaattin BAYENDUR, ağabeyim Serhan BAYENDUR ve kardeşim Sinem Ece BAYENDUR'a,

Bana inanmış, beni desteklemiş ve hayatıma tanıklık etmiş olan sevgili Melike Nur ÖLÇÜCÜOĞLU'na,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde finansal destek veren Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ediyorum.

Sercan Hüseyin BAYENDUR

Afyonkarahisar

2024

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	III
ÖZET	IV
SUMMARY	V
ÖNSÖZ SAYFASI	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	XII
ÇİZELGELER	XIII
RESİMLER	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Üst Üriner Sistemin Makroskobik Anatomisi	1
1.2. Üst Üriner Sistemin Mikroskobik Anatomisi	3
1.3. Alt Üriner Sistemin Anatomisi	7
1.3.1. Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu	9
1.4. Üriner Sistem Fizyolojisi	10
1.4.1. Glomerüler Fonksiyon ve Glomerüler Fonksiyonun Düzenlenmesi	11
1.4.2. Tübüler Fonksiyon	14
1.4.2.1. Sodyum ve Klorun Hareketi	14
1.4.2.2. Potasyumun Hareketi	16
1.4.2.3. İdrarın Konsantrasyonu Edilmesi	17
1.4.3. Asit-Baz Dengesinin Korunmasında Böbreklerin Rolü	18
1.4.4. Böbreğin Endokrin Fonksiyonları	19
1.5. Kedilerin Alt Üriner Sistem Hastalığı	21
1.6. Böbrek Hasarı	29
1.6.1. Akut Böbrek Hasarı Aşamaları	33
1.6.2. Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisinin Hücresel Mekanizması	34
1.7. Böbrek Hasarının Belirteçleri	35
1.8. Akut Faz Proteinleri	41
2. MATERYAL ve METOT	44
2.1. Hayvan Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması	44
2.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması	45

2.3. Hematolojik ve Biyokimyasal İncelemeler	45
2.4. ELISA Ölçümleri	46
2.4.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) Ölçümü	46
2.4.2. Retinol Bağlayıcı Protein (RBP) Ölçümü	47
2.4.3. N-Asetil-β-D-Glukozaminidaz (NAG) Ölçümü	48
2.4.4. Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) Ölçümü	49
2.4.5. Sistatin C (Cys-C) Ölçümü	50
2.4.6. İnterlökin-18 (IL-18) Ölçümü	51
2.4.7. C-Reaktif Protein (CRP) Ölçümü	52
2.4.8. Serum Amiloid A (SAA) Ölçümü	53
2.4.9. Alfa-Asit Glikoprotein (A-AGP) Ölçümü	54
2.5. İstatistiksel Analizler	55
3. BULGULAR	56
3.1. Hematolojik Bulgular	56
3.2. Biyokimyasal İncelemeler	57
3.3. ELISA Ölçümleri	64
3.4. İdrar Analizi Bulguları	74
4. TARTIŞMA	79
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	87
6. KAYNAKLAR	89
7. EKLER	98
7.1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

<: Küçüktür

>: Büyüktür

µg: Mikrogram

51 Cr-EDTA: Chromium-51 işaretli etilen diamin tetra-asetik asit

A-AGP: Alfa-1-asit glikoprotein

ADH: Antidiüretik hormon (Vazopressin)

ALB: Albumin

AMP: Adenozin monofosfat

ANOVA: Analysis of Variance (ANOVA)

ATP: Adenozin trifosfat

ATPaz: Adenozin trifosfataz

BUN: Kan üre nitrojeni

Cl: Klor

cmH₂O: Santimetre su

Cre: Kreatinin

CRP: C-reaktif protein

Cys-C: Sistatin C

D₃: Kalsitriol

dk: Dakika

dl: Desilitre

EDTA: Etilen diamin tetra-asetik asit

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi)

G: Gauge

g: Gram

GFR: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)

GM-CSF: Granülosit-monosit koloni stimülan faktör

GRA: Granülosit

HCT: Hematokrit

IL: İnterlökin

IL-18: İnterlökin-18

K: Potasyum

kg: Kilogram

KIM-1: Kidney injury molecule-1 (Böbrek hasar molekülü-1)
l: Litre
L: Lomber
LYM: Lenfosit
mg: Miligram
ml: Mililitre
mmHg: Milimetre civa
mV: Milivolt
n: Örneklem büyüklüğü
Na: Sodyum
NaCl: Sodyum klorür
NAG: N-asetil-β-D-glukozaminidaz
ng: Nanogram
NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocaline (Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin)
nm: Nanometre
NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
°C: Santigrat derece
p: Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
pg: Pikogram
pH: Potential of hydrogen (Hidrojen potansiyeli)
PLT: Trombosit/Platelet
RBC: Red blood cell count (Alyuvar hücre sayısı)
RBF: Renal blood flow (Böbrek kan akımı)
RBP: Retinol binding protein (Retinol bağlayıcı protein)
rpm: Round per minute (Dakikadaki dönüş)
S: Sakral
s: serum
SAA: Serum amiloid A
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
β: Beta
Tc-99mDTPA: Technetium- 99m dietilentriamin pentaasetik asit
TNF: Tümör nekroz faktör
TNF: Tümör nekroz faktör
u: İdrar
UUN: İdrar üre nitrojeni

UV: Ultraviyole

WBC: White blood cell count (Akyuvar hücre sayısı)

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 3.1. Hemogram bulgularının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	57
Şekil 3.2. Serum üre nitrojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	59
Şekil 3.3. İdrar üre nitrojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	59
Şekil 3.4. Serum kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	61
Şekil 3.5. İdrar kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	61
Şekil 3.6. Serum albümin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	63
Şekil 3.7. İdrar albümin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	63
Şekil 3.8. Serum ve idrar RBP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	65
Şekil 3.9. Serum ve idrar NAG değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	66
Şekil 3.10. Serum ve idrar NGAL değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	67
Şekil 3.11. Serum ve idrar IL-18 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	68
Şekil 3.12. Serum ve idrar Cys-C değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	69
Şekil 3.13. Serum ve idrar KIM-1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	70
Şekil 3.14. Serum ve idrar A-AGP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	71
Şekil 3.15. Serum ve idrar SAA değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	72
Şekil 3.16. Serum ve idrar CRP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği	73
Şekil 3.17. uRBP/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	76
Şekil 3.18. uNAG/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	76
Şekil 3.19. uCys-C/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	77
Şekil 3.20. uKIM-1/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	77
Şekil 3.21. UUN/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	78
Şekil 3.22. uALB/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği	78

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 3.1. Hemogram bulgularının gruplar arası karşılaştırılması	56
Çizelge 3.2. Serum ve idrar üre nitrojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	58
Çizelge 3.3. Serum ve idrar kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	60
Çizelge 3.4. Serum ve idrar albümin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	62
Çizelge 3.5. Serum ve idrar RBP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	64
Çizelge 3.6. Serum ve idrar NAG değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	66
Çizelge 3.7. Serum ve idrar NGAL değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	67
Çizelge 3.8. Serum ve idrar IL-18 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	68
Çizelge 3.9. Serum ve idrar Cys-C değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	69
Çizelge 3.10. Serum ve idrar KIM-1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	70
Çizelge 3.11. Serum ve idrar A-AGP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	71
Çizelge 3.12. Serum ve idrar SAA değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	72
Çizelge 3.13. Serum ve idrar CRP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	73
Çizelge 3.14. İdrarın semi-kantitatif olarak değerlendirilmesinin gruplar arası karşılaştırılması	74
Çizelge 3.15. İdrar böbrek hasarı belirteçlerinin kreatinine oranının gruplar arası karşılaştırılması	75

RESİMLER

	SAYFA
Resim 1.1. Erkek kedilerde alt üriner sistemin innervasyonu	10
Resim 1.2. Arteriyol tondaki değişikliklerin etkileri	12
Resim 2.1. NGAL ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	47
Resim 2.2. RBP ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	48
Resim 2.3. NAG ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	49
Resim 2.4. KIM-1 ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	50
Resim 2.5. Cys-C ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	51
Resim 2.6. IL-18 ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	52
Resim 2.7. CRP ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	53
Resim 2.8. SAA ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	54
Resim 2.9. A-AGP ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate	55

1. GİRİŞ

Kedilerde alt üriner sistem hastalığı, kedilerin idrar kesesini veya üretrasını etkileyen herhangi bir rahatsızlığı tanımlamak için kullanılan kapsayıcı bir terimdir. Alt üriner sistem hastalığı bulguları arasında pollaküri, strangüri, periüri, dizüri ve hematürinin farklı kombinasyonları yer alır. Alt üriner sistem bulguları ile seyreden hastalıkları nitelemek için farklı terimler kullanılmaktadır. Bu terimler arasında kedilerin ürolojik sendromu, pandora sendromu ve kedilerin interstisyel/idiyopatik sistiti yer almaktadır. Hastalık obstrüktif veya non-obstrüktif formda ortaya çıkabilir. Üretral obstrüksiyon erkek kedilerde daha yaygın olarak görülür. Obstrüktif üropati, idrarın normal akışının sağlanamamasından kaynaklanan, lokal ve sistemik bozukluklara neden olan, üriner sistemin yapısındaki ve işlevindeki bozuklukları ifade eder. Akut üretral obstrüksiyon, böbreklerde meydana gelen patofizyolojik değişiklikler de dahil olmak üzere birçok açıdan üretral obstrüksiyonu taklit eder. İdrar akışının engellenmesi, idrar kesesinde ve obstrüksiyon bölgesinin proksimalinde basınç artışına neden olur. İntravezikal basınç arttıkça ürotelyum ve detrusor kasında hasar meydana gelir. Geriye doğru artan basınç devam ederek ureterler ve böbrekleri etkiler. Obezite, azalmış aktivite, çok sayıda kedinin birlikte barındırılması ve kapalı alanda yaşama alt üriner sistem hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Osborne vd, 1984; Buffington, 2002; Bartges, 2011; Gülersoy ve Maden, 2022).

1.1. Üst Üriner Sistemin Makroskobik Anatomisi

Üst üriner sistemi böbrekler, renal pelvis ve proksimal ureterler oluşturmaktadır. Böbrekler, temel görevleri metabolizma artıklarının uzaklaştırılması ve ekstraselüler sıvı hacmi ile bileşenlerinin düzenlenmesi olan, bunların dışında çeşitli endokrin görevlere sahip, columna vertebralis ile dorsal abdominal duvar arasında retroperitoneal olarak yerleşmiş bir çift organdır. Kedilerin böbrekleri diğer evcil karnivorların böbrekleriyle benzer yapıdadır. Lateral yüzeyleri dışbükey, medial yüzeyleri içbükeydir.

Her iki böbrekte de böbrek ile ilişkili damarların, sinirlerin ve üreterin girip çıktığı hilus adı verilen bir bölge vardır. Kedilerin böbrekleri köpeklerin böbreklerine kıyasla daha pendülöz, daha hareketli ve daha kaudaldedir. Kedilerde sağ böbrek L₁-L₄ omurları seviyesinde konumlanırken, sol böbrek L₂-L₅ omurları seviyesinde konumlanır (Clarkson ve Fletcher, 2011).

Böbreğin longitudinal kesiti alındığında renal korteks ve renal medulla olmak üzere iki bölge dikkat çeker. Renal korteks, böbreğin en dış bölümünde yerleşim gösteren ve medullaya kıyasla daha açık renkli görünen alandır. Renal kortekste glomerül olarak isimlendirilen kapiller yumaklar yerleşmiştir. Glomerüler kapillerler, proksimal tübülün genişlemiş son kısmı olan Bowman kapsülüne gömülü vaziyette bulunurlar. Bowman kapsülü ve glomerüler kapiller kompleksine Malpighi cisimciği ismi verilir. Renal medulla ise piramid şeklinde yapılar olarak görünür. Her bir renal piramidin papilla ismi verilen renal pelvise doğru yönelen ve crista renalis yüzeyine açılan apeksi vardır. Piramid şeklindeki medulla alanlarının arasına uzanan korteks kısımlarına Bertini kolonları denir. Böbreğin medulla bölgesi glomerüllerin uzantısı olan tübüllerden oluşur ve bu bölgede glomerül bulunmaz (Clarkson ve Fletcher, 2011; Altunören vd., 2017).

İdrar, üreterin proksimal ucundaki bir dilatasyon bölgesi olan renal pelviste toplanır. Karnivorlarda koni şeklinde olan renal pelvis, interlober arterlerin etrafındaki duvar çıkıntıları nedeniyle düzensiz kenarlara sahiptir. Bu düzensiz kenarlara pelvik girintiler denir. Üreter, renal pelvisin bir uzantısıdır. Üreterler, abdominal boşluğun dorsal duvarı ve idrar kesesinin lateral ligamenti boyunca retroperitoneal olarak uzanırlar. Renal pelvis ve üreterler transizyonel epitel ile örtülüdür ve düz kas duvarına sahiptir. Renal pelvis duvarında başlayan peristaltik kasılma dalgaları üreterden aşağıya doğru ilerleyerek idrarı idrar kesesine taşır (Clarkson ve Fletcher, 2011).

Her iki böbrek aorta abdominalis'ten köken alan arteria renalis tarafından beslenir. Arteria renalis, hilus renaliste birçok dala ayrılır. Böbrek parankimine giren renal arter

dallarına interlober arter adı verilir. İnterlober arterler medulla-korteks sınırında arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler bu sınırdaki yay çizerler. Arkuat arterlerden kortekse dik olarak ayrılan interlobüler arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturan afferent arter dallarını verir. Afferent arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturduktan sonra efferent arter olarak glomerülü terk eder. Glomerülü terk eden efferent arterler, tübüler sistem etrafındaki düz kapillerler olan vaza rektaları oluşturur. Medullanın derin katmanlarına doğru ilerleyen vaza rektalar buradan tekrar renal kortekse dönerek interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbreği terk eder. Kedilerin böbreklerinde diğer karnivorlardan farklı olarak capsula renalis'in ayrı bir venöz sistemi vardır. Bu venler 3-5 kapsüler venden oluşur ancak diğer renal venlerle herhangi bir irtibatları yoktur (Altunören vd., 2017; König vd., 2020).

1.2. Üst Üriner Sistemin Mikroskopik Anatomisi

Böbreğin fonksiyonel en küçük ünitesi nefron olarak isimlendirilen yapılardır. Kedilerin böbreğinde yaklaşık olarak 200.000 nefron bulunur. Nefronların süperfisyal kortikal ve jugstamedullar nefronlar olmak üzere iki tipi bulunur. Süperfisyal kortikal nefronların glomerülleri böbrek korteksinin orta ve dış katmanlarında yer alırken böbrek medullasına çok az penetre olan veya hiç penetre olmayan kısa henle kulpları vardır. Bu tip nefronlar görece daha fazla solüt ve su salgılama eğilimindedir. Jugstamedullar nefronların glomerülleri ise korteks-medulla sınırına yakın yerleşim gösterirken iç medullaya penetre olan uzun henle kulpları vardır. Bu tip nefronlar solüt ve suyu koruma eğilimindedir. Kedi böbreğinde yer alan nefronların tamamı uzun henle kulpuna sahip olan jugstamedullar nefronlardır. Nefronlar glomerül ve tübüler sistemden oluşur (DiBartola, 2012).

Glomerül, afferent ve efferent arteriöl arasında kalan özelleşmiş kapiller yumaktır. Bu yapı tübüler sistemin başlangıcı olan ve Bowman kapsülü ismi verilen yapıya gömülü halde bulunur. Afferent arteriöl, Bowman kapsülüne girdikten sonra 3-5 adet dala

ayrılır. Bu dallar da karmaşık bir ağ olan glomerülü oluşturur. Afferent arterioller henüz glomerüllerden ayrılmadan Bowman kapsülü içinde birleşerek efferent arterioli oluşturur. Kısa bir süre bu şekilde seyrederek ve Bowman kapsülünü terk eder. Glomerüler kapillerlerin duvarları aynı zamanda filtrasyon bariyeri olarak da isimlendirilir. Bu yapı içten dışa doğru sırasıyla endotel hücresi, glomerüler bazal membran ve podositler olmak üzere üç katmandan oluşur. Filtrasyon bariyerinin en iç katmanında yer alan endotel hücreleri mezangium ismi verilen destek dokusuna tutunmuştur. Endotel hücreleri fenestralara sahiptir. Endotel hücrelerinin fenestraları 50-100 nm çapındadır. Bu açıklıklar makromoleküllerin ultrafiltrata geçişini sınırlasa da makromoleküller yalnızca boyuta bağlı olarak sınırlanmazlar. Endotel hücrelerinin luminal yüzeyi, filtrasyon bariyerinin yük seçiciliğine katkıda bulunan ve kuvvetli negatif özellikler gösteren podokaliksin ve negatif yüklü sialoglikoproteinler ile kaplıdır. Glomerüler bazal membran, kapillerlerin mezangiuma tutundukları küçük bir kısım hariç kapillerleri dıştan sarar. Bazal membranın esas yapısını vücudun diğer kısımlarındaki bazal membranlarda olduğu gibi tip IV kollajen oluşturur ancak diğer bazal membranlardan farklı olarak alfa 3, 4 ve 5 subüniteleri içerir. Glomerüler bazal membran endotel tarafında lamina rara interna, merkezde lamina densa ve epitel tarafında lamina rara eksternadan oluşur. Lamina rara interna ve lamina rara eksterna filtrasyon bariyerinin kuvvetli negatif yüküne katkıda bulunan heparan sülfat, agrin ve perlekan gibi polar non-kollajenöz proteinler içerir. Lamina densa, filtrasyon bariyerinin boyut seçiciliğine katkıda bulunan polar olmayan kollajenöz proteinler içerir. Filtrasyon bariyeri, etkin moleküler yarıçapı 2 nm'den küçük olan moleküllere karşı geçirgen, yarıçapı 4 nm'den büyük olanlara karşı ise geçirgen değildir. Glomerüler bazal membranın dışında bulunan visseral epitel hücreleri veya bir diğer ismiyle podositler filtrasyon bariyerinin en dış kısmını oluşturur. Polarize hücreler olan podositler, kapillerleri dıştan sararken komşu podositler birbirlerine iç içe geçmiş parmaklara benzer şekilde organize olmuşlardır. Podositler filtrasyon bariyerinin yük seçiciliğine katkıda bulunan podoendin ve podokaliksin gibi kuvvetli negatif yüklü sialoglikoprotein tabaka ile örtülüdür. Komşu podositler arasında oluşan aralığa filtrasyon aralığı denir. Filtrasyon aralıklarının genişliği 10-30 nm'dir. Filtrasyon aralıkları slit diafram adı verilen proteinöz yapılarla örtülmüş vaziyettedir. Slit diaframın bileşiminde nefrin, podosin ve P kadherin gibi proteinler bulunur. Nefrinler arasındaki mesafe 6-8 nm'dir.

Mezangium, mezangial hücreler ve mezangial matriksten oluşan stabilize edici bir dokudur. Mezangial hücreler, kapiller endotelin bulunmadığı bölgelerde bazal membran ile temas halindedir. Ekstraglomerüler mezangium, makula densa ile glomerüler arterioller arasındaki boşluğu doldurur ve jugstaglomerüler aparatın bir parçasını oluşturur. Mezangial hücreler mikrofilamentler içerir ve böylece kontraktil özellik göstererek spesifik hormonlara yanıt olarak kasılabilir. Bu sayede filtrasyon için mevcut yüzey alanını değiştirebilir. Mezangium, renal vazodilatasyona katkıda bulunan prostaglandinleri sentezleyebilmelerinin yanında ayrıca fagositoz yoluyla mezangial alanlardan filtrasyon kalıntılarını temizleyebilen makrofajlar da içerir. Glomerüler kapiller duvar, filtrasyon için boyut ve yük seçici bir bariyerdir. Boyut seçiciliği öncelikle glomerüler bazal membranın lamina densasından ileri gelir. Glomerülde genellikle yarıçapı 4 nm'den büyük moleküller filtre edilmezler. Moleküler ağırlığı 5200 dalton ve yarıçapı 1,4 nm inülin serbest bir şekilde geçerken, moleküler ağırlığı 69.000 dalton ve yarıçapı 3,6 nm olan albumin ise minimum düzeyde geçer. Glomerülün yük seçiciliği kapiller endotel, lamina rara interna, lamina rara eksterna ve podositlerin negatif yüklü laminin ve fibronektin gibi sialoglikoproteinlerinde ve heparan sülfat gibi peptidoglikanlarından ileri gelir. Herhangi bir etkin moleküler yarıçapta, negatif yüklü makromoleküller nötr olanlara göre filtrasyon bariyerinde daha fazla kısıtlanırlar. Pozitif yüklü makromoleküller, aynı boyuttaki nötr olanlara göre filtrasyon bariyerini daha kolay aşarlar (Netter, 2008; DiBartola, 2012; Zık, 2016; Altunören vd., 2017).

Bowman kapsülü proksimal tübülün uzantısı olup glomerül yumağını içine alır. Visseral yaprağı podositlerden, parietal yaprağı ise yassı epitelden oluşmuştur. Filtre olan plazma Bowman aralığında birikir. Bowman kapsülü proksimal tübül ile devam eder. Proksimal tübül hücreleri apikal membranlarında birçok aktif ve pasif transport proteini sayesinde filtre olan plazmanın içeriğindeki proteinler ve suyun emiliminde önemli role sahiptir. Bu transportta, transselüler yol ve paraselüler yol olmak üzere iki yol kullanılır. Transselüler yolda moleküller aktif-pasif pompalar veya kanallar aracılığıyla hücre içine alınır. Bu şekilde hücre içine alınan moleküller sitoplazma ve bazolateral hücre membranını aşarak kana ulaşır. Paraselüler yolda ise moleküller hücreler arası sıkı bağlantı noktalarından geçerek lateral interstisyel alana, oradan da kana ulaşır. Bu

alanlarda su absorpsiyonuna akuaporin-1 aracılık eder. Ayrıca proksimal tübül hücrelerinin lüminal yüzeylerinde yüzey alanını genişleten fırçamsı kenarları vardır. Proksimal tübül, hücresel ve işlevsel farklılıklar gösteren S1, S2 ve S3 ismi verilen üç segmentten oluşur. Proksimal tübülün ilk segmenti olan S1'de sodyum, su, amino asitler, glikoz ve fosfat taşınır. S2 segmentinde sodyum, su ve klor yeniden emilir. S3 segmentinde ise organik asit ve bazlar salgılanır. Proksimal tübül henle kulpu ile devam eder. Henle kulpu medullanın derinliklerine indikten sonra U şeklinde bir dönüş yaparak tekrar kortekse doğru tırmanır. Henle kulpunun inen kolu suya geçirgen olup elektrolitlere geçirgen değildir. Buradaki su transportu da aquaporin-1 aracılığıyla gerçekleştirilir. Su transportu sayesinde tübül içindeki sıvının konsantrasyonu medullanın derinlerine inildikçe artar. Henle kulpunun çıkan kolu ise suya geçirgen değildir. Çıkan kolda bulunan Na-2Cl-K pompası sayesinde lümen içindeki tuz medullar interstisyuma atılarak idrar dilüe edilir. Bu durum henle kulpuna idrar konsantrasyonu ve dilüsyonunun esas ayarlandığı yer özelliğini kazandırır. Henle kulpu distal düz tübül olarak devam eder. Distal düz tübülün bitiş noktası afferent ve efferent arteriyollerin arasından geçer. Tam bu noktada tübül hücreleri büyük çekirdekli, yoğun ve sıkışık halde bulunan vema kula densa ismi verilen özel hücrelere dönüşür. Makula densa hücreleri, lümen içindeki klor konsantrasyonunu saptayarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkiler gösterir ve renal hemodinamiyi değiştirir. Bu mekanizmaya tübüloglomerüler feedback denir. Makula densa, ekstraplomerüler mezangium, afferent ve efferent arteriyol duvar hücreleri jugstaglomerüler aparatı oluşturur. Jugstaglomerüler aparatı oluşturan farklılaşmış düz kas hücreleri renin içeren granüllere sahiptir ve ihtiyaç halinde renin salgılayan hücrelere dönüşebilirler. Distal düz tübül, distal kıvrımlı tübül olarak devam eder. Distal kıvrımlı tübül hücreleri oldukça farklılaşmış olup yoğun miktarda mitokondri içerirler. Bu kısım bazolateral girintilerin en yoğun olduğu yerdir. Distal kıvrımlı tübül bir bağlayıcı tübül yoluyla toplayıcı tübüllere bağlanır. Toplayıcı tübüller kortikal, dış medullar ve iç medullar toplayıcı tübül bölümlerine ayrılır. Toplayıcı tübüllerde genellikle idrarın son şeklini veren transport sistemleri mevcuttur. Toplayıcı tübüllerde esas hücre ve interkalat hücre olmak üzere iki tip hücre dikkat çeker. Esas hücreler sodyum emilimi ve potasyum sekresyonundan sorumludur. İnterkalat hücreler ise tip A ve tip B olmak üzere iki tiptir. Tip A interkalat hücreler hidrojen sekresyonu yaparken, tip B interkalat hücreler

bikarbonat sekresyonu yapmaktadır. Esas hücreler akuaporin-2 molekülü taşırlar. Bu molekül ADH varlığında apikal membranla birleşerek toplayıcı tübüleri suya geçirgen hale getirir. Bazolateral membranda ise apikal membranın aksine yapısında mevcut olan aquaporin-1 sayesinde suya sürekli olarak geçirgendir. Toplayıcı kanallar iç medullanın başında birleşerek idrarı renal pelvise ulaştırır (Netter, 2008; DiBartola, 2012; Zık, 2016; Altunören vd., 2017).

1.3. Alt Üriner Sistemin Anatomisi

Alt üriner sistem üreterlerin kaudal segmentleri, idrar kesesi ve üretradan oluşur. Pelvis renalisin tübüleri bir uzantısı olan üreterlerin çapları üniform olmayıp üç fizyolojik darlık içerir. Birinci darlık, üreteropelvik bileşke olarak isimlendirilir ve burası üreterin en dar yeridir. Bu bileşkenin altında kalan bölüm üreterin en geniş yeridir. İkinci darlık iliak arterle çaprazlaşınan noktadır. Üçüncü darlık ise intramural üreterdir. Darlık bölgeleri üreter obstrüksiyonlarının sıklıkla meydana geldiği noktalarıdır. Her bir üreter idrar kesesi duvarından oblik olarak geçer ve idrar kesesi boynunun kranial kenarındaki bir açıklıkta sonlanır (Anafarta, 2011).

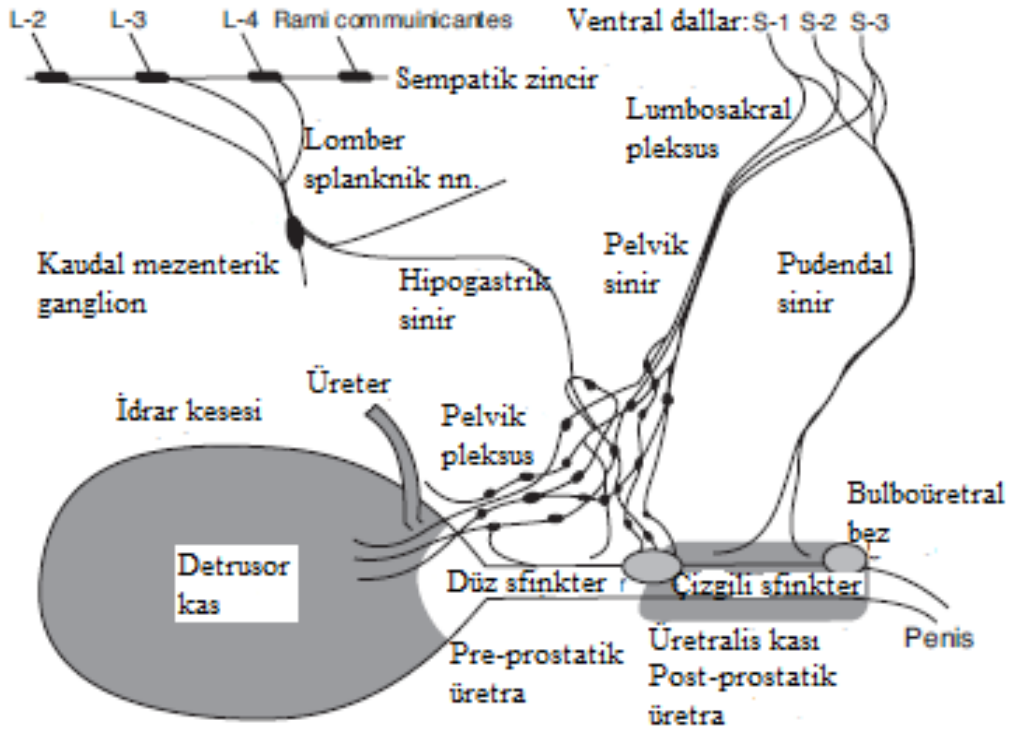
İdrar kesesi, idrar depolama ve boşaltma görevi yapan muskuler bir organdır. İdrar kesesinin şekli ve konumu idrar hacmine bağılı olarak değışir. Boş idrar kesesi pelvik boşluk içerisinde yer alırken, dolu idrar kesesi kraniale doğru umbilikus seviyesine kadar yerleşim gösterebilir. İdrar kesesi apeks, boyun ve gövde olmak üzere üç bölgeden oluşur. İdrar kesesinin en üst noktasını oluşturan apeks, kranial kör uçtur. İdrar kesesinin boyun kısmı, üreter açıklıkları ile üretra arasında yer alan koni şeklindeki bölgedir. Gövde kısmı ise idrar kesesinin boyun kısmı ve apeksi arasında kalan bölgedir. İdrar kesesi de tıpkı üriner sistemin diğeri bileşenleri gibi transizyonel epitel ile kaplıdır. Epitel, glikozaminoglikan salgısı nedeniyle bakteriyostatiktir. İdrar kesesi epitelinde yer alan hücrelerin membranı vücuttaki diğeri hücre membranlarından daha kalındır. Bu sayede toksik veya hipertonic idrardan epitel korunmuş olur. Aynı

zamanda hücreler arasındaki sıkı bağlantı noktaları olan tight junctionların fazla olması osmotik ve hidrostatik basınca karşı kese duvarından idrar geçişini önler. İdrar kesesinin lamina propriasında diffuz lenfoid doku ve zengin kapiller pleksus bulunur (Baykara, 2011; Fletcher ve Clarkson, 2011; Zık, 2016).

Erkek üretrasının aksine, dişi üretrası köpek ve kedilerde anatomik olarak benzerdir. Dişi üretrası idrar kesesi boynundaki internal orifisten vestibüldeki eksternal orifise kadar uzanır. Eksternal orifis, kedilerde köpeklerden farklı olarak kranial vestibülün tabanında oluk şeklinde açılır. Erkek kedilerde üretra, pelvik üretra ve penil üretra olarak iki kısımda incelenir. Pelvik üretra pelvik kanal boyunca ilerleyerek peniste penil üretraya dönüşür. Pelvik üretranın ortasında küçük ve iki loblu prostat bezi konumlanır. Prostat bezinin gövdesi pelvik üretranın kısımlara ayrılması için bir işaretleyici görevi görür. Buna göre pelvik üretra pre-prostatik, prostatik ve post-prostatik olarak üçe ayrılır. Pre-prostatik üretra, idrar kesesinin boynundan prostat bezine kadar uzanır. Bu kısım dişi üretrasının kranial yarısına benzerlik gösterir. Pre-prostatik üretranın düz kas tabakası idrar kesesinin boyun kısmında olduğu gibi çoğunlukla daireseldir. Prostatik üretra, prostat bezinin gövdesinin ventralinde yer alır. Bu kısım elastik lifler yönünden zenginlik gösterse de düz kas açısından bir yetersizlik söz konusudur. Submukozanın dorsal bölgesi olan colliculus seminalis üzerinde her bir ductus deferensin çift taraflı açıklığı ve çok sayıda prostatik kanal görülebilir. Kedilerde prostat bezi dorsal olarak konumlanmış çift taraflı loblardan oluşur. Her bir lob, trabeküller ile bölünmüş lobüllerden oluşur. Post-prostatik üretra, prostat bezinin gövdesinden bulboüretal bezlerin bulunduğu penis köküne kadar uzanır. Bu kısmın submukozasında zengin bir stratum spongiosum ve yaygın glandüler doku bulunur. Post-prostatik üretrada diğer kısımlarda olduğu gibi düz kas bulunmaz. Düz kasların yerini çizgili kas olan üretralis kası alır ve submukozayı çevreleyen kalın bir kas tabakası oluşturur (Fletcher ve Clarkson, 2011).

1.3.1. Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu

Alt üriner sistemin fonksiyonel bileşenlerinden üçü olan detrusor kası, internal üretral sfinkter ve eksternal üretral sfinkterin etkili bir şekilde işlev gösterebilmesi için innervasyona ihtiyacı vardır (Resim 1.1). Buna karşın üreter, otonomik innervasyon almasına rağmen fonksiyonel olarak innervasyona bağımlı değildir. Alt üriner sistem bileşenleri bilateral pelvik pleksuslar aracılığıyla innerve edilirler. Pelvik pleksuslar içindeki otonomik gangliyonlar ağırlıklı olarak parasempatik olmak üzere hem sempatik hem de parasempatik postgangliyonik nöronlar içerir. Postgangliyonik aksonların terminal dallarında sinaptik veziküller içeren varikoziteler bulunur. Varikozitelerdeki sinaptik veziküller, myositlerde bulunan reseptörlere bağlanan nörotransmitter moleküller salgılar. Detrusor kasının parasempatik innervasyonu S₁-S₃ omurlarında bulunan pregangliyonik nöronlar ile başlar. Pregangliyonik aksonlar pelvik sinir yoluyla pelvik pleksusa ulaşarak pelvik gangliyonlardaki postgangliyonik nöronlar ile sinaps oluşturur. Post-gangliyonik aksonlar asetilkolin salgılayarak detrusor kasılmasına ve nitrik oksit salınımı yoluyla internal sfinkter gevşemesine neden olur. İdrar kesesinin sempatik innervasyonu L₂-L₄ omurlarında bulunan pregangliyonik nöronlardan başlar ve lomber splanknik sinirler yoluyla kaudal mezenterik gangliyona gider. Sempatik postgangliyonik aksonlar, sağ ve sol hipogastrik sinir ve pelvik pleksus boyunca ilerleyerek idrar kesesi ve üretraya ulaşır. Aksonlar norepinefrin salgılayarak idrar kesesi boynu ve üretrada düz kasların kasılmasına ve detrusorun inhibisyonuna neden olur. Visseral afferent innervasyon idrar kesesinin serbest sinir uçları ile başlar. Ağrı hissi submukozadaki afferent akson uçları tarafından başlatılır. Aksonlar hipogastrik sinirler aracılığıyla lomber omurlara gider. Somatik ve visseral afferent aksonlar aynı projeksiyon nöronları üzerinde sinaps oluşturduğu için yönlendirilmiş ağrı ortaya çıkar. Miksiyona yol açan idrar kesesindeki doluluk hissi, kas tabakası içindeki mekanoreseptörler ile ilişkili aksonlar tarafından iletilir. Aksonlar pelvik sinir yoluyla sakral omurlara gider ve burada lateral funikulus içerisinde ventral olarak orta beyin, hipotalamus ve talamusa akson gönderen projeksiyon nöronları ile sinaps yaparlar (Fletcher ve Clarkson, 2011).



Resim 1.1: Erkek kedilerde alt üriner sistemin innervasyonu (Fletcher ve Clarkson, 2011).

1.4. Üriner Sistem Fizyolojisi

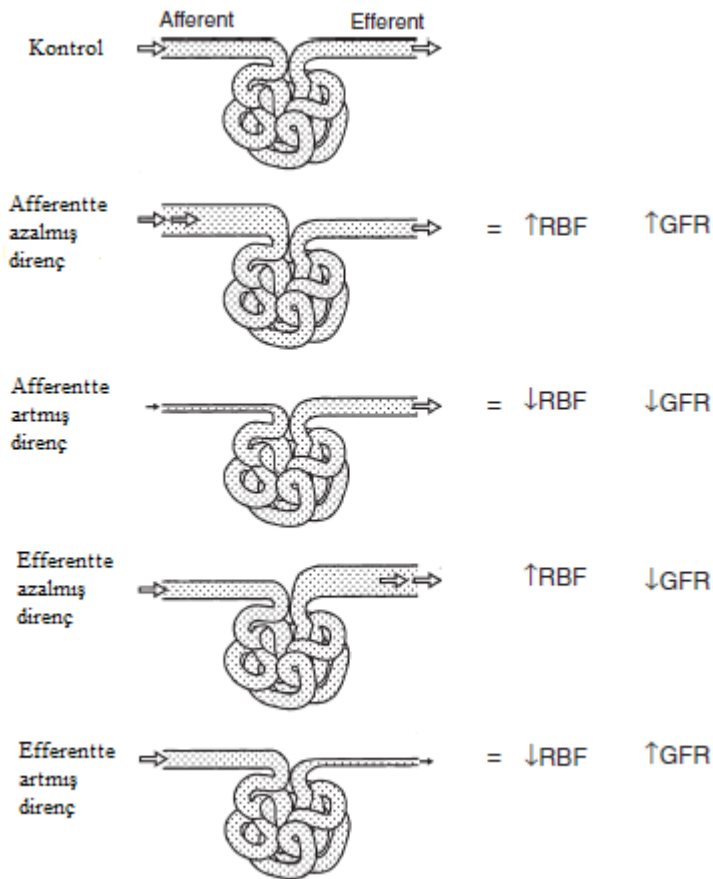
Yüksek derecede vasküler bir yapıya sahip olan böbrekler sistemik dolaşımın önemli bir parçasıdır ve kardiyak atımın yaklaşık olarak %20-25'i bu organlara gelir. Böbrekler, ekstraselüler sıvı hacminin ve bileşenlerinin kontrolü ve artık ürünlerin eliminasyonu ile yakından ilgili organlardır. Böbreğin temel işlevsel ünitesi olan nefronlarda glomerül seviyesinde, temel olarak proteinsiz olan bir filtrat oluşturulur. Oluşturulan bu filtrat, tübüllerin farklı segmentlerinde gerçekleşen reabsorbsiyon ve sekresyonla modifiye edilerek idrarın son haline gelir. Glomerül filtrasyonu oluşturan etkenler sadece fiziksel güçler olmasına karşın, tübül fonksiyonları olan reabsorbsiyon ve sekresyonda hem metabolik olarak aktif hale gelen transport mekanizmaları hem de fiziksel güçler rol oynar. Böbrekler vücut sıvı ozmolalitesinin ve hacminin düzenlenmesi, elektrolit dengesinin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin düzenlenmesi, metabolik ürünlerin ve

yabancı maddelerin atılması ile hormonların üretilmesi ve salgılanması gibi majör işlevlere sahiptir (Netter, 2008; Carlström vd., 2015).

1.4.1. Glomerüler Fonksiyon ve Glomerüler Fonksiyonun Düzenlenmesi

Glomerüler filtratın oluşumu, glomerüler kapiller ağdaki Starling kuvvetlerinin bir sonucu olarak meydana gelir. Glomerüler filtrasyon fenestralı endotel hücreler, bazal membran ve podositlerin oluşturduğu filtrasyon bariyeri tarafından boyut ve elektriksel yüke göre yapılır. Filtrasyon bariyerinin seçici geçirgenliğini glomerülün yapısal ve kimyasal özellikleri belirler. Genel olarak 4 nm'den daha fazla moleküler yarıçapa sahip maddeler filtrelenmezken, 2 nm veya daha az yarıçapa sahip moleküller kısıtlama olmaksızın filtrelenir. Bununla birlikte bir molekülün net elektrik yükü filtrasyon oranı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Birçok maddenin katyonik formu, aynı molekülün anyonik formuna göre daha serbest filtrelenir. Bu fark filtrasyon bariyerini oluşturan katmanları örten proteinlerin kuvvetli negatif yüklü glikoproteinlerden ileri gelir. Molekülün şekli ve şekil değiştirebilirliği de filtrasyon bariyerini geçme yeteneğini etkiler. Esnek moleküller filtrasyon bariyerini daha kolay geçerler. Glomerüler filtrasyonun itici gücü glomerüler kapillerin hidrostatik basıncıdır. Bu itici güç Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç ve glomerüler kapillerdeki kolloidal ozmotik basınç tarafından engellenmeye çalışılır. Kedilerde glomerüler kapiller hidrostatik basıncın 59 mmHg, Bowman kapsülündeki hidrostatik basıncın 18 mmHg ve glomerüler kapillerdeki kolloidal ozmotik basıncın 22 mmHg civarında olduğu düşünülmektedir. Bu değerlere göre kedilerde net ortalama ultrafiltrasyon basıncı 19 mmHg'dir. Afferent ve efferent arteriyollerin direncindeki değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında değişikliklere neden olur (Resim 1.2). Afferent arteriyol direncinde ortaya çıkan değişiklikler glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımında paralel değişikliklere yol açarken, efferent arteriyol direncinde ortaya çıkan değişiklikler bu parametreler üzerinde farklı etkilere yol açar. Afferent ve efferent arteriyolün direnci otonom sinir sistemi ve çeşitli vazoaktif mediatör aracılığıyla düzenlenir. Sempatik sinir sisteminin uyarılması, afferent ve efferent arteriyollerde sonlanan sinirlerden

norepinefrin salınımına neden olur. Norepinefrin afferent ve efferent vazokonstriksiyona neden olabileceği de efferent arteriyol konstriksiyonu daha baskındır. Bunun bir sonucu olarak renal kan akımı azalır. Anjiyotensin II de afferent vazokonstriksiyondan daha fazla efferent arteriyol konstriksiyona neden olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon üzerinde benzer etkilere sahiptir. Norepinefrin, anjiyotensin II ve vazopressin vazokonstriksiyona neden olur ve aynı zamanda vazodilatasyona neden olan prostaglandinlerin üretimini kolaylaştırır. Bu prostaglandinler hipovolemik durumlarda renal kan akımını korumada önemli rol oynarlar. Pulmoner dolaşımında hızlı bir şekilde metabolize edildikleri için prostaglandinlerin etkileri böbrekler ile sınırlı kalır. Lokal olarak üretilen kininler de vazodilatasyona neden olarak renal kan akımının iç kortikal nefronlara redistribüsyonunu sağlar (Brown ve Brown, 1995; Brown, 2011; DiBartola, 2012; Verlander, 2013).



Resim 1.2: Arteriyol tondaki değişikliklerin etkileri (DiBartola, 2012).

Glomerüler filtrasyon hızı en çok hidrostatik basınçtaki değişikliklerden etkilenir. Bu nedenle kan basıncının artması veya azalması durumunda glomerüler filtrasyon hızını sabit tutmak için renal kan akımı otomatik olarak düzenlenir. Renal kan akımının otonöregülasyonu, 80-180 mmHg ortalama arteriyel basınç aralığında böbreklere gelen kan akımının görece sabit tutulmasıdır. Otonöregülasyon myojenik refleks ve tübüloglomerüler geri bildirim olmak üzere iki bileşenden oluşur. Myojenik refleks ile özellikle afferent arteriyolün genişliği ayarlanır. Bu refleks ile kan basıncındaki artışa 1-2 saniye gibi kısa bir sürede yanıt verilir. Kan basıncı artınca afferent arteriyolde gerilme meydana gelir. Direnç damarlarındaki düz kas hücre membranlarında bulunan mekanosensitif katyon kanalları açılır. Kalsiyum, ilgili direnç damarlarının düz kas hücreleri içine girerek kalmoduline bağlanır. Bu sayede miyozin hafif zincir kinaz aktive edilir. Bunu, düz kas hücrelerinin kasılması izler. Otonöregülasyonu sağlayan bileşenlerden tübüloglomerüler geri bildirim mekanizmasının reaksiyon süresi ise 15-20 saniye kadardır. Glomerüler filtrasyon hızı artınca NaCl için tübüler sistemin geri emilim kapasitesi aşılar ve Henle kulpunun kalın kısmında NaCl konsantrasyonu artar. NaCl akışındaki artışın bir sonucu olarak makula densada NaCl emilimi artar. Bu durum çeşitli mediatörler üzerinden afferent arteriyolün konstriksiyonuna yol açar ve glomerüler filtrasyon hızı azaltılır (Fromm ve Gabel, 2015).

Glomerüler filtrasyon hızının ve renal kan akımının düzenlenmesindeki önemli düzenleyicilerden biri de renin-anjiyotensin-aldosteron sistemidir. Renin, afferent arteriyol duvarında yerleşim gösteren, özelleşmiş jugstaglomerüler hücreler olan granüler ekstraplomerüler mezangial hücreler tarafından üretilen bir hormondur. Renin salınımı, genellikle sistemik hipotansiyondan kaynaklanan böbrek perfüzyon basıncındaki bir azalma ile uyarılır. Renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalize eder. Anjiyotensin I, özellikle akciğerin kapiller endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından daha aktif olan anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür. Bu nedenle doğrudan etkiyle sistemik kan basıncını ve renal perfüzyon basıncını artırır. Anjiyotensin II, böbrek tübüllerinde sodyum alımını aktive eder ve adrenal korteksten aldosteron ve hipofizden ise vazopressin salınımını uyarır. Bu hormonların

salgılanmasıyla böbreklerde sodyum ve suyun tutulması sağlanır. Bu sayede intravasküler hacimde ortaya çıkan artış kan basıncını artırır ve dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızının düşmesi önlenir (Verlander, 2013).

1.4.2. Tübüler Fonksiyon

Tübüler fonksiyonlar oldukça komplekstir ve farklı segmentler arasında farklılık gösterir. Nefronun tübüler segmentlerinde su ve solütlerin selektif geri emilimi ve solütlerin selektif salgılanması süreçleriyle idrarın hacmi ve bileşeni belirlenir. Proksimal tübül hücreleri glomerüler ultrafiltratın %67'sini, Henle kulpu hücreleri filtre olan NaCl'nin %25'ini ve suyun %15'ini emer. Nefronun distal segmentleri daha kısıtlı bir geri emilim kapasitesine sahip olmalarına rağmen idrar hacmi ve bileşimindeki son ayarlamalar distal segmentlerde görülür. Tübüler sıvıya madde salgılanması metabolize olmayan ürünlerin atılmasını sağlar. Aynı zamanda ekzojen organik anyonlar ve bazların uzaklaştırılmasını sağlar. Birçok organik bileşik plazma proteinlerine bağlı olduğu için ultrafiltrasyona uğramaz. Tübüler sekresyon, bu maddelerin idrarla atılımında ana yoldur (Stanton ve Koeppen, 2018).

1.4.2.1. Sodyum ve Klorun Hareketi

Vücutta tuz kaybını önlemek için etkili bir tübüler geri emilime ihtiyaç vardır. Filtasyona uğrayan sodyum ve klorun %99'undan fazlası emilirken, %1'inden daha azı atılır. Tübül sisteminin tüm bölümlerinde NaCl'nin ve dolayısıyla da suyun dolaylı olarak emilimi, tübüler hücrelerin bazolateral membranları üzerinde bulunan Na^+/K^+ -ATPaz tarafından desteklenir. Bu transporter sayesinde hücre içi sodyum konsantrasyonu düşük tutulur. Sodyumun bazolateral taraftan hücre dışına çıkarılmasında genellikle Na^+/K^+ -ATPaz aracılık ederken, apikal sodyum transporterlarının türü tübül segmentine göre değişir. Proksimal tübülün apikal tarafında

sodyum özellikle glikoz ve aminoasitler olmak üzere diğer maddelerle birlikte hücre içine kotransport yoluyla taşınır. Bu durum sodyum geri emiliminin diğer önemli maddelerin de organizmaya kazandırılmasında kullanıldığı anlamına gelir. Sodyumun glikoz ve aminoasitlerle birlikte taşınması elektrojendir. Sodyum iyonlarının taşınmasıyla pozitif yükler lümenenden kana aktarılır. Bu durumda lümen negatif yüklü olurken, epitel hücrelerinin kan tarafı pozitif yüke sahip olur. Böylece yaklaşık 2 mV'luk potansiyel fark oluşur ve bu durum klorun geçmesi için itici güç oluşturur. Bu simportlara ek olarak bir de Na^+/H^+ antiporteri vardır. Bu antiporter ile sodyum hücre içine alınırken, protonlar tübül lümenine salgılanır. Na^+/H^+ antiporteri asit-baz dengesinin korunmasında önemli bir mekanizmadır. Henle kulpunun ince kısmı mitokondriden fakir olduğu için bu kısımda aktif transport olmaz ancak suya karşı çok geçirgendir. Burada filtrelenen suyun %25'i geri emilir. Çıkan kalın kısımda ise filtrelenmiş sodyum ve klorun %25-30'u geri emilir. Bu iyonların emilmesine apikal membranda bulunan bir simporter aracılık eder. Bu simporter sodyum, potasyum ve kloru 1:1:2 oranında taşır. Bazolateral tarafta sodyum iyonları Na^+/K^+ -ATPaz tarafından, klor iyonları ise bir kanal aracılığıyla interstisyuma gönderilir. Henle kulpunun çıkan kalın kısmı su kanalları içermez. Distal tübülde filtrelenen sodyum ve klorun %9-10'u geri emilir. Apikal membranda bir Na^+/Cl^- simporteri bulunur. Distal tübülün yüksek su geçirgenliği nedeniyle tübül sıvısı tekrar izotonik hale gelir. Toplama kanallarında, filtrelenen sodyum ve klorun çok küçük bir kısmı geri emilir ancak bu emilim büyük bir konsantrasyon farkına karşı gerçekleştirilir. Toplama kanalları esas ve interkalat hücrelerden oluşur. Esas hücrelerin apikal membranında bir sodyum kanalı bulunur. Sodyum iyonları bu kanal tarafından hücre içine alınır. Bu kanalın sentezini ve membrana entegrasyonunu aldosteron indükler. İnterkalat hücreler metabolik duruma göre idrarın asitleştirilmesine veya alkalileştirilmesine aracılık eder. Böbreklerde sodyum transportunun düzenlenmesi aldosteron ve atrial natriüretik peptit ile sağlanır. Bu hormonal düzenleme nefronun distal kısmı ve toplayıcı kanallarında yer alan transporterlerin sentezi ve aktivitesini uyarır. Plazmada aldosteron konsantrasyonu yüksekse distal tübüllere gelen sodyumun tamamına yakını geri emilir ve idrardaki sodyum konsantrasyonu düşük tutulur. Aldosteron konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda ise sodyum emilimi de düşük olur ve idrardaki sodyum konsantrasyonu artar. Aldosteronun antagonisti ise atrial natriüretik peptittir. Atrial natriüretik peptit,

kalbin atriumlarından sentezlenir ve kalp kası hücreleri gerildiğinde kana salınır. Bu hormon, toplama kanallarında sodyumun geri emilmesini baskılayarak idrarla atılmasını sağlar (Aronson, 1996; Knepper ve Brooks, 2002; Devuyst ve Guggino, 2002).

1.4.2.2. Potasyumun Hareketi

Vücutta potasyum dengesinin ayarlanması esas olarak renal potasyum atılımının değiştirilmesiyle sağlanır. Vücudun uyarılabilir hücreleri, plazma potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Bunun sebebi, potasyumun membran potansiyelinde önemli bir aktör olmasıdır. Proksimal tübülde potasyumun yaklaşık olarak %60-70'i geri emilir. Bu emilimin tamamına yakını pasif olarak difüzyon ve çözücü sürüklenmesiyle gerçekleştirilir. Potasyum iyonları sıkı bağlantı noktaları üzerinde hücreler arası boşluğa süzülür. Na^+/K^+ -ATPaz transporteri ile potasyum iyonları hücre içine alınır. Hücre içine alınan potasyum iyonları, hücre içindeki bir potasyum kanalı ve bir K^+/Cl^- kotransporterini ile kan tarafına gönderilir. Hücreye alınan potasyumun küçük bir kısmı, apikal membrandaki bir potasyum kanalı aracılığıyla lümene geri gönderilir. Potasyumun küçük bir kısmının lümene geri gönderilmesi membran potansiyeli oluşturması için önemlidir. Oluşturulan membran potansiyeli, $\text{Na}^+/\text{Glikoz}$ kotransporterini gibi elektrojenik transporterlerin çalışması için itici güç oluşturur. Henle kulpunun çıkan kısmında potasyumun %20-30'luk bir kısmı geri emilir. Bu emilim apikal membranlarda bulunan ve sodyum, potasyum ve kloru 1:1:2 oranında taşıyan bir simporter aracılığıyla gerçekleşir. Distal tübüllere potasyumun yaklaşık %5-15'i ulaşır. Distal tübüllerde ve toplama kanallarında hem potasyum emilimi hem de potasyum sekresyonu gerçekleşir. Emilim tip A interkalat hücreler tarafından gerçekleştirilir. Bu hücrelerde potasyum, apikal membrandaki primer aktif K^+/H^+ -ATPaz ile lümeden hücre içine alınır. Hücre içine alınan potasyum iyonları bazolateral membrandaki Na^+/K^+ -ATPaz ile tekrar hücre dışına çıkarılır. Esas hücrelerde ise potasyum sekresyonu gerçekleştirilir. Bu hücrelerde bazolateral membrandaki Na^+/K^+ -ATPaz ile hücre içine alınan potasyum iyonları apikal kanallar aracılığıyla tekrar lümene gönderilir. Aldosteronun potasyum dengesi üzerindeki etkisi

sodyum dengesi üzerindeki etkisinin tam tersidir (Giebisch, 2001; Fromm ve Gabel, 2015).

1.4.2.3. İdrarın Konsantre Edilmesi

İdrarın konsantre edilmesi jugstamedüller nefronların bir fonksiyonudur. İdrarın yoğunlaştırılmasında, Henle kulpunun inen ve çıkan kısmı arasında ve Henle kulpunun çıkan kısmı ile toplama kanalı arasında bulunan iki ters akım prensibi rol oynar. Henle kulpunun inen kısmından ve toplama kanalından suyun geri emilmesi için itici güç, Henle kulpunun çıkan kısmından NaCl emilimin bağlı olarak interstisyumdaki osmolalite artışıdır. Renal pelvis yakınında, interstisyel osmolalite toplama kanalının üre geçirgenliği sayesinde de artırılır. İdrarı yoğunlaştırmanın derecesi vazopressin tarafından kontrol edilir. Ters akım terimi Henle kulpunun hem şekil hem de fonksiyonundan ileri gelir. Henle kulpu, tübüler sıvının zıt yönlerde aktığı iki koldan oluşur. Çıkan kol suya geçirgen değildir ve tübüler sıvıdan solütler geri emilir. Böylece çıkan koldaki sıvı dilüe olur. Çıkan kol tarafından solüt ve suyun bu ayrımı zıt akım çoğaltıcı olayının tek etkisi olarak adlandırılır. Çıkan kol tübül sıvısından uzaklaşan solüt interstisyel sıvıda birikir ve osmolalitesini artırır. İnen kol suya fazla geçirgen olduğu için medüller interstisyumun artan osmolalitesi suyun emilmesine neden olur ve böylece tübüler sıvı konsantre olur. Henle kulpunun inen ve çıkan kollarındaki zıt akım, bu iki kısımdaki tübül sıvıları arasındaki ozmotik farkı büyütür. Korteksin interstisyel dokusu ve glomerüler filtrat, plazma ile izoozmotiktir. Henle kulpunun inen segmentine giren sıvı da plazma ile izoozmotiktir. Dengeli durumda tübüler sıvı dönüş noktasına doğru ilerledikçe progresif olarak daha konsantre hale, çıkan segmentte ise kortekse doğru ilerlerken daha az konsantre hale gelir. Vazopressin, toplama kanallarının duvarlarının suya daha geçirgen hale gelmesine neden olarak suyun hipertonic interstisyuma emilmesine ve osmolar dengenin sağlanmasına olanak tanır. Toplama kanallarından suyun çekilmesi, toplama kanalı sıvısında yüksek konsantrasyonlarda ürenin toplanmasına yol açar. Bu üre fazlalığı toplama kanallarından interstisyuma üre difüzyonunu artıran bir gradyan oluşturur. Daha sonra üre interstisyumdan Henle kulpunun inen kısmına difüze olur. Böylece üre, çıkan kol ve toplama kanallarının distal kısmı arasında tekrar sirküle olur (Netter, 2008; DiBartola, 2012; Stanton ve Koeppen, 2018).

1.4.3. Asit-Baz Dengesinin Korunmasında Böbreklerin Rolü

Hidrojen iyonu konsantrasyonunun vücut sıvı kompartmanlarındaki stabilitesi bir dizi spesifik biyolojik tamponlama mekanizmalarının katkıları ile korunur. Kimyasal tampon sistemleri ve solunumsal mekanizmalar, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde pH değişikliklerini en aza indirmeye çalışır ancak tam olarak başarılı olamazlar. Asit-baz dengesinin tam olarak düzenlenmesi, metabolizma olayları sırasında oluşan hidrojen iyonlarının böbrekler tarafından atılmasıyla olur. Böbrekler asit-baz dengesini filtre edilen bikarbonatın geri emilimi ve asit atılımı aracılığıyla düzenler (Sena Ulu vd., 2017).

Bikarbonat, diğer küçük moleküler ağırlıklı solütler gibi glomerülden serbest olarak filtrelenir. Filtrelenen bikarbonatın %85'i proksimal tübüllerden, %10'u $\text{Na}^+\text{-H}^+$ antiporteri ile Henle kulpunun çıkan kolundan ve geri kalan %5'i $\text{H}^+\text{-ATPaz}$ pompası ile distal tübüllerden geri emilir. Proksimal tübüler hücrede karbonik anhidraz enzimi, karbondioksit ve sudan karbonik asit, bundan da hidrojen iyonu ve bikarbonat oluşturur. Bunun yanında, proksimal tübül hücrelerinden glutaminden bikarbonat ve amonyum üretilir. Sonuçta, proksimal tübüler hücrede meydana gelen bikarbonat iyonu, bazolateral membrandan peritübüler kapillerlere, oradan da dolaşıma geri emilir. Hidrojen iyonu ise, tübüler filtratta bulunan sodyum iyonu ile yer değiştirir. Sodyum iyonları tübüler hücreye, hidrojen iyonları da tübüler filtrata geçerler ve sonuçta asit fazlalığında hidrojen iyonları idrara atılmış olur (Silver ve Soleimani, 1999; Sena Ulu vd., 2017; Stanton ve Koeppen, 2018).

Renal asit atılımı titre edilebilir asitlerin oluşumu ve idrarla amonyum şeklindeki proton sekresyonu olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Titre edilebilir asitlerin oluşumu, asit atılımının yaklaşık %40'ını karşılar. Böbreklerde fosfat tampon tuzlarının asidifikasyonu, proksimal tübüler hücrelerden idrara atılan hidrojen iyonlarının distal tübüllerde hidrojen fosfat ile bağlanarak dihidrojen fosfat oluşturması şeklinde

gerçekleşir. Böylece hidrojen iyonları asit fosfat tuzları halinde idrarla atılır. Ancak bu durum fosfat atılımına bağlı olduğu için sınırlı olarak gerçekleştirilebilir. Asit yüküne karşı olan en büyük yanıt ise idrarla amonyum şeklindeki proton sekresyonudur ve asit atılımının yaklaşık %60'ını karşılar. Böbreklerden amonyak salgılanması, proksimal tübül hücrelerden idrara fazla miktarda hidrojen iyonlarının atıldığı durumlarda distal tübül hücrelerinden olur. Proksimal ve distal tübül hücrelerinde glutaminden amonyak oluşturulur. Amonyak, idrardaki hidrojen iyonunu tamponlayarak amonyum halinde atılmasını sağlar. Distal tübül ise asit-baz dengesine interkalat hücreler aracılığıyla dahil olur. Tip A interkalat hücreler hidrojen iyonu sekresyonundan sorumluyken, tip B interkalat hücreler bikarbonat sekresyonundan sorumludur (Roy vd., 2015; Gomez ve Kellum, 2015; Sena Ulu vd., 2017).

1.4.4. Böbreğin Endokrin Fonksiyonları

Böbreklerin endokrin fonksiyonları arasında eritropoietin salgılanması aracılığıyla kemik iliğinden eritrosit üretiminin düzenlenmesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla ekstraselüler sıvı hacminin korunması ve vitamin D aktivasyonu ile kalsiyum homeostazının korunması yer almaktadır. Eritropoietin, kemik iliği tarafından eritrosit üretimini uyararak, moleküler kütlesi 35.000 Dalton olan bir glikoprotein hormonudur. Fötal yaşamda eritropoietin karaciğerde üretilir ancak doğumdan kısa bir süre sonra üretim böbreklere geçer ve eritropoietinin ana kaynağı böbrekler haline gelir. Böbreklere oksijen iletiminin azalması, eritropoietin üretimi için ana uyarıcıdır. Bir hemoglobini, azalan oksijen gerginliğini algılar ve eritropoietin geninin transkripsiyonunu artıran transkripsiyonel faktörleri aktive eder. Böbreklerde eritropoietin sentezinin birincil bölgesi, korteks ve dış medulladaki peritübül interstisyel fibroblastlardır. Eritropoietin, kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin apoptozunu önler ve bu hücrelerin çoğalmasını ve retikülositlere farklılaşmasını sağlar (DiBartola, 2012).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ana görevi sodyum homeostazı yoluyla ekstraselüler sıvı hacminin korunmasıdır. Renin, özelleşmiş jugstaglomerül hücreler

tarafından sentezlenen ve depolanan bir hormondur. Renin üretiminin en önemli kaynağı böbrekler olmasına rağmen vasküler endotel, adrenal bez ve beyin gibi başka dokularda da bulunur. Renin salınımı için üç önemli uyarıcı vardır. Bunlardan ilki sistemik hipotansiyon veya ekstraselüler sıvı deplesyonu nedeniyle meydana gelen renal perfüzyon basıncındaki azalmadır. Renal perfüzyon basıncındaki azalma afferent arteriyoldeki granüler hücreler tarafından algılanır ve renin salgısı artar. İkinci uyarıcı, sistemik hipotansiyonla kardiyak ve arteriyel baroreseptörlerin uyarılmasıdır. Bu durum, sempatik sinirsel aktivitenin artmasına ve dolaşımdaki katekolaminlerin konsantrasyonlarının artmasına neden olarak granüler hücrelerden renin salınımını uyarır. Üçüncü uyarıcı ise distal tübül akımının ve klorun makula densaya iletiminin azalmasıdır. Renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalize eder. Anjiyotensin I, özellikle akciğerin kapiller endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından daha aktif olan anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür. Bu nedenle doğrudan etkiyle sistemik kan basıncını ve renal perfüzyon basıncını artırır. Anjiyotensin II, böbrek tübüllerinde sodyum alımını aktive eder ve adrenal korteksten aldosteron ve hipofizden ise vazopressin salınımını uyarır (DiBartola, 2012; Verlander, 2013).

Aktif D vitamini oluşumu üç aşamada gerçekleşir. İlk aşama vitamin D3 (kolekalsiferol)'ün diyetle alınır veya UV ışınları varlığında deride kolesterolden sentezlenir. İkinci aşamada, kolekalsiferol karaciğerde kalsidiol hidrosile edilir. Üçüncü aşamada ise böbrekte D vitamininin aktif formu olan kalsitriol hidrosile edilir. Bu intrarenal aktivasyon proksimal tübül epitelinin mitokondrilerinde sitokrom P monooksijenaz etkisiyle gerçekleştirilir (Fromm ve Gabel, 2015).

1.5. Kedilerin Alt Üriner Sistem Hastalığı

Kedilerin alt üriner sistem hastalığı, kedilerin idrar kesesini veya uretrasını etkileyen herhangi bir rahatsızlığı tanımlamak için kullanılan kapsayıcı bir terimdir. Alt üriner sistem hastalığı bulguları arasında pollaküri, strangüri, periüri, dizüri ve hematürinin farklı kombinasyonları yer alır. Alt üriner sistem bulguları ile seyreden hastalıkları nitelenmek için farklı terimler kullanılmaktadır. Bu terimler arasında kedilerin ürolojik sendromu, pandora sendromu ve kedilerin interstisyel/idiyopatik sistiti yer almaktadır. Kedilerin alt üriner sistem hastalığı genellikle genç ve orta yaşlı kedilerde görülür. Hastalık obstrüktif veya non-obstrüktif formda ortaya çıkabilir. Üretral obstrüksiyon erkek kedilerde daha yaygın olarak görülür. Obezite, azalmış aktivite, çok sayıda kedinin birlikte barındırılması ve kapalı alanda yaşama alt üriner sistem hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Osborne vd, 1984; Buffington, 2002; Gülersoy ve Maden, 2022).

Kedilerin alt üriner sistem hastalığı histopatolojik olarak ülseratif veya non-ülseratif formda olabilir. Kedilerde genellikle non-ülseratif form görülür. Alt üriner sistem bulguları ile seyreden farklı hastalıklarda idrar kesesinde histopatolojik olarak lenfosit ve mast hücre infiltrasyonunda ve neovaskülarizasyonda belirgin farklar gözlenmemektedir. Lezyonlar ve klinik belirtiler arasında korelasyon yoktur (Jones vd., 2021).

Kedilerin alt üriner sistem hastalığının patofizyolojisinde vücut sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin rolü vardır. İdrar kesesiyle birlikte sinir sistemi, endokrin sistem ve kardiyovasküler sistemde de çeşitli anormallikler meydana gelir. Çevresel ve davranışsal stres faktörlerinin de kedilerin alt üriner sistem hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar idrar kesesi duvarı permeabilitesinin artışı, glikozaminoglikan seviyesinin düşmesine neden olan yangısal mediatörlerin artışı, stres durumlarında idrar kesesinin sensörük uyarımını

artıran adrenokortikal yanıtın azalması ve sempatik sinir sistemi uyarımının artması gibi nöroendokrin aks değişimleri üzerine odaklanmıştır. Bu nedenle kedilerin alt üriner sistem hastalığının yalnızca bir idrar kesesi hastalığı olmadığı anlaşılmalıdır (Westropp, 2011; Gülersoy ve Maden, 2022).

Sağlıklı idrar kesesinde glikozaminoglikan katmanının işlevi ürotelyumunun mukus tabakasının desteklenmesi, bakteri kolonizasyonunun önlenmesi, idrardaki zararlı maddelerin uzaklaştırılması ve ürotelyum hasarının önlenmesidir. Özellikle kronik alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde glikozaminoglikan seviyeleri düşüktür. Ürotelyal glikozaminoglikan katmanındaki azalma, idrar kesesi duvarı permeabilitesinin artışına neden olur. Zararlı bileşenler idrar kesesi dokusunda irritasyona neden olarak sinir sistemini uyarır. İdrar kesesi epitel hücreleri nöron benzeri özellikler göstererek çeşitli uyarılara yanıt verebilir. Alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı uyarılabilirlik artar. Bu durum mevcut yangıyı ve klinik bulguları şiddetlendirebilir. Sempatik nöral-epitelyal etkileşimler, idrar kesesi epitelinin geçirgenliğinde rol oynar. İdrar kesesine norepinefrin ve kapsaisin uygulanmasının ürotelyumdan nitrik oksit salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksitin ürotelyum geçirgenliğini artırdığı ve bu geçirgenliğin norepinefrin aracılığıyla sempatik olarak uyarıldığı düşünülmektedir. Sensörük nöron uyarımı ile birlikte pelvik ağrı oluşur (Birder vd., 2003; Forrester ve Towel, 2015; Westropp vd., 2019).

Kedilerin alt üriner sistem hastalığı bulguları artıp azalan bir seyir izler. Bulgular hem iç hem de dış stres faktörleri tarafından şiddetlenebilir. Hastalıktan etkilenen kedilerde akut ve kronik stres zamanlarında sağlıklı kedilere kıyasla katekolaminlerde artış gözlenirken, kortizol konsantrasyonlarında azalma gözlenir. Klinik bulguların dönem dönem artan ve azalan seyir göstermesi, lokus seruleusta tirozin hidroksilaz aktivitesindeki artıştan kaynaklanır. Tirozin hidroksilaz, katekolamin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Lokus seruleusta tirozin hidroksilaz aktivitesinde artışa idrar kesesi duvarındaki gerilme ve kronik stres neden olur. Lokus seruleus çok fazla sayıda noradrenerjik nöron içerir ve kedigillerin merkezi sinir sistemindeki en önemli

norepinefrin kaynağıdır. Sağlıklı kediler strese alıştıkça plazma katekolamin konsantrasyonları azalırken, alt üriner sistem hastalığı bulunan kedilerde plazma norepinefrin, epinefrin ve bunların metabolitlerinin konsantrasyonları daha yüksek seviyede seyreder. Yetersiz adrenokortikal kısıtlama karşısında artan merkezi noradrenerjik dürtü, kronik hastalık sürecinin devamına neden olur. İdrar kesesinden lokal norepinefrin salınımının artması, alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde alfa-2 adrenoreseptörlerinin duyarsızlaşmasına neden olabilmektedir. Hastalıktan muzdarip kedilerde sempatik sinir sistemine ek olarak hipotalamik-hipofizer-adrenal aksda da değişiklikler gözlenmektedir (Westropp vd., 2006; Westropp, 2011).

Erkek kedilerde obstrüksiyonun en yaygın nedeni üretral tıkaçlardır. Üretral tıkaçlar dışında obstrüksiyona neden olan etiyojiler arasında ürolitler, darlık, neoplazi ve yabancı cisimler yer alsa da bazı vakalar idiyopattır. Ürolitler arasında en sık görülenleri strüvit ve kalsiyum oksalat ürolitleridir. Dişi kedilerde üretral obstrüksiyon sık gözlenmez. Erkek kedilerde daha sık gözlenmesinin nedeni penil üretra lümeninin dar olmasıdır. Üretral tıkaçların çoğu proteinöz matriks ve strüvit kristallerinden oluşur. Oluşum mekanizması tam olarak bilinmese de önerilen bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Bir dönem üretral tıkaçların Tom-Horsfal mukoproteinini içerdiği düşünülse de obstrükte kedilerden elde edilen üretral tıaçlarda bu proteine dair bir kanıt ortaya konamamıştır. Önerilen bir diğer mekanizma ise oluşan yangı sırasında subrotelyal kapiller pleksustan plazma proteinlerin sızarak matris oluşturması ve oluşan protein matrisin strüvit kristallerini tutan ağ benzeri yapı oluşturmasıdır. Plazma proteinlerinin aktif yangı sırasında idrara sızması idrar pH'sını artırarak strüvit kristallerinin çökmesine neden olur (Osborne vd., 1996; Westropp, 2011).

Alt üriner sistem hastalığı bulguları olan kedilerde uygun tanısal testlerin seçilmesinde kedinin geçirdiği atakların sayısı, kedideki klinik bulguların şiddeti ve hasta sahibinin sahip olduğu finansal kısıtlamalar gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Kedilerde alt üriner sistem hastalığının kesin nedenini ortaya koyabilecek sensitif, spesifik ve klinik olarak uygun bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı genellikle

anamnez, görüntüleme bulguları, idrar analizi bulguları, benzer bulgulara neden olabilecek hastalıkların dışlanması ve tedaviye alınan yanıtı göre konur. Abdominal radyografi ve abdominal ultrasonografi tanı konmasında kullanılan görüntüleme teknikleridir. Direkt abdominal radyografi tüm üriner sistemde radyopak taşların görüntülenmesini sağlar. Tekrarlayan ataklar geçiren kedilerde radyopak olmayan taşlar ile kitlesel lezyonlar, kan pıhtıları ve darlıklar gibi diğer lezyonların değerlendirilebilmesi için kontrast sistogram ve üretrogram önerilir. Kontrast sistoüretrogram aynı zamanda medikal tedaviye yanıt vermeyen obstrüktif olgularda perineal üretrostomi öncesinde yapılması gereken yararlı bir uygulamadır. Böylece proksimal üretrada herhangi bir anormallik olmadığından emin olunur, proksimal üretrada herhangi bir anormallik belirlendiğinde perineal üretrostomi kontraendike olabilir. Abdominal ultrasonografi, idrar kesesinin kan pıhtıları, polipler, neoplazi ile sistin ve amonyum urat gibi radyopak olmayan taşları yönünden incelenmesini sağlayan minimal invaziv bir yöntemdir. Abdominal ultrasonografi idrar kesesinin bu yönden değerlendirilmesinde oldukça kullanışlı bir tanısal araç olmasına rağmen üretranın değerlendirilmesinde aynı işlevselliği yoktur. Üretranın taş veya üretral tıkaçlar yönünden değerlendirilmesinde mutlaka direkt veya indirekt radyografiden yararlanılmalıdır (Westropp 2011; Westropp vd., 2019).

Alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde en az bir kere tam idrar analizi yapılmalıdır. İdrar analizinde genellikle hastalığa spesifik bir bulgu elde edilmez. Kedilerin alt üriner sistem hastalığında elde edilen tam idrar analizi bulguları sıklıkla hematüri, kristalüri ve pyüriden ibarettir. İdrar dansitesi genellikle oldukça konsantredir. İzostenürik olgularda altta poliürik bir bozukluğun yatabileceği düşünülebilir. Bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları genç kedilerde pek görülmez ancak alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde bu oran yapılan çalışmalar arasında farklar göstermektedir. Kimi çalışmalarda 10 yaşın altındaki kedilerde %2'den daha düşük oranlar ifade edilirken kimi çalışmalarda bu oran %22'ye kadar çıkmaktadır. Tekrarlayan kateterizasyonlarda, perineal üretrostomi geçiren kedilerde ve diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve hipertiroidizm gibi hastalıklar varlığında bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları daha

sık meydana gelir (Buffington vd., 1997; Eggertsdottir vd., 2007; Mayer-Roenne vd., 2007; Westropp, 2011).

Tekrarlayan obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde alt üriner sistemin görüntülenmesi amacıyla genel anestezi altında sistoskopi kullanılabilir. Dişi kedilerde biyopsi kanalı olan bir rijit sistoskop kullanılarak yaklaşık 80 cmH₂O basınçla sabit şekilde verilen sıvı ile üretra ve idrar kesesi görüntülenebilir. İşlem sırasında idrar kesesinin aşırı şişirilmesinden ve alt üriner sistemde travma yaratılmasından kaçınılmalıdır. Dişi kedilerde sistoskopiyle üretra ve idrar kesesi mukozasının harika bir görüntüsü elde edilirken, küçük taşlar, divertiküller ve kitleler kolayca görülebilir. Lezyonlardan küçük biyopsi örnekleri alınabilir. Erkek kedilerde ise biyopsi kanalı olmayan, 1.1 mm çapında fleksibl üretroskop kullanılabilir. Bu üretroskop aracılığıyla erkek kedilerde üretranın yeterli bir görüntüsü alınarak üretranın üretral tıkaçlar, darlıklar, üretral taşlar ve yabancı cisimler yönünden değerlendirilmesi sağlanır. Erkek kedilerde fleksibl üretroskop kullanılarak idrar kesesinin yeterli görüntülenmesi sağlanamaz. Bu nedenle erkek kedilerde üretroskopi ile birlikte kontrast sistogram önerilir (Westropp, 2011).

Kedilerin alt üriner sistem hastalığında başarılı bir sonuç elde edebilmenin yolu kedi sahibiyle kurulan etkili iletişimden geçer. Kedi sahibi hastalık süreci hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmeli, kısa ve uzun dönem tedavi seçenekleri hakkındaki tartışma sürecine dahil edilmelidir. Alt üriner sistem hastalığı olan kedilerin yaklaşık olarak %50'sinde bir yıl içinde yeni bir atak şekillenir. Hastalık üzerine yapılan klinik çalışmalar yetersiz olması ve klinik bulguların artıp azalan seyir göstermesi nedeniyle hangi tedavi yönteminin başarılı olduğu tartışmalıdır. Bu nedenle hastalık sürecinde birçok ampirik yöntem kullanılmaktadır. Obstrüktif alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde obstrüksiyonun süresi ve şiddetine bağlı olarak farklı derecelerde azotemi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve oldukça gergin bir idrar kesesi vardır. Üretral obstrüksiyonun giderilmesi için hasta kateterize edilmeden önce hastaya damar yolu erişimi sağlanmalı ve mevcut asit-baz ve elektrolit bozukluklarının giderilmesi için

intravenöz sıvılar verilmelidir. Kateterizasyon işlemi sedasyon veya genel anestezi altında yapılmalıdır. Kateterizasyonun yapılmasını kolaylaştırmak için hastaya basınç azaltıcı sistosentez yapılabilir. Kateterizasyon esnasında üretradaki spazmın giderilmesi için idrar kateterine lokal anestezi jeller uygulanabilir. Obstrüksiyonun giderilmesini kolaylaştırmak amacıyla kateterin ucuna üç yollu musluk takılarak kateterin içerisine fizyolojik salin ve laktatlı ringer gibi sıvılar verilebilir. Bazı vakalarda üretral tıkaçlar kateterizasyon yapılmadan distal penise yapılan masaj yoluyla giderilebilir. Uygun bir idrar kateteri aracılığıyla obstrüksiyon giderildikten sonra kateter sabitlenmeli ve ucuna steril idrar torbası takılarak çıkan idrar miktarı takip edilmelidir. İdrar sondasının ne kadar kalması gerektiği bir tartışma konusudur ancak genellikle obstrüksiyona bağlı şekillenen metabolik anormallikler giderildikten sonra ve post-obstrüktif diürez geçtikten sonra çıkarılması önerilir. Akut atakların giderilmesinde farmakoterapinin en önemli kısımlarından biri analjeziklerin uygulanmasıdır. Ağrının şiddetine bağlı olarak buprenorfin, butorfanol ve fentanil gibi narkotik ajanlarla analjezi sağlanabilir. NSAİİ kullanımı, özellikle obstrüktif olgularda dehidrasyon ile ilişkili böbreklere giden kan akımının azalması ve muhtemel akut böbrek hasarı nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Obstrüksiyon giderildikten sonra uygulanan tedavi non-obstrüktif olgular ile aynıdır (Westropp, 2011; Dorsch vd., 2016).

Kedilerin alt üriner sistem hastalığı son dönemlerde bir anksiyopati olarak değerlendirildiği için hem obstrüktif hem de non-obstrüktif olguların kronik tedavisinde bu anksiyopatinin giderilmesi amaçlanır. Bu amaçla multimodal çevresel modifikasyon teknikleri, beslenme değişiklikleri ve ilaç terapileri uygulanmaktadır. Multimodal çevresel modifikasyonlarla stresin ve hastalıkta görülen atakların şiddetinin azaltılması ile ataklar arasındaki sürenin uzatılması hedeflenir. Etkili bir şekilde uygulanan modifikasyonların kronik ağrı modellerinde rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Multimodal çevresel modifikasyonlar hastanın kendini güvende hissetmesini, yeniliklere, aktivitelere ve insanlar dahil olmak üzere diğer hayvanlarla etkileşimi kolaylaştırır. Bu amaçla her kedi için güvenli bir dinlenme ortamı sağlanmalıdır. Bu ortamda yumuşak ve ılık bir altlık bulunmalıdır. Kediler için tırmalama, tırmanma ve saklanma alanları oluşturulmalıdır. Ortama klasik müzik veya beyaz gürültü içeren

sesler verilebilir. Kural olarak evdeki kum kabı sayısı kedi sayısı+1 olacak şekilde düzenlenmeli ve sık sık temizlenmelidir. Veteriner klinikleri veya hastane şartlarında kafes içi ve kafes dışı faktörlerin kedilerin refahı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Uygun refah koşullarının sağlanması için kafes ortamında güvenlik, konfor, beslenme ve tuvalet ihtiyaçlarının optimal düzeyde karşılanması gereklidir. Kediler tehditlerden korunma, ısınma, tırmalama ve üzerine çıkabilecekleri güvenli bir saklanma alanına ihtiyaç duyarlar. Kedinin güvende hissetmesine yardımcı olmak için kafesin arkasında uygun bir saklanma alanı oluşturulmalıdır. Kedi kafesinin tabanında kedinin veya sahibinin kokusu bulunan örtülerin kullanılması kedide tehdit algısının azalmasına yardımcı olur. Mama ve su düzeni standart olmalı, kafesin arkasındaki saklanma alanına yakın bir yerde olmalıdır. Temiz, topaklanabilir kum bulunan kum kabı sağlanmalıdır. Kedinin güvenli hissetmesi ve potansiyel tehditlerin azaltılması için kafesin kapısı mümkün olduğunca örtülü olmalıdır. Doğal ışığın olmadığı yerlerde aydınlatma için zamanlayıcı kullanılabilir. Odaya her giriş çıkışta ışık açıp kapatmak doğru bir uygulama değildir. Kafesin bulunduğu odanın gürültü seviyesi 60 desibelin altında olmalıdır. Köpek ve kedi kokuları, parfüm, alkol/dezenfektan, sigara, temizlik ürünü kokuları minimum düzeyde olmalıdır. Kedilerdeki yüksek koku duyusu önemli bir stres kaynağıdır. Temizleme, besleme ve tedavi protokolleri mümkün olduğu ölçüde aynı saatte ve aynı kişiler tarafından yapılmalıdır. Kafes içindeki eşyalar temizlendikten sonra aynı yerlere konulmalıdır. Pupilla çapı, solunum sayısı, vücut sıcaklığı, nabız ve kan basıncı artışı gibi fizyolojik parametrelerdeki değişimler ile terli patiler, aşırı tüy dökme, deride kızarıklık, endişeli yalanma gibi durumların gözlenmesi hospitalizasyon ortamının uygun olmadığını gösteren bulgulardır (Buffington vd., 2006; Forrester ve Towell, 2015; Lund vd., 2016; Gülersoy ve Maden, 2022; Dalğın vd., 2023).

Bazı diyet değişiklikleri hastalıktan muzdarip kedilerde klinik bulguların tekrar etme riskini azaltır. Kedilerin alt üriner sistem hastalığının tedavisinde idrarı asitleştirmenin ve magnezyumu kısıtlamanın etkili olduğu gösterilememiştir. Strüvitlerin neden olduğu kristalürinin ürotelyumda herhangi bir hasara neden olarak klinik bulguları kötüleştirdiği düşüncesini destekleyecek etkili kanıt bulunmamaktadır. Buna karşın strüvit kristallerinin obstrüktif alt üriner sistem hastalığında üretral plak oluşumunda

katkısı olabileceği düşünüldüğünden hastalığın bu formu görülen kedilerde başlangıçta nem oranı yüksek diyetler önerilebilir. Alt üriner sistem hastalığı olan kedilerde su alımının artırılması yararlı olabilmektedir. Su alımının artırılması konserve mama tüketiminin artırılmasıyla sağlanabilir. Diyet ürünlerinin konserve formlarıyla beslenen kedilerde alt üriner sistem hastalığı bulgularının bir yıl içinde tekrarlama oranı %11'ken, aynı gıdanın kuru formuyla beslenen kedilerde bulguların tekrarlama oranı %39'dur. Su alımının artırılması idrar dansitesini düşürerek idrardaki zararlı maddelerin konsantrasyonunu azaltır (Markwell vd., 1999; Buffington vd., 2006; Stella vd., 2011).

Feromonlar, aynı türdeki hayvanlar arasında oldukça spesifik bilgiler iletilmesini sağlayan yağ asitleridir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de feromonların hem limbik sistemde hem de hipotalamusta hayvanların duygusal durumunu değiştiren değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Kedilerde anksiyete ile ilişkili davranışların azaltılması amacıyla kedi yüz feromonunun sentetik bir formu geliştirilmiştir. Bu feromonla yapılan tedavilerde, kedilerin alışık olmadıkları durumlara karşı gösterdikleri anksiyete yanıtını azalttığı bildirilmiştir. Kedi yüz feromonunun sentetik formunun kullanıldığı kedilerde olumsuz davranışlarda ve hastalık ataklarında azalma eğilimi olduğu gösterilmişken, hospitalize edilmiş kedilerde tımar ve gıda alımında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Pageat ve Gaultier, 2003; Gunn-Moore ve Cameron, 2004; Mills vd., 2011).

Kedilerin alt üriner sistem hastalığının kronik formunda çevresel modifikasyonlar, diyet yönetimi ve feromon tedavisi ile klinik bulguların kontrolü sağlanamadığında trisiklik antidepressanların kullanılması yardımcı olabilir. Trisiklik antidepressan ilaçlar alt üriner sistem hastalığının akut yönetiminde kullanılmamalıdır. Bu grupta yer alan ilaçlar hastalığın tekrar etme riskini artırabilir. Vaka serilerinde amitriptilinin klinik bulguların şiddetinin azalttığı gösterilmiştir. Amitriptilin, noradrenerjik sinir sonlanmalarında norepinefrin geri alımını inhibe ederek analjezi sağlar. Amitriptilinin dozu, 2.5-10 mg/kedi'dir. İlacın mümkün olan en düşük dozdan başlanması ve geceleri kullanılması önerilir. İstenen etki elde edilene kadar doz yavaşça artırılabilir. Dozun artırılmasına

rağmen istenen yanıtın elde edilemediği durumlarda ilacın doz azaltılarak birkaç hafta içinde tamamen bırakılması sağlanmalıdır. İlacın antikolinerjik etkinliği nedeniyle letarji, kilo alma ve idrar retensiyonu gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (Chew vd., 1998; Kraijer vd., 2003; Kruger vd., 2003; Westropp vd., 2019).

Klomipramin, amitriptilin gibi bir tersiyer amindir ancak serotoninini amitriptiline göre daha seçici bir şekilde bloke eder. Klomipraminin kedilerde idrar ile işaretleme davranışını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Amitriptilin ile kıyaslandığında antikolinerjik etkileri daha az olmasına rağmen en sık karşılaşılan yan etkisi sedasyondur. Klomipramin, multimodal çevresel modifikasyonlar ile birlikte kullanıldığında kedilerde anksiyete ile ilişkili bozuklukları başarılı bir şekilde azaltır. Kedilerde uygun olmayan idrar yapma davranışlarının giderilmesinde fluoksetin kullanımının da etkili olduğu bildirilmektedir (Seksell ve Lindeman, 1998; Pryor vd., 2001; Westropp, 2011).

Prazosin, düz kaslarda gevşemeye yol açan alfa-1 adrenerjik reseptör blokörüdür. Prazosin kedilerin alt üriner sistem hastalığının tedavisinde ampirik olarak kullanılmaktadır. Kedi üretrasının %70'e yakın kısmı çizgili kaslardan oluşmaktadır. Bu nedenle alfa-1 adreno reseptör blokajıyla bu kasların gevşemesi sağlanamaz. Bununla birlikte prazosinin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda prazosinin üretral obstrüksiyon nüksünü azaltmadığı, aksine kontrol grubuna kıyasla prazosin kullanılan gruplarda nüks oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Conway vd., 2022).

1.6. Böbrek Hasarı

Böbrekler, toplam vücut ağırlığına kıyasla yüksek kalp debisi oranı, yüksek metabolik talep ve tübüler epitel hücrelerde nefrotoksin potansiyeli gibi çeşitli faktörler nedeniyle iskemik ve nefrotoksik hasar açısından yüksek risk altındadır. Akut böbrek hasarı klasik

olarak, herhangi bir kroniklik olmaksızın serum kreatinin değerinin referans aralığının üzerine çıkması olarak tanımlanır. Akut böbrek hasarı sadece böbrek fonksiyonlarında ani bir düşme ile sınırlı değildir. Aynı zamanda üremik atıkların retansiyonu ve sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları ile de ilişkilidir. Akut böbrek hasarını tetikleyen ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen nedenler multifaktöriyeldir. Hemodinamik (pre-renal), intrinsik paranzim hasarı ve post-renal bozukluklar tekil veya birbirleriyle kombine şekilde yapısal ve fonksiyonel böbrek hasarına neden olabilirler (Birdane, 2013; Langston, 2017).

Hemodinamik yetersizlik, renal kan akımı ve perfüzyon basıncındaki azalma ile renal damarların aşırı vazokonstriksiyonundan kaynaklanan glomerüler filtrasyon hızındaki fonksiyonel azalmadır. Hemodinamik yetersizlik akut böbrek hasarının erken evrelerinin sık görülen bir nedenidir. Yapısal hasarla ilişkili değildir ve hemodinamik eksikliğin zamanında düzeltilmesiyle geri döndürülebilir. Bu durum aslında böbreklerin, hipotansiyon ve hipovolemi gibi durumlarda kalp ve beyin gibi daha hayati organlara sağlanan perfüzyonun korunabilmesi için gösterdiği nörohumoral bir tepkidir. Sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile antidiüretik hormonun salınmasıyla glomerüler filtrasyon hızı azalır, su ve tuzun renal tutulumu ve idrar konsantrasyonu artar. Sonuçta azot içeren maddelerin tutulmasıyla azotemi şekillenir ve idrar üretimi azalır. Bu hemodinamik değişiklikler renal hipoperfüzyona karşı gösterilen uygun fizyolojik tepkiler olsa da akut böbrek hasarı açısından değerlendirilen ve hospitalize edilen hastalarda nadiren tek başlarına öneme sahiptirler (Himmelfarb vd., 2008; Kellum, 2008).

80-180 mmHg fizyolojik arteriyel kan basıncı aralığında böbreklerin otonom regülasyon mekanizması aracılığıyla glomerüler filtrasyon sabit tutulur. Arteriyel kan basıncının 80 mmHg'nın altına düştüğü şiddetli hipotansiyon durumlarında otonom regülasyon mekanizması yetersiz kalır ve glomerüler filtrasyon hızı hipotansiyonla orantılı olarak azalır. Azotemi ve idrar dansitesinde artış hemodinamik yetersizlik ile karakterize olmasına karşın böbreklerden solüt geri emilimini ve böbreklerin idrarı konsantre etme

yeteneğini etkileyen kronik böbrek hastalığı, adrenal yetmezlik, hiperkalsemi ve diüretik uygulaması gibi durumlar tarafından maskelenebilir. Kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığından muzdarip hayvanlarda, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla aktive edilen otheregülatör mekanizmalar ile böbrek fonksiyonları sürdürüldüğünde hafif derecede hipotansiyon ile birlikte hemodinamik aracılı azotemi şekillenebilir. Benzer şekilde non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürü enzim inhibitörleri glomerüler fonksiyonu dekompanse ederek hemodinamik yetersizliğe neden olabilir. Konjestif kalp yetmezliği (düşük kalp debisi), nefritik sendrom (intravasküler hacim azalması), sepsis ve karaciğer yetmezliği (aşırı vasküler direnç ve düşük renal perfüzyon basıncı) gibi aşırı hacim yüklenmesi durumlarında da azotemi gelişebilir (Hirsch, 2007; Himmelfarb vd., 2008; Cowgill ve Langston, 2011).

Böbreğin damar düzeninde, glomerüllerinde, tübül epitellerinde veya interstisyumunda direkt olarak yapısal hasara neden olan klinik durumlar akut böbrek hasarı spektrumlarına neden olur. Böbreklerin intrinsik yapısal hasarı daha şiddetli akut böbrek hasarı gelişmesini tetikler. Bu durum sıvı hacmi ve hemodinamik yetersizliklerin restorasyonu ile tamamen tersine çevrilemez. Fonksiyonel hemodinamik eksiklikler, iskemik olaylar ve doğrudan böbreği hedef alan ilaç ve toksin maruziyetlerinin devamı olarak böbrek hasarı gelişebilir. İntrinsik böbrek hastalıkları ve renal bulguları olan sistemik hastalıklar da akut böbrek hasarını tetikler. İntrinsik böbrek hasarını tetikleyen hemodinamik değişiklikler ile hemodinamik yetersizliği tetikleyen değişiklikler ile aynıdır. Hipotansiyon, hipovolemi ve hipoperfüzyon iskemik hasarın şiddetini artırır. Renal iskemi ayrıca renal arter ve ven trombozu, disemine intravasküler koagülasyon, uyumsuz kan transfüzyonu ile de şekillenir. Vaskülit, pankreatit, hipoproteinemi, sıcak çarpması ve gastrik torsiyon hemodinamik aracılı iskemik hasar gelişimi için yüksek risk teşkil eden durumlardır. Hemodinamik aracılı nedenler akut böbrek hasarından muzdarip insanların %40'ını oluşturmaktadır. Bu oran köpeklerde %10-30, kedilerde ise %13'tür (Worwag ve Langston, 2008; Langston, 2017).

Akut böbrek hasarı genellikle eksojen ve endojen toksin maruziyetinden kaynaklanmaktadır. Nefrotoksinler, çevresel kimyasalları, farmasötik ajanları ve biyotoksinleri içerir. Biyotoksinler tübüler epitelde hasara, apoptoza ve nekroza neden olur. Nefrotoksinler renal perfüzyonu azaltarak iskemik hücre hasarına ve ölüme neden olabilir. Klinik uygulamada rutin olarak kullanılan birçok farmasötik aşırı dozda verildiğinde veya akut böbrek hasarı bakımından risk taşıyan hayvanlara (hipotansiyon, ileri yaş, hipovolemi, sepsis) uygulandığında potansiyel nefrotoksisiteye sahiptir. Nefrotoksinler tübüler hücrelerin apikal, bazolateral ve subselüler membranları ile doğrudan reaksiyona girerek bu membranların geçirgenliklerini değiştirir, protein yapılarını bozar ve fosfolipazları aktive eder. Ayrıca nefrotoksinler serbest radikallerin oluşumunu tetikler, lizozom fonksiyonlarına müdahale eder, oksidatif fosforilasyona müdahale ederek enerji bağımlı hücresel süreçleri engellerler. Nefrotoksinler kimyasal olarak çok çeşitlidir. Akut böbrek hasarı ile sıklıkla ilişkilendirilen nefrotoksinler organik bileşikler, solventler, antimikrobiyaller, vazoaaktif ilaçlar, bitki toksinleri, çeşitli terapötikler ve yem katkı maddeleridir (Taber ve Mueller, 2006; Pannu ve Nadim, 2008; Cowgill ve Langston, 2011).

İdrar akışını engelleyen obstrüksiyonlar da akut azotemiye yol açabilir. Üriner obstrüksiyonlar nörohumoral etkinlikler ve böbreklerde artan üreteral basıncın bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Obstrüksiyondan kaynaklanan intratübüler basınçtaki artış, hidrostatik ve onkotik basınç dengesini de bozarak glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Azotemi genellikle idrar akışının yeniden sağlanmasından sonra düzeler ancak akışı bozan nedenin ortadan kaldırılması gecikirse geçici veya kalıcı böbrek hasarı gelişebilir. Üretral obstrüksiyonun sık görülen nedenleri arasında ürolithiasis, mukus tıkaçları, kan pıhtıları ve neoplazi bulunmaktadır. Üreteral obstrüksiyon şiddetli akut azotemiye neden olabilir ve hemodiyaliz tedavisi alan kedilerde akut böbrek hasarının en sık görülen etiyojisidir (Kyles ve Westropp, 2009; Cowgill ve Langston, 2011).

1.6.1. Akut Böbrek Hasarı Aşamaları

Akut böbrek hasarı başlangıç fazı, büyüme/yayıma fazı, idame fazı ve iyileşme fazı olarak dört aşamaya ayrılmaktadır. Başlangıç fazı iskemik, nefrotoksik veya obstrüktif hasar ile klinik bulgu olmaksızın başlar ve idrar çıkışında azalma ve azotemi gibi klinik bulguların oluşmasına kadar devam eder. Bulguların ortaya çıkışı için gereken süre hasarın tipine ve şiddetine göre değişmektedir. Bu aşamada yapılacak erken müdahale progresyonu önleyebilir. İkinci aşama olan büyüme/yayıma fazı, süregelen hipoksi ve böbrek hasarının devamını sağlayan anti-inflamatuvar yanıtlar ile ilk aşamanın uzantısı niteliği taşımaktadır. Kortikal yapılar renal kan akımının yaklaşık %90'ını aldıkları ve metabolik işlevlerin yoğun olarak görüldüğü yerler oldukları için toksik ve iskemik hasara oldukça yatkınlardır. Hipoksi ATP'de azalmaya neden olur ve hücre içindeki kation konsantrasyonunun korunması için metabolik enerjiye ihtiyaç vardır. ATP'nin azalması sonucunda Na⁺-K⁺ pompası bozulur ve hücre içerisine sodyum ve su girerek hücre şişer ve sonunda ölür. Tübüler hücre hasarının ardından sitozolik kalsiyum miktarı artar ve bunun sonucunda apikal ve bazal hücre yüzeylerinin fırça kenarlarında kayıp şekillenir. Bu kayıplar ile devam eden hasar hücre ölümüne kadar gidebilir. Üçüncü aşama genellikle 1-3 hafta süren idame fazıdır. Bu dönemde tübüler işlemlerde çeşitli modifikasyonlar gerçekleştirilerek idrar çıkışı artırılabilir veya azaltılabilir. Bu aşamada ciddi miktarda geri dönüşü olmayan hasar meydana gelir. Dördüncü aşama olan iyileşme fazında idrar çıkışında artış görülür. Bu artışa proksimal tübüllerde ve çıkan henle kulbunda sodyum taşıyıcıları ile akuaporin-2 proteinlerinin sayısında azalma olduğu için idrar sodyum konsantrasyonunda azalma eşlik edebilir. Bu süre boyunca görülebilecek aşırı sodyum kaybı hacimde azalmaya yol açarak renal iyileşmeyi geciktirebilir veya sekteye uğratabilir. Böbrek dokusunun rejenerasyonu ve onarımı apikal hücre yüzeyindeki fırça kenarlara, hücresel polarizasyon kaybına ve bazal membrandan hücresel dekolmana bağlı olarak haftalar veya aylar sürebilir (Cowgill ve Langston, 2011; Birdane, 2013; Langston, 2017).

1.6.2. Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisinin Hücresel Mekanizması

İskemik hasara bağlı olarak azalan glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın altında iki ana mekanizma yattığı düşünülmektedir. Bu iki mekanizma intrarenal vazokonstriksiyon ve tübül disfonksiyonudur. Böbrekler, diğer organ sistemlerine kıyasla kalp debisinin büyük bir kısmını alsa da, sağlanan kanın çoğu kortekse iletilir. Bazolateral Na^+ - K^+ pompası aktivitesi nedeniyle Henle kulbunun çıkan kalın kısmında ve proksimal tübülün S3 segmentindeki yüksek metabolik aktivite vardır. Buna rağmen dış medulla normal olarak kronik oksijen yoksunluğu durumunda bulunmaktadır. İntrarenal vazokonstriksiyon, endotelin dengesizliği ve endotel hasarının neden olduğu azalmış nitrik oksit üretimi nedeniyle gerçekleşir. Tübüler disfonksiyon, ayrılan tübül hücrelerinin birikmesi sonucu şekillenen tübüler obstrüksiyondan kaynaklanmaktadır (Finn, 2001; Racusen, 2001; Lameire, 2005; Langston, 2017).

Birçok faktör, hasarın hasarın hücresel mekanizmasına katkıda bulunur. Oksijenin tükendiği koşullar altında ATP, AMP'ye dönüştürülür ve enerji açığı şekillenir. Uzun süreli iske mi mitokondriyal hasara neden olarak ATP rejenerasyon kapasitesini bozar. ATP'nin tükenmesi Na^+ - K^+ pompasının aktivitesini azaltır ve bunun sonucunda Na^+ ve K^+ konsantrasyon gradyanı bozulur. Konsantrasyon gradyanının bozulması tübüllerde obstrüksiyona ve vasküler konjesyona neden olur. Bu sorunlar hemodinamik değişikliklere neden olan, ozmotik diürez sağlayan ve hidroksil iyonlarının uzaklaştırılması yoluyla etki gösteren mannitol ile hafifletilebilir. Hücre içi serbest kalsiyumun oynadığı rol belirsizliğini korumaktadır. Enerjinin tükendiği durumlarda hücre içi kalsiyum pompalarının aktivitesindeki eksiklik nedeniyle hücre içi kalsiyum konsantrasyonu anormal derecede yüksek olduğunda mitokondri kalsiyumu tutar ve bu durum mitokondriyal şişmeye ve oksidatif fosforilasyonun baskılanmasına yol açar (Finn, 2001; Racusen, 2001; Lameire, 2005; Langston, 2017).

Aktin hücre iskeleti renal hücre fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Enerji tükenmesi hücre iskeleti hasarına neden olur. Sodyumun geri emilimi ve tek yönlü taşınması hücre polaritesine bağlıdır. ATP tükenmesi nedeniyle aktin hücre iskeletinin bozulması, hücre zarı yapılarının migrasyonunu önleyen bağlantı komplekslerinin işlevini bozar. Bu durum geri döndürülebilir bir değişiklik olmasına rağmen, proksimal tübüllerdeki epitel hücrelerinin polaritesini kaybetmesine neden olur. Na⁺-K⁺ pompaları işlevsel kalır ancak bazolateral membrandan apikal membrana yeniden dağıtılır. Aktin çekirdeğinin bozulması mikrovillusların yapısal bütünlüğünü bozarak dökülmelerine neden olur ve tübüler obstrüksiyona yol açar. Normal koşullar altında aktin hücre iskeleti, paraselüler geri emilimin sınırlandırılmasında oldukça önemli rol alır. İskemi, tight-junctionların geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak glomerüler filtratın geri kaçması glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Hücre iskeleti ve integrin hasarı, hücre-substrat bozulmasına yol açar. Bu durum glomerüler filtratın geri kaçmasına, tight junction fonksiyonunun kaybına ve hücre nekrozuna olanak tanır (Finn, 2001; Racusen, 2001; Lameire, 2005; Langston, 2017).

Renal iyileşme polaritenin yeniden düzenlenmesi, canlı hücrelerin migrasyonu, nekrotik hücrelerin ve intratübüler döküntülerin uzaklaştırılması, renal hücrelerin rejenerasyonu ve hasar görmüş hücrelerin iyileşmesine bağlıdır. Renal tübül hücreleri bir büyüme döngüsüne girer ve iyileşme sürecini tamamlamak için çoğalır (Finn, 2001; Racusen, 2001; Lameire, 2005; Langston, 2017).

1.7. Böbrek Hasarının Belirteçleri

Glomerüler filtrasyon hızının direkt olarak ölçülmesi, bozulmuş böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilen en hassas yöntemdir. Glomerüler filtrasyon hızı, Tc-99mDTPA ve 51 Cr-EDTA gibi radyoaktif olarak işaretlenmiş belirteçler, eksojen kreatinin, ioheksol ve inülin gibi çeşitli endojen veya eksojen bir filtrasyon belirtecinin klirensi ölçülerek direkt olarak belirlenebilir. Glomerüler

filtrasyon hızının direkt olarak ölçülmesinde, 5200 Dalton moleküler ağırlığa sahip, tübüller tarafından geri emilime uğramayan ve sekrete edilmeyen bir fruktoz polimeri olan inülin kullanılır. İnülin klirensi ile ölçülen normal glomerüler filtrasyon hızı kedilerde 2,5-3,5 ml/dk/kg'dır. İnülin klirensi ile glomerüler filtrasyon hızının direkt olarak ölçülmesi rutin olarak kullanılan bir test değildir. Bu nedenle genellikle araştırmalarda kullanılan bir yöntemdir (DiBartola, 2012; Finch, 2014; Paepe vd., 2015).

Glomerüler filtrasyon hızının direkt olarak ölçülemediği durumlarda filtrasyon hızı, serum biyobelirteçleri kullanılarak dolaylı olarak tahmin edilir. Glomerüler filtrasyon hızı dolaylı olarak üre, kreatinin ve sistatin C'nin serum/plazma konsantrasyonları ile ölçülür. Üre, karaciğerdeki ornitin döngüsünün bir parçası olarak amonyaktan üretilir. Amonyak ise aminoasitlerden elde edilir. Aminoasitler, endojen ve eksojen proteinlerden sağlanır. Üre, 60000 Dalton ağırlığında bir molekül olduğu için glomerüler kapiller yumaktan serbestçe filtre edilir. Filtrasyonu takiben proksimal tübülde geri emilir. Geri emilim derecesi, tübüler akım hızının azaldığı hipovolemi ve dehidrasyon gibi durumlarda artar. Ürenin glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde güvenli bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır. Bunun başlıca nedeni, ürenin üretim ve atılım hızının sabit olmaması ve bunların bir dizi faktörden etkilenmesidir. Diyet ile protein alımının üre konsantrasyonu üzerine etkilerini önlemek için üre değerlendirmesinden önce 8-12 saatlik açlık önerilir. Ateş, yanık, enfeksiyon, açlık ve hipertiroidizm gibi protein yıkımlanmasının artmasıyla ilişkili koşullarda üre konsantrasyonu artar. Özellikle üst gastrointestinal sistemdeki kanamalar, üre konsantrasyonu ve üre:kreatinin oranındaki artışın önemli bir nedenidir. Buna karşın, karaciğer fonksiyonlarının azalması, portosistemik şantlar ve düşük proteinli diyet ile beslenme durumlarında üre konsantrasyonu azalır (Broussard vd., 1995; Prause ve Grauer, 1998; Syme ve Jepson, 2017).

Kreatinin, glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde klinik pratikte en çok kullanılan belirteçtir. Kreatinin, kreatin dehidrasyonu ve fosfokreatin defosforilasyonu

ile kaslardan üretilir. Kas kütlesi sabit kaldığı sürece, kreatinin üretim hızı da sabittir. Kreatinin, yağsız kas kütlelerinden etkilenir. Bu nedenle genç ve zayıf kas kütlelerine sahip hayvanlardaki plazma/serum konsantrasyonu, olgun ve kaslı yapıya sahip bireylere kıyasla daha düşüktür. Kreatinin konsantrasyonu köpeklerde yaşamın ilk yılında kademeli olarak artar ancak daha sonra 8-10 yaşına kadar görece sabit kalır veya orta dereceli artışlar gösterir. Kedilerde ise kreatinin konsantrasyonu doğumda görece yüksektir ancak 8 haftalık yaşta yetişkinlere benzer veya daha düşük seviyelere gelir. Birman ırkı kedilerde diğer kedi ırklarına göre plazma kreatinin konsantrasyonu daha yüksektir. Kedi ve köpeklerde cinsiyetin kreatinin konsantrasyonu üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Kreatinin, üreye göre diyetle protein alımından daha az etkilenir. Kreatininin değerlendirilmesinden önce 8-12 saatlik açlık önerilir. Kreatinin konsantrasyonu ile glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinin çeşitli sınırlamaları vardır. Bunlardan ilki, başta kas kütlesi olmak üzere böbrek dışı faktörlerden etkilenmesidir. Bununla birlikte serum kreatinin konsantrasyonunun değerlendirilmesi, glomerüler filtrasyon hızındaki erken bir düşüşü tespit etmede düşük duyarlılığa sahiptir ve glomerüler filtrasyon hızının etkilenmediği böbrek hasarının tespitinde kullanılamaz. Bir diğer sınırlama ise, bireyler arasındaki değişkenliğinin yüksek olması ve referans aralığının genişliği nedeniyle yanlış yorumlanmaya müsait bir parametre olmasıdır (Braun vd., 2003; Hall vd., 2014).

Sistatin C, proteinaz inhibitörü olarak hücre içi protein metabolizmasında rol oynayan ve tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen 13 kilodalton ağırlığında bir proteindir. Sistatin C plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerüler kapiller yumaktan serbestçe filtre edilir. Filtre edildikten sonra, proksimal tübüllerde megalin aracılı endositoz yoluyla geri emilir ve tamamen katabolize edilir. Sistatin C'nin tübüler sekresyonu yoktur. Bu nedenle idrarda sistatin C'nin artmış konsantrasyonu tübüler hasarın bir göstergesi olarak kabul edilebilir. İnsanlarda ve köpeklerde serum sistatin C konsantrasyonu glomerüler filtrasyon hızının bir belirteci olarak kullanılır. İnsan ve köpeklerin aksine kedilerde yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığı serum sistatin C konsantrasyonunu etkilemez. Kedilerde pre ve postprandiyal sistatin C konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bununla birlikte

kedilerde sistatin C ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı ile serum sistatin C konsantrasyonu arasındaki korelasyonun, glomerüler filtrasyon hızı ile serum kreatinin konsantrasyonu arasındaki korelasyondan daha zayıf olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle insanlardaki olumlu ve umut verici verilere rağmen, serum sistatin C konsantrasyonunun kedilerde böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olmadığı düşünülmektedir (Conti vd., 2006; Ghys vd., 2016; Williams vd., 2016; Syme ve Jepson, 2017).

Albumin, hepatositler tarafından üretilen bir proteindir. Genel olarak albumin, boyutundan dolayı glomerüler filtrasyon bariyerinden serbest bir şekilde geçemez. Glomerülden tübüler sıvıya geçen az miktardaki albumin, proksimal tübüler hücreler tarafından tamamen geri emilir ve sonuçta sağlıklı kedilerin idrarında <1 mg/dl albumin bulunur. Bu nedenle hem glomerüler hem de tübüler disfonksiyon albuminüriye neden olabilir. Mikroalbuminüri 1-30 mg/dl, albuminüri ise >30 mg/dl idrar albumin konsantrasyonları olarak tanımlanır. İdrar albumin konsantrasyonunun kronik böbrek hastalığında tanısal ve prognostik değeri bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan kedilerde daha yüksek uALB/Cre oranlarına sahip kedilerin hayatta kalma süreleri, daha düşük uALB/Cre oranlarına sahip kedilere kıyasla daha kısadır (Syme vd., 2006; Grauer, 2007).

Son yıllarda, belirgin azotemi şekillenmeden önce akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığının erken teşhisi için kullanılabilecek yeni tübüler hasar biyobelirteçlerinin geliştirilmesine büyük ilgi duyulmaktadır. Bu tür biyobelirteçler, daha erken bir zamanda klinik müdahale etme fırsatı sunmalarının yanında prognostik potansiyel de gösterirler. Bu belirteçlerin çoğu araştırma amaçlı olarak kullanılır ve klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır. Bu konuda yapılan erken çalışmalar tübüler hücrelerin fırça kenarlarında bulunan ve hasar durumunda idrara salınarak tübüler hücre hasarının göstergesi olan NAG gibi üriner enzimler üzerine odaklanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda RBP ve mikroglobulinler gibi düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin etkinliği araştırılmıştır. Bu proteinler glomerüler kapiller yumaktan serbestçe filtre edilir

ve tübüllerde megalin veya kubulin aracılı endositoz ile geri emilir. Tübüler hasar bu proteinlerin geri emilim kapasitesini azaltır ve sonuç olarak düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrardaki konsantrasyonu artar. Böbrek hasarı sırasında gerçekleşen yangısal süreçler ve tübüler hasar hakkında bilgi veren alternatif belirteçler arasında tübüler proteinlerden NGAL, KIM-1 ve klusterin ile yangısal belirteçlerden IL-18 yer alır. İdrar belirteçlerinin tamamında ölçülen değerlerin kreatinin konsantrasyonlarıyla birlikte değerlendirilmesi önem taşır (Syme ve Jepson, 2017).

NAG, ağırlıklı olarak proksimal tübüler bir enzim olarak kabul edilir. Proksimal tübüllerde NAG-A ve NAG-B olmak üzere iki izoenzimi vardır. Her iki izoenzimin ayrı olarak ölçülmesi ile tübüler hücre hasarı ve değişmiş tübüler hücre aktivitesi ayırt edilebilir. NAG-B, tübüler hasarın daha etkin bir göstergesi olarak kabul edilir. Sağlıklı insan ve hayvanlarda idrar NAG aktivitesi düşüktür. Kedilerde idrar alma yöntemi, yaş, cinsiyet ve örneğin alınma zamanı NAG konsantrasyonunu etkilemez. İdrar NAG aktivitesi genellikle erken renal hasarın tespiti için kullanılır. İnsanlarda idrardaki NAG aktivitesinin değerlendirilmesi, aminoglikozidler ve ağır metallerin nefrotoksik etkilerinin monitörizasyonu ile diyabetik nefropatinin tanısında kullanılır. Kedi ve köpeklerde kronik böbrek hastalığında artmış idrar NAG konsantrasyonları belirlenmişken, kedilerin alt üriner sistem hastalığında normal değerler elde edilmiştir (Kovarikova, 2015).

NGAL, proksimal tübüler hücreler de dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki nötrofiller ve epitel hücreleri tarafından üretilir. Bakteriyostatik bir ajan olarak doğal bağışıklık yanıtına katkıda bulunmasının yanında renal tübüler hasar sonrasında hasarın sınırlandırılmasına yardımcı olur. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin enfeksiyon, yangı ve neoplaziye yanıt olarak eksprese edilir. NGAL, glomerüler filtrasyon bariyerinden serbest bir şekilde geçer ve proksimal tübüllerde geri emilir. Böbrek hasarı hem NGAL'in geri emilimin kapasitesini azaltır hem de bu enzimin hasarlı renal tübüler hücrelerden salınmasına neden olur. Bu nedenle serum ve idrarda artmış NGAL konsantrasyonu tübüler hasarın bir göstergesi olarak kullanılabilir. NGAL'in birbirinden

farklı moleküler ağırlığa sahip üç farklı moleküler formu vardır. Bu formlardan en düşük moleküler ağırlığa sahip olan monomerik form diğer formlara kıyasla daha baskındır ve böbrek hasarının değerlendirilmesinde daha yaygın olarak kullanılır. İnsanlarda hem serum hem de idrar NGAL konsantrasyonları, akut böbrek hasarının yanı sıra kronik böbrek hastalığının tahmini için de umut verici belirteçler arasında yer almaktadır. Köpeklerde serum NGAL konsantrasyonunun kronik böbrek hastalığında sağ kalımın değerlendirilmesinde prognosik öneme sahip olduğu, idrar NGAL:kreatinin oranının kronik böbrek hastalığının tespiti ve ilerlemesinin öngörülmesinde yararlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Kedilerde ise NGAL konsantrasyonunun böbrek hasarının erken bir belirteci olarak değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır ve bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Dolaşımdaki NGAL konsantrasyonu idrar NGAL konsantrasyonunu etkilemez. Buna karşın idrar yolu enfeksiyonu ve piyüri idrar NGAL konsantrasyonlarını artırır (Kongtasai vd., 2022).

Retinol bağlayıcı protein karaciğerde sentezlenen 21 kilodalton ağırlığında bir proteindir. Plazmada %90'ı 55 kilodalton ağırlığında bir protein olan transtiretine bağlanır. RBP'nin bağlanmamış fraksiyonu glomerüler kapiller yumaktan serbest bir şekilde filtrelenir ve proksimal tübüllerde geri emildikten sonra katabolize edilir. RBP konsantrasyonu örnek alma yönteminden etkilenmez. Sağlıklı hayvanların idrarındaki RBP miktarı çok düşüktür. Proksimal tübül bozukluğu olan hayvanlarda idrar RBP konsantrasyonunun artması beklenir. Bu nedenle idrar RBP konsantrasyonu proksimal tübül disfonksiyonunun belirteci olarak kullanılabilir. Kedilerde kronik böbrek hastalığı ve hipertiroidizmde idrar RBP konsantrasyonlarında artış belirlenmiştir. Bununla birlikte kedilerde RBP konsantrasyonları için bireyler arasındaki değişkenliğin yüksek olabileceği de düşünülmektedir. Bu durum RBP'nin özgüllüğünün zayıf olduğunu düşündürmektedir (Kovarikova, 2015).

KIM-1, sağlıklı böbreklerde düşük seviyelerde eksprese edilen tip-1 membran glikoproteinidir. Akut böbrek hasarında proksimal tübüler hücre hasarının tespiti için spesifik olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı insanların idrarında KIM-1 proteini bulunmaz. Renal tübüler hasarla birlikte KIM-1 ekspresyonu yukarı yönlü olarak düzenlenir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda idrar KIM-1 konsantrasyonu ile hem akut

böbrek hasarı şiddeti hem de kronik böbrek hastalığı progresyonu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Köpeklerde, idrar KIM-1 konsantrasyonunun akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hasarının tespitinde umut verici bir belirteç olduğu düşünülmektedir. KIM-1'in kedilerde kronik böbrek hastalığının tespitinde kullanımına yönelik çalışmalar yetersizdir. Kedilerde yapılan çalışmalarda ise akut böbrek hasarında geçici ancak önemli oranda artışlar belirlenmiştir. Bu nedenle KIM-1'in kedilerde akut böbrek hasarının tespitinde kronik böbrek hastalığına göre daha umut verici olduğu düşünülmektedir (Ichumira vd., 1998; Ichimura vd., 2004; Kongtasai vd., 2022).

IL-18, endojen inflamasyon sürecinde artan ve sepsis patofizyolojisinde rolü olan pro-inflamatuvar bir sitokindir. IL-18, farelerde akut tübüler nekroza aracılık etmektedir. Klinik öncesi yapılan çalışmalarda idrar IL-18'in insanlarda akut böbrek hasarı biyobelirteci olarak önemli bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. IL-18 düzeyi, pre-renal azotemi, idrar yolu enfeksiyonu, kronik böbrek hastalığı ve nefrotik sendrom ile karşılaştırıldığında akut böbrek hasarı hastalarında önemli ölçüde artış gösterir. IL-18 düzeyi ile akut böbrek hasarı şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. IL-18'in kedi ve köpeklerde böbrek hasarı ile olan ilişkisine yönelik çalışmalar ön araştırma odaklıdır. Bu nedenle herhangi bir klinik yararlılığın düşünülebilmesi için daha fazla çalışma gereklidir (Adiyanti ve Loho, 2012; Syme ve Jepson, 2017).

1.8. Akut Faz Proteinleri

Akut faz yanıtı, herhangi bir doku hasarından kısa bir süre sonra ortaya çıkan, spesifik olmayan ve kompleks bir reaksiyonu ifade eden bir terimdir. Yanıtın kaynağı enfeksiyöz, immunolojik, neoplastik, travmatik ve başka birçok nedenden ileri gelebilir. Akut faz yanıtının amacı homeostazın yeniden sağlanması ve homeostazı bozan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Akut faz yanıtı, akut faz proteinleri olarak adlandırılan plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri de içerir. Akut faz yanıtı sırasında bazı akut faz proteinlerinin konsantrasyonu azalırken, bazı proteinlerin konsantrasyonu

artar. Konsantrasyonu azalan proteinler negatif akut faz proteinleri olarak isimlendirilirken, konsantrasyonu artan proteinler pozitif akut faz proteinleri olarak adlandırılır. Negatif akut faz proteinlerine albumin ve transferrin örnek olarak verilebilir. Pozitif akut faz proteinlerine ise C-reaktif protein, serum amiloid A, haptoglobulin, alfa-1-asit glikoprotein, seruloplazmin ve fibrinojen örnek olarak verilebilir (Ceron vd., 2005).

C-reaktif protein, enfeksiyona karşı korunmada, hasarlı dokuların klirensinde, oto-immunizasyonun önlenmesinde ve yangısal yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan pozitif akut faz proteindir. CRP yapısal olarak, çeşitli patojenik bakterilerle ve hasar görmüş hücrelerin hücre içi antijenleriyle bağlanan bir siklik pentamerdir. Bu sayede hem yabancı molekülleri hem de vücudun içerisindeki değişmiş yapıları tanıyabilir. CRP, klasik kompleman yolu aktive eden, fagositoza aracılık etmek için fagositik hücreler üzerindeki spesifik reseptörler ile etkileşime giren ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyen bölgelere sahiptir (Du Clos ve Mold, 2001; Mold vd., 2002; Murata vd., 2004).

Alfa-1-asit glikoprotein, esas olarak hepatositler tarafından sentezlenen ve salgılanan bir sialo-glikoproteindir. Lokal AGP, özellikle epitelyal ve endotelyal hücreler olmak üzere ekstrahepatik hücre tiplerinde meydana gelen yangısal süreçle ilişkili doku hasarını azaltarak homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Sistemik AGP'nin ilaç bağlama ve immunomodülasyon olmak üzere iki önemli fizyolojik işlevi vardır. AGP de albumin gibi heparin, histamin, serotonin ve steroidler gibi endojen ve eksojen maddelere bağlanarak bu maddeleri taşır. Bu nedenle AGP, negatif bir akut faz proteini olan albuminin konsantrasyonunun azaldığı akut faz yanıtlarında toplam ilaç bağlama seviyelerinin etkilenmemesine yardımcı olur. AGP, nötrofil aktivasyonunu inhibe etmesi ve makrofajlar tarafından IL-1 reseptör antagonistinin salgılanmasını artırması bakımından doğal bir anti-inflamatuvar ajan işlevi görür (Fournier vd., 2000; Murata vd., 2004).

Serum amiloid-A, plazmadaki yüksek yoğunluklu lipoprotein fraksiyonuna ait bir akut faz lipo-proteinidir. Yangı sırasında konak savunmasındaki fizyolojik rolü iyi anlaşılmasa da çeşitli etkileri bilinmektedir. Bunların arasında endotoksin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotelyal hücre proliferasyonunun inhibisyonu, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerine T hücre adhezyonunun inhibisyonu yer almaktadır. SAA, inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine doğru kemotaksisinde rol oynar. Bununla birlikte miyeloperoksidaz salınımı ve fagositlerin yönlendirilmiş migrasyonunu inhibe ederek yangısal sürecin aşağı yönlü regülasyonunda da rol oynar. Bağırsak epitel hücreleri TNF-alfa, IL-6 ve IL-1-beta gibi pro-inflamatuvar mediatörler tarafından uyarıldıklarında SAA salgılayabilir (Murata vd., 2004).

Bu tez çalışmasında, kedilerde obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığında böbrek hasarının seviyesinin belirlenmesi ve hastalığın formları arasındaki sistemik inflamasyonun şiddetindeki farkın değerlendirilmesi amaçlandı.

2. MATERYAL ve METOT

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (No: 49533702/11 ve 31.10.2022 tarihli protokol izni) kapsamında gerçekleştirilmiştir.

2.1. Hayvan Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma gruplarının hayvan materyalini Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine alt üriner sistem hastalığı bulguları ile getirilen ve yapılan radyografik ve ultrasonografik görüntüleme muayeneleri sonucunda obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığı tanısı konan, farklı ırklardan, 1-6 yaş aralığındaki, 31 erkek kedi oluşturdu. Sağlıklı kontrol grubunu ise Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine genel muayene ve aşı uygulamaları için getirilen ve yapılan muayenelerde herhangi bir hastalık bulgusu ve böbrek hasarı tespit edilmeyen, farklı ırklardan, 1-6 yaş aralığındaki 9 erkek kedi oluşturdu.

Çalışmada toplam 40 erkek kedi kullanıldı. Çalışma kapsamında iki çalışma ve bir kontrol grubu oluşturuldu. Obstrüktif alt üriner sistem hastalığı tanısı konan 16 kedi Grup I (Obstrüktif Grup)'i, non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığı tanısı konan 15 kedi Grup II (Non-obstrüktif grup)'yi oluştururken, herhangi bir hastalık bulgusuna rastlanmayan 9 kedi Grup III (Sağlıklı kontrol)'ü oluşturdu.

2.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması

Her grupta yer alan kedilere *vena cephalica antebrachii* aracılığıyla 24G intraket ile damar yolu erişimi sağlandı. Hemogram ölçümlerinin yapılması için EDTA içeren tüplere kan örnekleri alındı. ELISA ve biyokimyasal analizlerin yapılabilmesi için serum elde etmek üzere herhangi bir antikoagülan madde içermeyen tüplere kan örnekleri alındı. Kan serumu elde etmek için alınan kan örnekleri 4500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi (Elektro-mag, M4808P, Türkiye). Elde edilen serum örnekleri ELISA testleri için kullanılmak üzere -80 °C'de saklandı (Haier Biomedical, DW-86L338J, China).

İdrar örnekleri ultrasonografi rehberliğinde 22G steril enjektör kullanılarak sistosentez ile alındı. Alınan idrar örnekleri 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi (Elektro-mag, M4808P, Türkiye). Santrifüj edilen idrar örnekleri ELISA testleri için kullanılmak üzere -80 °C'de saklandı (Haier Biomedical, DW-86L338J, China).

2.3. Hematolojik ve Biyokimyasal İncelemeler

Çalışmadaki tüm kedilerin sefalik venasından (*v. cephalica antebrachii*) kan alınarak antikoagülan (EDTA) içeren tüplere kan alınarak bekletilmeden hemogram (tam kan sayımı; WBC, LYM, GRA, RBC, HCT, PLT) ölçümü yapıldı (Hasvet VH3, URIT Medical Electronic Co., Ltd., Guangxi, China).

Herhangi bir antikoagülan madde içermeyen tüplere alınan kan örnekleri 4500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi (Elektro-mag, M4808P, Türkiye). Elde edilen kan serumlarından üre, kreatinin ve albumin ölçümleri yapıldı (RX Daytona+, Randox

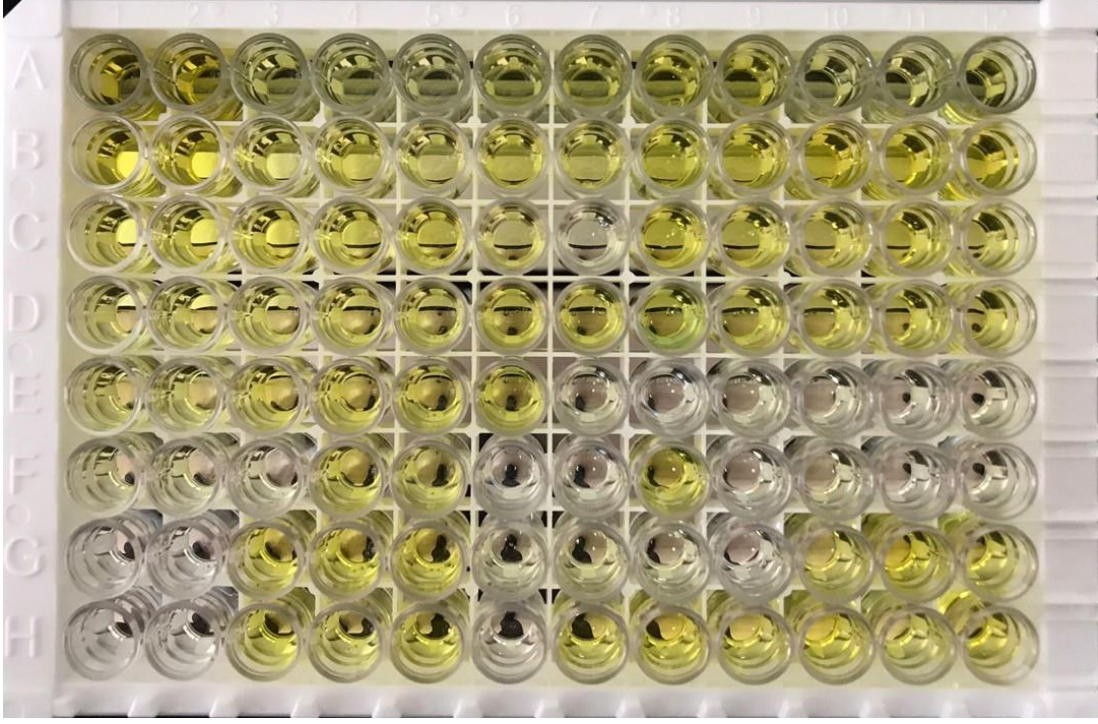
Laboratories Ltd., Crumlin, UK). ELISA ölçümleri için saklanan kan serumları ölçümler yapılmaya dek -80 °C'de saklandı (Haier Biomedical, DW-86L338J, China).

Sistosentez ile alınan idrar örnekleri, ticari idrar stripleri kullanılarak semi-kantitatif olarak değerlendirilmesinin ardından 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi (Elektromag, M4808P, Türkiye). Santrifüj edilen idrar örneklerinden üre, kreatinin ve albumin ölçümleri yapıldı. ELISA ölçümleri için saklanan idrar örnekleri ölçümler yapılmaya dek -80 °C'de saklandı (Haier Biomedical, DW-86L338J, China).

2.4. ELISA Ölçümleri

2.4.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) Ölçümü

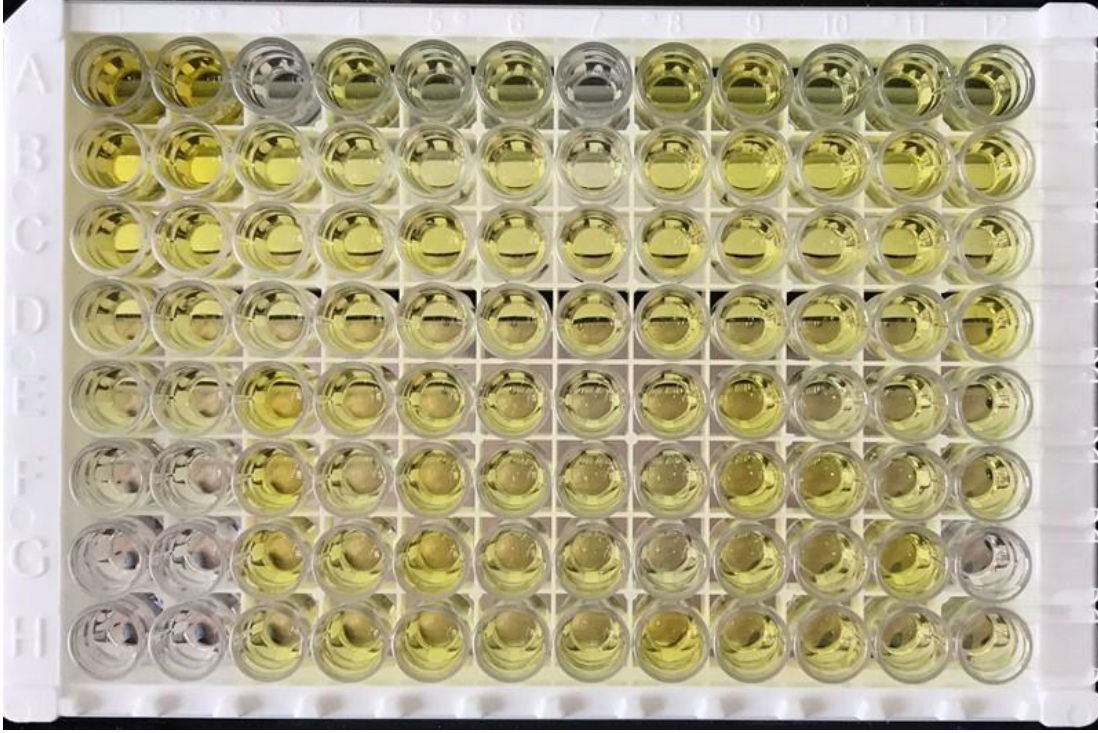
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden NGAL ölçümü Cat Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocaline ELISA Kiti (Resim 2.1) ile yapıldı (BTLAB-E0012Cat, Jiaxing Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



Resim 2.1: NGAL ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.2. Retinol Bağlayıcı Protein (RBP) Ölçümü

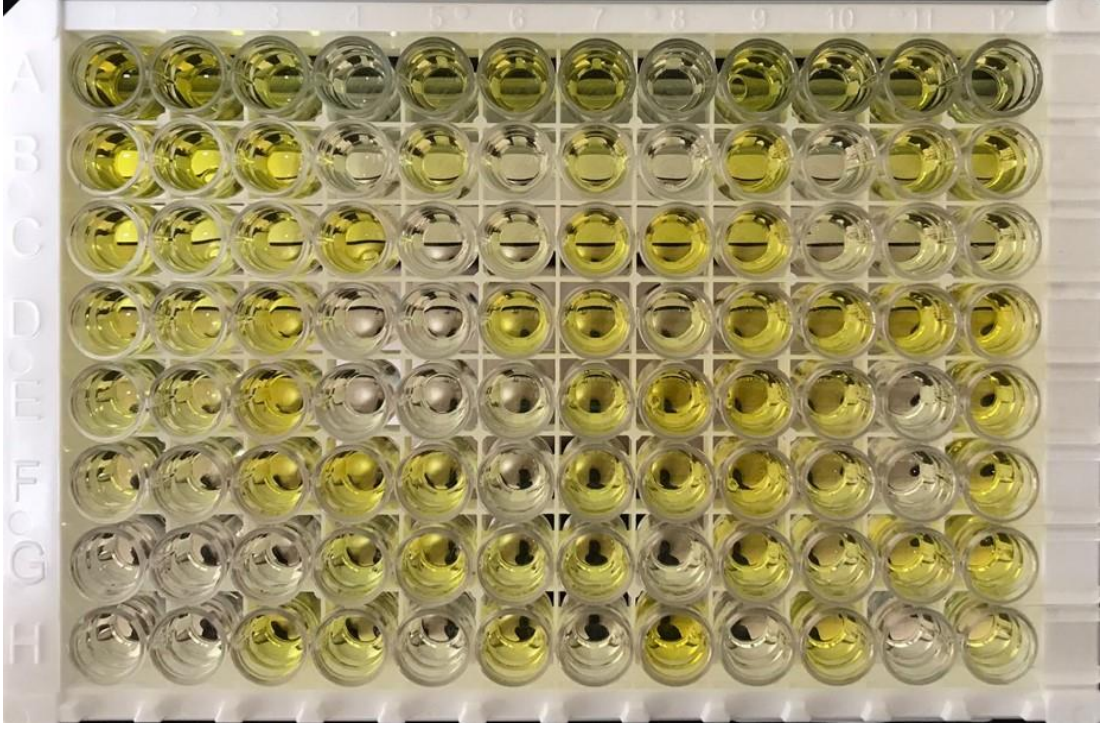
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden RBP ölçümü Cat Retinol Binding Protein ELISA Kiti (Resim 2.2) ile yapıldı (BTLAB-E0098Cat, Jiaying Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar mg/l olarak verildi.



Resim 2.2: RBP ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.3. N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz (NAG) Ölçümü

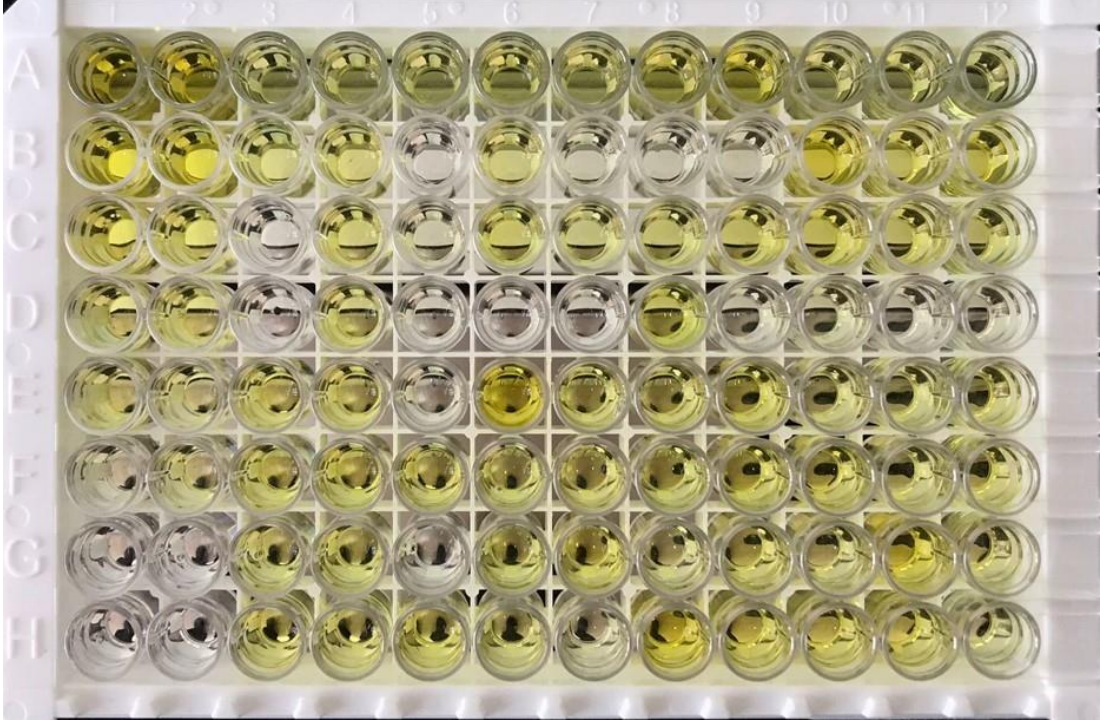
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden NAG ölçümü Cat N-acetyl- β -D-glucosaminidase ELISA Kiti (Resim 2.3) ile yapıldı (BTLAB-E0023Cat, Jiaying Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



Resim 2.3: NAG ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.4. Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) Ölçümü

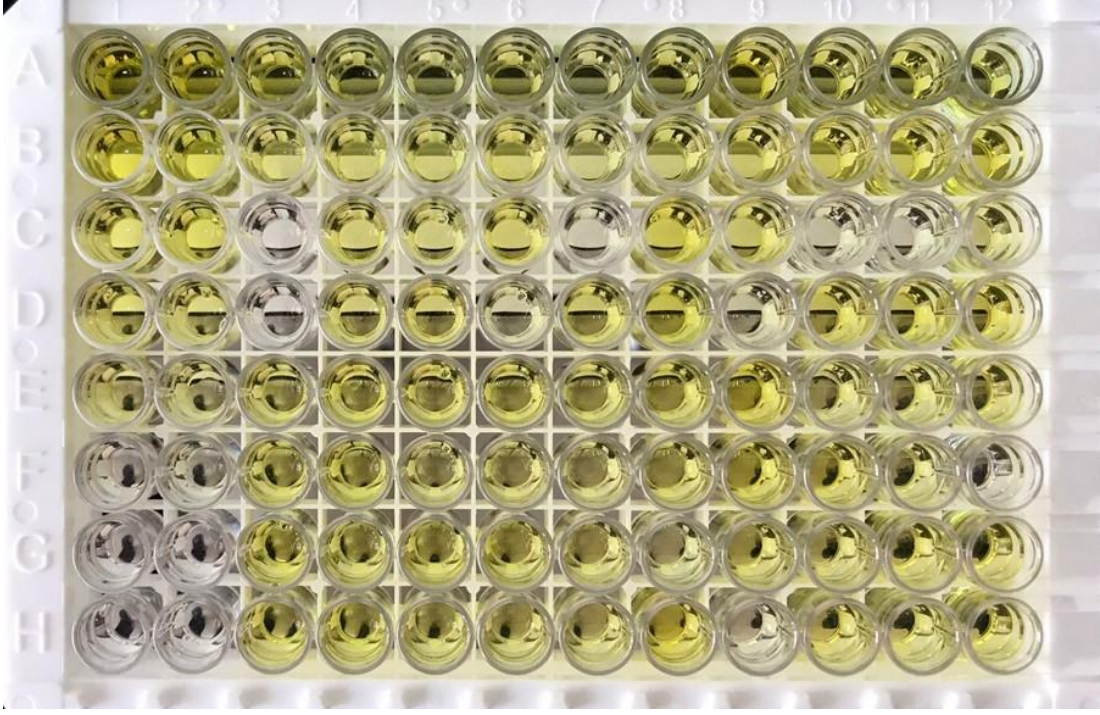
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden KIM-1 ölçümü Cat Kidney Injury Molecule-1 ELISA Kiti (Resim 2.4) ile yapıldı (BTLAB-E0097Cat, Jiaxing Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



Resim 2.4: KIM-1 ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.5. Sistatin C (Cys-C) Ölçümü

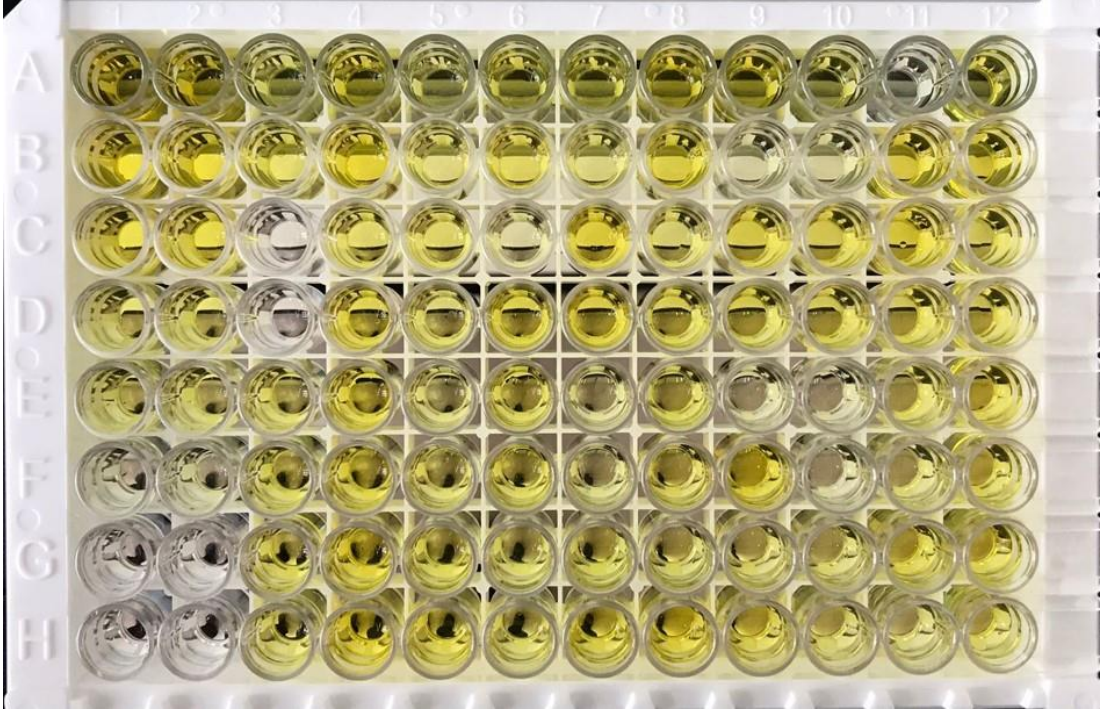
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden Cys-C ölçümü Cat Cystatin-C ELISA Kiti (Resim 2.5) ile yapıldı (SUNRED-201-28-3052, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Baoshan, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



Resim 2.5: Cys-C ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.6. İnterlökin-18 (IL-18) Ölçümü

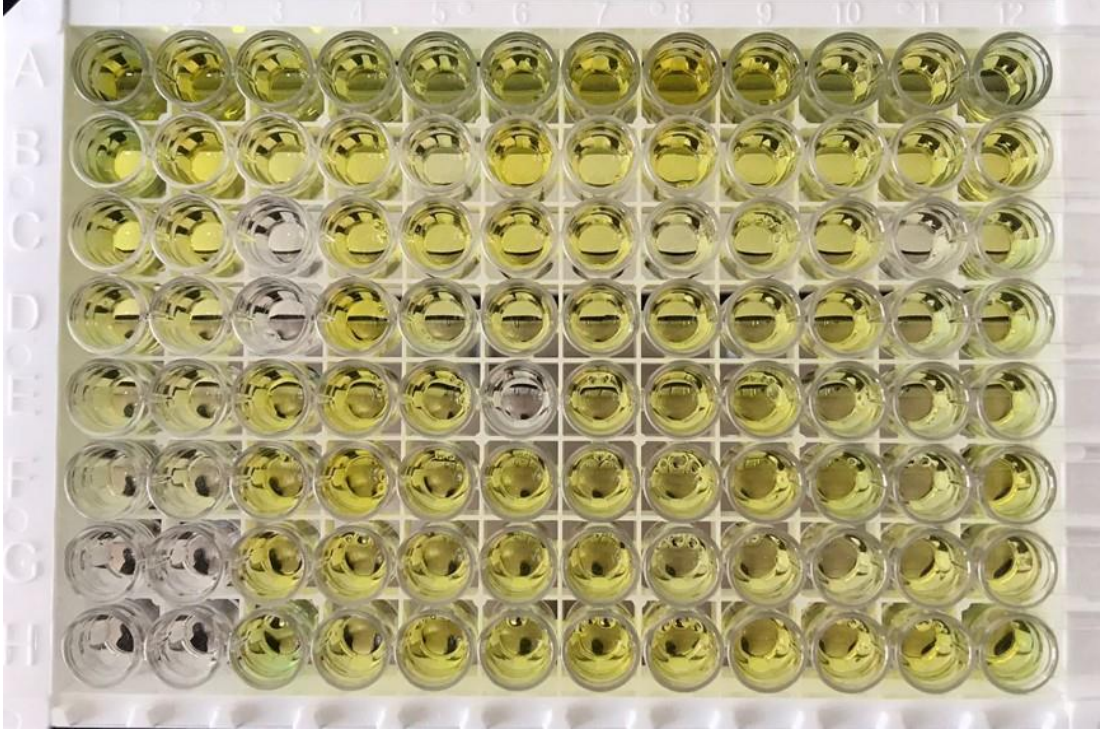
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden IL-18 ölçümü Cat Interleukin-18 ELISA Kiti (Resim 2.6) ile yapıldı (SUNRED-201-28-1026, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, Baoshan, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar ng/l olarak verildi.



Resim 2.6: IL-18 ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.7. C-Reaktif Protein (CRP) Ölçümü

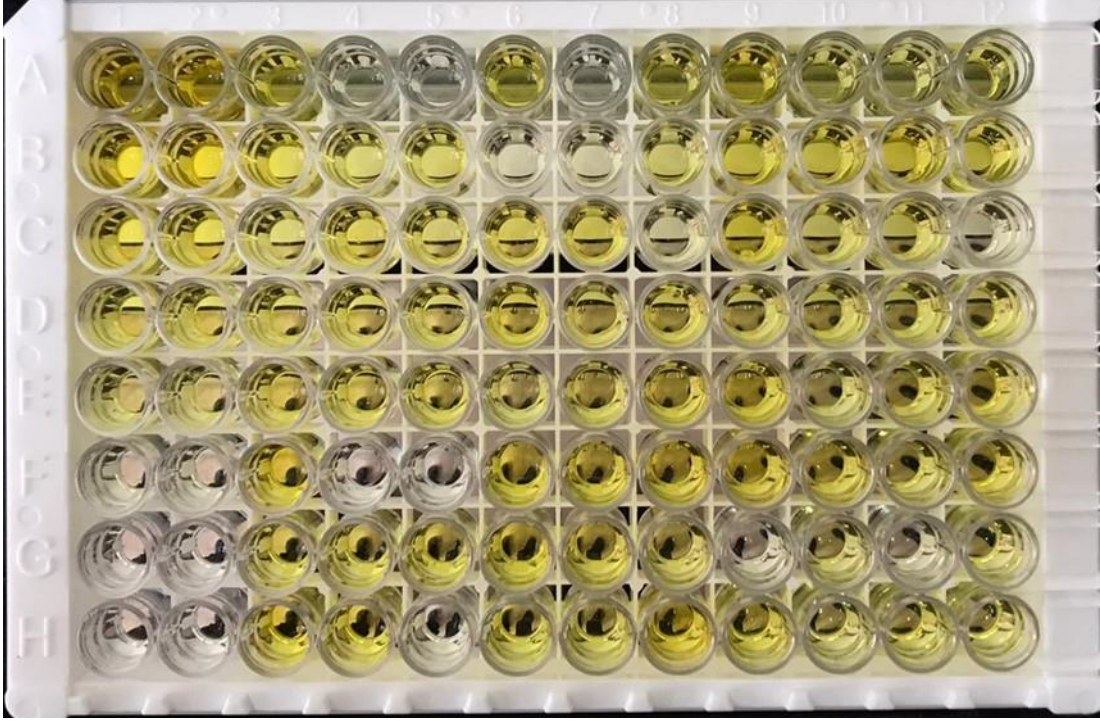
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden CRP ölçümü Cat C-Reactive Protein ELISA Kiti (Resim 2.7) ile yapıldı (BTLAB-E0061Cat, Jiaying Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.



Resim 2.7: CRP ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.8. Serum Amiloid A (SAA) Ölçümü

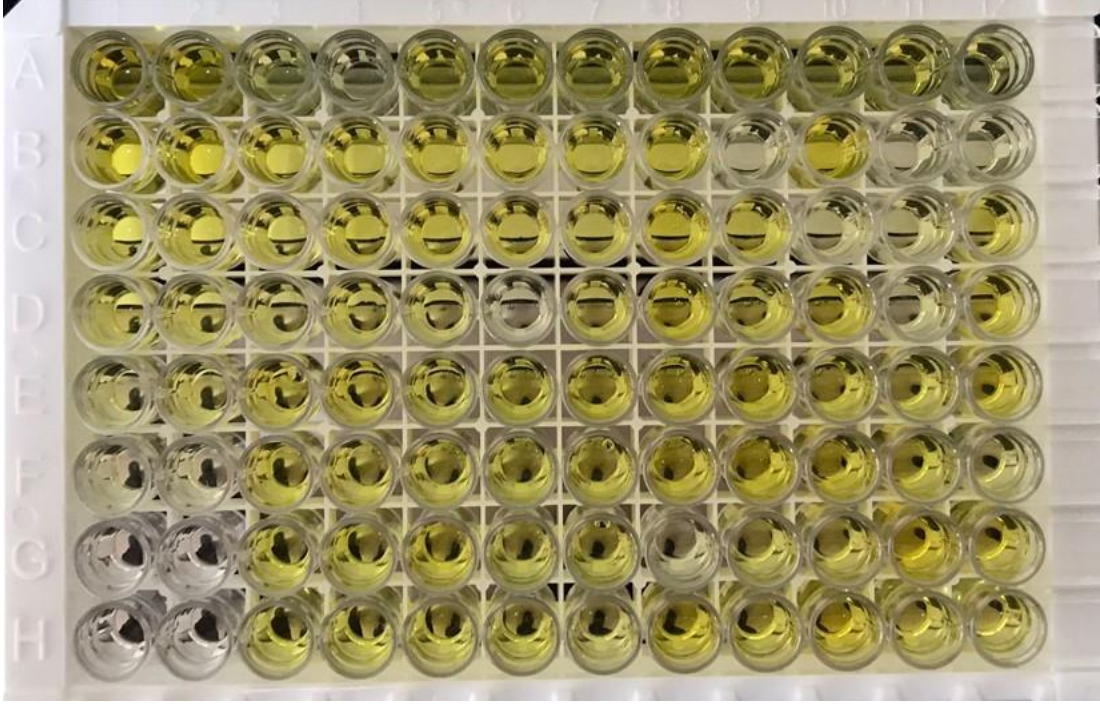
Elde edilen serum ve idrar örneklerinden SAA ölçümü Cat Serum Amyloid-A ELISA Kiti (Resim 2.8) ile yapıldı (BTLAB-E0063Cat, Jiaxing Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar $\mu\text{g/ml}$ olarak verildi.



Resim 2.8: SAA ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.4.9. Alfa-Asit Glikoprotein (A-AGP) Ölçümü

Elde edilen serum ve idrar örneklerinden CRP ölçümü Cat Alpha-Acid Glycoprotein ELISA Kiti (Resim 2.9) ile yapıldı (BTLAB-E0056Cat, Jiaying Korain Biotech Co., Ltd, Zhejiang, China). Absorbans okuması Multiskan GO marka spektrofotometre cihazında yapıldı (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA). Sonuçlar mg/l olarak verildi.



Resim 2.9: A-AGP ölçümlerinin yapıldığı 96 kuyucuklu plate.

2.5. İstatistiksel Analizler

Bu araştırmada elde edilen veriler Windows SPSS 16.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile analiz edildi. Çalışmada yer alan sağlıklı ve çalışma grupları arasındaki farkların tespiti için Duncan ve Oneway Anova testi analizi uygulandı. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada kedilerin alt üriner sistem hastalığında böbrek hasarı ve akut faz proteinleri hematolojik bulgular, biyokimyasal incelemeler, ELISA ölçümleri ve idrar analizi bulguları kullanılarak değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular sunulmuştur.

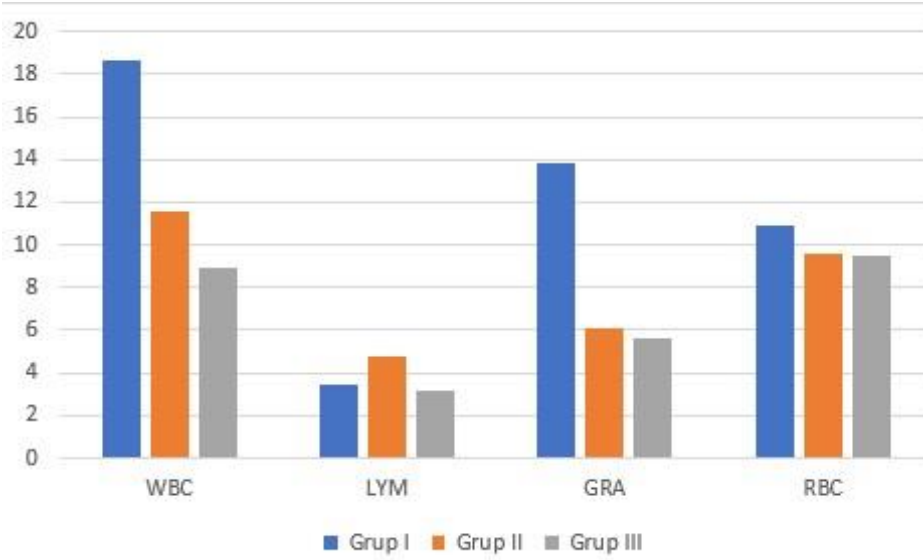
3.1. Hematolojik Bulgular

Hematolojik bulgular kapsamında akyuvar hücre sayısı (WBC), lenfosit sayısı (LYM), granülosit sayısı (GRA), eritrosit sayısı (RBC), hematokrit değer (HCT) ve trombosit sayısı (PLT) değerlendirildi. Hematolojik bulguların gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.1 ve Şekil 3.1’de verildi. Akyuvar hücre sayısı ve granülosit sayısında Grup I (Obstrüktif)’de Grup II (Non-obstrüktif) ve Grup III (Kontrol)’e göre daha yüksekken ($p<0,05$), lenfosit sayısı, eritrosit sayısı, hematokrit değer ve trombosit sayısında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çizelge 3.1: Hemogram bulgularının gruplar arası karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	P
WBC ($10^9/l$)	18,60±9,70 ^a	11,54±5,07 ^b	8,95±2,70 ^b	0,003
LYM ($10^9/l$)	3,47±2,94	4,76±2,78	3,13±1,20	0,569
GRA ($10^9/l$)	13,82±7,82 ^a	6,10±3,75 ^b	5,63±2,83 ^b	0,001
RBC ($10^{12}/l$)	10,89±2,26	9,55±2,60	9,52±1,37	0,192
HCT (%)	43,45±9,02	40,76±13,72	40,21±6,95	0,701
PLT ($10^9/l$)	372,25±283,16	283,60±271,61	315,56±82,55	0,609

*Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiki fark önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.1: Hemogram bulgularının gruplar arası karşılaştırılması grafiği

3.2. Biyokimyasal İncelemeler

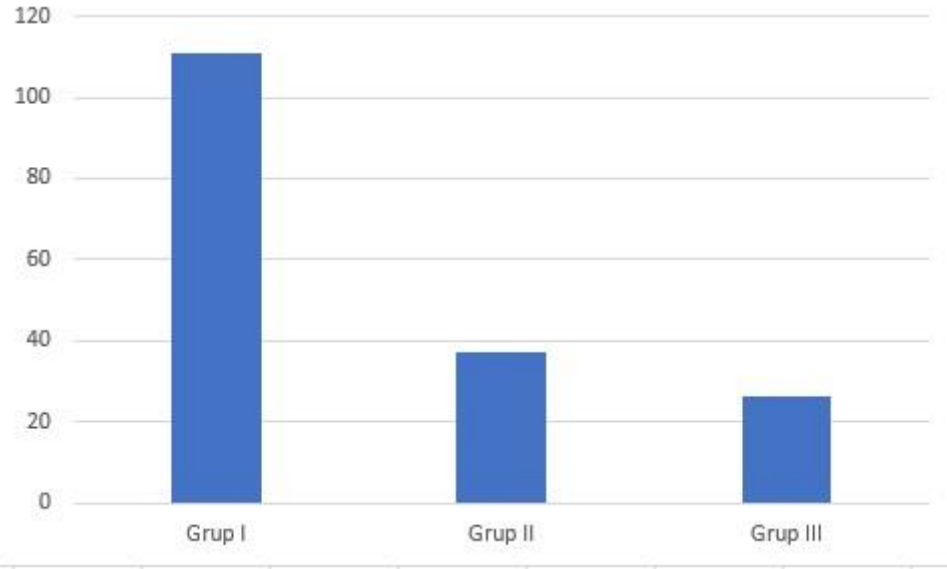
Bu çalışmada biyokimyasal incelemeler kapsamında serum ve idrar örneklerinde kan üre azotu (BUN), kreatinin (CRE) ve albumin (ALB) değerlendirildi.

Serum ve idrar üre değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.2, Şekil 3.2 ve Şekil 3.3'de verildi. Serum BUN konsantrasyonları için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde Grup I'de diğer gruplara kıyasla yükseklik belirlenirken ($p < 0,05$), Grup II ve Grup III arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p > 0,05$). İdrar üre nitrojen değeri için ise hem Grup I hem de Grup II'de Grup III'e kıyasla düşük olarak belirlendi ($p < 0,05$).

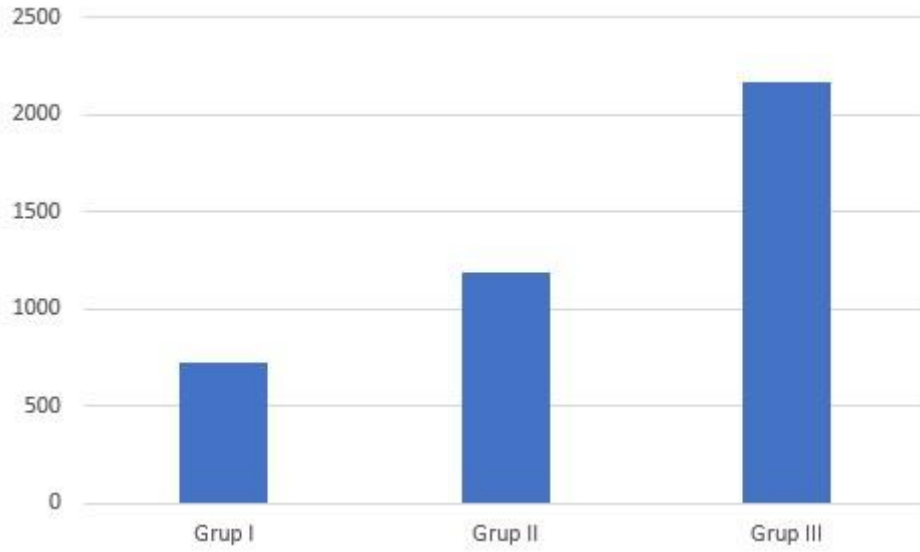
Çizelge 3.2: Serum ve idrar üre nitrojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (mg/dl)

	BUN serum	UUN idrar
Grup I	110,82±70,01 ^a	725,66±613,96 ^b
Grup II	37,07±40,43 ^b	1185,00±660,79 ^b
Grup III	26,12±3,69 ^b	2170,22±784,60 ^a
P	0,001	0,001

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiki fark önemlidir (p<0,05).



Şekil 3.2: Serum üre nitrojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği



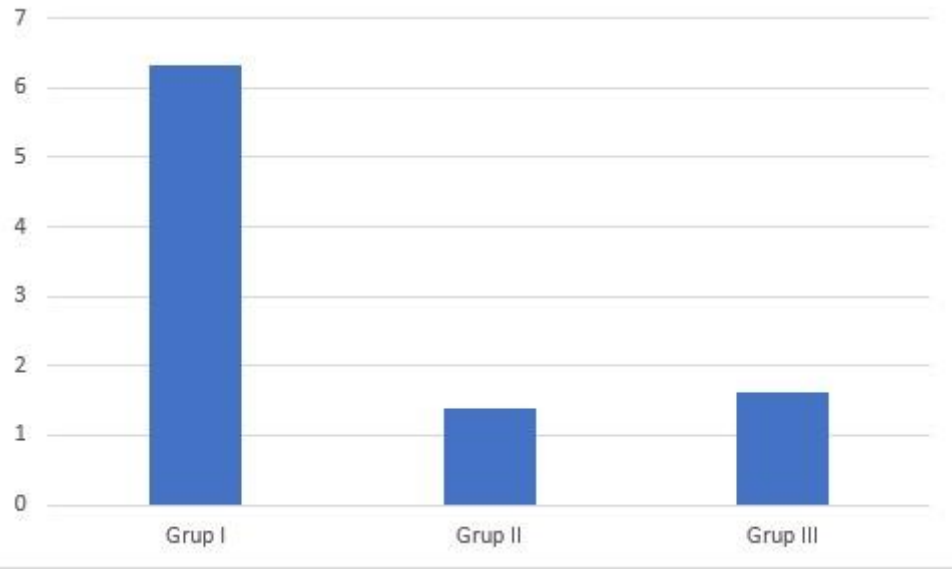
Şekil 3.3: İdrar üre nitrojen değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar kreatinin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları izelge 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5'te verildi. Serum kreatinin değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde Grup I'de diğer gruplara kıyasla yükseklik belirlenirken ($p<0,05$), Grup II ve Grup III arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). İdrar kreatinin değeri için ise gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

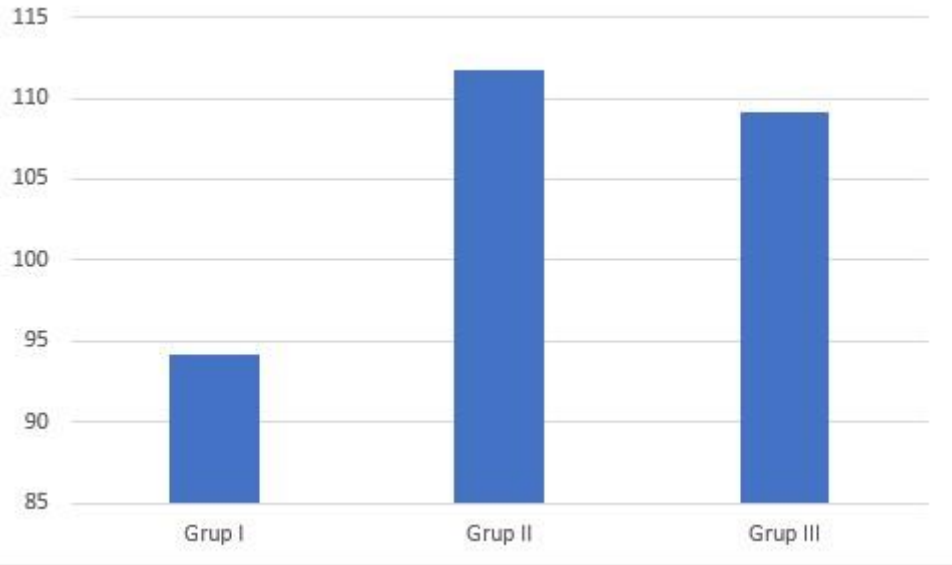
Çizelge 3.3: Serum ve idrar kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (mg/dl)

	CRE_{serum}	CRE_{idrar}
Grup I	6,34±4,35 ^a	94,22±37,86
Grup II	1,40±0,52 ^b	111,72±29,28
Grup III	1,61±0,29 ^b	109,13±27,34
P	0,001	0,299

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiki fark önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.4: Serum kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği



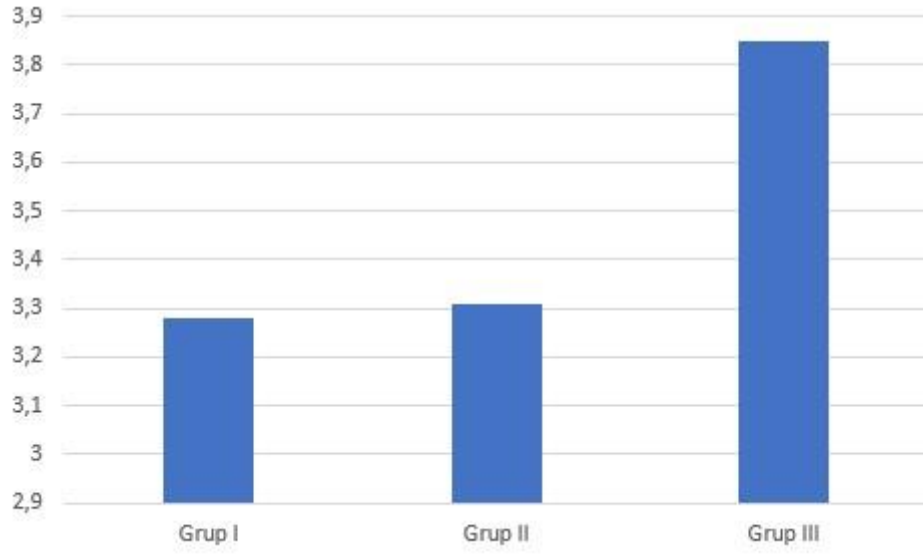
Şekil 3.5: İdrar kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılatırılması grafiği

Serum ve idrar albumin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları izelge 3.4, Şekil 3.6 ve Şekil 3.7'de verildi. Serum ve idrar albumin değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde Grup I ve Grup II'de Grup III'e kıyasla düşük olarak belirlenirken ($p<0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

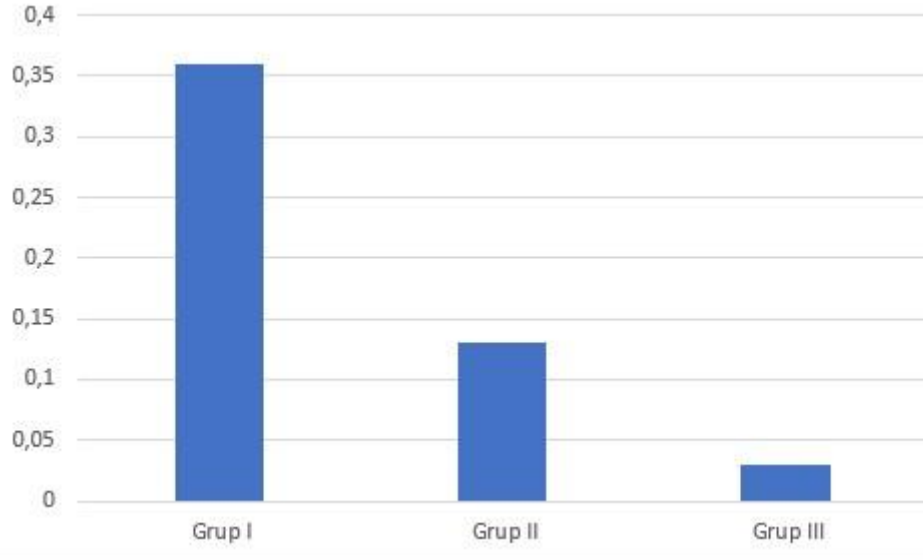
Çizelge 3.4: Serum ve idrar albumin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (g/dl)

	ALB serum	ALB idrar
Grup I	3,28±0,31 ^b	0,36±0,24 ^a
Grup II	3,31±0,61 ^b	0,13±0,10 ^a
Grup III	3,85±0,23 ^a	0,03±0,02 ^b
P	0,007	0,001

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiki fark önemlidir ($p<0,05$).



Şekil 3.6: Serum albümin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği



Şekil 3.7: İdrar albümin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

3.3. ELISA Ölçümleri

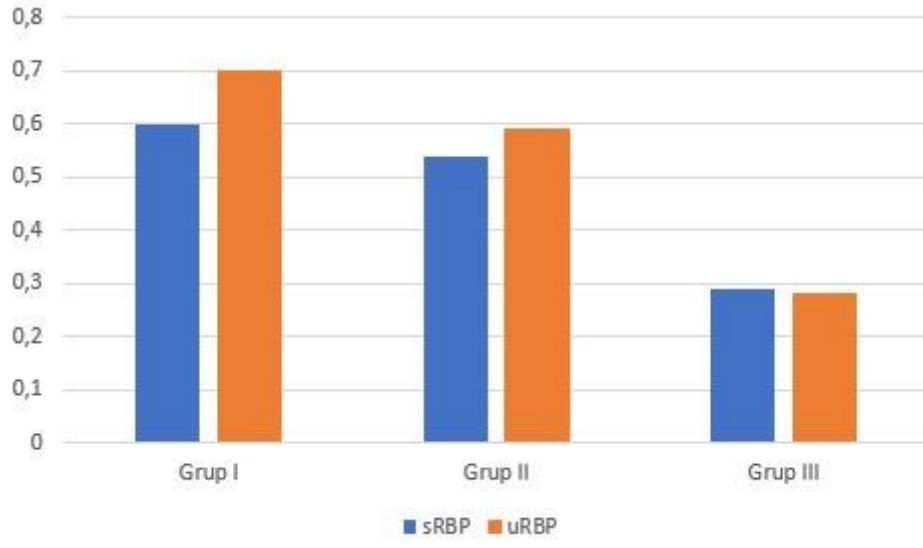
Bu çalışmada böbrek hasarı ve akut faz proteinlerinin değerlendirilmesi amacıyla serum ve idrar örneklerinde retinol bağlayıcı protein (RBP), N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), interlökin-18 (IL-18), sistatin C (Cys-C), böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), alfa-asit glikoprotein (A-AGP), serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Serum ve idrar RBP değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.5 ve Şekil 3.8’de verildi. Serum RBP değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde Grup I’de diğer gruplara kıyasla anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$). İdrar RBP değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde ise hem Grup I hem de Grup II’de Grup III’e kıyasla anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çizelge 3.5: Serum ve idrar RBP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (mg/l)

	RBP_{serum}	RBP_{idrar}
Grup I	0,60±0,22 ^a	0,70±0,18 ^a
Grup II	0,54±0,15 ^b	0,59±0,17 ^a
Grup III	0,29±0,12 ^b	0,28±0,13 ^b
P	0,001	0,001

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistikî fark önemlidir ($p<0,05$).



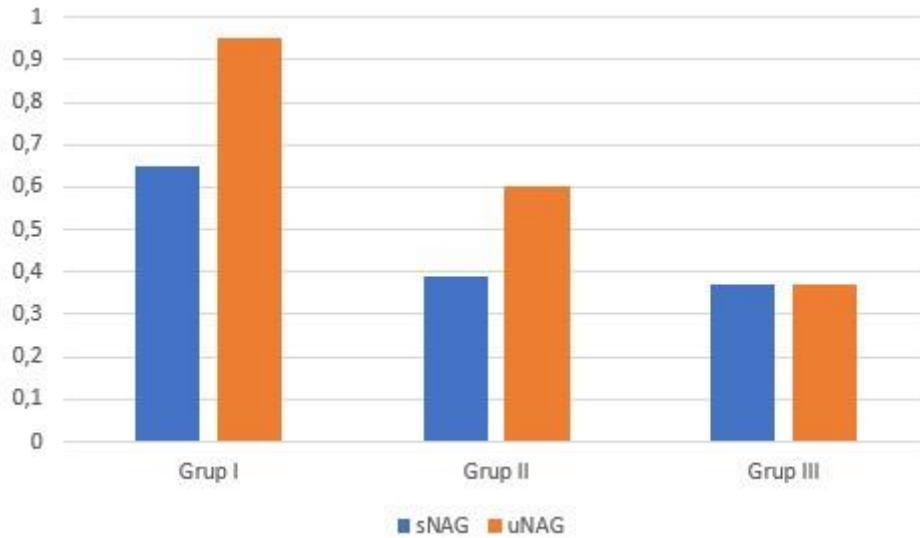
Şekil 3.8: Serum ve idrar RBP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar NAG değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.6 ve Şekil 3.9'da verildi. Serum NAG değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde Grup I ve Grup II'de Grup III'e kıyasla anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). İdrar NAG değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde ise yalnızca Grup I'de anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$).

Çizelge 3.6: Serum ve idrar NAG değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)

	NAG _{serum}	NAG _{idrar}
Grup I	0,65±0,41 ^a	0,95±0,51 ^a
Grup II	0,39±0,29 ^a	0,60±0,35 ^b
Grup III	0,37±0,09 ^b	0,37±0,18 ^b
P	0,041	0,003

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistikî fark önemlidir ($p<0,05$).



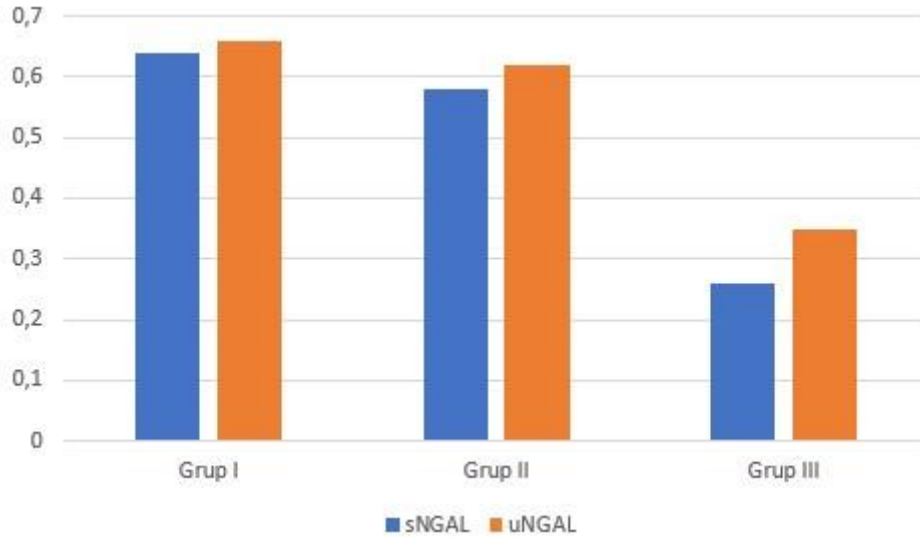
Şekil 3.9: Serum ve idrar NAG değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar NGAL değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.7 ve Şekil 3.10'da verildi. Serum NGAL değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde Grup I ve Grup II'de Grup III'e kıyasla anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). İdrar NGAL değeri için ise gruplar arasında anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Çizelge 3.7: Serum ve idrar NGAL değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)

	NGAL _{serum}	NGAL _{idrar}
Grup I	0,64±0,20 ^a	0,66±0,39
Grup II	0,58±0,26 ^a	0,62±0,35
Grup III	0,26±0,15 ^b	0,35±0,16
P	0,001	0,144

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel fark önemlidir ($p<0,05$).



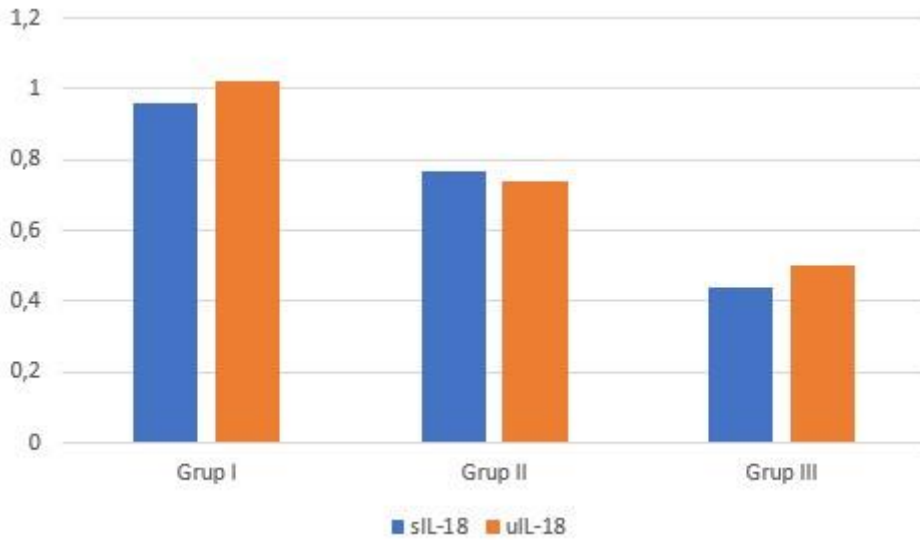
Şekil 3.10: Serum ve idrar NGAL değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar IL-18 değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.8 ve Şekil 3.11'de verildi. Serum IL-18 değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde Grup I ve Grup II'de Grup III'e kıyasla anlamlı farklılık belirlenirken ($p < 0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). İdrar IL-18 değeri incelendiğinde ise Grup I'de Grup II ve Grup III'e kıyasla anlamlı farklılık belirlendi ($p < 0,05$).

Çizelge 3.8: Serum ve idrar IL-18 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/l)

	IL-18 _{serum}	IL-18 _{idrar}
Grup I	0,96±0,35 ^a	1,02±0,40 ^a
Grup II	0,77±0,30 ^a	0,74±0,35 ^b
Grup III	0,44±0,07 ^b	0,50±0,18 ^b
P	0,001	0,002

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel fark önemlidir ($p < 0,05$).



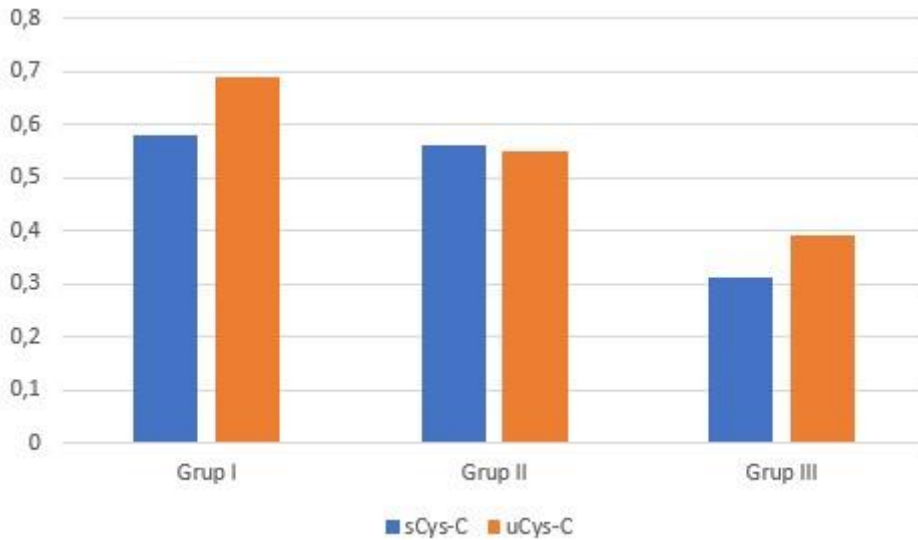
Şekil 3.11: Serum ve idrar IL-18 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar Cys-C değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.9 ve Şekil 3.12'de verildi. Serum Cys-C değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde hem Grup I'de hem de Grup II'de Grup III'e göre anlamlı farklılık belirlenirken ($p < 0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p > 0,05$). İdrar Cys-C değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde ise Grup I'de anlamlı farklılık belirlendi ($p < 0,05$).

Çizelge 3.9: Serum ve idrar Cys-C değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)

	Cys-C _{serum}	Cys-C _{idrar}
Grup I	0,58±0,13 ^a	0,69±0,32 ^a
Grup II	0,56±0,13 ^a	0,55±0,21 ^{ab}
Grup III	0,31±0,09 ^b	0,39±0,15 ^b
P	0,001	0,022

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel fark önemlidir ($p < 0,05$).



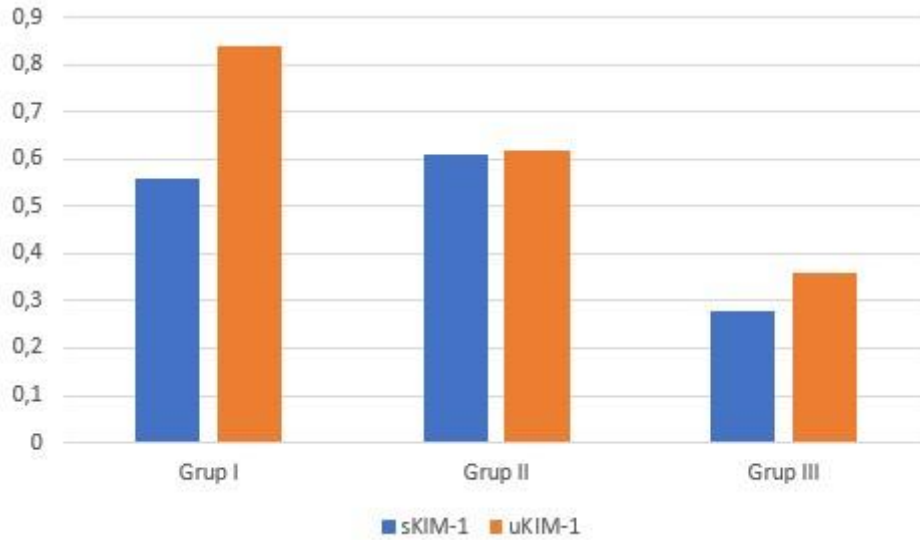
Şekil 3.12: Serum ve idrar Cys-C değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar KIM-1 değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.10 ve Şekil 3.13'te verildi. Serum KIM-1 değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde Grup I ve Grup II'de Grup III'e göre anlamlı farklılık belirlenirken ($p < 0,05$), Grup I ve Grup II arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p > 0,05$). İdrar KIM-1 değeri incelendiğinde ise serum KIM-1 değerinde olduğu gibi çalışma gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık belirlenirken ($p < 0,05$), çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Çizelge 3.10: Serum ve idrar KIM-1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)

	KIM-1_{serum}	KIM-1_{idrar}
Grup I	0,56±0,09 ^a	0,84±0,25 ^a
Grup II	0,61±0,39 ^a	0,62±0,37 ^a
Grup III	0,28±0,13 ^b	0,36±0,11 ^b
P	0,0012	0,001

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel fark önemlidir ($p < 0,05$).



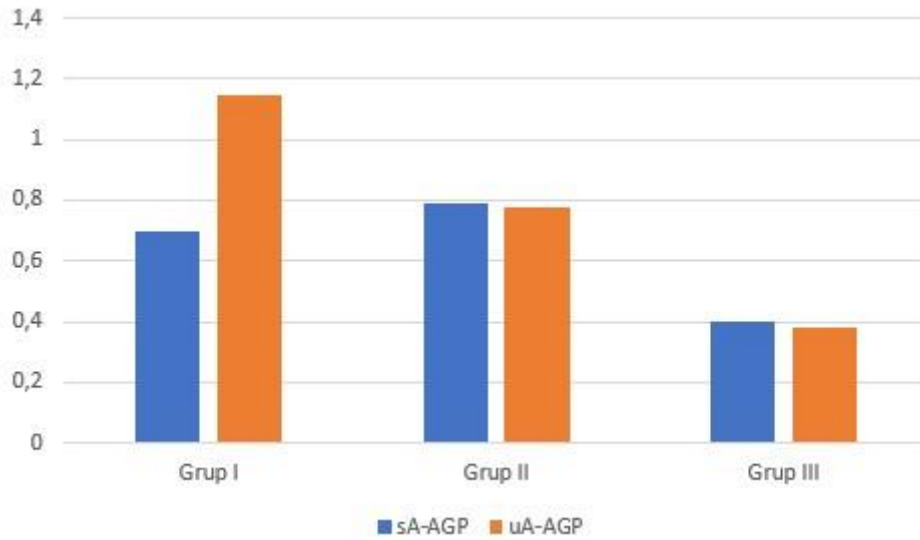
Şekil 3.13: Serum ve idrar KIM-1 değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar A-AGP değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.11 ve Şekil 3.14'te verildi. Serum A-AGP değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde çalışma grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$), çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). İdrar A-AGP değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde ise tüm gruplar arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$).

Çizelge 3.11: Serum ve idrar A-AGP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (mg/l)

	A-AGP _{serum}	A-AGP _{idrar}
Grup I	0,70±0,23 ^a	1,15±0,23 ^a
Grup II	0,79±0,21 ^a	0,78±0,46 ^b
Grup III	0,40±0,05 ^b	0,38±0,17 ^c
P	0,001	0,001

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistikî fark önemlidir ($p<0,05$).



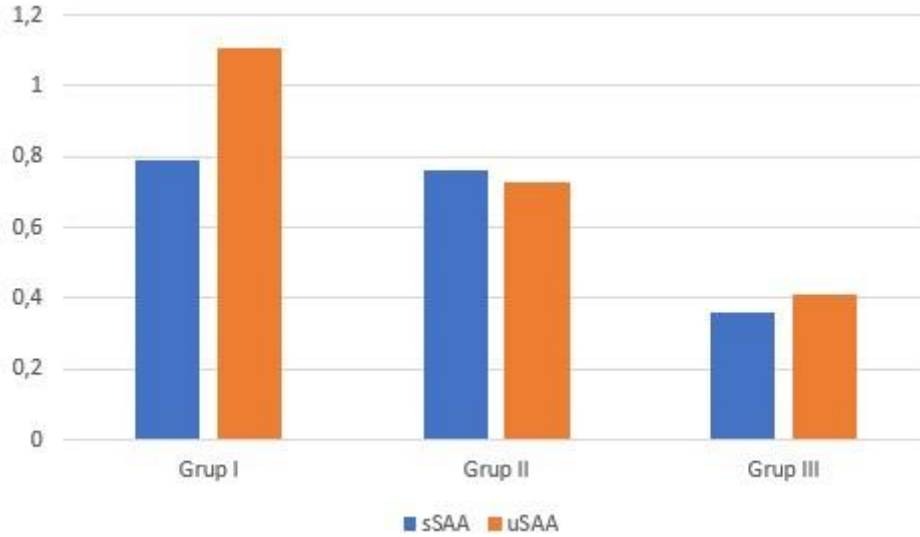
Şekil 3.14: Serum ve idrar A-AGP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar SAA değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları izelge 3.12 ve Şekil 3.15'te verildi. Serum SAA değeri için gruplar arası farklar incelendiğinde çalışma grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık belirlenirken ($p<0,05$), çalışma gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). İdrar SAA değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde ise tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlendi ($p<0,05$).

Çizelge 3.12: Serum ve idrar SAA değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması ($\mu\text{g/ml}$)

	SAA _{serum}	SAA _{idrar}
Grup I	0,79±0,34 ^a	1,11±0,44 ^a
Grup II	0,76±0,31 ^a	0,73±0,32 ^b
Grup III	0,36±0,13 ^b	0,41±0,11 ^c
P	0,002	0,001

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiki fark önemlidir ($p<0,05$).



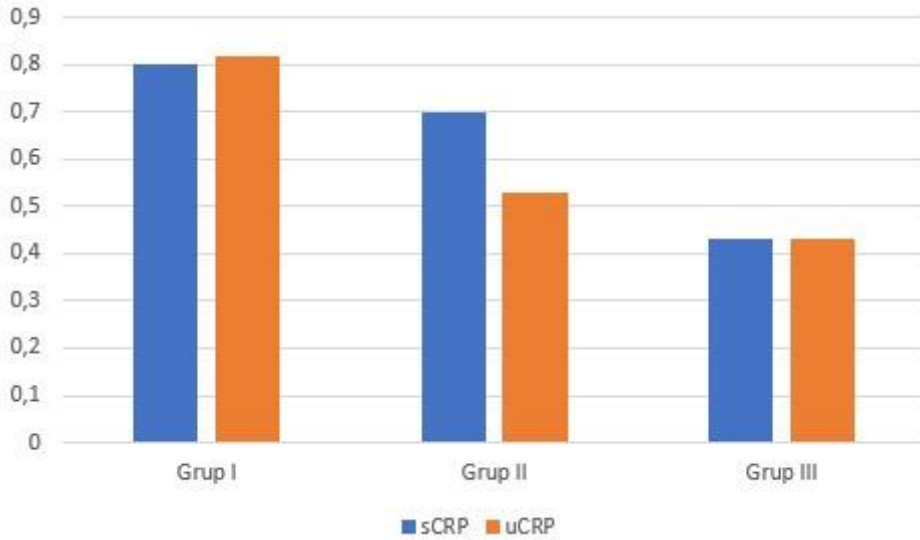
Şekil 3.15: Serum ve idrar SAA değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

Serum ve idrar CRP değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.13 ve Şekil 3.16'da verildi. Serum CRP değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde çalışma grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık belirlenirken ($p < 0,05$), çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). İdrar CRP değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde ise Grup I'de Grup II ve Grup III'e göre anlamlı farklılık belirlenirken ($p < 0,05$), Grup II ve Grup III arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Çizelge 3.13: Serum ve idrar CRP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (ng/ml)

	CRP _{serum}	CRP _{idrar}
Grup I	0,80±0,17 ^a	0,82±0,42 ^a
Grup II	0,70±0,14 ^a	0,53±0,17 ^b
Grup III	0,43±0,07 ^b	0,43±0,09 ^b
P	0,001	0,005

*Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistikî fark önemlidir ($p < 0,05$).



Şekil 3.16: Serum ve idrar CRP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması grafiği

3.4. İdrar Analizi Bulguları

Bu çalışmada idrar analizi bulguları kapsamında idrar örnekleri ticari idrar stripleriyle semi-kantitatif olarak değerlendirildi. Ayrıca böbrek hasarının değerlendirilmesi amacıyla idrar örneklerinde böbrek hasarı biyobelirteçlerinin kreatinine oranı değerlendirildi.

İdrar örneklerinde lökosit, pH, kan ve glikoz semi-kantitatif olarak idrar stripleriyle değerlendirildi. Bu bulguların gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.14'te verildi. Lökosit ve kan parametrelerinde çalışma grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklar belirlenirken ($p<0,05$), çalışma grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). İdrar pH'sı parametresinde ise Grup I'de diğer gruplara kıyasla anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$). Glikoz parametresinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çizelge 3.14: İdrarın semi-kantitatif olarak değerlendirilmesinin gruplar arası karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	P
uLökosit	402,81±174,28 ^a	450,00±131,94 ^a	29,44±46,93 ^b	0,001
upH	7,06±0,85 ^a	6,63±0,74 ^{ab}	6,33±0,50 ^b	0,063
uKan	140,00±83,90 ^a	108,33±83,05 ^a	8,33±12,50 ^b	0,001
uGlikoz	3,46±4,83	2,76±4,07	0,61±1,83	0,246

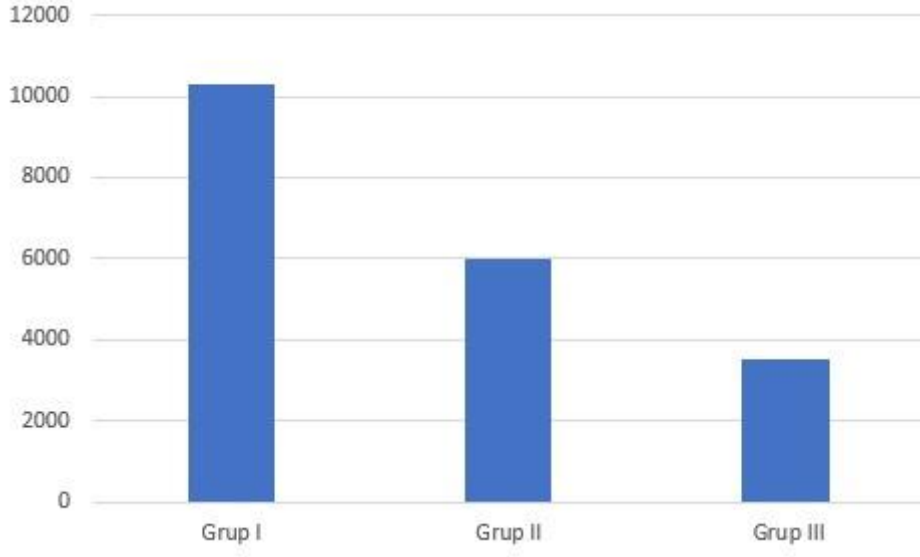
*Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiki fark önemlidir ($p<0,05$).

uRBP/Cre, uNAG/Cre, uNGAL/Cre, uCys-C/Cre, uKIM-1/Cre, UUN/Cre, uALB/Cre değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Çizelge 3.17, Şekil 3.17, Şekil 3.18, Şekil 3.19, Şekil 3.20, Şekil 3.21 ve Şekil 3.22'de verildi. uRBP/Cre, uNAG/Cre, uCys-C/Cre, uKIM-1/Cre ve uALB/Cre değerleri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde obstrüktif grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklar belirlendi ($p<0,05$). UUN/Cre değeri incelendiğinde her iki çalışma grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark belirlenirken ($p<0,05$), çalışma grupları arasında anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$). uNGAL/Cre değeri için gruplar arasındaki farklar incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

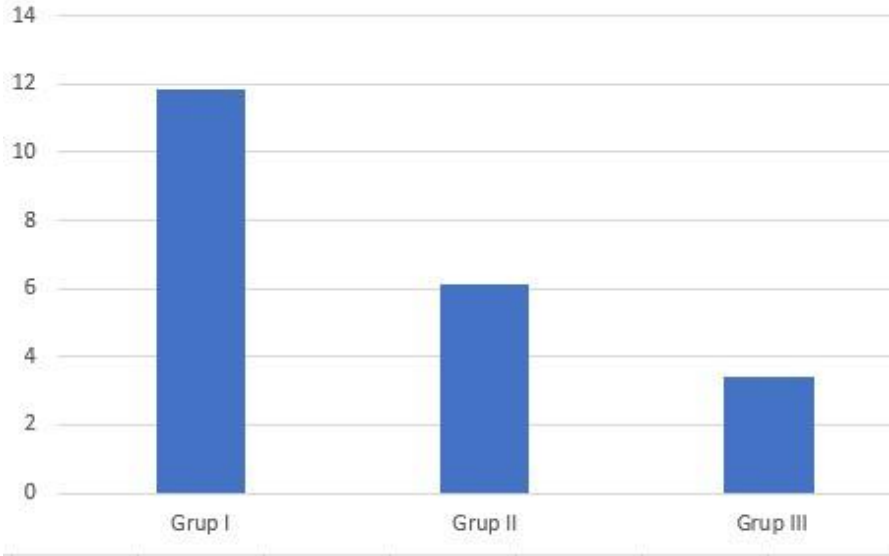
Çizelge 3.15: İdrar böbrek hasarı belirteçlerinin kreatinine oranının gruplar arası karşılaştırılması (pg/g)

	Grup I	Grup II	Grup III	P
uRBP/Cre	10298,75±8724,81 ^a	6012,67±3355,92 ^{ab}	3531,11±1887,81 ^b	0,024
uNAG/Cre	11,83±8,88 ^a	6,10±4,72 ^b	3,40±2,79 ^b	0,016
uNGAL/Cre	7,30±5,39	6,10±4,72	3,40±2,78	0,357
uCys-C/Cre	10,52±9,51 ^a	5,62±3,46 ^{ab}	3,67±1,71 ^b	0,029
uKIM-1/Cre	11,32±8,54 ^a	6,37±4,76 ^{ab}	3,60±1,97 ^b	0,012
UUN/Cre	6,97±3,79 ^b	10,55±5,63 ^b	21,22±10,73 ^a	0,001
uALB/Cre	44,15±32,23 ^a	12,38±9,97 ^b	3,16±2,46 ^b	0,001

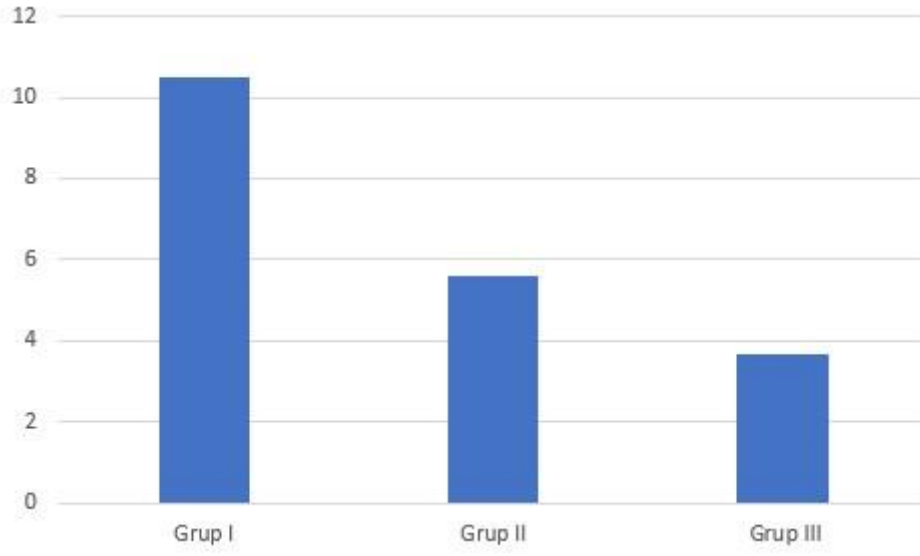
*Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistikî fark önemlidir ($p<0,05$).



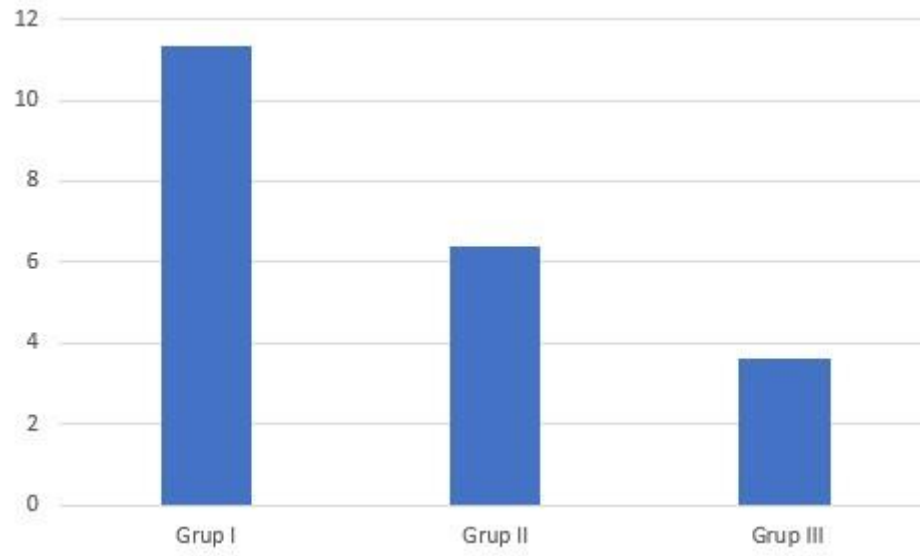
Şekil 3.17: uRBP/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği



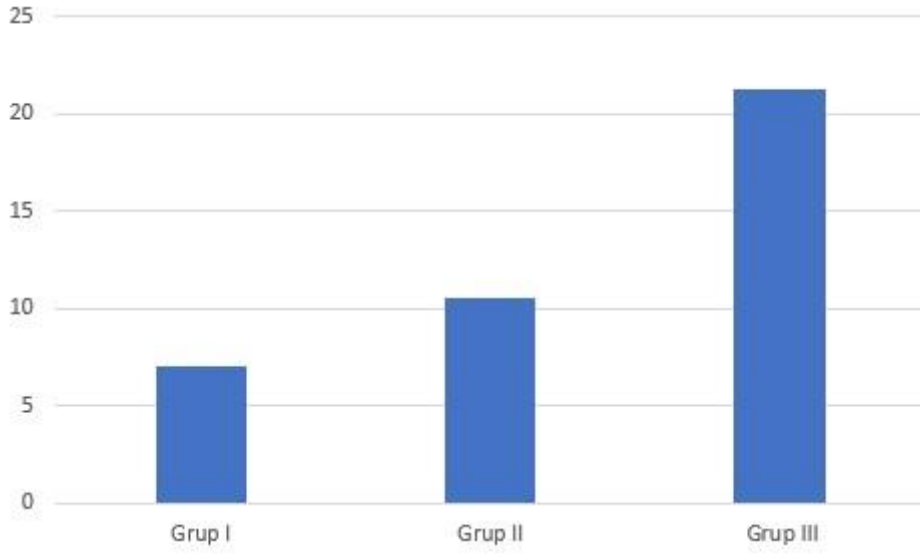
Şekil 3.18: uNAG/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği



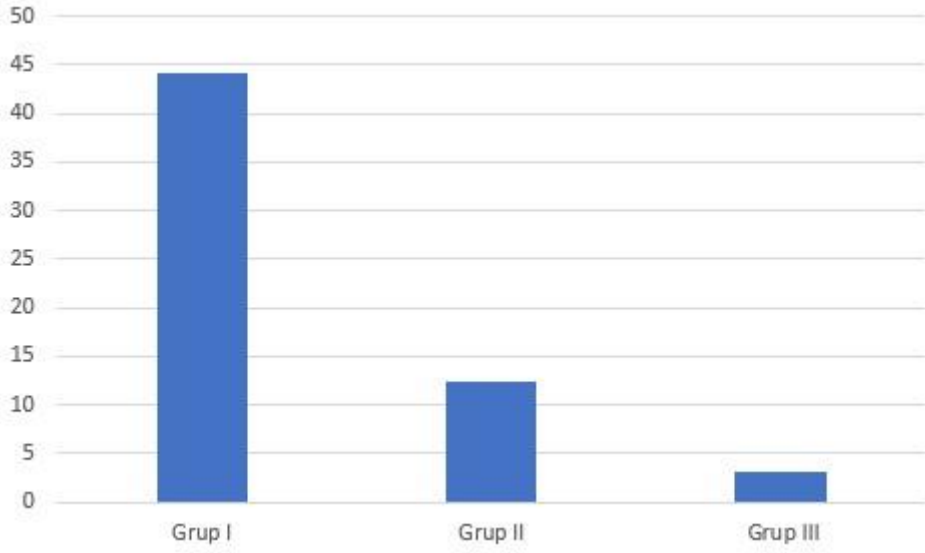
Şekil 3.19: uCys-C/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği



Şekil 3.20: uKIM-1/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği



Şekil 3.21: UUN/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği



Şekil 3.22: uALB/Cre oranının gruplar arası karşılaştırılması grafiği

4. TARTIŞMA

Kedilerin alt üriner sistem hastalığında obstrüktif olmayan olgularda tam kan sayımında genellikle herhangi bir anormallik meydana gelmezken, obstrüktif olgularda ise obstrüksiyonun süresine göre çeşitli hematolojik ve biyokimyasal anormallikler şekillenebilmektedir. İnsanlarda nefrolitlerden ileri gelen obstrüksiyonlarda, obstrüksiyonun yukarı kısmında meydana gelen enfeksiyon ile ilişkili olarak toplam akyuvar sayısında artışlar olduğu bildirilmektedir. Buna karşın kedilerde obstrüksiyon bölgesinde doğal olarak meydana gelen enfeksiyon varlığı tartışmalıdır (Krambeck ve Lieske, 2011; de Oliveira vd., 2017). Xavier Junior vd. (2020), obstrüktif üropatisi olan kedilerde hematolojik bulguları değerlendirdikleri çalışmalarında sağlıklı ve obstrükte kediler arasında lökogram bulgularında herhangi bir anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Segev vd. (2011), üretral obstrüksiyon olan kedilerde en sık karşılaşılan hematolojik anormalliğin lökositoz olduğunu ve lökositoz ile serum kreatinin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Segev vd. (2011) ile benzer şekilde bizim çalışmamızda gruplar arası hematolojik bulgular incelendiğinde obstrüktif grupta, non-obstrüktif grup ve kontrol grubuna kıyasla toplam akyuvar sayısında anlamlı bir artış olduğu belirlendi. Bununla birlikte Segev vd. (2011)'in çalışmasında obstrüktif kedilerde lökositoz görülme oranı %41'ken bizim çalışmamızda obstrüktif grupta bu oran %87,5 olarak belirlendi. Obstrüktif grupta belirgin şekilde meydana gelen lökositozun nedenleri obstrüksiyona sekonder gelişen üretrit olabileceği gibi, obstrüksiyon ile ilişkili bir enfeksiyon da olabilir. Farelerde, obstrüksiyona sekonder gelişen böbrek hasarını izleyen patofizyolojik süreçte kemik iliğinden üretilen makrofajlar önemli bir rol oynar. Obstrüksiyondan sonraki üç günde böbrekte baskın olan ve böbrek hasarının düzeltilmesinde rol oynayan makrofaj gubunun stimülasyonunu indükleyen sitokinler arasında GM-CSF bulunmaktadır (Lee vd., 2011; Norregard vd., 2023). Bizim çalışmamızda obstrüktif grupta meydana gelen lökositozun granülositik karakteri ve obstrüksiyon süresinin üç günü geçmediği göz önüne alındığında, lökositozun nedeninin muhtemel GM-CSF artışı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, kedilerde bu düşüncüyü destekleyecek nitelikte, post-renal

obstrüksiyona sekonder gelişen böbrek hasarının ve onarımının patofizyolojisi üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Azotemi, kanda BUN ve kreatinin yükselmesi ile karakterize olan biyokimyasal bir bozukluktur. Azotemi pre-renal, renal veya post-renal kökenli olabilir. Pre-renal azotemi, böbrek perfüzyonunun azalması sonucunda glomerüler filtrasyon hızının azalmasına yol açmasıyla şekillenir. Renal azotemi, genellikle toksik, enfeksiyöz, yangısal, iskemik ve neoplastik süreçler sonucunda nefronların direkt olarak hasar görmesi sonucu şekillenir. Post-renal azotemi ise böbrek tübüllerinin distalinde idrarın toplanmasını, tutulmasını veya atılmasını engelleyen herhangi bir nedenden ileri gelebilir. Akut post-renal azotemi kedilerde sık görülen bir ürolojik acil durumdur (Fischer vd., 2009). Bizim çalışmamızda obstrüktif grupta diğer gruplara kıyasla serum BUN ve kreatinin konsantrasyonlarında anlamlı artışlar belirlendi. Obstrüktif grupta yer alan kedilerin 13 (%81,25)'ünde, non-obstrüktif grupta yer alan kedilerin 1 (%6,66)'inde azotemi vardı. Obstrüktif grupta yer alan azotemi post-renal azotemi olarak değerlendirilirken non-obstrüktif gruptaki tek kedide görülen azotemi, dehidrasyona bağlı olarak pre-renal azotemi olarak değerlendirildi. Obstrüktif grupta görülen en yaygın biyokimyasal anormalliğin azotemi olması Lee ve Drobatz (2003), Segev vd. (2011) ve Dinler Ay vd. (2021)'in bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında idrar kreatinin konsantrasyonunda herhangi anlamlı bir fark belirlenmezken, idrar üre nitrojeni konsantrasyonları ve uUUN/Cre oranlarında her iki çalışma grubunda da sağlıklı gruba kıyasla anlamlı düşüşler belirlendi. Bu durum böbrek tübüllerinde idrar akımının düşük olması ile ilişkilendirildi.

Retinol bağlayıcı protein, lipokalinler arasında yer alan ve plazmada retinol transportunda rol oynayan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Glomerüllerden serbest bir şekilde filtre edilen ve ardından proksimal tübüllerden geri emilerek katabolize edilen RBP'nin insanlarda artışı, tübülointerstisyel hasarın bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (Pallet vd., 2014). Köpeklerde idrar RBP ölçümünün tübülointerstisyel hasarın erken tespitinde ve böbrek hastalıklarının progresyonunun

değerlendirilmesinde umut verici bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Nabity vd., 2011). Smets vd. (2010), kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde uRBP/Cre oranının arttığını göstermiş ve azotemi şekillenmeden önce böbrek hastalığının tespitinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Kedilerde ise RBP'nin kronik böbrek hastalığının teşhisinde ve takip edilmesinde kullanılabilecek bir belirteç olduğu düşünülmektedir (van Hoek vd., 2008; Ferlizza vd., 2015). Bu çalışmada obstrüktif grupta hem sRBP hem de uRBP konsantrasyonları ile uRBP/Cre oranı, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak belirlenirken, non-obstrüktif grupta ise yalnızca uRBP konsantrasyonu sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgulara göre kedilerin obstrüktif alt üriner sistem hastalığında hem tübülointerstisyel hem de glomerüler böbrek hasarı meydana geldiği öne sürülebilir. Non-obstrüktif grupta ise yalnızca uRBP'nin anlamlı artışı, obstrüktif olmasa dahi kedilerin alt üriner sistem hastalığında tübüler böbrek hasarının başladığını düşündürmektedir.

N-asetil- β -D-glukozaminidaz, birçok memeli dokusunda, serumda ve idrarda tespit edilebilen yüksek moleküler ağırlıklı bir lizozomal enzimdir. İdrar NAG aktivitesi insanlarda, Tip-1 ve Tip-2 diyabet ile sistemik hipertansiyonda erken renal tübüler hasarın bir göstergesi olarak nitelendirilmektedir (Mueller vd., 1995; Hong vd., 2000). Köpeklerde NAG, kronik böbrek hastalığı, pyometra, leishmaniasis ve gentamisin ilişkili nefrotoksisitede tübüler hasarın belirteci olarak kullanılmıştır (Palacio vd., 1997; Maddens vd., 2010). Jepson vd. (2010), idrar NAG aktivitesi ölçümünün, kronik böbrek hastalığı olan kedilerde erken tübüler hasarın belirlenmesinde yararlı bir belirteç olabileceğini ve progresif kronik böbrek hastalığı riski taşıyan kedilerde aktif tübüler hasarı gösterebileceğini öne sürmektedir. Sato vd. (2002), kedilerin alt üriner sistem hastalığında idrar NAG indeksinin normal değerlerde olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler non-obstrüktif grupta Sato vd. (2002) ile tutarlıyken, obstrüktif grupta örtüşmemektedir. Obstrüktif grupta uNAG aktivitesinin ve uNAG/Cre oranının çalışmada değerlendirilen diğer tübüler hasar belirteçleriyle birlikte anlamlı artış göstermesi, kedilerde obstrüktif alt üriner sistem hastalığında tübüler hasar varlığının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda total NAG aktivitesi değerlendirilmiş olup, NAG izoenzimleri değerlendirilmemiştir.

Bu nedenle obstrüktif üropatili kedilerde tübüler hasarın değerlendirilmesinde NAG aktivitesinin kullanılmasındaki yararlılığı, özellikle NAG-B olmak üzere NAG izoenzimleri ayrı ayrı değerlendirilerek daha tutarlı bir şekilde belirlenebilir.

Nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin, başta inflamatuvar yanıt sırasında olmak üzere birçok organ ve dokuda epitel hasarında eksprese edilen, 25 kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda NGAL'in iskemik böbrek hasarında yüksek oranda eksprese edildiği ve böbrek hasarından sonra hızlı bir şekilde arttığı ortaya konmuştur. Bu nedenle akut böbrek hasarının erken ve tutarlı biyobelirteçleri arasında yer almaktadır (Mishra vd., 2004). Segev vd. (2013), idrar NGAL/Cre oranının doğal olarak şekillenen akut böbrek hasarının sensitif ve spesifik bir belirteç olduğunu öne sürmektedir. Hsu vd. (2014), serum NGAL konsantrasyonunun kronik böbrek hastalığı olan köpeklerde kullanışlı bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Wang vd. (2017), uNGAL konsantrasyonu ve uNGAL/Cre oranının kedilerde böbrek hastalıkları yönünden umut veren birer belirteç olduklarını öne sürmüştür. Aynı çalışmada daha yüksek uNGAL konsantrasyonu ve uNGAL/Cre oranına sahip kedilerde klinik progresyonun daha hızlı olma eğilimi gösterdiği ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise bahsi geçen çalışmaların aksine hem uNGAL konsantrasyonları hem de uNGAL/Cre oranları açısından gruplar arasında herhangi bir fark belirlenmemiştir. Bu nedenle kedilerin alt üriner sistem hastalığında böbrek hasarının değerlendirilmesinde uNGAL konsantrasyonu ile uNGAL/Cre oranı kullanışlı değildir. Serum NGAL konsantrasyonlarında ise hem obstrüktif hem non-obstrüktif grupta sağlıklı gruba kıyasla anlamlı bir artış belirlenmiştir. Bu artış kedilerin alt üriner sistem hastalığındaki yangısal yanıtta katkı sağlayan nötrofiller ile ilişkilendirilmiştir.

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilen bir proteindir. Sistatin C konsantrasyonu, düşük moleküler ağırlığı ve sabit üretim hızına sahip olmasının bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon hızı tarafından belirlenir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde kullanılır. Normal koşullar altında

idrar sistatin C konsantrasyonu oldukça düşüktür. Proksimal tübüler hasarla birlikte idrar sistatin C konsantrasyonu artar (Conti vd., 2006; Kovarikova, 2015). Monti vd. (2012), köpeklerde uCys-C/Cre oranının renal tübüler fonksiyonun değerlendirilmesinde umut verici bir belirteç olduğunu öne sürmüştür. Sasaki vd. (2014) ise gentamisin kaynaklı akut böbrek hasarı olan köpeklerde uCys-C'nin böbrek hasarının en hassas belirteci olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın sistatin C'nin kedilerde böbrek hasarının belirteci olarak kullanılmasına dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Poswiatowska-Kaszczyszyn (2012), serum sistatin C'nin kedilerde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatininden daha güvenilir bir parametre olduğunu ve serum sistatin C ölçümünün kedilerde böbrek yetmezliğinin erken tanısı açısından önemli olabileceğini göstermiştir. Ghys vd. (2016), kedilerde serum Cys-C'nin azalmış glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olmadığını önermiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada kronik böbrek hastalığı olan kedilerin bir kısmında idrarda sistatin C tespit edilemediğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda serum Cys-C konsantrasyonları hem obstrüktif hem de non-obstrüktif grupta sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak belirlendi. İdrar Cys-C konsantrasyonunda ve uCys-C/Cre oranında ise yalnızca obstrüktif grupta anlamlı artışlar belirlendi. Obstrüktif gruptaki artışlar diğer böbrek hasarı belirteçleriyle birlikte artış gösterdi. Bu nedenle sCys-C ve uCys-C konsantrasyonları ile birlikte uCys-C/Cre oranındaki artışlar, obstrüktif alt üriner sistem hastalığında hem glomerüler hem de tübüler seviyede bir hasar meydana geldiğini düşündürmektedir. Non-obstrüktif grupta ise azotemi olmaksızın sCys-C konsantrasyonunda anlamlı artışın olması, Poswiatowska-Kaszczyszyn (2012)'nin öne sürdüğü gibi glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde kreatinine kıyasla sCys-C'nin daha üstün bir belirteç olması ile ilişkilendirilebilir.

Böbrek hasar molekülü-1, tübüler lümeninden apoptotik debrisin uzaklaştırılmasını kolaylaştıran ve hücre-hücre ve hücre-matris adezyonunu destekleyen tip-1 transmembran proteinidir. KIM-1 iskemik, toksik, septik, hipovolemik, hipotansif ve transplantasyon ile ilişkili hasardan sonra proksimal tübüllerin S3 segmentindeki rejeneratif epitel hücrelerde hızlı ve belirgin bir şekilde yukarı yönlü regüle edilir.

Sağlıklı kedilerin böbrek dokusunda, proksimal tübüler hücrelerin normal yenilenmesini yansıtan şekilde düşük seviyelerde tespit edilir. Akut böbrek hasarı olan kedilerde uKIM-1 konsantrasyonları oldukça değişkenken, sağlıklı kedilerde düşük ve değişken olmayan uKIM-1 konsantrasyonları belirlenir (Bland vd., 2014; Bland vd., 2017; Bland vd., 2019; Brown vd., 2024). Bizim çalışmamızda hem obstrüktif grupta hem de non-obstrüktif grupta serum ve idrar KIM-1 konsantrasyonları, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Ayrıca obstrüktif grupta uKIM-1/Cre oranında diğer gruplara kıyasla anlamlı artış belirlendi. Bu anlamlı artışlar kedilerin alt üriner sistem hastalığında tübüler hasarın meydana geldiğini ancak bu hasarın obstrüktif grupta daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

İnterlökin-18, T-helper hücreleri, IgG ve interferon-gama'nın aktivasyonu ve üretiminde rol oynayan pro-inflamatuvar bir sitokindir. IL-18 distal kıvrımlı tübüllerin, proksimal kıvrımlı tübüllerin ve toplayıcı tübüllerin interkalat hücrelerinde üretilir ve depolanır (Cobrin vd., 2013). İnflamasyon, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere birçok böbrek hastalığının patogenezinin altında yatan nedenlerden biridir ve IL-18'in inflamasyondaki rolü birçok deneysel hayvan modelinde ortaya konmuştur. Farelerde obstrüktif hasar sırasında IL-18 üretiminin primer kaynağının renal tübüler hücreler olduğu ortaya konmuştur. İdrar IL-18 konsantrasyonunun böbrek transplantasyonunu takiben akut tübüler nekrozu olan hastalarda arttığı bildirilmiştir. Deneysel hayvanlarında ve insanlarda idrar IL-18 düzeyinin akut böbrek hasarının erken tanısında kullanılmasında dair birçok klinik çalışma yürütülmektedir (Franke vd., 2012; Hirooka ve Nozaki, 2021). Parys vd. (2018), FIC olgularında serum sitokin profilini değerlendirdiği çalışmada IL-18 konsantrasyonunda anlamlı artış gözlediklerini bildirmiştir. Kedilerin idiyopatik sistiti ile patofizyolojik benzerlik gösteren insanlardaki ağrılı mesane sendromunda da IL-18'in idrar kesesi dokusunda önemli ölçüde arttığı ortaya konmuştur (Corcoran vd., 2013). Bizim çalışmamızda Parys vd. (2018) ile benzer şekilde hem obstrüktif hem de non-obstrüktif grupta serum IL-18 konsantrasyonlarında anlamlı artış gözlemlendi. Bizim çalışmamızda obstrüktif grupta diğer gruplara kıyasla uIL-18 konsantrasyonunda anlamlı artış gözlemlendi. Kedilerde IL-18'in idrar konsantrasyonunun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada elde

edilen anlamlı uIL-18 artışı, insanlarda uIL-18'in akut böbrek hasarının değerlendirilmesinde kullanılması ve Franke vd. (2012)'nin farelerde üreteral obstrüktif hasar sırasındaki IL-18 kaynağını renal tübüler hücreler olarak bildirmiş olması göz önüne alındığında kedilerin obstrüktif alt üriner sistem hastalığında tübüler böbrek hasarı meydana geldiğini düşündürmektedir.

Akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonları sistemik inflamasyona bağlı olarak pozitif artışlar veya negatif azalışlar göstermektedir. Akut faz proteinlerinin seri ölçümleri tanısal ve prognostik önem taşımaktadır. Kedilerdeki başlıca pozitif akut faz proteinleri SAA ve A-AGP'dir (Ceron vd., 2005; Rossi, 2023). Dinallo vd. (2022), obstrüktif alt üriner sistem hastalığında pozitif akut faz proteinlerinden SAA ve A-AGP'nin serum konsantrasyonlarında artış olduğunu ve negatif akut faz proteinlerinden albumin konsantrasyonlarında ise azalma meydana geldiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda Dinallo vd. (2022) ile benzer şekilde pozitif akut faz proteinlerinden SAA, A-AGP ve CRP'nin serum konsantrasyonlarında hem obstrüktif hem de non-obstrüktif grupta sağlıklı gruba göre anlamlı artış belirlenirken, obstrüktif ve non-obstrüktif çalışma grupları arasında istatistiksel bir fark belirlenmedi. Dinallo vd. (2022), SAA'nın 13 kat ve A-AGP'nin 1,9 kat arttığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda pozitif akut faz proteinlerinde daha düşük artışlar meydana geldi. Serum SAA artışı sağlıklı gruba kıyasla obstrüktif grupta 2,19 kat artış gösterirken, non-obstrüktif grupta 2,11 kat artış göstermiştir. Serum A-AGP obstrüktif grupta 1,75 kat artış gösterirken, non-obstrüktif grupta 1,98 kat artış göstermiştir. Serum CRP obstrüktif grupta 1,86 kat artış gösterirken, non-obstrüktif grupta 1,75 kat artış göstermiştir. Negatif akut faz proteinlerinden olan serum albumin konsantrasyonu ise her iki çalışma grubunda da anlamlı derecede azalmıştır. Akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarında çalışma grupları arasında herhangi anlamlı bir fark gözlenmemesi, obstrüktif ve non-obstrüktif alt üriner sistem hastalığında böbrek hasarından bağımsız bir şekilde aynı seviyede sistemik inflamasyon şekillendiğini düşündürmektedir. Kedilerde akut faz proteinlerinin idrar konsantrasyonlarını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bizim çalışmamızda SAA ve A-AGP'nin idrar konsantrasyonları için tüm gruplar arasında anlamlı farklar belirlendi. CRP'nin idrar konsantrasyonunda ise

yalnızca obstrüktif grupta anlamlı artış belirlendi. Maddens vd. (2010), idrarda CRP artışının glomerüler disfonksiyonun bir sonucu olduğunu öne sürmektedir. Bu nedenle obstrüktif gruptaki anlamlı artış glomerüler hasar ile ilişkilendirilebilir. Hematüri glomerüler, tübüler, interstisyel veya üriner sistemin kendisinden köken alabilir. Hematüri, albuminüri ve azalmış böbrek fonksiyonuyla birlikte görüldüğünde hematürinin glomerüler kökenli olduğu düşünülür (Gagliano Taliun vd., 2023). Bizim çalışmamızda hem obstrüktif hem de non-obstrüktif grupta hematüri ve albuminüri varken yalnızca obstrüktif grupta uALB/Cre oranında anlamlı artışlar belirlendi. Bu durum obstrüktif alt üriner sistem hastalığında glomerüler hasar meydana geldiği fikrini desteklemektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kedilerin alt üriner sistem hastalığı hem obstrüktif hem de non-obstrüktif olmak üzere iki formda görülebilir. Hastalığın patofizyoloji tam olarak ortaya konamamış olsa da yalnızca alt üriner sistem ile sınırlı kalmadığı ve birden fazla sistemde ortaya çıkan değişikliklerin hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Kedilerde üretral obstrüksiyon acil müdahale gerektiren ve hayati tehdit oluşturan yaygın bir ürolojik durumdur. Obstrüksiyonun şiddeti ve süresine bağlı olarak böbrek hasarı meydana gelebilir. Bu tez çalışmasında glomerüller ve tübüler böbrek hasarının değerlendirilmesinde bazı biyobelirteçlerin serum ve idrar konsantrasyonları ile birlikte, bu belirteçlerin kreatinine olan oranları kullanılırken, sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi için ise bazı pozitif ve negatif akut faz proteinlerinin serum ve idrar konsantrasyonları kullanılmıştır. Sonuç olarak;

- Bu tez çalışması ile kedilerde obstrüktif alt üriner sistem hastalığında hem glomerüller hem de tübüler seviyede böbrek hasarı varlığını gösteren sonuçlar ortaya konarken, hastalığın non-obstrüktif formunda ise tübüler böbrek hasarı meydana geldiğini öngören kanıtlar ortaya konmuştur.
- Sistemik inflamasyonun şiddeti açısından ise hastalığın obstrüktif ve non-obstrüktif formları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
- Bu sonuçlar, alt üriner sistem hastalığının nüksetme sıklığı ile birlikte değerlendirildiğinde, kedilerde alt üriner sistem hastalığının ilerleyen dönemlerde böbrek hasarı ile sınırlı kalmayıp böbrek yetmezliğine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir.
- Bununla birlikte bu tez çalışmasının finansal kaynaklar nedeniyle örneklem grubunu oluşturan hayvan sayısının sınırlı olması ve başvuru anından sonraki

günlerde böbrek hasarının değerlendirilememiş olması gibi bazı limitleri bulunmaktadır. Bu nedenle meydana gelen böbrek hasarının kalıcı olup olmadığının değerlendirilmesi ve böbrek hasarının kaynağının ortaya konabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Adiyanti, S.S., Loho, T. (2012). Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones*, 44(3): 246-255.
- Altunören, O., Aydın, G., Güngör, Ö. (2017). Böbrek Anatomisi. İçinde: Böbrek Fizyopatolojisi. Eds: Arınsoy, T., Güngör, Ö., Koçyiğit, İ., Reaktif Yayınevi, Ankara, s: 1-6.
- Anafarta, K. (2011). Üreter. İçinde: Temel Üroloji. Eds: Anafarta, K., Arıkan, N., Bedük, Y., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s: 6.
- Aronson, P.S. (1996). Role of ion Exchange in mediating NaCl transport in the proximal tubule. *Kidney Int*, 49(6): 1665-1670.
- Baykara, M. (2011). Mesane. İçinde: Temel Üroloji. Eds: Anafarta, K., Arıkan, N., Bedük, Y., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s: 7-10.
- Birdane, F.M. (2013). Köpek ve Kedilerde Akut Renal Yetmezlik/Akut Böbrek Hasarı. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, 4(2): 1-9.
- Birder, L.A., Barrick, S.R., Roppolo, J.R., Kanai, A.J., de Groat, W.C., Buffington, C.A. (2003). Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol*, 285(3): F423-F429.
- Bland, S.K., Clark, M.E., Cote, O., Bienzle, D. (2019): A specific immunoassay for detection of feline kidney injury molecule 1. *J Feline Med Surg*, 21(12): 1069-1079.
- Bland, S.K., Cote, O., Clark, M.E., DeLay, J., Bienzle, D. (2014). Characterization of Kidney Injury Molecule-1 in Cats. *J Vet Intern Med*, 28: 1454-1464.
- Bland, S.K., Schmiedt, C.W., Clark, M.E., DeLay, J., Bienzle, D. (2017). Expression of Kidney Injury Molecule-1 in Healthy and Diseased Feline Kidney Tissue. *Vet Pathol*, 54(3): 490-510.
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P., Watson, A.D.J. (2003). Creatininie in the dog: A review. *Vet Clin Pathol*, 32: 162-179.
- Broussard, J.D., Peterson, M.E., Fox, P.R. (1995). Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc*, 206(3): 302-305.
- Brown, S. (2011). Physiology of the kidneys. In: Nephrology and Urology of Small Animals. Eds: Bartges, J., Polzin, D.J., Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, p: 10-17.
- Brown, S.A., Brown, C.A. (1995). Single nephron adaptations to partial renal ablation in cats. *Am J Physiol*, 269: R1002-R1008.
- Brown, T., Defarges, A., Montheith, G., Appleby, R., Bienzle, D. (2024). Determination of the reference interval for urine kidney injury molecule-1 in 50 healthy cats. *J Feline Med Surg*, 26(4): 1098612X241238923.

- Buffington, C.A., Chew, D.J., Kendall, M.S., Scrivani, P.V., Thompson, S.B., Blaisdell, J.L., Woodworth, B.E. (1997). Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc*, 210(1): 46-50.
- Buffington, C.A., Westropp, J.L., Chew, D.J., Bolus, R.R. (2006). Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*, 8(4): 261-268.
- Buffington, C.A.T. (2002). External and internal influences on disease risk in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 220: 994-1002.
- Carlström, M., Wilcox, C.S., Arendshorst, W.J. (2015). Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*, 95: 405-511.
- Ceron, J.J., Eckersall, P.D., Martynez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol*, 34(2): 85-99.
- Chew, D.J., Buffington, C.A., Kendall, M.S., DiBartola, S.P., Woodworth, B.E. (1998). Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 213(9): 1282-1286.
- Clarkson, C.E., Fletcher, T.F. (2011). Anatomy of the kidney and proximal ureter. In: *Nephrology and Urology of Small Animals*. Eds: Bartges, J., Polzin, D.J., Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, p: 3-9.
- Cobrin, A.R., Blois, S.L., Kruth, S.A., Abrams-Ogg, A.C.G., Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract*, 54(12): 647-655.
- Conti, M., Moutereau, S., Zater, M., Lallali, K., Durrbach, A., Manivet, P., Eschwege, P., Loric, S. (2006). Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 44(3): 288-291.
- Conway, D.S., Rozanski, E.A., Wayne, A.S. (2022). Prazosin administration increases the rate of recurrent urethral obstruction in cats: 388 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 260(S2): S7-S11.
- Corcoran, A.T., Yoshimura, N., Tyagi, V., Jacobs, B., Leng, W., Tyagi, P. (2013). Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/interstitial cystitis in human bladder and urine specimens. *World J Urol*, 31(1): 241-246.
- Cowgill, L.D., Langston, C. (2011). Acute kidney insufficiency. In: *Nephrology and Urology of Small Animals*. Eds: Bartges, J., Polzin, D.J., Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, p: 472-523.
- Dalğın, D., Meral, Y., Sayılkan, B.U., Ağan, U.B., Raouf, S. (2023). *Veteriner Psikiyatri Kedi/Köpek*. Medipres Matbaacılık Yayıncılık, Malatya.
- Devuyst, O., Guggino, W.B. (2002). Chloride channels in the kidney: lessons learned from knockout animals. *Am J Physiol Renal Physiol*, 283: F1176-F1191.

- DiBartola, S.P. (2012). (ed). Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice, Elsevier Saunders, St. Louis, p: 26-43.
- Dinallo, H.R., Giuffrida, R., de Azevedo, M.G.P., Santarem, C.L., Andrade, S.M.C.F., Brinholi, R.B., da Motta, Y.P., Schmidt, E.M.S., Ferreira, J.C.P., Garcia, H.D.M., de Brito, A.F., Melchert, A., Guimares-Okamoto, P.T.C. (2022). Acute-phase proteins in cats with obstructive feline lower urinary tract disease. *Vet Clin Pathol*, 51(1): 77-83.
- Dinler Ay, C., Tuna, G.E., Ulutaş, B., Voyvoda, H. (2021). Clinicopathological Characteristics of Cats with Obstructive Lower Urinary Tract Disease in the Aydın Province (Turkey). *Kocatepe Vet J*, 14(4): 474-481.
- Dorsch, R., Zellner, F., Schulz, B., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2016). Evaluation of meloxicam for the treatment of obstructive feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*, 18(11): 925-933.
- Du Clos, T.W., Mold, C. (2001). The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis*, 14(3): 289-293.
- Eggertsdottir, A.V., Lund, H.S., Krøntveit, R., Sorum, H. (2007). Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway. *J Feline Med Surg*, 9(6): 458-465.
- Ferlizza, E., Campos, A., Neagu, A., Cuoghi, A., Bellei, E., Monari, E., Dondi, F., Almeida, A.M., Isani, G. (2015). The effect of chronic kidney disease on the urine proteome in the domestic cat (*Felis catus*). *Vet J*, 204(1): 73-81.
- Finch, N. (2014). Measurement of glomerular filtration rate in cats: methods and advantages over routine markers of renal function. *J Feline Med Surg*, 16(9): 736-748.
- Finn, W.F. (2001). Recovery from acute renal failure. In: Acute renal failure: a companion to Brenner&Rector's the kidney. Eds: Molitoris, B.A., Finn, W.F., Saunders, Philadelphia, p: 425-450.
- Fischer, J., Lane, I., Stokes, J. (2009). Acute postrenal azotemia: etiology, clinicopathology, and pathophysiology. *Compend Contin Educ Vet*, 31(11): 520-530.
- Fletcher, T.F., Clarkson, C.E. (2011). Anatomy of the lower urogenital tract. In: Nephrology and Urology of Small Animals. Eds: Bartges, J., Polzin, D.J., Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, p: 18-22.
- Forrester, S.D., Towell, T.L. (2015). Feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 45(4): 783-806.
- Fournier, T., Medjoubi-N, N., Porquet, D. (2000). Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*, 1482(1-2): 157-171.
- Franke, E.I., Vanderbrink, B.A., Hile, K.L., Zhang, H., Cain, A., Matsui, F., Meldrum, K.K. (2012). Renal IL-18 Production Is Macrophage Independent During Obstructive Injury. *PLoS One*, 7(10): e47417.

- Fromm, M., Gabel, G. (2015). Niere. In: Physiologie der Haustiere. Eds: von Engelhardt, W., Breves, G., Diener, M., Gabel, G. 5. Auflage, Enke, Stuttgart, p: 292-320.
- Gagliona Taliun, S.A., Dinsmore, I.R., Mirshahi, T., Chang, A.R., Paterson, A.D., Barua, M. (2023). GWAS for the composite traits of hematuria and albuminuria. *Sci Rep*, 13(1): 18084.
- Ghys, L.F.E., Paepe, D., Lefebvre, H.P., Reynolds, B.S., Croubels, S., Meyer, E., Delanghe, J.R., Daminet, S. (2016). Evaluation of Cystatin C for the Detection of Chronic Kidney Disease in Cats. *J Vet Intern Med*, 30(4): 1074-1082.
- Giebisch, G. (2001). Renal potassium channels: function, regulation, and structure. *Kidney Int*, 60(2): 436-445.
- Gomez, H., Kellum, J.A. (2015). Understanding Acid Base Disorders. *Crit Care Clin*, 31(4): 849-860.
- Grauer, G.F. (2007). Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37(2): 283-295.
- Gunn-Moore, D.A., Cameron, M.E. (2004). A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*, 6(3): 133-138.
- Gülersoy, E., Maden, M. (2022). Kedilerin İnterstisyel Sistitisi – Pandora Sendromu: Geleneksel Derleme. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci*, 13(1): 20-29.
- Hall, J.A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D.E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 28(6): 1676-1683.
- Himmelfarb, J., Joannidis, M., Molitoris, B., Schietz, M., Okusa, M.D., Warnock, D., Laghi, F., Goldstein, S.L., Prielipp, R., Parikh, C.R., Pannu, N., Lobo, S.M., Shah, S., D'Intini, V., Kellum, J.A. (2008). Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(4): 962-967.
- Hirooka, Y., Nozaki, Y. (2021). Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*, 8: 639103.
- Hirsch, S. (2007). Prerenal success in chronic kidney disease. *Am J Med*, 120(9): 754-759.
- Hong, C.Y., Chia, K.S., Ling, S.L. (2000). Urinary protein excretion in Type 2 diabetes with complications. *J Diabetes Complication*, 14(5): 259-265.
- Hsu, W-L., Lin, Y-S., Hu, Y., Wong, M-L., Lin, F-Y., Lee, Y-J. (2014) Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin in Dogs with Naturally Occurring Renal Diseases. *J Vet Intern Med*, 28: 437-442.
- Ichimura, T., Bonventre, J.V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C.A., Cate, R.L., Sanicola, M. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule

- containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*, 273(7): 4135-4142.
- Ichimura, T., Hung, C.C., Yang, S.A., Stevens, J.L., Bonventre, J.V. (2004). Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 286(3): F552-F563.
- Jepson, R.E., Vallance, C., Syme, H.M., Elliott, J. (2010). Assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am J Vet Res*, 71(2): 241-247.
- Jones, E., Palmieri, C., Thompson, M., Jackson, K., Allavena, R. (2021). Feline Idiopathic Cystitis: Pathogenesis, Histopathology and Comparative Potential. *J Comp Pathol*, 185: 18-29.
- Kellum, J.A. (2008). Acute kidney injury. *Crit Care Med*, 36(4): S141-S145.
- Knepper, M.A., Brooks, H.L. (2001). Regulation of the sodium transporters NHE3, NKCC2, and NCC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 10(5): 655-659.
- Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., Defauw, P., Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 36(2): 379-396.
- Kovarikova, S. (2015). Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. *Vet Med-Czech*, 11: 589-602.
- König, H.E., Maierl, J., Liebich, H.G. (2020). Urinary system (organa urinaria). In: *Veterinary Anatomy of Domestic Animals Textbook and Colour Atlas*. Eds: König, H.E., Liebich, H.G., Thieme, Stuttgart, Germany, p: 419-432.
- Kraijer, M., Fink-Gremmels, J., Nickel, R.F. (2003). The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *J Feline Med Surg*, 5(3): 191-196.
- Krambeck, A.E., Lieske, J.C. (2011). Infection-Related Kidney Stones. *Clinic Rev Bone Miner Metab*, 9: 218-228.
- Kruger, J.M., Conway, T.S., Kaneene, J.B., Perry, R.L., Hagenlocker, E., Golombek, A., Stuhler, J. (2003). Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract disease in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 222(6): 749-758.
- Kyles, A.E., Westropp, J.L. (2009). Management of feline ureteroliths. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Eds: Bonagura, J.D., Twedt, D.C., 14th ed., Saunders Elsevier, St. Louis, p: 931-936.
- Lameire, N., van Biesen, W., Vanholder, R. (2005). Acute renal failure. *Lancet*, 365: 417-430.

- Langston, C.E. (2017). Acute Kidney Injury. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Eds: Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E., 8th ed., Elsevier, St. Louis, p: 1919-1938.
- Lee, J.A., Drobatz, K.J. (2003). Characterization of the clinical characteristics, electrolytes, acid–base, and renal parameters in male cats with urethral obstruction. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 13(4): 227-233.
- Lee, S., Huen, S., Nishio, H., Nishio, S., Lee, H.K., Choi, B-S., Ruhrberg, C., Cantley, L.G. (2011). Distinct Macrophage Phenotypes Contribute to Kidney Injury and Repair. *J Am Soc Nephrol*, 22(2): 317-326.
- Lund, H.S., Saevik, B.K., Finstad, O.W., Grontvedt, E.T., Vatne, T., Eggertsdottir, A.V. (2016). Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. *J Feline Med Surg*, 18(6): 483-491.
- Maddens, B., Daminet, S., Smets, P., Meyer, E. (2010). Escherichia coli pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. *J Vet Intern Med*, 24(6): 1263-1270.
- Maddens, B.E.J., Daminet, S., Demeyere, K., Demon, D., Smets, P., Meyer, E. (2010). Validation of immunoassays for the candidate renal markers C-reactive protein, immunoglobulin G, thromboxane B2 and retinol binding protein in canine urine. *Vet Immunol Immunopathol*, 134(3-4): 259-264.
- Markwell, P.J., Buffington, C.A., Chew, D.J., Kendall, M.S., Harte, J.G., DiBartola, S.P. (1999). Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 214(3): 361-365.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R.E., Erb, H.N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg*, 9(2): 124-132.
- Mills, D.S., Redgate, S.E., Landsberg, G.M. (2011). A Meta-Analysis of Studies of Treatments for Feline Urine Spraying. *PLoS One*, 6(4): e18448.
- Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., Kelly, C., Barasch, J., Devarajan, P. (2004). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*, 24(3): 307-315.
- Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., Du Clos, T.W. (2002). C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol*, 169(12): 7019-7025.
- Monti, P., Benchekroun, G., Berlato, D., Archer, J. (2012). Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *J Small Anim Pract*, 53(5): 254-259.
- Mueller, P.W., Hall, W.D., Caudill, S.P., MacNeil, M.L., Arepally, A. (1995). An in-depth examination of the excretion of albumin and other sensitive markers of renal damage in mild hypertension. *Am J Hypertens*, 8(11): 1072-1082.

- Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*, 168: 28-40.
- Nabity, M.B., Lees, G.E., Dangott, L.J., Cianciolo, R., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M. (2011). Proteomic analysis of urine from male dogs during early stages of tubulointerstitial injury in a canine model of progressive glomerular disease. *Vet Clin Pathol*, 40(2): 222-236.
- Netter, F.H. (2008). The Netter Collection of Medical Illustrations. Böbrekler, Üreterler ve Mesane. Çeviri Editörü: Anafarta, K., Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Norregard, R., Mutsaers, H.A.M., Frokiaer, J., Kwon, T-H. (2023). Obstructive nephropathy and molecular pathophysiology of renal interstitial fibrosis. *Physiol Rev*, 103(4): 2827-2872.
- Osborne, C.A., Johnston, G.R., Polzin, D.J., Kruger, J.M., Poffenbarger, E.M., Bell, F.W., Feeney, D.A., Goyal, S., Fletcher, T.F., Newman, J.A., Stevens, J.B., McMenemy, M.F. (1984). Redefinition of the Feline Urologic Syndrome: Feline Lower Urinary Tract Disease with Heterogeneous Causes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 14: 409-438.
- Osborne, C.A., Lulich, J.P., Kruger, J.M., Ulrich, L.K., Bird, K.A., Koehler, L.A. (1996). Feline urethral plugs. Etiology and pathophysiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 26(2): 233-253.
- Paepe, D., Lefebvre, H.P., Concordet, D., van Hoek, I., Croubels, S., Daminet, S. (2015). Simplified methods for estimating glomerular filtration rate in cats and for detection of cats with low or borderline glomerular filtration rate. *J Feline Med Surg*, 17(10): 889-900.
- Pageat, P., Gaultier, E. (2003). Current research in canine and feline pheromones. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33(2): 187-211.
- Palacio, J., Liste, F., Gascon, M. (1997). Enzymuria as an index of renal damage in canine leishmaniasis. *Vet Rec*, 140(18): 477-480.
- Pallet, N., Chauvet, S., Chasse, J-F., Vincent, M., Avillach, P., Levi, C., Meas-Yedid, V., Olivio-Marin, J-H., Nga-Matsogo, D., Beaune, P., Thervet, E., Karras, A. (2014). Urinary Retinol Binding Protein Is a Marker of the Extent of Interstitial Kidney Fibrosis. *PLoS One*, 9(1): e84708.
- Pannu, N., Kadim, M.K. (2008). An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med*, 36(4): S216-S223.
- Parys, M., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Kruger, J.M. (2018). Serum Cytokine Profiling in Cats with Acute Idiopathic Cystitis. *J Vet Intern Med*, 32: 274-279.
- Poswiatowska-Kaszczyszyn, I. (2012). Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. *Bull Vet Inst PulawyInst Pulawy*, 56: 235-239.

- Prause, L.C., Grauer, G.F. (1998). Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study. *Vet Clin Pathol*, 27(4): 107-111.
- Pryor, P.A., Hart, B.L., Cliff, K.D., Bain, M.J. (2001). Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor on urine spraying behavior in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 219(1): 1557-1561.
- Racusen, L.C. (2001). The morphologic basis of acute renal failure. In: Acute renal failure: a companion to Brenner&Rector's the kidney. Eds: Molitoris, B.A., Finn, W.F., Saunders, Philadelphia, p: 1-12.
- Rossi, G. (2023). Acute phase proteins in cats: Diagnostic and prognostic role, future directions, and analytical challenges. *Vet Clin Pathol*, 52(Suppl. 1): 37-49.
- Roy, A., Al-bataineh, M.M., Pastor-Soler, N.M. (2015). Collecting duct intercalated cell function and regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(2): 305-324.
- Sasaki, A., Sasaki, Y., Iwama, R., Shimamura, S., Yabe, K., Takasuna, K., Ichijo, T., Furuhashi, K., Satoh, H. (2014). Comparison of renal biomarkers with glomerular filtration rate in susceptibility to the detection of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *J Comp Pathol*, 151(2-3): 264-270.
- Sato, R., Soeta, S., Syuto, B., Yamagishi, N., Sato, J., Naito, Y. (2002). Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. *J Vet Med Sci*, 64(4): 367-371.
- Segev, G., Livne, H., Ranen, E., Lavy, E. (2011). Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *J Feline Med Surg*, 13(2): 101-108.
- Segev., G., Palm, C., LeRoy, B., Cowgill, L.D., Westropp, J.L. (2013). Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Kidney Injury in Dogs. *J Vet Intern Med*, 27: 1362-1367.
- Seksel, K., Lindeman, M.J. (1998). Use of clomipramine in the treatment of anxiety-related and obsessive-compulsive disorders in cats. *Aust Vet J*, 76(5): 317-321.
- Sena Ulu, M., Altunören, O., Türkmen, A. (2017). Asit Baz Bozukluklarına Genel Yaklaşım. İçinde: Böbrek Fizyopatolojisi. Eds: Arınsoy, T., Güngör, Ö., Koçyiğit, İ., Reaktif Yayınevi, Ankara, s: 75-86.
- Silver, R.B., Soleimani, M. (1999). H⁺-K⁺-ATPases: regulation and role in pathophysiological states. *Am J Physiol*, 276: F799-F811.
- Smets, P.M.Y., Meyer, E., Maddens, B.E.J., Duchateau, L., Daminet, S. (2010). Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 24(1): 65-72.
- Stanton, B.A., Koepfen, B.M. (2018). The Renal System. In: Berne & Levy Physiology. Eds: Koepfen, B.M., Stanton, B.A., 7th ed., Elsevier, Philadelphia, p: 581-684.

- Stella, J.L., Lord, L.K., Buffington, C.A. (2011). Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med Assoc*, 238(1): 67-73.
- Syme, H.M., Jepson, R. (2017). Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Eds: Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Cote, E., 8th ed., Elsevier, St. Louis, p: 1905-1918.
- Syme, H.M., Markwell, P.J., Pfeiffer, D., Elliott, J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *J Vet Intern Med*, 20(3): 528-535.
- Taber, S.S., Mueller, B.A. (2006). Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin*, 22(2): 357-374.
- Van Hoek, I., Daminet, S., Notebaert, S., Janssens, I., Meyer, E. (2008). Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immunol Methods*, 329(1-2): 208-213.
- Verlander, J.W. (2013). Glomerular Filtration. In: Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology. Eds: Klein, B.G., 5th ed., Elsevier, St. Louis, p: 460-468.
- Wang, L-C., Hsu, W-L., Wu, P-H., Yin, H-Y., Tsai, H-J., Lee, Y-J. (2017). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 31(1): 102-108.
- Westropp, J.L. (2011). Feline idiopathic cystitis. In: Nephrology and Urology of Small Animals. Eds: Bartges, J., Polzin, D.J., Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, p: 745-754.
- Westropp, J.L., Delgado, M., Buffington, C.A.T. (2019). Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats Current Understanding of Pathophysiology and Management. *Vet Clin Small Anim*, 49: 187-209.
- Westropp, J.L., Kass, P.H., Buffington, C.A.T. (2006). Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res*, 67(4): 731-736.
- Williams, T.L., Dillon, H., Elliott, J., Syme, H.M., Arcjer, J. (2016). Serum Cystatin C Concentrations in Cats with Hyperthyroidism and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 30(4): 1083-1089.
- Worwag, S., Langston, C.E. (2008). Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 232(5): 728-732.
- Xavier Junior, F.A.F., Dutra, M.D.S., Freitas, M.M., Araujo, S.L., de Carvalho, I.O., de Moraes, G.B., Viana, D.D.A., Evangelista, J.S.A.M. (2020). Aspectos Clínicos E Hematológicos Da Doença Do Trato Urinário Inferior Em Felinos. *Cienc Anim Bras*, 30(3): 36-47.
- Zık, B. (2016). Üriner Sistem. İçinde: Veteriner Özel Histoloji. Eds: Girgin, A., Alabay, B., Liman, N., Özfiliz, N., Gülmez, N., Özcan, Z., Yörük, M., Erdost, H., Aslan, Ş., Ergün, L., Zık, B., Dora Yayınları, Bursa, s: 197-218